lehrbuch-medizin.de



Schmidt · Lang · Heckmann

Physiologie des Menschen

mit Pathophysiologie

31. Auflage

Mit Repetitorium

Springer

Robert F. Schmidt (Hrsg.)
Florian Lang (Hrsg.)
Manfred Heckmann (Hrsg.)

Physiologie des Menschen

mit Pathophysiologie

31., überarbeitete und aktualisierte Auflage

Mit 589 vierfarbigen Abbildungen in 1172 Einzeldarstellungen und 85 Tabellen

Mit herausnehmbaren Repetitorium

Springer

Univ.-Professor
Dr. Dr. h.c. Robert F. Schmidt, Ph.D.
Physiologisches Institut
der Universität Würzburg
Röntgenring 9
97070 Würzburg

Univ.-Professor
Dr. Florian Lang
Physiologisches Institut
der Universität Tübingen
Gmelinstraße 5
72076 Tübingen

Univ.-Professor
Dr. Manfred Heckmann
Physiologisches Institut
der Universität Würzburg
Röntgenring 9
97070 Würzburg

Titel der englischen Ausgabe
Human Physiology
Second, Completely Revised Edition
© 1989 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

5. Italienische Ausgabe
Fisiologia Umana
© 2005 Idelson Gnocchi Publishing House, Napoli

Spanische Ausgabe
Fisiologia Humana
© 1993 McGraw-Hill Interamericana de España, Madrid

Japanische Ausgabe
© 1994 Springer-Verlag, Tokyo

2. Russische Ausgabe in 4 Bänden
© 1996 Mir Publishers, Moskau

Estnische Ausgabe
Inimese füsioloogia
© 1997 Valgus Publishers, Tallinn, Estonia

1.-10. Auflage bearbeitet von H. Rein
11.-16. Auflage bearbeitet von M. Schneider

Erscheinungstermine
1. Aufl. 1936 — 2. Aufl. 1938
3. Aufl. 1940 — 4., 5., 6. Aufl. 1941
7. Aufl. 1943 — 8. Aufl. 1947
9., 10. Aufl. 1948 — 11. Aufl. 1955
12. Aufl. 1956 — 13., 14. Aufl. 1960
15. Aufl. 1964 — 16. Aufl. 1971
17. Aufl. 1976 — 18. Aufl. 1976
19. Aufl. 1977 — 20. Aufl. 1980
21. Aufl. 1983 — 22. Aufl. 1985
23. Aufl. 1987 — 24. Aufl. 1990
25. Aufl. 1993 — 26. Aufl. 1995
27. Aufl. 1997 — 28. Aufl. 2000
29. Aufl. 2005 — 30. Aufl. 2007
31. Aufl. 2010

ISBN-13 978-3-642-01650-9 31. Auflage Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag
springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 1936, 1938, 1948, 1955, 1956, 1960, 1964, 1966, 1971, 1973, 1976, 1977, 1980, 1983, 1985, 1987, 1990, 1993, 1995, 1997, 2000, 2005, 2007, 2010

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Christine Ströhla, Heidelberg
Projektmanagement: Axel Treiber, Heidelberg
Lektorat: Ursula Illig, Gauting
Zeichnungen: Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg; Ingrid Schobel, München
BITmap, Mannheim; Otto Nehren, Ladenburg
Titelbild: Ingrid Schobel, München
Layout und Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Satz und digitale Bearbeitung der Abbildungen: Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

SPIN 12441945

Gedruckt auf säurefreiem Papier 15/2117 – 5 4 3 2 1 0

Vorwort zur 31. Auflage

Umfassende Kenntnisse der Physiologie und Pathophysiologie des Menschen sind Voraussetzung für erfolgreiches ärztliches Handeln. Nur wer versteht, wie der gesunde menschliche Körper funktioniert, kann die Veränderungen im erkrankten Körper erkennen, richtig interpretieren und die für eine Gesundung erforderlichen Maßnahmen ergreifen.

Das vorliegende Lehrbuch dient seit vielen Jahrzehnten dem ehrgeizigen Ziel, Studenten der Medizin und Zahnmedizin bestens auf ihre verantwortungsvolle Tätigkeit vorzubereiten. Von Hermann Rein verfasst und von Max Schneider weitergeführt, wurde dieses Buch 1976 von Robert F. Schmidt und Gerhard Thews (†) völlig neu gestaltet. Es folgten über viele Auflagen konsequente inhaltliche und didaktische Weiterentwicklungen, wodurch die Position als Standardlehrbuch verfestigt wurde. Ab der 29. Auflage mit Florian Lang als Mitherausgeber wurden vermehrt auch klinische Beispiele und pathophysiologische Zusammenhänge integriert. Zudem wurden molekulare und genetische Erkenntnisse aufgenommen, die zunehmend das ärztliche Handeln prägen. Ab dieser, der 31. Auflage, wirkt der Neurophysiologe Manfred Heckmann als Mitherausgeber mit. Er tritt an die Seite von Robert F. Schmidt, um dieses Werk in die Zukunft zu führen.

Wir haben uns entschlossen, das bewährte Konzept dieses traditionsreichen Lehrbuchs fortzuführen, es jedoch um eine wesentliche Neuerung, das Repetitorium, zu ergänzen. Die Anregung, ein Repetitorium zu erstellen, kam von Seite der Studenten. Wir haben diesen Vorschlag im Verlag diskutiert, gerne aufgegriffen und hoffen, dieses Werk damit noch einmal weiter verbessert zu haben. Wie der Name bereits andeutet, dient das Repetitorium in erster Linie der Wiederholung. Aber es ist sicher auch hilfreich, wenn es darum geht, sich die wesentlichen Inhalte eines Kapitels erstmals vor Augen zu führen. Durch eine Bindung als separate Einlage können Repetitorium und Buchtext parallel bei der Erarbeitung des Lehrstoffs benutzt werden.

Einige Autoren sind ausgeschieden und wir danken ihnen sehr für ihre bisherige Mitarbeit. Andererseits konnte eine Reihe von herausragenden Kollegen als Autoren neu gewonnen werden, nämlich Ralf Brandes, Jürgen Daut, Peter Jonas, Karl Kunzelmann, Stefan Schlatt und Friederike M. Wemy. Wir danken ihnen für die Bereitschaft, ihre Kompetenz einzubringen und damit zur hohen Qualität des Buches beizutragen.

Im Namen aller Autoren danken wir all denen, die bei der Abfassung und Herstellung dieser Neuauflage mitgeholfen haben. Unser Dank gilt Frau Ursula Illig für die sorgfältige redaktionelle Bearbeitung der Manuskripte (das Copyediting) und insbesondere den Mitarbeitern des Springer-Verlages, Frau Renate Scheddin, Frau Christine Ströhla und Herrn Axel Treiber, die uns in allen Phasen der Planung und Herstellung hervorragend unterstützt haben.

Herrn Dr. Michael Fischer vom Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen, IMPP, danken wir für eine Vielzahl wertvoller Hinweise. Schließlich möchten wir auch allen Lesern danken, die durch ihre Vorschläge geholfen haben, dies Buch weiter zu verbessern. Wir bitten, uns auch weiterhin so konstruktiv zu unterstützen.

Würzburg/Tübingen im Herbst 2010
Robert F. Schmidt
Florian Lang
Manfred Heckmann

Die Herausgeber



Robert F. Schmidt

Würzburg/Tübingen

- Physiologie und Pathophysiologie akuter und chronischer Schmerzen.
- Ist ein Fan der Birbaumerschen Weine und Würste aus dem Trentino.

Kapitel 8, 9, 10, 12



Florian Lang

Tübingen

- Eigenschaften, Regulation und Bedeutung von Transportprozessen für Bluthochdruck, metabolisches Syndrom, Erreger-Wirts-Beziehung.
- Genießt das Privileg, von seinen Kindern und Schülern zu lernen.

Kapitel 2, 21, 29, 31, 35



Manfred Heckmann

Würzburg

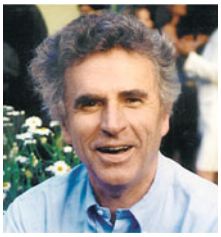
- Ionenkanäle und synaptische Übertragung

Kapitel 5



Hans Biesalski
Stuttgart

Antioxidantien in Grundlagenforschung und Klinik, Nährstoff-Gen-Umwelt Interaktionen, Ernährung in Entwicklungsländern.
♥ Bei aller Theorie: kocht gerne und isst immer noch mit Genuss.
Kapitel 37



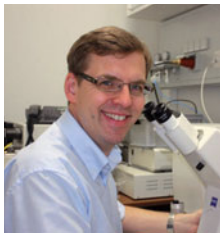
Niels Birbaumer
Tübingen

Plastizität des Gehirns und Lernen, Neuroprothetik und Hirn-Computer-Schnittstellen.
♥ Hersteller von Wein und Würsten, auch Übersetzer italienischer Lyrik.
Kapitel 8, 9, 10, 11, 12



Urs Boutellier
Zürich

Sportphysiologie: Training der Atmungsmuskulatur, Muskelphysiologie, Leistungsdiagnostik
Kapitel 40



Ralf P. Brandes
Frankfurt

vaskuläre Signaltransduktion sowie Physiologie und Pathophysiologie von Sauerstoffradikalen
♥ Als Wissenschaftler darf man sich glücklich schätzen, sein Hobby als Beruf zu haben und die Freiheit der Forschung erleben zu dürfen.
Kapitel 28



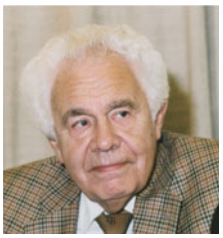
Jürgen Daut
Marburg

Struktur und Funktion von Kaliumkanälen, intrazellulärer Transport von Membranproteinen, Elektrophysiologie und Energetik des Herzmuskels
♥ Lateinamerikanische Musik, englische Diskussionskultur, indisches Essen
Kapitel 26



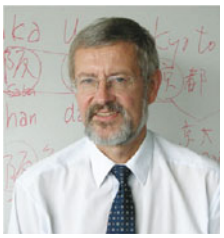
Andreas Deussen
Dresden

Durchblutungsregulation und Stoffwechsel des Herzens, Myokardischämie, mathematische Modellanalyse von Substrattransport und Stoffwechsel.
♥ Sein Wunsch: das befahrbare Koronarsystem des Wales!
Kapitel 27



Josef Dudel
München

Elektrophysiologie des Herzmuskels, synaptische Mechanismen, ligandengekoppelte Membrankanäle.
♥ Als Forscher hat er meist etwas anderes gefunden als erwartet. Auch der Arzt muss immer wieder Neues lernen.
Kapitel 5



Ulf Eysel
Bochum

Neuro- und Sinnesphysiologie, Struktur, Funktion und Plastizität des Sehsystems.
♥ Denkt international und liebt Forschung, Musik und Sport.
Kapitel 18



Bernd Fakler
Freiburg

Funktion und Struktur von Membranproteinen (v.a. Ionenkanälen) und damit assoziierten Multiproteinkomplexen.
Kapitel 4



Michael Fromm
Berlin

Tight Junctions und epithelialer Transport. Grundlagenorientierte und kliniknahe Themen. Molekularbiologische, elektrophysiologische und mikroskopische Techniken.
♥ Musik: Rock und Barock.
Kapitel 3



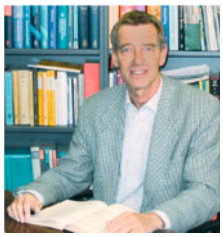
Erich Gulbins
Essen

Signaltransduktion von Sphingolipiden, Apoptose, Tumorbiologie, molekulare Mechanismen bakterieller Infektionen, Mukoviszidose.
Kapitel 2, 24



Hermann O.
Handwerker
Erlangen

Neuro-und Sinnesphysiologie, insb. Pathophysiologie der Schmerzverarbeitung.
♥ Es macht Spaß, immer noch etwas dazulernen zu dürfen, bei dem, was man zu tun hat.
Kapitel 13



Hanns Hatt
Bochum

Chemosensorik: vom Molekül zur Wahrnehmung, liganden-aktivierte Ionenkanäle, Plastizität.
♥ Nach dem Studium der Biologie/Chemie und Medizin in München ist er jetzt mit Leib und Seele Grundlagenforscher in Bochum.
Kapitel 19



Wilfrid Jänig
Kiel

Neurobiologie des vegetativen Nervensystems. Physiologie und Pathophysiologie von Schmerzen.
♥ Versteht sich als Kosmopolit und ist nicht nur in Kiel zuhause.
Kapitel 11, 20



Wolfgang Jelkmann
Lübeck

Hämatopoiese, Anämie, Blutdoping, Höhenphysiologie
♥ Möchte manchmal lieber auf dem Sportplatz sein.
Kapitel 23, 34



Peter Jonas
Klosterneuburg/Wien

Funktion präsynaptischer Elemente, Mechanismen synaptischer Übertragung, Funktion neuronaler Netzwerke, Mechanismen oszillatorischer Aktivität im Gehirn
Kapitel 4



Karl Kunzelmann
Regensburg

molekulare Physiologie und Pathophysiologie des epithelialen Transports mit besonderem Interesse an Mukoviszidose, CFTR, Ca^{2+}-aktivierten Chloridionenkanälen (TMEM16A) und epithelialen Natriumkanälen (ENaC)
♥ Liebt die Zeit mit Freunden und hat immer zu wenig davon.
Kapitel 32



Karl Lang
Düsseldorf

Antivirale Immunantwort bei persistierender Infektion.
♥ Für ihn gilt im Labor wie beim Fußball: Das Team gewinnt.
Kapitel 24



Frank Lehmann-Horn
Ulm

Zelluläre Erregbarkeit, elektromechanische Kopplung, Struktur und Funktion spannungsgesteuerter Ionenkanäle, Ätiologie und Pathogenese von Channelopathies.
♥ Entwerfen und Fertigen von Metallkonstruktionen.
Kapitel 7



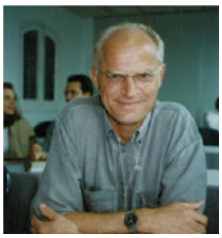
Wolfgang Linke
Bochum

Kontraktilität und Elastizität des Herz- und Skelettmuskels, Muskelerkrankungen, Kraftspektroskopie an Molekülen.
♥ Leben ist wie: das Lieblingsmusikstück gemeinsam spielen oder den Molekülen bei der Arbeit zuschauen.
Kapitel 6



Heini Murer
Zürich

Transportvorgänge in Darm und Niere, Phosphat-Metabolismus.
♥ Die Berge liebt er ebenso wie die Forschung.
Kapitel 31



Hans Oberleithner
Münster

Nanoarchitektur der Plasmamembran, Dynamik der Kernhülle, Aldosteron und Hypertonie.
♥ Freut sich über die kleinen Dinge des Lebens nach dem Motto »small is beautiful«.
Kapitel 1



Pontus Persson
Berlin

Renin-Angiotensin-System, Kreislaufregulation. Chief Editor des »American Journal of Physiology«.
♥ Ist auf dem Basketballfeld und im Labor zu Hause.
Kapitel 30, 39



Gabriele Pfitzer
Köln

Regulation der Kontraktilität der glatten Muskulatur und des Herzmuskels. Familiäre Kardiomyopathien.
♥ Sieht den Kontakt mit Studierenden und Kollegen aus der ganzen Welt als ein schönes Privileg an.
Kapitel 6



Hans-Michael Piper
Gießen

Pathophysiologie des Herzens und Endothels.
♥ Physiologische Lehre und Forschung ist für ihn ein unverzichtbares Bindeglied zwischen Zellbiologie und Klinik.
Kapitel 25



Ulrich Pohl
München

Regulation der Durchblutung in der Mikrozirkulation. Co-Editor von »Physiology«, Chief-Editor des »Journal of Vascular Research«.
Kapitel 36



Diethelm W. Richter
Göttingen

Integration von biochemischen Signalwegen, Expression und subzelluläre Lokalisation von Serotoninrezeptoren, physiologische Konsequenzen einer parallel verlaufenden Modulation.
Kapitel 33



Hans-Georg Schaible
Jena

Nozizeption, Primärafferenzen, Rückenmark.
♥ Radfahren, Fotografieren
Kapitel 15



Martin Schmelz
Mannheim

Neurophysiologe zwischen Grundlagenschmerzforschung und Forschung am Patienten.
♥ Motto: Alles wird gut!
Kapitel 13



Stefan Schlatt
Münster

Stammzellen, Stammzellen im gonadalen Gewebe, endokrine Störungen und Entwicklungsstörungen, Fertilitätserhaltung für onkologisch pädiatrische Patienten
♥ Motorrad fahren, Sport
Kapitel 22



Oliver Thews
Halle

Tumorpathophysiologie, Gewebehypoxie, Tumordurchblutung.
♥ Lehren und Lernen machen ihm Spaß.
Kapitel 32



Rolf-Detlef Treede
Mannheim

Neuro- und Sinnesphysiologie, Klinische Neurophysiologie, Neuropathischer Schmerz.
♥ Zeit mit der Familie, Barockgeige spielen.
Kapitel 14



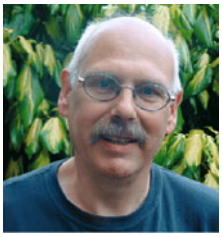
Peter Vaupel
Mainz

Tumorbiologie, Pathophysiologie maligner Tumoren, Hypoxie-abhängige maligne Progression, experimentelle Tumortherapie.
♥ Fühlt sich am wohlsten bei Bergtouren und Extremwanderungen.
Kapitel 38



Friederike Werny
Münster

Fertilitätsprotektion onkologischer Patienten, männliche hormonelle Kontrazeption
♥ Klavier, Kirchenorgel, Querflöte, Gitarre, Folkloristischer Tanz
Kapitel 22



Thomas von Zglinicki
Newcastle upon Tyne

Zellbiologie des Alterns, Telomere, oxidativer Stress.
♥ Würde gerne etwas langsamer altern.
Kapitel 41



Hans-Peter Zenner
Tübingen

Hörverbesserungschirurgie des Mittelohrs bei Schwerhörigen, Cochlea-Implant-Operationen bei Gehörlosen. Chirurgie der Schädelbasis, Krebschirurgie des Kehlkopfes.
Kapitel 16, 17

Mitarbeiterverzeichnis

Prof. Dr. H. K. Biesalski
Universität Hohenheim
Institut für Biologische Chemie
u. Ernährungswissenschaften
Garbenstraße 30
70593 Stuttgart

Prof. Dr. Dr. h.c. N. Birbaumer
Universität Tübingen
Institut für Medizinische Psychologie und
Verhaltensneurobiologie
Gartenstraße 29
72074 Tübingen

Prof. Dr. U. Boutellier
ETH und Universität Zürich
Institut für Bewegungswissenschaften und
Sport
Physiologisches Institut
Winterthurerstr. 190
CH-8057 Zürich

Prof. Dr. R. Brandes
Institut für Kardiovaskuläre Physiologie
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt

Prof. Dr. Dr. J. Daut
Institut für Physiologie und Pathophysiologie
Philipps-Universität Marburg
Deutschhausstr. 2
35037 Marburg

Prof. Dr. A. Deussen
Technische Universität
Institut für Physiologie
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Prof. Dr. J. Dudel
Technische Universität München
Institut für Neurowissenschaften
Biedersteinerstr. 29
80802 München

Prof. Dr. U. Eysel
Ruhr-Universität
Institut für Physiologie
Universitätsstr. 150
44801 Bochum

Prof. Dr. B. Fakler
Universität Freiburg
Physiologie II
Hermann-Herder-Str. 7
79104 Freiburg

Prof. Dr. M. Fromm
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Institut für Klinische Physiologie
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin

Prof. Dr. E. Gulbins
Universitätsklinikum Essen
Institut für Molekularbiologie
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Prof. Dr. Dr. h.c. H. O. Handwerker
Universität Erlangen
Institut für Physiologie &
Pathophysiologie
Universitätsstr. 17
91054 Erlangen

Prof. Dr. Dr. H. Hatt
Ruhr Universität
Lehrstuhl für Zellphysiologie
Universitätsstr. 150, Gebäude ND
44801 Bochum

Prof. Dr. M. Heckmann
Universität Würzburg
Physiologisches Institut
Röntgenring 9
97070 Würzburg

Prof. Dr. W. Jänig
Christian-Albrechts-Universität
Physiologisches Institut
Olshausenstr. 40
24098 Kiel

Prof. Dr. W. Jelkmann
Universität zu Lübeck
Institut für Physiologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Prof. Dr. P. Jonas
IST Austria
Am Campus 1
A-3400 Klosterneuburg

Prof. Dr. K. Kunzelmann
Institut für Physiologie
Universität Regensburg
Universitätsstr. 31
93053 Regensburg

Prof. Dr. F. Lang
Eberhard-Karls-Universität
Physiologisches Institut
Gmelinstr. 5
72076 Tübingen

Dr. K. S. Lang
Humboldt Research Group
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Heinrich Heine Universität
Universitätsstr. 1
Geb 23.12.U1, Raum 41
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. Dr. h.c. F. Lehmann-Horn
Universität Ulm
Institut für Angewandte Physiologie
Albert-Einstein-Allee 11
89069 Ulm

Prof. Dr. W. A. Linke
Physiologisches Institut
Abt. f. Kardiovaskuläre Physiologie
Ruhr-Universität-Bochum
MA 3/56
44780 Bochum

Prof. Dr. H. Murer
Universität Zürich
Physiologisches Institut
Winterthurerstr. 190
CH-8057 Zürich

Prof. Dr. H. Oberleithner
Universität Münster
Institut für Physiologie II
Robert-Koch-Str. 27 A
48149 Münster

Prof. Dr. P. B. Persson
HU Berlin
Universitätsklinikum Charité
Institut für Physiologie
Tucholskystr. 2
10117 Berlin

Prof. Dr. G. Pfitzer
Universität Köln
Institut für Vegetative Physiologie
Robert-Koch-Str. 39
50931 Köln

Prof. Dr. Dr. H. M. Piper
Justus-Liebig-Universität Gießen
Physiologisches Institut im FB
Medizin
Aulweg 129
35392 Gießen

Prof. Dr. U. Pohl
LMU München
Institut für Physiologie
Schillerstr. 44
80336 München

Prof. Dr. D. W. Richter
Georg-August-Universität
Zentrum Physiologie u.
Pathophysiologie
Humboldtallee 23
37073 Göttingen

Prof. Dr. H.-G. Schaible
Universität Jena
Institut für Physiologie
Teichgraben 8
07740 Jena

Prof. Dr. S. Schlatt
Centrum für Reproduktionsmedizin
und Andrologie
Universitätsklinikum Münster
Domagkstr. 11
48129 Münster

Prof. Dr. M. Schmelz, Ph.D
Universität Heidelberg
Klinik für Anästhesiologie
und Intensivmedizin Mannheim
Theodor Kutzer Ufer 1–3
68135 Mannheim

Prof. Dr. Dr. h.c. R. F. Schmidt, Ph.D
Universität Würzburg
Physiologisches Institut
Röntgenring 9
97070 Würzburg

Prof. Dr. O. Thews
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Julius-Bernstein-Institut für Physiologie
Magdeburger Str. 6
06097 Halle/Saale

Prof. Dr. R.-D. Treede
Lehrstuhl für Neurophysiologie
Med. Fakultät Mannheim
Universität Heidelberg
Ludolf-Koehl-Str. 13–17
68167 Mannheim

Prof. Dr. P. Vaupel
Universität Mainz
Institut für Physiologie
und Pathophysiologie
Duesbergweg 6
55099 Mainz

Dr. Friederike Werny
Centrum für Reproduktionsmedizin
und Andrologie
Universitätsklinikum Münster
Domagkstr. 11
48129 Münster

Prof. Dr. T. von Zglinicki
University of Newcastle
Henry Wellcome Laboratory
for Biogerontology
Institute for Ageing and Health
Westgate Road
Newcastle upon Tyne NE4 6BE, UK

Prof. Dr. Dr. h.c. H. P. Zenner
Universitätsklinik für Hals-, Nasen-
u. Ohrenheilkunde
Elfriede-Aulhorn-Str. 5
72076 Tübingen

Physiologie des Menschen – Das Layout

Einleitung: mit Fallbeispielen direkt ins Thema einsteigen

Über **1100 farbige Abbildungen:** veranschaulichen komplexe Sachverhalte

Leitsystem: schnelle Orientierung über alle Sektionen und den Anhang

III

Einleitung

Die 48-jährige Hausfrau T.K. erschien heute morgen in der Praxis und klagte, dass sie seit etwa 3 Wochen beim Essen nichts mehr »schmecke«. Die Anamnese ergab, dass diese Symptome im Anschluss an einen schweren grippalen Infekt mit schleimig eitrigem Nasensekret aufgetreten sind. Die Untersuchung des Nasengangs und der Nasenschleimhaut zeigte keine Auffälligkeiten. Ein Riechtest bewies, dass die Patientin keinen Geruchssinn mehr hatte (Anosmie). Der anschließende Geschmackstest zeigte dagegen keine Auffälligkeiten. Daraus leitete sich die Diagnose Anosmie, hervorgerufen durch Adeno- bzw. Grippeviren, ab. Diese schwere, nicht reversible Verlaufsform findet man bei 1–2% von Grippeerkrankungen mit starkem Schnupfen.

Inhaltliche Struktur: klare Gliederung durch alle Kapitel

19.1 Bau der Geschmacksorgane und ihre Verschaltung

Aufbau der Geschmacksorgane

Roter Faden: Kernaussagen zu Beginn des Unterkapitels bringen das Wichtigste auf den Punkt

Auf der Zunge liegen die charakteristischen Trägerstrukturen für die Sinneszellen, nämlich die Geschmackspapillen und -knospen; in deren Membran eingelagert sind die Rezeptorproteine

Geschmackspapillen. Es lassen sich drei Typen von Geschmackspapillen morphologisch unterscheiden (Abb. 19.1 A):

Aufzählungen: Lerninhalte übersichtlich präsentiert

- die **Pilzpapillen** (Papillae fungiformes) sind über die ganze Oberfläche verstreut und stellen mit 200–400 die zahlenmäßig größte Gruppe dar;
- die 15–20 **Blätterpapillen** (Papillae foliatae) finden sich als dicht hintereinander liegende Falten am hinteren Seitenrand der Zunge und
- die großen **Wallpapillen** (Papillae vallatae), von denen wir nur 7–12, vor allem an der Grenze zum Zungengrund, besitzen.

Die kleinen **Fadenpapillen** (Papillae filiformes), die die übrige Zungenfläche bedecken, haben nur taktile Funktionen.

Geschmacksknospen. Sie liegen in den Wänden und Gräben der Papillen (Abb. 19.1 B) und sind beim Menschen 30–70 µm hoch und 25–40 µm im Durchmesser. Ihre Gesamtzahl wird beim Erwachsenen mit 2.000–4.000 angegeben, wobei die Wallpapillen oft mehr als 100 enthalten, die Blätterpapillen ca. 50, dagegen die Pilzpapillen nur 3–4. Mit zunehmenden Alter reduziert sich ihre Zahl geringfügig. Neben Stütz- und Basalzellen enthält jede Geschmacksknospe 10–50 Sinneszellen, die wie Orangenschnitze angeordnet sind. Darüber entsteht etwas unterhalb der Epitheloberfläche ein flüssigkeitsgefüllter Trichter (Porus).

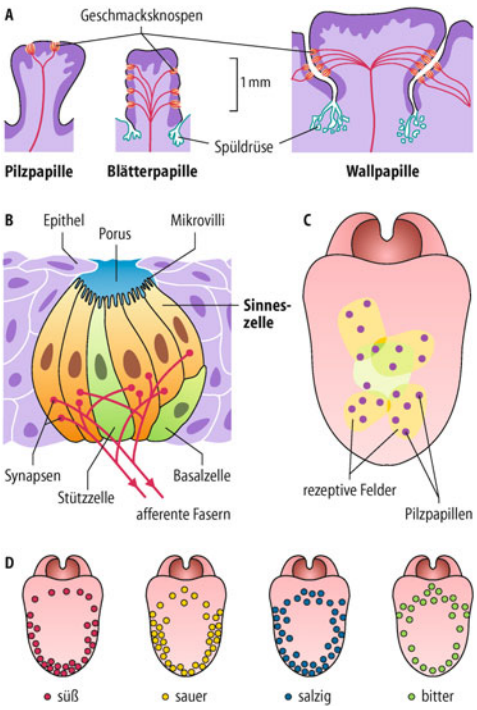


Abb. 19.1. Struktur und Lokalisation von Geschmackssensoren. **A** Die drei Typen der Geschmackspapillen. **B** Aufbau und Innervation einer Geschmacksknospe, die in den flüssigkeitsgefüllten Porus ragt. Jede Sinneszelle wird meist von mehreren afferenten Hirnnervenfasern innerviert. **C** Rezeptive Felder auf der Zunge. Die einzelnen afferenten Hirnnervenfasern haben ausgedehnte, sich überlappende Innervationsgebiete, die mehrere Pilzpapillen umfassen. **D** Bevorzugte Lokalisation der vier Geschmacksqualitäten auf der Zunge des Menschen

Ursache des Membranpotenzials. Das Ruhemembranpotenzial der Herzmuskelzelle entspricht etwa dem Nernst-Gleichgewichtspotenzial für K^+. Tatsächlich besitzt das Plasmalemm (Sarkolemm) im Ruhezustand eine große Leitfähigkeit für K^+ und nur eine sehr geringe Leitfähigkeit für andere Ionen. Im ruhenden Herzmuskel sind die Ionenkonzentrationen für das intrazelluläre K^+ ca. 140 mmol/l, für das extrazelluläre K^+ ca. 4 mmol/l. Beim Einsetzen dieser Werte in die **Nernst-Gleichung** ergibt sich für das Kaliumgleichgewichtspotenzial:

$$E_K = 61\,mV \cdot \log\frac{4}{140} = -94\,mV$$

Im Ruhezustand wird die Kaliumleitfähigkeit der Arbeitsmyokardzelle durch den sog. **K^+-Einwärtsgleichrichter (i_{K1})** bestimmt, einen Kaliumkanal, der bei Depolarisation auf Werte positiver als –70 mV schnell inaktiviert wird.

Gleichungen, Formeln, Gesetze und Theoreme

Schlüsselbegriffe: sind fett hervorgehoben

Navigation: Seitenzahl und Kapitelnummer für die schnelle Orientierung

Klinik-Box: zahlreiche pathophysiologische Zusammenhänge schärfen den Blick für die Klinik

23.3. Sichelzellanämie

Ursachen und Pathologie. Ursache der Sichelzellanämie ist der Ersatz des Glutamats in Position 6 der β-Kette des Hämoglobins durch Valin. Bei homozygoten Trägern des **Sichelzellgens** sind bis zu 50% des normalen HbA, das ein tetramers Molekül mit je zwei α- und zwei β-Globinketten ist, durch **HbS** ersetzt. Die Löslichkeit von desoxygeniertem HbS beträgt nur rund 4% der Löslichkeit von HbA. Bei der O_2-Abgabe **(Desoxygenation)** einer so hoch konzentrierten Hämoglobinlösung, wie sie in Erythrozyten vorliegt, bildet HbS ein **faseriges Präzipitat**, das die Erythrozyten zu sichelförmigen Zellen deformiert.

Folgen. Wegen ihrer schlechten Verformbarkeit können die Sichelzellen kleine Gefäße verstopfen. Folgen sind u. a. Nierenversagen, Herzinfarkte etc. Die Patienten sind vor allem bei Hypoxie gefährdet (z. B. bei niedrigem O_2-Druck im Flugzeug).

Tab. 21.1. Elemente einiger hormoneller Regelkreise

Geregelter Parameter	Hormon	Hormonwirkung
Glukose	Insulin	+ Glykolyse, Glykogenaufbau – Glukoneogenese
Aminosäuren	Insulin	– Proteinabbau
Glukose	Glukagon	+ Glykogenolyse
Aminosäuren	Somatotropin	+ Proteinaufbau
»Blutvolumen«	Aldosteron	– renale Natriumausscheidung
Kalium	Aldosteron	+ renale Kaliumausscheidung
»Blutvolumen«	ANF	+ renale Natriumausscheidung
»Blutvolumen«	ADH	– renale Wasserausscheidung
Zellvolumen	ADH	– renale Wasserausscheidung
Kalzium	Parathormon	+ Knochenentmineralisierung, Bildung von $1,25(OH)_2D_3$

Tabelle: klare Übersicht der wichtigsten Fakten

Vorkommen. Die größte Zahl der Leukozyten (> 50%) hält sich im extravasalen, interstitiellen Raum auf, und mehr als 30% befinden sich im Knochenmark. Offenbar stellt das Blut für die Zellen – mit Ausnahme der basophilen Granulozyten (s. unten) – vornehmlich einen Transitweg von den Bildungsstätten im Knochenmark und im lympha-

Arten und Bildung. Nach morphologischen und funktionellen Gesichtspunkten und ihrem Bildungsort unterscheidet man drei große Leukozytenarten: **Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten** (Tab. 23.3). Alle sind – wie die Erythrozyten und Thrombozyten – Nachkommen der pluripotenten hämatopoietischen Stammzellen. Die Vorläufer der Lymphozyten sind die ersten, die von der gemeinsamen Stammzelllinie abzweigen (Abb. 23.2). Granulozyten und Monozyten entstehen im Knochenmark unter dem Einfluss bestimmter Glykoprotein-Gewebshormone mesenchymalen Ursprungs (**CSF, *colony stimulating factors***; Tab. A5 im Anhang).

Verweis auf Abbildungen und Tabellen: deutlich herausgestellt und leicht zu finden

In Kürze

Erythrozyten
Die roten Blutzellen
- sind Nachkommen hämatopoietischer Stamm- und Vorläuferzellen;
- sind kernlose hämoglobinhaltige bikonkave Scheiben, die dem Atemgastransport dienen;
- werden nach einer Lebenszeit von ca. 120 Tagen phagozytiert.

Ein normales »**rotes Blutbild**« beinhaltet
- Hämoglobinkonzentration (g/l): 140 (♀) bzw. 160 (♂);
- Hämatokrit: 0,42 (♀) bzw. 0,47 (♂);
- Erythrozytenzahl (10^{12}/l): 4,8 (♀) bzw. 5,3 (♂);
- Retikulozyten (10^{12}/l): 0,05–0,2 und
- MCV (fl): 85 und MCH (pg): 30.

Anämien entstehen durch
- Erythrozytenbildungsstörungen (Eisenmangel, Vitamin B_{12}-Mangel, Folsäuremangel, Erythropoietinmangel, primäre Knochenmarksinsuffizienz, Chemotherapie);
- Erythrozytenverlust (Blutungen, verkürzte Erythrozytenlebenszeit aufgrund gesteigerter Hämolyse oder beschleunigtem Abbau).

In Kürze: fasst ein Unterkapitel strukturiert zusammen

Organische Lösungsmittel wie Chloroform, Äther u. Ä. können durch Herauslösen der Lipidanteile der Membran zu Lecks und damit zur Hämolyse führen. Die hämolysierende Wirkung von Seifen, Saponin und synthetischen Waschmitteln beruht auf der Herabsetzung der Oberflächenspannung zwischen der wässrigen und der Lipidphase der Membran. Die Lipide werden emulgiert und aus der Membran herausgelöst. Aufgrund der Membranlücken hämolysieren die Zellen.

Exkurs: interessantes Hintergrundwissen zum besseren Verständnis

17.4 Literatur

Baloh RW, Honrubia V (1990) Clinical neurophysiology of the vestibular system, 2nd edn. Davis, Philadelphia

Desmond A (2004) Vestibular function: evaluation and treatment, Thieme, Stuttgart

Gummer AW, Plinkert P, Zenner HP (1996) Auditory-visual interaction in the superior colliculus. In Greger R, Windhorst U: Comprehensive human physiology, vol 1. Springer, Berlin Heidelberg New York, 839–845

Zenner HP, Gummer AW (1996) The vestibular system. In Greger R, Windhorst U: Comprehensive human physiology, vol 1. Springer, Berlin Heidelberg New York, 697–709

Zenner HP, Zenner E (1996) Physiologie der Sinne. Spektrum, Heidelberg

Literatur: Hinweise zur vertiefenden Lektüre

Interaktiv lernen im Web
www.lehrbuch-medizin.de/physiologie



Sagen Sie uns die Meinung!

Liebe Leserin und lieber Leser,

Sie wollen gute Lehrbücher lesen,
wir wollen gute Lehrbücher machen:
dabei können Sie uns helfen!

Lob und Kritik, Verbesserungsvorschläge und neue Ideen können Sie auf unserem Feedback-Fragebogen unter **www.lehrbuch-medizin.de** gleich online loswerden.

Als Dankeschön verlosen wir jedes Jahr Buchgutscheine für unsere Lehrbücher im Gesamtwert von 500 Euro.

Wir sind gespannt auf Ihre Antworten!

Ihr Lektorat Lehrbuch Medizin

Inhaltsverzeichnis

I Allgemeine Physiologie der Zelle

1 Grundlagen der Zellphysiologie 3
Hans Oberleithner

1.1 Bestandteile einer Zelle 4
1.2 Zytoskelett und Zelldynamik 10
1.3 Funktionelle Systeme der Zelle 13
1.4 Zellreproduktion und Wachstum 17
1.5 Regulation des Zellvolumens 21
Literatur 23

2 Signaltransduktion 24
Erich Gulbins, Florian Lang

2.1 Regulation der Aktivität und Expression von Effektormolekülen 25
2.2 Rezeptoren und heterotrimere G-Proteine 25
2.3 Zyklische Nukleotide als *second messenger* 27
2.4 Kalziumvermittelte Signale 28
2.5 Regulation von Zellproliferation und Zelltod 31
2.6 Eikosanoide 33

3 Transport in Membranen und Epithelien 36
Michael Fromm

3.1 Transmembranale Transportproteine 37
3.2 Zusammenspiel von Transport und Barrierefunktion in Epithelien 38
3.3 Aktiver und passiver Transport 42
3.4 Typische Anordnung epithelialer Transporter 45

4 Grundlagen zellulärer Erregbarkeit 49
Bernd Fakler, Peter Jonas

4.1 Funktionsprinzipien von Ionenkanälen 50
4.2 Aufbau spannungsgesteuerter Kationenkanäle 52
4.3 *Gating* von Kationenkanälen 56
4.4 Anionenkanäle 60
4.5 Ligandaktivierte Ionenkanäle 62
4.6 Grundlagen des Ruhemembran- und Aktionspotenzials 64
4.7 Fortleitung elektrischer Signale an der neuronalen Membran 69
4.8 Repetitive Aktivität und Informationskodierung im Nervensystem 73

5 Synaptische Übertragung 76
Manfred Heckmann, Josef Dudel

5.1 Chemische synaptische Übertragung, erregend und hemmend 77
5.2 Synaptische Überträgerstoffe 80
5.3 Interaktionen von Synapsen 82
5.4 Mechanismus der Freisetzung der Überträgerstoffe, synaptische Bahnung 86
5.5 Synaptische Rezeptoren 89
5.6 Synaptische Plastizität 93
5.7 Elektrische synaptische Übertragung 95

6 Kontraktionsmechanismen 98
Wolfgang Linke, Gabriele Pfitzer

6.1 Muskelarten und Feinbau der Muskelfasern 99
6.2 Molekulare Mechanismen der Kontraktion quergestreifter Muskeln 102
6.3 Kontraktionsaktivierung im quergestreiften Muskel . . 104
6.4 Zentralnervöse Kontrolle der Skelettmuskelkraft 107
6.5 Skelettmuskelmechanik 110
6.6 Energetik der Skelettmuskelkontraktion 114
6.7 Bau, Funktion und Kontraktion der glatten Muskulatur 116
6.8 Regulation der Kontraktion der glatten Muskulatur . . 118

II Integrative Leistungen des Nervensystems

7 Motorische Systeme 127
Frank Lehmann-Horn

7.1 Spinale Reflexe 128
7.2 Spinale postsynaptische Hemm-Mechanismen 136
7.3 Propriospinaler Apparat des Rückenmarks 139
7.4 Reflektorische Kontrolle der Körperhaltung im Raum . 140
7.5 Optimierung von Stützmotorik und Zielbewegungen durch das Kleinhirn 142
7.6 Optimierung von Zielbewegungen durch die Basalganglien 148
7.7 Funktionelle Organisation der motorischen Rindenfelder 152
7.8 Bereitschaft und Einstellung zum Handeln 157
7.9 Kontrolle von Haltung und Bewegung im zusammenfassenden Überblick 160

8 Allgemeine Physiologie der Großhirnrinde 163
Niels Birbaumer, Robert F. Schmidt

8.1 Aufbau der Großhirnrinde 164
8.2 Analyse der elektrischen und magnetischen Großhirnaktivität 168
8.3 Analyse der Großhirntätigkeit mit ereigniskorrelierten Hirnpotenzialen (EKP) 174
8.4 Analyse der Großhirntätigkeit mit bildgebenden Verfahren 176

9 Wach-Schlaf-Rhythmus und Aufmerksamkeit . . . 181
Niels Birbaumer, Robert F. Schmidt

9.1 Zirkadiane Periodik als Grundlage des Wach-Schlaf-Rhythmus 182
9.2 Wach-Schlaf-Verhalten des Menschen 185

9.3 Physiologische Aufgaben der Schlafstadien 189
9.4 Neurobiologie der Aufmerksamkeit 192
9.5 Subkortikale Aktivierungssysteme 197

10 Lernen und Gedächtnis 201
Niels Birbaumer, Robert F. Schmidt
10.1 Formen von Lernen und Gedächtnis 202
10.2 Plastizität des Gehirns und Lernen 206
10.3 Zelluläre und molekulare Mechanismen von Lernen und Gedächtnis 210
10.4 Neuropsychologie von Lernen und Gedächtnis 213

11 Motivation und Emotion 218
Wilfrid Jänig, Niels Birbaumer
11.1 Emotionen als physiologische Anpassungsreaktionen 219
11.2 Zentrale Repräsentationen von Emotionen 222
11.3 Freude und Sucht 225
11.4 Sexualverhalten 230
11.5 Hunger 232

12 Kognitive Funktionen und Denken 237
Niels Birbaumer, Robert F. Schmidt
12.1 Zerebrale Asymmetrie 238
12.2 Neuronale Grundlagen von Kommunikation und Sprache 240
12.3 Assoziationsareale des Neokortex: Höhere geistige Funktionen und Sozialverhalten 243

III Allgemeine und Spezielle Sinnesphysiologie

13 Allgemeine Sinnesphysiologie 251
Hermann O. Handwerker, Martin Schmelz
13.1 Sinnesphysiologie und Wahrnehmungspsychologie . 252
13.2 Sinnesmodalitäten und Selektivität der Sinnesorgane für adäquate Reizformen 254
13.3 Informationsübermittlung in Sensoren und afferenten Neuronen 256
13.4 Molekulare Mechanismen der Transduktion 259
13.5 Informationsverarbeitung im neuralen Netz 261
13.6 Sensorische Schwellen 264
13.7 Psychophysische Beziehungen 267
13.8 Integrierende Sinnesphysiologie 269

14 Das somatosensorische System 272
Rolf-Detlef Treede
14.1 Submodalitäten und Bahnsysteme der Somatosensorik 273
14.2 Funktionelle Eigenschaften somatosensorischer Neurone 275
14.3 Mechanorezeption 282
14.4 Propriozeption 286
14.5 Thermorezeption 288
14.6 Nozizeption 291
14.7 Viszerozeption 292
14.8 Funktionsprüfungen des somatosensorischen Systems in der Klinik 294
14.9 Entwicklung und adulte Plastizität 295

15 Nozizeption und Schmerz 298
Hans-Georg Schaible
15.1 Subjektive Empfindung Schmerz und nozizeptives System 299
15.2 Peripheres nozizeptives System 301
15.3 Spinales nozizeptives System 304
15.4 Thalamokortikales nozizeptives System und endogene Schmerzkontrollsysteme 307
15.5 Klinisch bedeutsame Schmerzen 309
15.6 Grundlagen der Schmerztherapie 312

16 Die Kommunikation des Menschen: Hören und Sprechen 315
Hans-Peter Zenner
16.1 Ohr und Schall 316
16.2 Die Schallleitung zum Innenohr 319
16.3 Schalltransduktion im Innenohr 321
16.4 Signaltransformation von der Sinneszelle zum Hörnerven 325
16.5 Frequenzselektivität: Grundlage des Sprachverständnisses 326
16.6 Informationsübertragung und -verarbeitung im ZNS . 328
16.7 Stimme und Sprache 332

17 Der Gleichgewichtssinn und die Bewegungs- und Lageempfindung des Menschen 336
Hans-Peter Zenner
17.1 Gleichgewichtsorgane im Innenohr 337
17.2 Gleichgewichtssinn durch Beschleunigungsmessung 338
17.3 Zentrales vestibuläres System 341

18 Sehen und Augenbewegungen 345
Ulf Eysel
18.1 Licht 346
18.2 Auge und dioptrischer Apparat 347
18.3 Reflektorische Einstellung von Sehschärfe und Pupillenweite 351
18.4 Augenbewegungen 353
18.5 Netzhaut – Aufbau, Signalaufnahme und Signalverarbeitung 358
18.6 Psychophysik der Hell-Dunkel-Wahrnehmung 364
18.7 Signalverarbeitung im visuellen System des Gehirns . 367
18.8 Klinisch-diagnostische Anwendung der elementaren Sehphysiologie 371
18.9 Tiefensehen 374
18.10 Farbensehen 375
18.11 Hirnphysiologische Grundlagen kognitiver visueller Leistungen 379

19 Geschmack und Geruch 386
Hanns Hatt
19.1 Bau der Geschmacksorgane und ihre Verschaltung . . 387
19.2 Geschmacksqualitäten und Signalverarbeitung 389

19.3 Eigenschaften des Geschmackssinns 391
19.4 Aufbau des Riechsystems und seine zentralen Verschaltungen 393
19.5 Geruchsdiskriminierung und deren neurophysiologische Grundlagen 394
19.6 Funktional wichtige Eigenschaften des Geruchssinns 398

IV Regulation vegetativer Funktionen

20 Vegetatives Nervensystem 403
Wilfrid Jänig
20.1 Peripheres vegetatives Nervensystem: Sympathikus und Parasympathikus 404
20.2 Transmitter und ihre Rezeptoren in Sympathikus und Parasympathikus 406
20.3 Signalübertragung im peripheren Sympathikus und Parasympathikus 411
20.4 Darmnervensystem 415
20.5 Organisation des vegetativen Nervensystems im Rückenmark 417
20.6 Organisation des vegetativen Nervensystems im unteren Hirnstamm 419
20.7 Miktion und Defäkation 422
20.8 Genitalreflexe 425
20.9 Hypothalamus 429

21 Hormone 435
Florian Lang
21.1 Allgemeine Aspekte endokriner Regulation 436
21.2 Hypothalamus und Hypophyse 441
21.3 Schilddrüsenhormone 446
21.4 Pankreashormone 449
21.5 Nebennierenrindenhormone 454

22 Reproduktion 462
Friederike M. Werny, Stefan Schlatt
22.1 Keimbahn und Stammzellen 463
22.2 Endokrine Steuerung der Reproduktionsorgane: Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse 465
22.3 Reproduktive Funktionen des Mannes 467
22.4 Reproduktive Funktionen der Frau 469
22.5 Reproduktionsfunktionen im Lebenszyklus 473

V Blut und Immunabwehr

23 Blut 477
Wolfgang Jelkmann
23.1 Aufgaben und Zusammensetzung des Blutes 478
23.2 Blutplasma 479
23.3 Erythrozyten 482
23.4 Leukozyten 489
23.5 Thrombozyten 491
23.6 Blutstillung und -gerinnung 492
23.7 Blutgruppen des Menschen 498

24 Immunsystem 503
Erich Gulbins, Karl S. Lang
24.1 Angeborene Immunität 504
24.2 Spezifisches Immunsystem 507
24.3 Pathophysiologie des Immunsystem 512

VI Herz und Kreislauf

25 Herzerregung 517
Hans Michael Piper
25.1 Ruhe und Erregung der Arbeitsmyokardzelle 518
25.2 Erregungsbildungs- und -leitungssystem des Herzens 522
25.3 Elektrokardiogramm (EKG) 529

26 Herzmechanik 539
Jürgen Daut
26.1 Das Herz als muskuläre Pumpe 540
26.2 Frank-Starling-Mechanismus und Laplace-Gesetz . . . 543
26.3 Arbeitsdiagramm 547
26.4 Zusammenspiel von Herz und Kreislauf 550
26.5 Regulation der Kontraktionskraft des Herzens 554
26.6 Herzinsuffizienz 557
26.7 Untersuchung der Herzmechanik am Patienten 560

27 Herzstoffwechsel und Koronardurchblutung . . . 565
Andreas Deussen
27.1 Energieumsatz des Myokards 566
27.2 Substrate und Stoffwechsel 567
27.3 Koronardurchblutung 569

28 Kreislauf 572
Ralf Brandes, Rudi Busse †
28.1 Einführung und Strömungsmechanik 573
28.2 Eigenschaften der Gefäßwände und arterielle Hämodynamik 577
28.3 Niederdrucksystem 582
28.4 Mikrozirkulation 587
28.5 Nerval vermittelte Durchblutungsregulation 593
28.6 Komponenten des basalen Gefäßtonus 596
28.7 Modulation des Gefäßtonus durch zirkulierende Hormone und vasoaktive Peptide 598
28.8 Das Endothel: zentraler Modulator vaskulärer Funktionen 600
28.9 Synopsis der lokalen und systemischen Durchblutungsregulation 607
28.10 Langfristige Regulationsmechanismen 612
28.11 Anpassung des Kreislaufs an wechselnde Bedingungen 615
28.12 Lungenkreislauf 620
28.13 Spezielle Kreislaufabschnitte 622
28.14 Messung von Kreislaufgrößen 624

VII Regulation des Inneren Milieus

29 Niere 629
Florian Lang
29.1 Aufgaben und Bau der Niere 630
29.2 Durchblutung und glomeruläre Filtration 633
29.3 Transportprozesse im proximalen Tubulus 639
29.4 Transportprozesse der Henle-Schleife und Harnkonzentrierung 645
29.5 Transportprozesse im distalen Nephron 648
29.6 Transportdefekte, Wirkung von Diuretika, Urolithiasis 650
29.7 Stoffwechsel und biochemische Leistungen der Niere 652
29.8 Regulation der Nierenfunktion 653
29.9 Renale Hormone 656
29.10 Messgrößen der Nierenfunktion 660

30 Wasser- und Elektrolythaushalt 664
Pontus B. Persson
30.1 Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz 665
30.2 Flüssigkeitsräume 666
30.3 Regelung der Wasser- und Kochsalzausscheidung . . . 671
30.4 Regelung der Wasser- und Kochsalzaufnahme 674
30.5 Entgleisung des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes 676
30.6 Kaliumhaushalt 678

31 Kalzium-, Magnesium- und Phosphathaushalt . . 682
Florian Lang, Heini Murer
31.1 Physiologische Bedeutung von Kalziumphosphat . . . 683
31.2 Regulation des Kalziumphosphathaushaltes 684
31.3 Knochen 688
31.4 Störungen des Kalziumphosphathaushaltes 689
31.5 Magnesiumstoffwechsel 692

VIII Atmung

32 Lungenatmung 697
Karl Kunzelmann, Oliver Thews
32.1 Grundlagen der Atmungsfunktion 698
32.2 Ventilation 702
32.3 Atmungsmechanik 707
32.4 Pulmonaler Gasaustausch 716
32.5 Lungenperfusion und Arterialisierung des Blutes . . . 720

33 Atemregulation 724
Diethelm Wolfgang Richter
33.1 Atemrhythmus 725
33.2 Atemzentrum 728
33.3 Chemische Kontrolle der Atmung 733
33.4 Reflektorische Kontrolle der Atmung 737

34 Atemgastransport 740
Wolfgang Jelkmann
34.1 Biophysikalische Grundlagen 741
34.2 Hämoglobin 742
34.3 Transport von O_2 im Blut 743
34.4 Transport von CO_2 im Blut 748
34.5 Fetaler Gasaustausch 749

35 Säure-Basen-Haushalt 751
Florian Lang
35.1 Bedeutung und Pufferung des pH 752
35.2 Regulation des pH 755
35.3 Störungen des Säure-Basen-Haushaltes 759

36 Der Sauerstoff im Gewebe: Substrat, Signal und Noxe 763
Ulrich Pohl
36.1 Sauerstoffbedarf 764
36.2 Sauerstoffversorgung der Gewebe 766
36.3 O_2-Mangelwirkungen 769
36.4 Sauerstoff als Signalmolekül 773
36.5 Sauerstoff als Noxe 775

IX Stoffwechsel, Arbeit, Altern

37 Ernährung 781
Hans K. Biesalski
37.1 Nahrungsmittel 782
37.2 Makronährstoffe 783
37.3 Vitamine 787
37.4 Spuren- und Mengenelemente 790

38 Funktionen des Magen-Darm-Trakts 792
Peter Vaupel
38.1 Allgemeine Grundlagen der gastrointestinalen Funktionen 793
38.2 Gastrointestinale Motilität und Sekretion 796
38.3 Mundhöhle, Pharynx und Ösophagus 799
38.4 Magen 803
38.5 Pankreas 809
38.6 Leber und Gallensekretion 812
38.7 Dünndarm 818
38.8 Kolon und Rektum 820
38.9 Absorption von Elektrolyten, Wasser, Vitaminen und Eisen 822
38.10 Verdauung und Absorption von Nährstoffen 826
38.11 Intestinale Schutzmechanismen und Darmbakterien . 831

39 Energie- und Wärmehaushalt, Thermoregulation 834
Pontus B. Persson
39.1 Nährstoffbrennwerte 835
39.2 Energieumsatz 838
39.3 Körpertemperatur des Menschen 840
39.4 Wärmeregulation 842

39.5 Wärmebildung, Wärmeabgabe 845
39.6 Physiologische und pathophysio logische Veränderungender Temperaturregulation 850

40 Sport- und Arbeitsphysiologie 854
Urs Boutellier
40.1 Leistung und Leistungsfähigkeit 855
40.2 Energiebereitstellung 856
40.3 Aerobe und anaerobe Leistungsfähigkeit 857
40.4 Physiologische Anpassungen an körperliche Aktivität 861
40.5 Leistungstests 866
40.6 Motorisches Lernen und Training 869
40.7 Ermüdung, Erschöpfung, Übertraining und Erholung 871
40.8 Doping 875

41 Alter und Altern 877
Thomas von Zglinicki
41.1 Was ist Altern? 878
41.2 Zelluläre und molekulare Mechanismen des Alterns . . 880
41.3 Organveränderungen im Alter 884
41.4 Funktionsbeeinträchtigung und Krankheit 888
41.5 Intervention 889

A Anhang

A1 Tabellen 895

A2 Abkürzungen 910

A3 Maßeinheiten und Normalwerte der Physiologie 912

A4 Sachverzeichnis 915

Allgemeine Physiologie der Zelle

Kapitel 1 Grundlagen der Zellphysiologie

Kapitel 2 Signaltransduktion

Kapitel 3 Transport in Membranen und Epithelien

Kapitel 4 Grundlagen zellulärer Erregbarkeit

Kapitel 5 Synaptische Übertragung

Kapitel 6 Kontraktionsmechanismen

Kapitel 1
Grundlagen der Zellphysiologie

Hans Oberleithner

1.1 Bestandteile einer Zelle – 4

1.2 Zytoskelett und Zelldynamik – 10

1.3 Funktionelle Systeme der Zelle – 13

1.4 Zellreproduktion und Wachstum – 17

1.5 Regulation des Zellvolumens – 21

Literatur – 23

I

Einleitung

Aus wie vielen Zellen besteht eigentlich der Mensch? 25 Billionen (25×10^{12}) rote Blutzellen transportieren den Sauerstoff der Luft von der Lunge ins Gewebe. 75 Billionen weitere Zellen bauen unseren Körper auf, dies ergibt also 100 Billionen Zellen insgesamt. Wenn auch die Zellen stark voneinander verschieden sind, so haben sie dennoch einiges gemeinsam: Sie verbrauchen Sauerstoff. Dabei werden Pizza, Würstchen und Schokolade in Energie umgewandelt und die Abfallprodukte in die umgebende Flüssigkeit abgegeben. Zellen leben, so lange Energiesubstrate, Wasser, verschiedene Ionen, Baustoffe und andere Substanzen in ihrem Inneren hinreichend verfügbar sind.

Die Flüssigkeit in den Zellen unterscheidet sich drastisch von der extrazellulären Flüssigkeit. Während die Flüssigkeit um die Zellen herum den Kontakt zur äußeren Welt schafft, definiert die jeweilige Zelle für sich, welches innere Milieu sie für ihre Funktionen benötigt. So besitzt jede Zelle eine Art Grundausstattung, die für alle Zellen etwa gleich ist. Zusätzlich verfügt aber jede Zelle über eine Spezialausstattung, die ihr den spezifischen Charakter verleiht. Eine Muskelzelle kontrahiert, eine Nervenzelle informiert und eine Nierenzelle transportiert.

1.1 Bestandteile einer Zelle

Einzelkomponenten

Wasser, Elektrolyte, Proteine, Lipide und Kohlenhydrate sind Komponenten, aus denen die Zelle gemacht ist.

Wasser. 70–85% der Zelle sind Wasser. Viele zelluläre Stoffe sind darin chemisch gelöst. Manche sind in Form solider Partikel im Zellwasser suspendiert. Chemische Reaktionen zwischen den gelösten Stoffen laufen entweder losgelöst von Strukturen im freien Wasser ab oder an den Oberflächen zellulärer Strukturen, wie z. B. an Membranen.

Ionen. Sie gehen aus Salzen hervor, deren Kristallstruktur im Wasser aufgelöst wird. Die dipolaren Wassermoleküle umgeben die Ionen und verleihen ihnen Löslichkeit. Aufgrund ihrer elektrischen Ladungen wandern Ionen (griech. »ion« = Wanderer) entlang elektrischer Felder. Sie schaffen als kleine bewegliche Elemente der Zelle (Größe etwa 100 Pikometer, je nach Ion und Wassermantel) die Voraussetzungen für die chemischen Interaktionen der großen organischen Moleküle (Größe etwa 1–10 Nanometer, je nach Molekül).

Proteine. 10–20% der Zellmasse sind Proteine. Es gibt zwei Proteinkategorien: Strukturproteine und globuläre Proteine.

Strukturproteine bilden gewöhnlich mikrometerlange, nanometerdünne Filamente, die aus vielen einzelnen Molekülen (100–10.000 Monomere) derselben Molekülart bestehen. Davon hat jede Zelle eine Art Grundausstattung und, je nach Zelltyp, eine Zusatzausstattung. Strukturproteine sind verantwortlich für die extrem unterschiedlichen **Zellformen** (Abb. 1.1). Man denke an die sauerstofftragenden Erythrozyten mit ihrer Scheibchenform, an die salztransportierenden Epithelzellen mit ihren hervorstehenden Zilien und Bürstensäumen oder an die informationsübertragenden Nervenzellen mit ihren meterlangen Axonen. Natürlich ist hier Form von Funktion nicht zu trennen. Zum Beispiel geben die Aktin-Myosin-Filamente den Muskelzellen die langgestreckte Form und die kontraktile Funktion.

Globuläre Proteine sind ein völlig anderer Proteintyp: Sie sind annähernd kugelig (Durchmesser etwa 1–10 Nanometer) und treten meistens allein oder in kleinen Gruppen auf. Sie erfüllen häufig enzymatische Funktionen, d. h. sie beteiligen sich an chemischen intrazellulären Prozessen. Sie kleben an Membranen oder flottieren frei im Zellwasser. Sie sind die kompetenten emsigen Facharbeiter im Zellgebäude, ohne die Leben undenkbar wäre.

Lipide. Als Lipide bezeichnen wir mehrere Typen von Substanzen, die ihren gemeinsamen Nenner darin haben, dass sie zwar fett-, aber nicht wasserlöslich sind. Phospholipide und Choles-

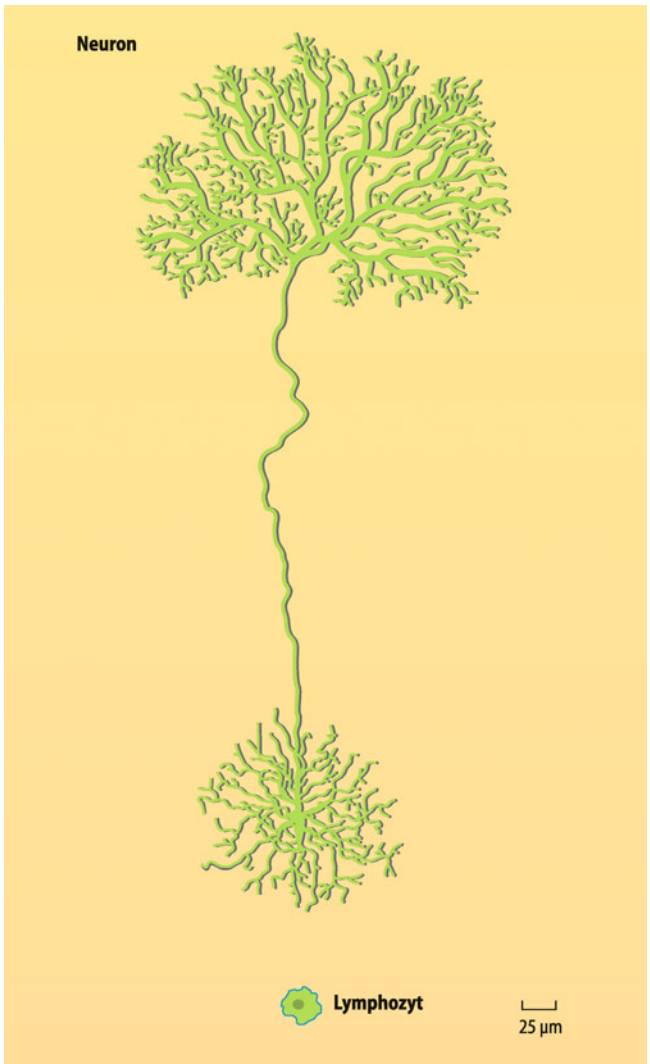


Abb. 1.1. Größenunterschied zwischen Nervenzelle und Blutzelle. Das Neuron stammt von der Netzhaut des Auges. Der Lymphozyt stammt aus dem Knochenmark. Beide Zellen enthalten je einen Zellkern mit jeweils denselben Genen. Nur aufgrund unterschiedlicher Genaktivität entstehen dann die unterschiedlichen Strukturen

terin sind zwei wichtige Vertreter, die etwa 2% der Gesamtzellmasse ausmachen. Aufgrund ihrer Unlöslichkeit in Wasser schließen sie sich zu großen Verbänden zusammen und bilden dadurch wirksame Barrieren. Das erst erlaubt die Abgrenzung nach außen durch die lipidartige Zellmembran und die räumliche Gliederung (Kompartimentierung) im Zellinneren. Erst durch die Bildung funktioneller Räume wie endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat und Zellkern können Stoffwechselprozesse geordnet ablaufen.

Als weitere Vertreter der Lipide sind die Neutralfette, die **Triglyzeride**, zu nennen. In Adipozyten (Fettzellen) machen sie etwa 90% der Zellmasse aus. Das Wasser ist hier fast völlig verdrängt. Sie stellen einen wichtigen Energiespeicher dar, aus dem bei Bedarf geschöpft wird.

Kohlenhydrate. Schnell verfügbare Energiespeicher in Form der Kohlenhydrate gibt es in allen Zellen mit etwa 1% der Gesamtzellmasse. Im Muskel sind es 3%, in der Leber sogar 6%. Glykogen heißt die Speicherform; dabei handelt es sich um ein Glukosepolymer, das bei Bedarf sofort in einzelne Zuckermoleküle aufgebrochen werden kann. Kohlenhydrate bilden keine übergeordneten Strukturelemente in der Zelle, sondern wirken in Kombination mit Proteinen. In Form der Glykoproteine statten sie Proteinmoleküle mit mehr oder weniger langen Zuckerseitenketten aus und bestimmen auf diese Weise deren Funktion. So finden globuläre Proteine nach ihrer Synthese ihre jeweiligen Bestimmungsorte, z. B. die Zellmembran, nur mithilfe dieser antennenartigen Kohlenhydratseitenketten.

Biomembranen

Die Zelle ist von einer Membran umgeben; ihr spezifischer Aufbau bestimmt die Funktion.

Nachdem wir einen flüchtigen Blick in eine Zelle (Abb. 1.2) geworfen und darin einige wichtige Zellbestandteile identifiziert haben, wenden wir uns zuerst der Zelloberfläche zu.

Zellmembran. Jede Zelle wird von einer 5 nm dünnen Zellmembran umschlossen. Sie besteht aus 55% Protein, 25% Phospholipid, 13% Cholesterin, 4% anderen Lipiden und aus 3% Kohlenhydraten. Natürlich sind diese Zahlen nur Richtwerte, denn die jeweilige Lipidausstattung ist zellspezifisch. Abb. 1.3 zeigt die Zellmembran. Ihre Grundstruktur ist eine **Doppelmembran** *(lipid bilayer)*. Jede der beiden parallel angeordneten Schichten besteht aus einzelnen Lipidmolekülen, die eng aneinander gereiht die Zelle umgeben und sie physisch wie funktionell von der Außenwelt trennen.

Phospholipide. Die einzelnen Moleküle sind im Wesentlichen Phospholipide, deren hydrophile Enden nach außen in die wässrige Umgebung des Extra- bzw. Intrazellulärraumes ragen, während die hydrophoben Enden einander in der Doppelmembran begegnen. Durch die Wahl solcher **amphiphiler** – beides, Wasser und Fette liebender – **Moleküle** erreicht die Natur zwei Ziele gleichzeitig: Die Zelle kann einerseits problemlos mit allen Stoffen der wässrigen Umgebung Kontakt aufnehmen und anderer-

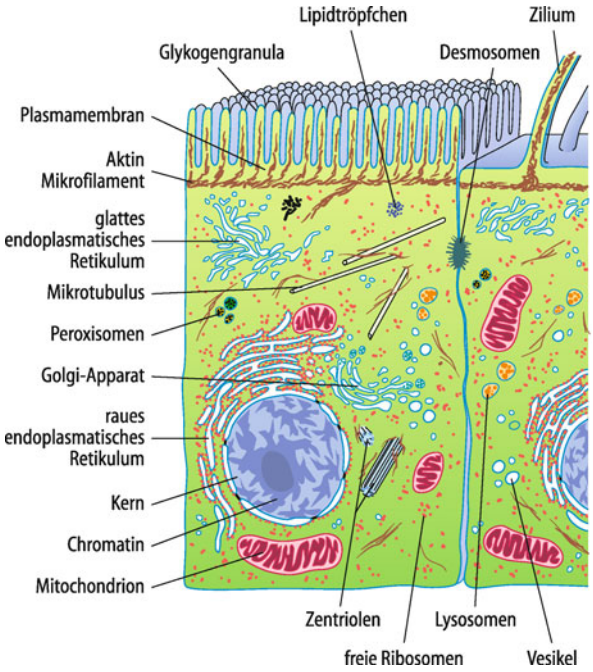
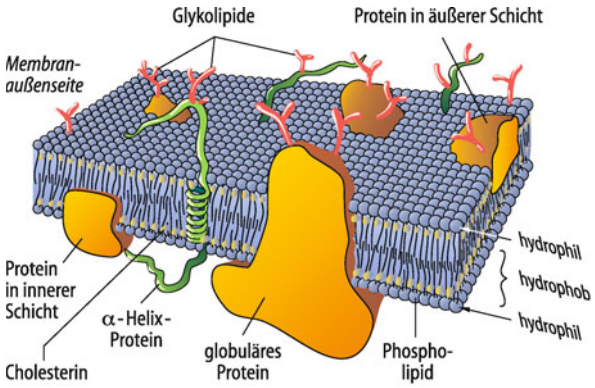


Abb. 1.2. Blick in eine Zelle mit Organellen. Als Beispiel einer typischen Zelle ist hier eine Epithelzelle gezeigt



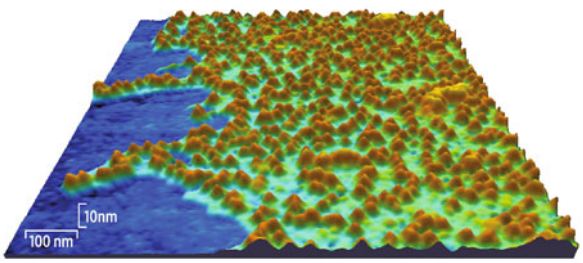


Abb. 1.3. Die Plasmamembran. *Oben:* In eine Phospholipiddoppelschicht sind Proteine eingelagert, die teils die Lipiddoppelschicht ganz durchqueren (integrale Proteine), teils nur in der Außen- oder Innenschicht verankert sind (periphere Proteine). *Unten* ist ein Stück »echte Zellmembran« gezeigt. Die Membran ist plastisch, d. h., sie verformt sich in einer lebenden Zelle ständig und einzelne Proteine (Ionenkanäle, Rezeptoren, Enzyme) kommen und gehen. Das Bild wurde mit dem *atomic force*-Mikroskop erstellt

seits eine dichte Barriere zur Verteidigung ihres Innenlebens aufbauen. Während also Wasser und darin gelöste Stoffe diese Barriere nicht passieren können, gelingt das den fettlöslichen Stoffen wie Sauerstoff, Kohlendioxid und Alkohol mit Leichtigkeit.

Fluidität. Eine besondere Eigenschaft der Lipidmembran ist ihre enorme Fluidität. Formänderungen einer Zelle, wie sie immer wieder ablaufen, wenn Zellen wandern (**Migration**), sich teilen (Zellmitose) oder verkürzen (**Kontraktion**), sind nicht durch Dehnung (Änderung in der Anordnung der Phospholipide) der Membran bedingt. Vielmehr fließt die Membran dorthin, wo sie gebraucht wird. Cholesterin stabilisiert die Membran auf natürliche Weise.

Membranproteine. Abb. 1.3 zeigt bizarre Gebilde, die Eisbergen gleich in der Lipiddoppelschicht schwimmen. Es sind die Membranproteine, meistens Glykoproteine. Wir unterscheiden zwei Arten:

- **Integrale Proteine** durchsetzen die Doppelmembran vollständig, viele sind kanalartige Strukturen (Poren), durch welche Wassermoleküle oder wasserlösliche Stoffe, besonders Ionen, zwischen Extra- und Intrazellulärraum hin und her diffundieren können. Diese **Proteinkanäle** haben dank ihrer intramolekularen Strukturmerkmale selektive Eigenschaften, d. h., sie lassen nur Stoffe ihrer Wahl passieren. Wieder andere integrale Proteine dienen als Trägermoleküle (**Carrier**). Sie binden und transportieren Stoffe (z. B. Zucker) durch den ansonsten für diese Moleküle undurchlässigen Fettfilm. Manchmal treten solche Transportvorgänge sogar gegen die Diffusionsrichtung auf, was dann als **aktiver Transport** bezeichnet wird. Die hier zugrunde liegenden integralen Membranproteine nennt man dann Membranpumpen. Da diese Energie verbrauchen und deshalb energiereiche Substrate wie **ATP** spalten, sind Pumpen gleichzeitig Enzyme (ATPasen).
- **Periphere Proteine** schmiegen sich mit hydrophoben Molekülfortsätzen fest an die Membran, penetrieren diese aber nicht vollständig. Sie liegen meistens an der Innenseite der Zellmembran, oft in unmittelbarer Nähe zu integralen Proteinen. Periphere Proteine haben häufig **enzymatische Eigenschaften** und spielen eine Vermittlerrolle zwischen den integralen Proteinen und anderen intrazellulären Bestandteilen.

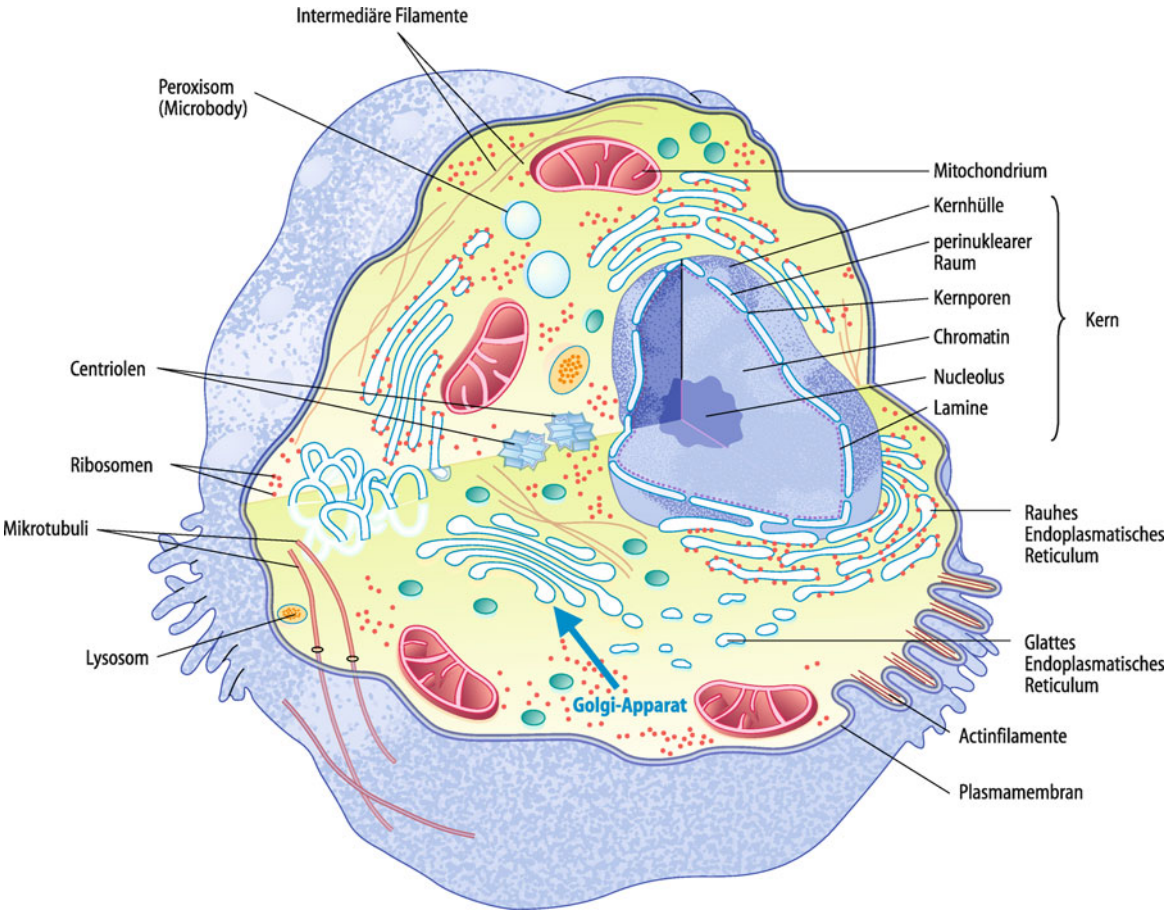


Abb. 1.4. Zelle mit Kern, Kernhülle, endoplasmatischem Retikulum und Golgi-Apparat. Die Kernhülle geht aus dem endoplasmatischen Retikulum hervor. Sie besteht aus zwei Membranlagen, deren Zwischenräume als Zysternen bezeichnet werden. Das endoplasmatische Retikulum (ER) ist teils mit Ribosomen besetzt (raues ER), teils frei von Ribosomen (glattes ER). Der Golgi-Apparat ist ein Membranstapel, aus dem sich ständig kleine Bläschen (Vesikel) abschnüren. Letztere sind mit allerlei lebenswichtigen Molekülen gefüllt (z. B. Insulin) und stehen zur Exozytose bereit. (Nach Löffler u. Petrides 2002)

Glykokalyx. Membrankohlenhydrate treten fast immer in Kombination mit Proteinen oder Lipiden in Form von Glykoproteinen oder Glykolipiden auf. Tatsächlich sind die meisten integralen Proteine Glykoproteine und immerhin 10% der Lipide tragen ebenfalls Kohlenhydratseitenketten. Als nanometerlange **Antennen** ragen die Zuckerketten auf der Außenseite der Zelle in den Extrazellulärraum. Wieder andere Kohlenhydratverbindungen, sog. **Proteoglykane**, die an Proteinästen ankern, liegen mehr oder weniger lose verteilt an der Zellaußenseite. Das alles ergibt einen Kohlenhydratmantel, der Glykokalyx genannt wird.

Die Glykokalyx hat mehrere wichtige Funktionen. Viele der Zuckerreste tragen **negative Ladungen**, wodurch die Zelle andere negativ geladene Objekte, die sich ihr nähern, auf Distanz hält. Umgekehrt können sich Zellen durch eine Glykokalyx mit komplementärem Muster durchaus aneinander heften. Manche Kohlenhydratantennen stellen auch **Andockstellen** (Rezeptoren) für Peptidhormone wie das Insulin dar. Dessen Bindung aktiviert dann Proteine in seiner Nähe, jedoch an der Zellinnenseite, wodurch eine intrazelluläre kaskadenartige Enzymaktivierung ausgelöst wird.

Zytoplasma

Das Zytoplasma enthält Partikel und Organellen in der Größe von wenigen Nanometern bis zu mehreren Mikrometern; die klare Flüssigkeit, in der diese Strukturen gelöst sind, ist das Zytosol.

Zytoplasma und Zytosol. Die Zellmembran umgibt das Zytoplasma. Darin befinden sich dicht gepackt die lebenswichtigen komplexen Strukturen einer Zelle. Werden diese entfernt, bleibt das Zytosol übrig. Diese Flüssigkeit besteht aus frei löslichen organischen Molekülen und anorganischen Ionen.

Endoplasmatisches Retikulum. Ein Teil des Zellinneren, besonders die zellkernnahen Regionen, sind mit einem engen dreidimensionalen **Netzwerk** von dünnen Schläuchen, dem endoplasmatischen Retikulum (ER), ausgefüllt (Abb. 1.4). Ganz ähnlich wie die Zellmembran, bestehen die Wände dieser Schläuche aus Lipiddoppelschichten, ausgestattet mit integralen Proteinen. Die Gesamtoberfläche dieses Netzwerks ist immens. Sie kann, wie in Leberzellen, 40-mal größer sein als die Zelloberfläche. Der Raum in den Schläuchen ist mit einer endoplasmatischen **Matrix** gefüllt, einem wässrigen Medium, das sich deutlich vom Zytosol unterscheidet.

Aufbau des endoplasmatischen Retikulums. Das ER setzt sich kontinuierlich in der Kernhülle fort, sodass das tubuläre Netzwerk um den Zellkern herum direkt mit dem **perinukleären Spalt** der Zellkernhülle in Verbindung steht. Über dieses dynamische Röhrengeflecht werden Substanzen innerhalb der Zelle verschickt. An seinen großen Oberflächen finden sich verschiedene Enzymsysteme angelagert, die als Teile der Zellmaschinerie wichtige metabolische Funktionen erfüllen. An den Außenwänden weiter Teile des endoplasmatischen Retikulums finden sich in großer Zahl ca. 50 nm große granuläre Partikel, die **Ribosomen**. Wo diese vorkommen, bezeichnet man das ER als granulär oder rau. Die Ribosomen bestehen aus Ribonukleinsäuren und Proteinen. Ihre Aufgabe ist die Synthese neuer Proteinmoleküle. Kleben keine Ribosomen an den tubulären Außenwänden, dann wird das ER als agranulär oder glatt bezeichnet. Hier werden Lipide synthetisiert und andere enzymatische Prozesse ausgeführt.

Golgi-Apparat. Der Golgi-Apparat ist ein naher Verwandter des endoplasmatischen Retikulums. Er besteht aus Ribosomen-frei-

1.1. Der Stich des Skorpions

Die beiden Freunde, Rainer und Florian, zwei Medizinstudenten im 4. Semester, haben auf ihrer Expeditionsreise durch die **Sahara** zum Schutz vor dem Wind einen Schlafplatz am Fuße einer großen Sanddüne gewählt. Als Florian morgens in seine Schuhe schlüpft, die er nachts zuvor neben seinem Schlafsack abgestellt hatte, verspürt er plötzlich einen heftigen Stich an seiner Fußsohle. Reflexartig fährt er aus dem Schuh und sieht gerade noch, wie sich ein blassgefärbter Skorpion von der Größe eines Daumens im Sand auf und davon macht. Gleichzeitig setzt ein ziehender Schmerz ein und große Angst erfasst ihn.

Pathophysiologie. Skorpiongifte wie die des gelben Skorpions (Leirus quinquestriatus) bestehen aus einem Gemisch verschiedener kleiner Eiweißmoleküle (z. B. **Iberiotoxin**), die sich an Membranproteine anheften und deren Funktion stark beeinträchtigen. Sie blockieren Ionenkanäle (z. B. **Ca^{2+}-aktivierbare Kaliumkanäle**, spannungsgesteuerte Natriumkanäle etc.) und beeinflussen dadurch die normalen Zellfunktionen. Davon besonders betroffen ist die Impulsausbreitung über das Nervensystem. Ferner führen weitere im Giftgemisch enthaltene Stoffe zur Steigerung der Durchlässigkeit der Blutgefässe, sodass Wasser aus dem Gefäßbett austritt (Ödeme).

Symptome. Florian entwickelt innerhalb weniger Minuten starke Schmerzen, der Fuß schwillt an und rötet sich (**Entzündungsödem**). Sein Herz schlägt unregelmäßig (**Rhythmusstörungen**). Florian ist blass (Vasokonstriktion der Hautgefäße), schweißnass (**Sympathikotonus**) und zunehmend verwirrt (gestörte Synapsenfunktion in Gehirn und Rückenmark).

Therapie. Rainer behält die Ruhe. Er erkennt die Schockzeichen (schneller, unregelmäßiger Puls, nasse Stirn, zunehmende Benommenheit) und versorgt seinen Freund sofort mit einer Infusion (isotone Kochsalzlösung) und einer Beruhigungsspritze (**Diazepam**) aus seinem Notfallkoffer. Er bereitet ihm rasch ein luftiges Lager im Fond ihres Jeeps und braust in die nächstgelegene Oasenstadt. Dort bekommt Florian weitere Infusionen, eine herzstützende medikamentöse Therapie (**Antiarrhythmika**) und Maßnahmen, die die Wasseransammlungen in Gehirn (Hirnödem) und in den Lungenalveolen (Lungenödem) beseitigen (**Diuretika**). Diese sog. symptomatische Therapie rettet sein Leben. Eine Woche später sitzt er wieder neben seinem Freund Rainer im Jeep.

en Membranen, die stapelförmig an einem Pol des Zellkerns liegen. Der Golgi-Apparat (Abb. 1.4) ist besonders in **sekretorischen Zellen** auffällig gut ausgebildet. Dort liegt er auf jener Zellseite, an der die entsprechenden sekretorischen Substanzen aus der Zelle geschleust werden. Golgi-Apparat und ER kommunizieren rege miteinander. Ständig werden kleine **Transportvesikel** (endoplasmatische Vesikel = ER-Vesikel) vom ER abgeschnürt, um kurz darauf mit dem Golgi-Apparat zu fusionieren. Auf diese Weise landen Stoffe aus dem ER im Golgi-Apparat.

Lysosomen. Lysosomen sind bläschenförmige (vesikuläre) Strukturen, die sich von den Schläuchen des Golgi-Apparates abschnüren und danach das gesamte Zytoplasma bevölkern. Lysosomen stellen ein intrazelluläres **Verdauungssystem** dar. Verdaut werden eigene Zellstrukturen, wenn sie beschädigt sind, exogene Nahrungspartikel und unerwünschtes Material wie z. B. Bakterien. Lysosomen können recht unterschiedlich groß sein, durchschnittlich 250–750 nm im Durchmesser. So sind sie mit einem guten Lichtmikroskop gerade noch erkennbar. Ihre kugeligen Wände bestehen aus der klassischen Lipiddoppelschicht. In ihrem Innern befindet sich eine große Zahl 5–8 nm kleiner Granuli. Letztere sind Aggregate aus über 40 Verdauungsenzymen (**Hydrolasen**). Sie sind in der Lage, Proteine zu Aminosäuren, Glykogen zu Glukose und Fette zu Fettsäuren und Glyzerin zu spalten.

Klare **Aufgabe** der **Lysosomenmembran** ist es, grundsätzlich den direkten Kontakt der hydrolytischen Enzyme mit den zelleigenen Strukturen zu verhindern. Selbstverdauung und Zelltod wären sonst die Folge. Trotzdem gehört es zum ganz normalen physiologischen Alltag, dass auf Wunsch Lysosomen ihre Enzyme zur Spaltung zelleigener Polymere zur Verfügung stellen. Dann entstehen aus langkettigen großen Molekülen viele kleine Zucker und Aminosäuren, die über spezifische Mechanismen die Zellen verlassen können oder als osmotisch wirksame Teilchen das Zellvolumen unter Kontrolle halten.

Peroxisomen. Den Lysosomen physisch zwar ähnlich, unterscheiden sich die Peroxisomen aber doch in zwei Punkten:

- Sie stammen nicht vom Golgi-Apparat ab, sondern schnüren sich aus dem glatten endoplasmatischen Retikulum ab bzw. entstehen durch Selbstreplikation.
- Sie enthalten keine Hydrolasen, sondern **Oxidasen**. Mittels dieser Enzyme entsteht beim Abbau des unerwünschten organischen Materials ein hochreaktives Nebenprodukt, nämlich Wasserstoffperoxid (H_2O_2). Zusammen mit der **Katalase**, einem in den Peroxisomen vorkommenden Oxidaseenzym, oxidiert H_2O_2 alle jene Fremdstoffe, welche der Zelle gefährlich werden könnten.

Bibliothek Zellkern

Jede Zelle unseres Organismus enthält die gesamte genetische Information; sie ist als »Hardware« im Zellkern abgespeichert.

Zellkern. Der Kern (Abb. 1.5) ist die Bibliothek der Zelle. Er besitzt große Mengen an **DNA**, aus der unsere Gene bestehen. Die Gene stellen die Baupläne der zellulären Proteine dar, der Strukturproteine wie auch der Enzyme des Zytoplasmas, die sämtliche Zellaktivitäten steuern. Sie kontrollieren auch die Reproduktion; im ersten Schritt reproduzieren sich die **Gene** selbst, sodass eine Verdoppelung der DNA (d. h. der Gene) erfolgt (doppelter Chromosomensatz). Im zweiten Schritt teilen sich die Zellen in zwei Tochterzellen **(Mitose)** mit jeweils einfachem Chromosomensatz.

Der Zellkern ist mehr oder weniger immer aktiv. Auch in den Perioden zwischen den Mitosen werden ständig Gene transkribiert und ihre Blaupausen, die entsprechenden **RNA-Transkripte**, aus dem Kern an die Ribosomen des Zytoplasmas verschickt, um dort in Proteine translatiert zu werden. In der Mitose verändert sich der Eindruck eines scheinbar ruhenden Zellkerns. Aus dem unstrukturiert erscheinenden **Chromatin** gehen hochstrukturierte Chromosomen hervor, die wenige Minuten später als jeweils einfacher **Chromosomensatz** jede der beiden Tochterzellen ausstatten und dort das Chromatin des Zellkerns bilden. Mittlerweile wissen wir, dass praktisch alle Körperzellen, von den sich rasch teilenden Blutzellen angefangen bis zu den sich selten teilenden Muskelzellen, die Fähigkeit zur Zellteilung besitzen.

Kernhülle. Der **Interphasekern** ist von einer Kernhülle umgeben, die aus dem ER hervorgeht und mit diesem auch weiter verbunden bleibt. Die Kernhülle besteht aus zwei Membranen, die jeweils nach demselben Prinzip wie die Plasmamembran (Lipid-Doppelschicht) aufgebaut sind und den Kern eng umschließen. Zwischen den beiden Membranen (äußere und innere Kernmembran) befindet sich der sog. perinukleäre Raum, ein Spalt von wenigen Nanometern, der u. a. als Kalziumspeicher der Zelle dient. Grundsätzlich ist die Kernhülle eine Barriere, die das Zytoplasma vom Nukleoplasma trennt.

Kernporen. Der lebenswichtige Kommunikationsweg zwischen Zytosol und Zellkern sind die **Kernporenkomplexe**, kurz Kernporen genannt (Abb. 1.5). Diese supramolekularen Strukturen mit einer molaren Masse von ungefähr 120 MDa (1 Mda = 1.000 kDa) bestehen aus mehr als 100 Proteinmolekülen, die jeweils einen sog. **zentralen Transportkanal** für Makromoleküle bilden. Die Kernporen (Außendurchmesser ca. 100 nm, Länge ca. 60 nm) durchsetzen beide Membranen der Kernhülle und transportieren Stoffe in beide Richtungen, z. B. Makromoleküle wie Polymerasen, Hormonrezeptoren und Transkriptionsfaktoren vom Zytoplasma ins Nukleoplasma, aber auch frisch transkribierte mRNA in die Gegenrichtung. Diese Transportvorgänge finden durch den zentralen Kanal jeder Pore statt und kosten Energie, welche wie üblich von ATP bzw. GTP bereitgestellt wird. Kleine Moleküle (bis maximal 40 kDa) diffundieren durch die etwa 8 nm weiten zentralen Porenkanäle. Der Durchtritt großer Moleküle, z. B. der Export mRNA tragender **Ribonukleoproteine** (etwa 800 kDa) erfordert massive Konformationsänderungen der Kernporen selbst, sodass sich der zentrale Porenkanal bis auf 40 nm erweitern kann.

Ionenmilieu. Es gibt auch physiologische Augenblicke im Leben der Zelle, in denen die Kernporen völlig dicht sind und nicht einmal Ionenflüsse zulassen. Diese Phänomene kommen aber nur lokal begrenzt vor und dienen, so vermutet man, dem kurzfristigen Aufbau von Ionengradienten zwischen Zytoplasma und Nukleoplasma. Dieses lokale »Spezialmilieu« erlaubt dann die **Transkription** spezifischer Gene, die in diesem Bezirk des Zellkerns

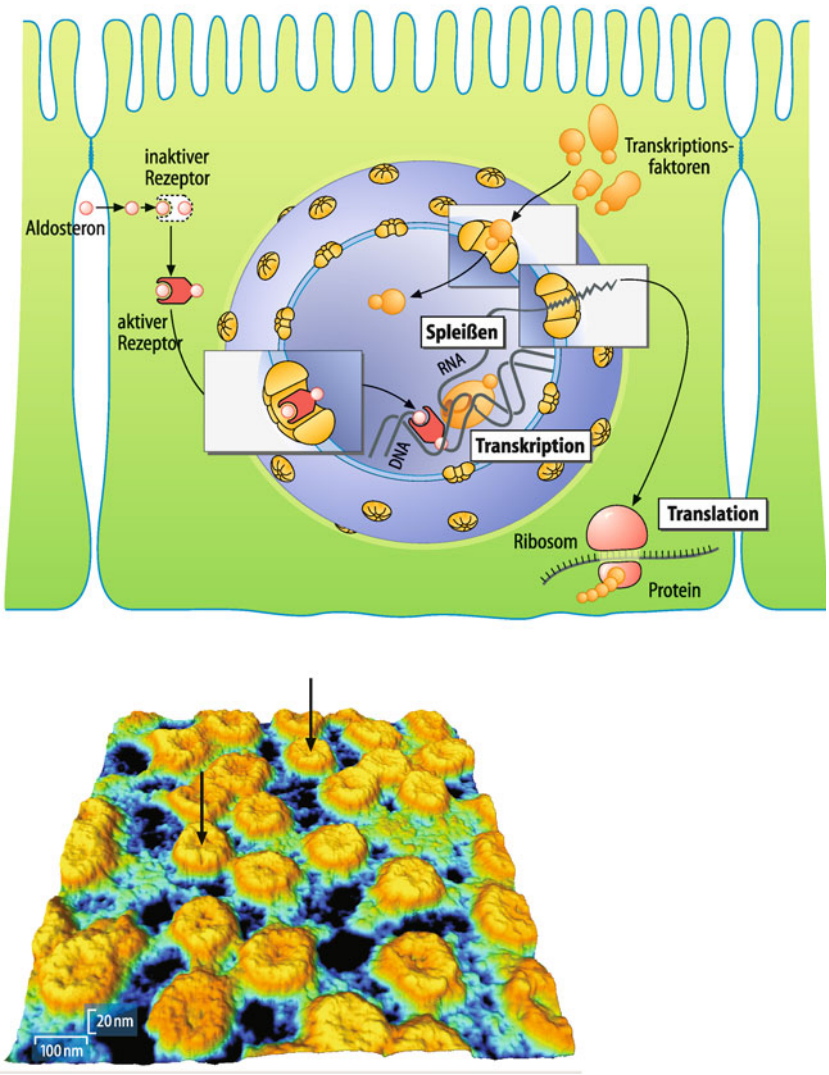


Abb. 1.5. Zellkern in einer Epithelzelle. *Oben*: Die Funktion des Zellkerns wird am Beispiel von Aldosteron erläutert, welches als lipophiles Steroidhormon problemlos in die Zelle gelangt. Nach Aktivierung seines zytosolischen Rezeptors gelangt dieser durch die Kernporen in das Zellinnere. Kopien von bestimmten DNA-Abschnitten werden erstellt (Transkription), die wiederum über Kernporen ins Zytosol ausgeschleust werden und an den Ribosomen in Zellproteine »übersetzt« (Translation) werden. *Unten* wird ein »echtes Stück Kernhülle« gezeigt. Man sieht die Kernporen (Außendurchmesser etwa 100 nm) mit ihren zentralen Öffnungen (Pfeile). Durch Letztere gelangen die Rezeptoren und andere Makromoleküle in den Kern hinein bzw. aus diesem heraus. Die Kernporen stellen selektive Filter dar, die darüber entscheiden, was in den Zellkern hinein darf und was heraus muss. Das Bild wurde mit dem *atomic force*-Mikroskop erstellt

liegen. Die Kerne der einzelnen somatischen Zelltypen unseres Körpers sind mit etwa 1.000–4.000 Poren ausgestattet. Befruchtungsfähige Eizellen besitzen Zellkerne mit erheblich größerer Porendichte (1–40 Mio. Poren pro Kern). Der Transport von Makromolekülen durch eine einzelne Kernpore wird auf etwa 1 Sekunde pro Molekül geschätzt. So stellt also die Kernhülle eine **plastische Barriere** dar, die bei der Mitose gänzlich aufgelöst wird, aber während der Interphase als selektive Barriere wirkt, die über die Funktion der Kernporen die Expression von Genen maßgeblich steuert.

Nukleoli. Die Zellkerne der meisten Zellen unseres Körpers enthalten einen oder mehrere Nukleoli. Die kompakt erscheinenden Strukturen besitzen keine begrenzende Membran. Sie bestehen großteils aus **RNA** und **ribosomalen Proteinen**. Bei verstärkter Proteinsynthese sind die Nukleoli stark vergrößert. Die Bildung der Nukleoli ist ausschließlich Sache des Zellkerns. In der Phase der Transkription entsteht mRNA, die zum Teil in den Nukleoli deponiert wird, zum Teil ins Zytoplasma an die Ribosomen gelangt. Hier werden reife Ribosomen hergestellt und Proteine synthetisiert.

Gentherapie. Nach der Entschlüsselung des **menschlichen Genoms** suchen Biologen und Mediziner gemeinsam nach Wegen, wie spezifische Gene in intakte, differenzierte Zellen des menschlichen Organismus eingeschleust werden können. Diese Gene sollen kranke (mutierte) Gene ersetzen und die Funktion der Zellen wieder normalisieren. Zum Beispiel kann das Gen, das für ein bestimmtes Membranprotein (das sog. **CFTR-Protein**) der Bronchialschleimhaut kodiert, zusammen mit einem Trägermolekül über ein Aerosol in die Lungen eingeatmet werden. Um allerdings in den Kern der **Bronchialepithelzellen** zu gelangen – denn dort erst kann das Gen wirksam werden – muss die Kernhüllenbarriere der Bronchialepithelzellen überwunden werden. Von außen eingebrachte Gene können das allerdings nicht, weil ihnen die »molekulare Kompetenz« fehlt, d. h. ein Erkennungsmerkmal in ihrer Molekülstruktur. Deshalb werden gegenwärtig große Anstrengungen unternommen, die Durchtrittsstellen, nämlich die Kernporen, so stark zu erweitern, dass vorübergehend auch ortsfremde Gene Zutritt zum Zellkern finden (**Porendilatation**). Die Beobachtung, dass Kernporen durch verschiedene körpereigene Hormone (z. B. **Glukokortikoide**) in ihrer Durchlässigkeit steuerbar sind, schafft hier neue Perspektiven für die Gentherapie.

I

In Kürze

Bestandteile einer Zelle

Obwohl die Zellen unseres Organismus beträchtlich in Größe, Form und Funktion variieren können, sind sie in ihrem grundsätzlichen Aufbau sehr ähnlich. Jede Zelle ist von einer **Plasmamembran** umgeben, die das Zellinnere gegenüber der Außenwelt schützt. Die Kommunikation zwischen Zelle und Extrazellulärraum vermitteln dabei eine große Anzahl von Membranproteinen, die spezifische Aufgaben verrichten. Das **Zytoplasma** stellt den gesamten Inhalt einer Zelle dar. Es enthält neben Wasser, frei beweglichen Ionen und organischen Molekülen eine Reihe lebenswichtiger Strukturen. Im Zentrum befindet sich der **Zellkern**, der über die gesamte genetische Information des jeweiligen Individuums verfügt. Der Zugang zu den Genen wird durch Kernporen in der Hülle des Zellkerns reguliert. Um den Zellkern herum befindet sich ein Netzwerk von Schläuchen, Membranen und Vesikeln, das **endoplasmatische Retikulum**, der **Golgi-Apparat** und die **Lysosomen**. Dort finden die Synthese von Eiweißmolekülen und der enzymatische Verdau überflüssiger organischer Moleküle statt. Die einzelne Zelle ist also ein lebendes autarkes Gebilde, das Signale von außen aufnehmen und entsprechend verarbeiten kann.

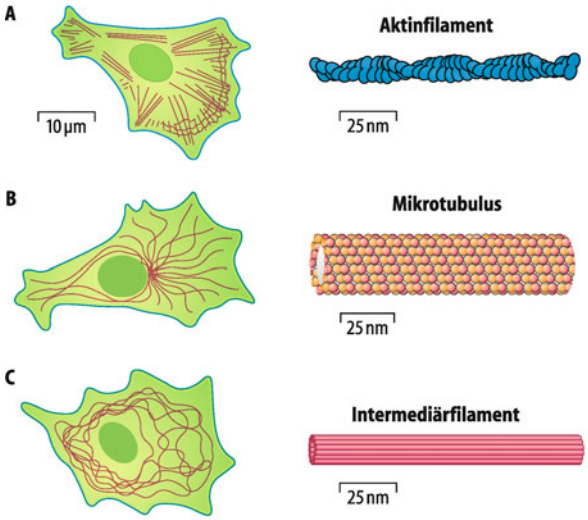


Abb. 1.6. Zytoskelettfilamente. A Aktinfilamente sind doppelsträngige helikale Polymere des Proteins Aktin. Sie stellen flexible Strukturen mit einem Durchmesser von 5–9 nm dar. Sie bilden zweidimensionale Netzwerke und dreidimensionale Gele. Aktinfilamente liegen vorwiegend direkt unter der Zellmembran. **B** Mikrotubuli sind lange Hohlzylinder. Sie sind aus dem Protein Tubulin aufgebaut. Mit einem Durchmesser von 25 nm sind sie steifer als Aktinfilamente. Die langgestreckten Mikrotubuli sind mit einem Ende am Zentrosom angeheftet. **C** Die Intermediärfilamente sind strickähnliche Fasern mit einem Durchmesser von ungefähr 10 nm. Sie sind aus Intermediärfilamentproteinen aufgebaut. Dieser Filamenttyp verleiht Zellen mechanische Festigkeit

1.2 Zytoskelett und Zelldynamik

Zellgerüst

Alle Zellen müssen in der Lage sein, ihre Inneneinrichtung stets neu anzuordnen während sie wachsen, sich teilen und sich der neuen Umgebung anpassen; dazu besitzt die Zelle ein System aus dynamischen Filamenten, das Zytoskelett.

Das Zytoskelett besteht aus drei Hauptkomponenten, den **Aktinfilamenten**, den **Mikrotubuli** und den **Intermediärfilamenten** (Abb. 1.6).

Aktin. Aktinfilamente sind zweisträngige helikale Polymere des Proteins Aktin. Sie sind flexible Strukturen mit einem Durchmesser von 4–9 nm und organisieren sich in Form linearer Bündel, zweidimensionaler Netzwerke und dreidimensionaler Gele. Zwar sind Aktinfilamente überall in der Zelle zu finden, konzentriert treten sie aber direkt unter der Zellmembran, dem Kortex der Zelle auf. **Aktinfilamente** definieren die Zellform und spielen eine entscheidende Rolle in der **Zellfortbewegung** (Zelllokomotion). Allerdings gibt es noch eine Vielzahl von zusätzlichen Proteinen *(accessory proteins)*, die bei der Interaktion des Aktins mit anderen Bauteilen der Zelle notwendig sind, u. a. die **Motorproteine**, die entweder Organellen entlang der Filamente oder die Filamente selbst bewegen.

Mikrotubuli. Mikrotubuli sind lange Hohlzylinder aus dem Protein Tubulin. Mit einem Außendurchmesser von 25 nm sind sie viel steifer als Aktinfilamente. Mikrotubuli sind lang und gerade. Jeweils ein Ende ist an dem sog. Zentrosom angeheftet, welches als »Organisationszentrum für Mikrotubuli« meist in der Nähe des Zellkerns lokalisiert ist und von dem aus sämtliche Mikrotubuli ihren Ausgang nehmen. Die Mikrotubuli spielen bei der Zellteilung eine prominente Rolle: Sie bilden eine bipolare **mitotische Spindel**, in deren Zentrum sich die Chromosomen anordnen. Ferner können sie bewegliche Zellfortsätze (Zilien) an der Zelloberfläche bilden und als lange gerade Schienen entlang der Nervenaxone Material vom Zellkörper (Soma) in die Peripherie verfrachten (axoplasmatischer Transport).

Intermediärfilamente. Intermediärfilamente sind seilartige Fasern mit einer Dicke von ungefähr 10 nm. Sie sind aus Intermediärfilamentproteinen aufgebaut und bilden eine große schillernde Familie. Sie bilden auf der Innenseite der Kernhülle ein dichtes Maschenwerk, die sog. **Kernlamina**. Diese umhüllt die DNA wie ein schützender Käfig. Außerdem bilden Intermediärfilamente ein weitmaschiges Netzwerk im Zytoplasma und verleihen der Zelle dadurch mechanische Festigkeit. In Epithelzellen kommunizieren sie sogar über die Zellgrenzen hinweg und geben den Epithelien dadurch sehr große Stabilität. Man denke nur an die starken Dehnungsvorgänge, wenn Nahrung den Darmtrakt passiert (Darmmukosazellen), die Harnblase sich entleert (Blasenepithelzellen) oder in der Schwangerschaft die Haut der Bauchdecke gespannt wird (Epidermiszellen).

1.2. Colchicinvergiftung

Colchicin ist das Gift der Herbstzeitlosen. Zu Vergiftungen kommt es meistens bei Kindern durch ausgelutschte Blütenstengel oder durch therapeutische Überdosierung bei der **Gichtbehandlung**.

Pathologie. Colchicin bindet an Mikrotubuli, behindert die Zellbeweglichkeit und wirkt als Hemmstoff der Zellteilung (Spindelgift).

Therapeutischer Nutzen. Zur Behandlung der Gicht (Anhäufung von Harnsäure im Körper) wird Colchicin deshalb eingesetzt, weil es in niedriger Dosierung die **Fresszellen** (Phagozyten) auf der Jagd nach Harnsäurekristallen lahmlegt und damit im Gewebe Entzündungen unterbindet.

Nebenwirkung. Aufgrund seiner antimitotischen Wirkung werden bei zu hoher Dosierung vor allem die sich rasch teilenden Epithelien und das Blutbildungssystem betroffen. Es kommt zu Blutungen, Durchfällen und Atemnot.

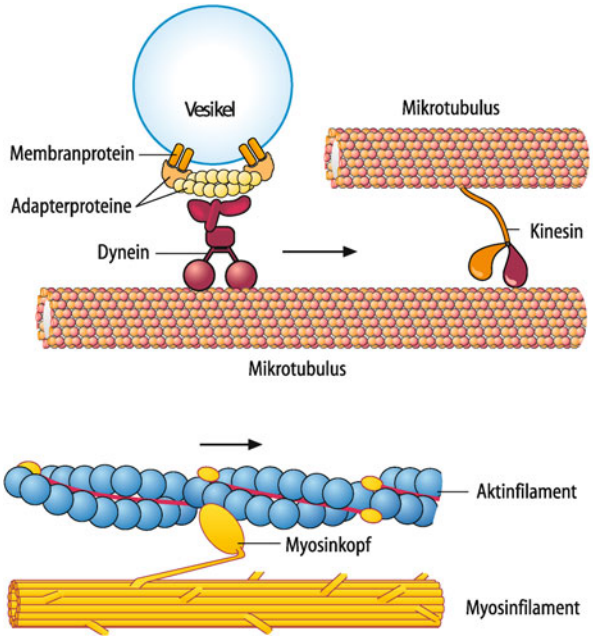


Abb. 1.7. Motorproteine. *Oben:* Dyneine brauchen akzessorische Proteine, die den Kontakt zu intrazellulären Vesikeln herstellen. Kinesine wandern auf Mikrotubuli und »schultern« dabei parallel verlaufende andere lineare Strukturen. *Unten:* Myosine verschieben durch Nickbewegungen ihrer Köpfchen Aktinfilamente

Motorproteine

Motorproteine assoziieren mit dem Zytoskelett und transportieren dabei spezifisches Material an die jeweiligen Bestimmungsorte in der Zelle; dieser Transport kostet Energie, die durch ATP bereitgestellt wird.

Molekulare Motoren. Motorproteine sind faszinierende Moleküle, die mit dem Zytoskelett assoziiert sind (Abb. 1.7). Von **ATP** gespeist, bewegen sie sich entlang der Zytoskelettfilamente. Es gibt Dutzende von verschiedenen **Motorproteinen**. Sie unterscheiden sich darin, dass sie nur einen bestimmten Filamenttyp binden, sich nur in bestimmten Richtungen in der Zelle bewegen und nur bestimmtes Material transportieren. Viele Motorproteine transportieren Mitochondrien, Stapel von Golgi-Membranen und sekretorische Vesikel an ihre Bestimmungsorte. Andere wiederum verschieben einzelne Zytoskelettfilamente gegeneinander, sodass **Kräfte** entstehen, die schließlich zur Muskelkontraktion, zum Zilienschlag oder zur Zellteilung führen.

Die zytoskeletalen Motorproteine assoziieren mit ihren Filamentschienen mittels einer »**Kopfregion**«, die ATP bindet und hydrolysiert. Die ATP-Hydrolyse ist mit einer Gestaltsänderung (Konformationsänderung) des Motorproteins verbunden. Je nach **Konformation** des Proteins bindet es am Filament oder löst sich davon. Auf solche Weise »fährt« das Motorprotein schrittweise das Filament entlang. Die **Kopfregion** des Moleküls gibt die Richtung an, die **Schwanzregion** entscheidet über die Art des transportierten Materials.

Myosin. Das erste Motorprotein, das entdeckt wurde, war das Myosin. Es erzeugt die Kraft zur **Muskelkontraktion**. Dieses doppelköpfige längliche Protein bindet und hydrolysiert ATP und gleitet am Aktinfilament entlang. Myosin findet sich aber nicht nur in Muskelzellen. Mittlerweile hat sich eine Myosinmolekülfamilie mit mehr als einem Dutzend von Mitgliedern herauskristallisiert. Die vielfältigen Funktionen der einzelnen Myosintypen sind bislang weitgehend unbekannt.

Kinesin. Kinesin ist ein Motorprotein, das sich entlang der **Mikrotubuli** bewegt. Es hat eine ähnliche molekulare Struktur wie das Muskelmyosin (Myosin II). Es besitzt zwei Köpfe und ist Mitglied einer großen Proteinsuperfamilie. Die meisten Kinesine tragen im Schwanzteil eine Bindungsstelle entweder für ein membranumschlossenes Organell oder für andere Mikrotubuli. Viele Mitglieder der Kinesinsuperfamilie spielen eine wichtige Rolle bei der **mitotischen Spindelbildung** und bei der Trennung der Chromosomen während der Zellteilung.

Dynein. Dyneine sind die größten der bisher bekannten Motorproteine. Die Dyneinfamilie hat zwei Hauptvertreter: Die zytoplasmatischen Dyneine transportieren **Vesikel** durch die Zelle und verankern den Golgi-Apparat im Zellzentrum. Andere Dyneine wiederum bewerkstelligen die schnellen Gleitbewegungen der **Mikrotubuli**, die für den **Zilienschlag** z. B. im Epithel des Respirationstrakts notwendig sind. Dyneine gehören zu den schnellsten molekularen Motoren. Mikrotubuli können sie mit einer Geschwindigkeit von 14 µm/s bewegen. Kinesine können dagegen ihre Mikrotubuli mit höchstens 2–3 µm/s vorwärtstreiben.

Zellwanderung

Zellen wandern manchmal weite Strecken in unserem Körper und entwickeln dazu eine zelleigene Motorik.

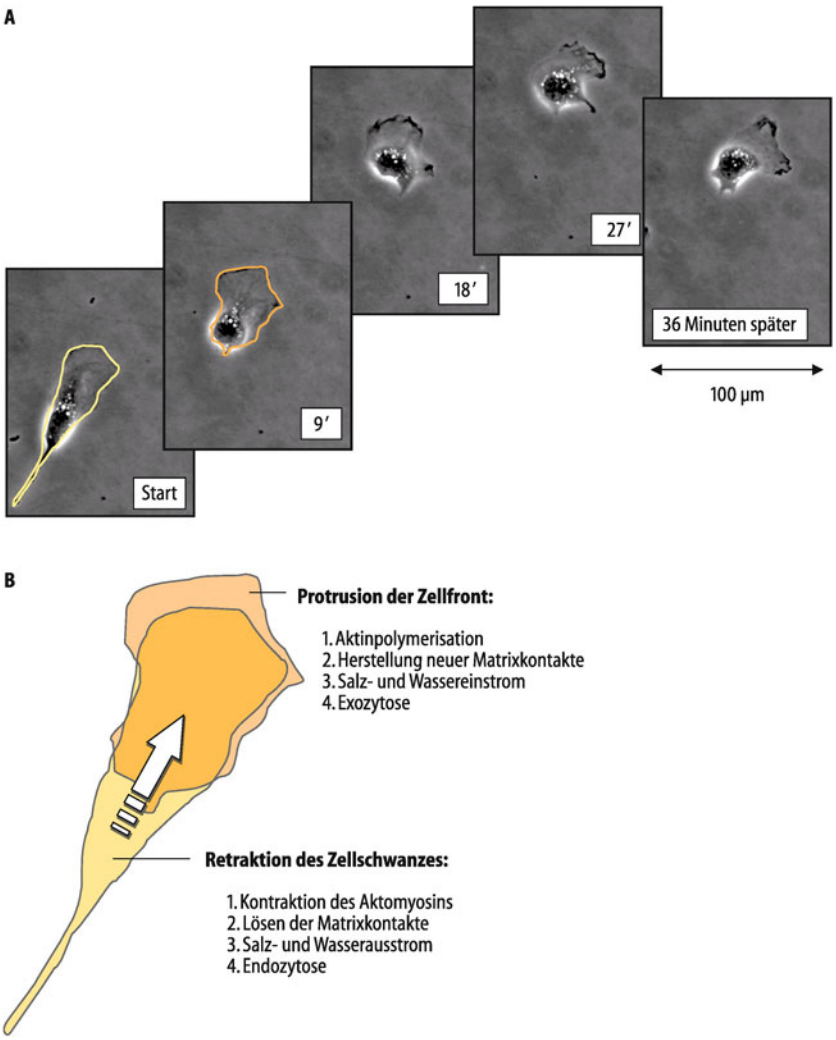


Abb. 1.8. Zellmigration. A, B Eine Zelle migriert, indem sie an der Zellfront ihr Lamellipodium vorschiebt und am Zellende ihren Schwanz einzieht

Kriechbewegung von Zellen. Migration ist ein wichtiger physiologischer und pathophysiologischer Vorgang im Leben einer Zelle (Abb. 1.8). Schon früh in der **Embryogenese** legen Zellen weite Strecken kriechend zurück. Zellen aus der **Neuralspalte** migrieren durch den Embryo und bilden dabei das Nervensystem. Frühformen von Nervenzellen (Neuroblasten) wandern sogar noch nach der Geburt im zentralen Nervensystem zu ihren jeweils endgültigen Arbeitsplätzen. Weiße Blutzellen **(Leukozyten)** jagen eingedrungene Bakterien und andere pathogene Erreger oder wandern in Entzündungsherde ein. Bindegewebszellen **(Fibroblasten)** stoßen in Wunden vor und sorgen für deren Verschluss (Narben). Das Gleiche gilt für **Epithelzellen**, die in Epithellöcher vordringen, die von abgestorbenen Zellen zurückgelassen wurden. Wachstum und Entwicklung von Blutgefäßzellen **(Angiogenese)** erfordern die Migration von Endothelzellen. Pathophysiologisch bedeutsam ist schließlich die typische Beweglichkeit von **Krebszellen** für die Ausbreitung eines Tumors im Körper durch die Bildung von Metastasen (Tochtergeschwülste).

Laufgeschwindigkeit. Die Geschwindigkeit der Fortbewegung einer Zelle variiert sehr stark von Zelltyp zu Zelltyp. **Epithelzellen** migrieren mit 0,1–0,2 µm/min, **weiße Blutzellen** mit 5–10 µm/min und manche von der Haut abgeleitete Zellen erreichen gar Geschwindigkeiten bis zu 30 µm/min. Trotz dieser Unterschiede ist der Mechanismus der Migration für alle Zellen unseres Organismus ähnlich. Eine Zelle bildet typischerweise in der Ebene der Fortbewegung zwei Pole aus. Der vordere Pol ist flach ausgebreitet, ca. 300 nm dick, organellenfrei und wird als **Lamellipodium** bezeichnet. Der hintere Pol wird aus dem Zellkörper und dem **Zellschwanz** gebildet.

Aktinpolymerisation. Die Fortbewegung einer Zelle auf einer festen Unterlage ist ein komplexer Vorgang, bei dem der gelartige aktinreiche Kortex direkt unter der Zellmembran eine maßgebliche Rolle spielt. Der erste Schritt in der Vorwärtsbewegung einer Zelle wird durch die Polymerisation des Aktins eingeleitet. Dabei stoßen die **Aktinfilamente** die bewegliche Plasmamembran wie mit Stangen nach vorne, sodass sich **Filopodien** (mikrometerlange Fortsätze) und Lamellipodien (flache breite Zellausläufer) bilden. Letztere enthalten alle Bestandteile, die zur Zellfortbewegung **(Lokomotion)** notwendig sind. Trennt man sie nämlich experimentell von der Zelle ab, vermögen sie allein weiterzuwandern. Durch die zyklisch ablaufende **Polymerisation** bzw. Depolymerisation des Aktins sowie unter Mitwirkung an-

derer Motorproteine und unter Verbrauch von ATP entsteht schließlich eine gerichtete Bewegung.

Vorwärtsbewegung. Zumindest vier zelluläre bzw. molekulare Prozesse tragen zur Vorwärtsbewegung einer Zelle bei:

- Durch den transienten lokalen Einstrom von Ca^{2+}, Wasser und anderen Ionen verflüssigt sich das aktinreiche Gel unterhalb der Zellmembran, sodass das Lamellipodium sehr beweglich wird. Sinkt das Ca^{2+} wieder und das Wasser strömt ab, polymerisiert das **Aktin** und stößt das Lamellipodium nach vorne.
- Gleichzeitig wird am hinteren Ende der Zelle die Plasmamembran **endozytiert**, die intrazellulär entstandenen Vesikel werden entlang der Mikrotubuli nach vorn transportiert und am Bug der Zelle *(leading edge)* in die Zellmembran eingebaut *(lipid flow)*.
- Am Bug der Zelle wird NaCl mittels spezifischer **Transportmechanismen** (Na^+/H^+-Antiport, Cl^-/HCO_3^--Antiport) aufgenommen und mit dem Kochsalz auch Wasser. Der *leading edge* schwillt und schiebt sich nach vorn.
- Am hinteren Ende verlassen Ionen die Zelle durch **Kanalporen** und nehmen Wasser mit. Dadurch schrumpft das Zellende.

Die Zelle baut vor sich eine extrazelluläre **Matrix** (Matrixproteine) auf, auf der sie sich wie auf einer asphaltierten Straße fortbewegt. Kraft bezieht sie aus den oben geschilderten Prozessen und überträgt sie mithilfe von Haftproteinen (Integrine) auf die extrazelluläre Matrix. Diese Bindung *(focal contacts)* ist lokal und transient.

Durch die Koordination der einzelnen Prozesse entsteht eine **Gleitbewegung**. Die Richtung der Bewegung wird durch Signalstoffe aus der äußeren Umgebung bestimmt (Chemotaxis). So läuft beispielsweise eine weiße Blutzelle direkt auf ein Bakterium zu, weil Letzteres bestimmte Eiweißmoleküle absondert, die auf die Blutzelle »anziehend« wirken.

In Kürze

Zytoskelett und Zelldynamik

Form und Funktion einer Zelle hängen maßgeblich von dynamischen Strukturelementen ab. **Aktinfilamente** liegen vorwiegend direkt unter der Plasmamembran. Diese Filamente bilden sich ständig neu bzw. zerfallen in ihre Einzelmoleküle und bestimmen auf diese Weise die Beweglichkeit einer ganzen Zelle. Dies ist die Voraussetzung für die physiologisch wichtige Zellwanderung (**Migration**). Die wesentlich dickeren **Mikrotubuli** sind Hohlzylinder, die bei der Zellteilung die Chromosomen anordnen und innerhalb der Zelle Material verschieben können. Die mechanische Stabilität des Zellkerns beruht auf einem direkt unter der **Kernhülle** gelegenen inneren Maschenwerk, das aus **Intermediärfilamenten** aufgebaut ist. Außerhalb des Zellkerns verlaufen diese strickähnlichen Fasern durch das gesamte Zellinnere und verleihen damit den Zellen große Stabilität bei Dehnungsvorgängen. An den Oberflächen dieser filamentösen Strukturen interagieren Motorproteine wie **Myosin**, **Dynein** und **Kinesin**, deren Aufgabe es ist, Material zu den jeweiligen Bestimmungsorten in der Zelle zu verfrachten.

1.3 Funktionelle Systeme der Zelle

Ein- und Ausschleusungsprozesse

Die Zelle kann durch Diffusion, aktiven Transport oder Endozytose (Pinozytose und Phagozytose) Stoffe aufnehmen; der Abbau (Verdauung) erfolgt durch Lysosomen.

Stofftransport. Soll eine Zelle leben, wachsen und sich reproduzieren, muss sie Nährstoffe und andere Substanzen aus der sie umgebenden Flüssigkeit aufnehmen. Die meisten Substanzen passieren die Zellmembran durch Diffusion oder aktiven Transport:

- **Diffusion** heißt vereinfacht, dass die entsprechende Substanz ihrem Konzentrationsgefälle folgend, also energetisch gesehen bergab, entweder durch **Membranprotein-Poren** bzw. **-Carrier** oder, im Falle fettlöslicher Substanzen, durch die Lipidmatrix diffundiert.
- **Aktiver Transport** heißt vereinfacht, dass die entsprechende Substanz gegen ein Konzentrationsgefälle, also energetisch gesehen bergauf, durch eine Membran (Plasmamembran, Lysosomenmembran, Membran des endoplasmatischen Retikulums, Kernhülle usw.) mittels spezifischer integraler Membranproteine **(Pumpen)** und unter Verbrauch von Energie (ATP, GTP etc.) transportiert wird. Diese Transportmechanismen gelten im Wesentlichen für die anorganischen Ionen (z. B. Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, HCO_3^-, etc) und kleine organische Moleküle mit wenigen 100 kDa (z. B. Glukose).

Endozytose. Große Partikel betreten die Zelle nur nach vollständiger Ummantelung durch die Zellmembran. Dieser Vorgang heißt Endozytose (Abb. 1.9). Man unterscheidet zwei Formen der Endozytose:

- Der Begriff **Pinozytose** beschreibt die Aufnahme sehr kleiner Eiweißmoleküle und tritt ständig an den Zellmembranen der meisten Zellen auf, besonders schnell allerdings nur in dafür prädestinierten Zellen. Ein Beispiel für Letztere sind die **Makrophagen** (Fresszellen), die innerhalb einer Minute etwa 3% ihrer Zellmembran zum Zwecke der Stoffaufnahme abschnüren. Pinozytotische Vesikel sind nur 100–200 nm groß. Ihr Nachweis gelingt entweder mittels der Elektronenmikroskopie in der toten Zelle (hohe optische Auflösung) oder mittels Fluoreszenzmikroskopie (niedrige optische Auflösung) in der lebenden Zelle.
- **Phagozytose** bezeichnet die Aufnahme sehr großer Strukturen (Bakterien, ganze Zellen, abgestorbenes Gewebe etc.). Nur wenige Zelltypen haben die Fähigkeit zur Phagozytose, nämlich Gewebsmakrophagen und manche weiße Blutzellen. Die Phagozytose startet mit der Anheftung eines Bakteriums oder einer toten Zelle an einen spezifischen Membranrezeptor. Im Falle der **Bakterien** haben sich bereits Antikörper an deren Oberfläche gebunden, die nun ihrerseits als eine Art »molekulare Vermittler« die jeweilige Bindung an die Zelloberfläche herbeiführen. Diese Vermittlertätigkeit wird als **Opsonisation** bezeichnet. Danach läuft alles so ab, wie oben bei der Pinozytose beschrieben.

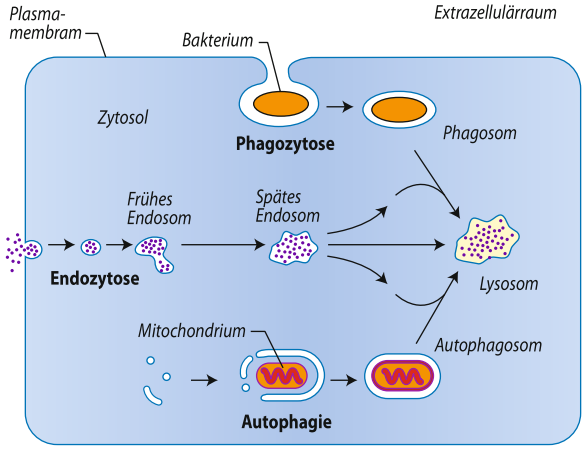


Abb. 1.9. Abbau in Lysosomen. Jeder der drei Wege führt zur intrazellulären Verdauung von Material aus unterschiedlichen Quellen. Als Beispiel ist hier die Phagozytose eines Bakteriums, die Autophagie eines defekten Mitochondrions und die Endozytose von Makromolekülen aus der extrazellulären Umgebung gezeigt. (Mod. nach Alberts, Bray u. Lewis 2002)

Lysosomen. Kaum haben sich die pinozytotischen, endozytotischen bzw. phagozytotischen Vesikel von der Zellmembran abgeschnürt und flottieren frei im Zytoplasma, so heften sich lysosomale Vesikel daran (Abb. 1.9). Die Vesikel fusionieren und die Vesikelinhalte mischen sich. Das Vesikelmilieu ist sauer (hohe freie Protonenkonzentration) und reich an **Hydrolasen**. Das so entstandene Verdauungsvesikel hydrolysiert nun die Proteine, Kohlenhydrate, Fette und anderen Stoffe des Vesikelinhalts. Die daraus entstehenden kleinen Metabolite wie Aminosäuren, Glukose und Fettsäuren diffundieren aus dem Vesikel ins Zytoplasma und stehen damit dem weiteren Stoffwechsel der Zelle zur Verfügung. Je nach Zelltyp und zellulärer Aktivität werden die Metaboliten entweder zur Energiegewinnung (ATP) abgebaut, zur Neubildung von Makromolekülen verwendet (Proteinsynthese) oder einfach zur Speicherung in Glykogen und Neutralfette umgebaut.

Gewebe im Körper schrumpfen oft auf geringere Größe. Damit ist nicht die übergewichtige Person gemeint, die durch gezielte Nahrungsreduktion den hohen Fettanteil jeder einzelnen Fettzelle auf ein normales Maß herabsetzt. Gemeint ist beispielsweise die Schrumpfung der Gebärmutter (Uterus) nach der Schwangerschaft, die Schrumpfung der Herz- bzw. Skelettmuskulatur bei Unterbrechung des körperlichen Trainings, die Schrumpfung der Brustdrüse am Ende der Stillperiode und vieles mehr. Es steht außer Zweifel, dass die **Lysosomen** für die **Schrumpfungsprozesse** verantwortlich sind, auch wenn die molekularen Mechanismen bislang nicht bekannt sind. Lysosomen sind auch für die Entsorgung geschädigter Zellen im lebenden Gewebe zuständig. Hitze, Kälte, mechanische Traumen, ionisierende Strahlen, chemische Substanzen und andere (sicher auch noch unbekannte) Faktoren führen zur **Lysosomenruptur**. Die austretenden Hydrolasen beginnen sofort, die nächstgelegenen organischen Substanzen zu verdauen. Wird dabei die eigene Zelle verdaut, nennt man diesen Vorgang **Autolyse**. Die Zelle wird also komplett entsorgt und gegebenenfalls durch mitotische Zellteilung der Nachbarzelle ersetzt.

1.3. Lipidosen und Glykogenosen

Mittlerweile wurden Krankheiten (Lipid- und Glykogenspeicherkrankheiten) entdeckt, deren Ursache in einer genetischen Mutation lysosomaler Enzyme liegt. Dadurch können Lysosomen die in die Zelle gelangten und dort zu Aggregaten zusammenlagerten Lipide oder die aus langkettigem Glykogen gebildeten Granuli nicht mehr abbauen. Die Folge ist, dass große Mengen an Lipiden und Glykogen in verschiedenen Zellen **akkumulieren**. Die Erkrankungen kommen insgesamt selten vor. Sie laufen unter Bezeichnungen wie

- **Morbus Gierke** (Anhäufung exzessiver Mengen von Glykogen),
- **Morbus Niemann-Pick** (Anhäufung von Sphingomyelin),
- **Tay-Sachs-Krankheit** (Anhäufung von Zeramid) und
- **Cholesteringranulomatose** (Anhäufung von Cholesterin).

Die Speicherkrankheiten schädigen häufig das Nervensystem, aber auch die Leber (Leberschwellung), das blutbildende System (Anämie), die Haut (Xanthome) und die Knochen (Osteolyse).

Bislang können nur die Symptome behandelt werden.

Lysosomen besitzen auch bakterizide Stoffe, die phagozytierte Bakterien töten können, noch bevor sie Schaden anrichten. Lysozyme lösen die bakterielle Zellmembran auf, Lysoferrine binden das zum Bakterienwachstum notwendige Eisen und der niedrige lysosomale pH-Wert (pH 5) aktiviert Hydrolasen und inaktiviert gleichzeitig den Metabolismus des Bakteriums.

Membrandynamik

Endoplasmatisches Retikulum (ER) und Golgi-Apparat sind ausgedehnte membranäre Netzwerke; durch sie können Membranbestandteile transportiert werden, wodurch die Membranen schnell an neue Bedürfnisse angepasst werden können.

Proteintransport. Der dichte Besatz von Ribosomen lässt das ER im Elektronenmikroskop wie mit Pünktchen versehen erscheinen (raues endoplasmatisches Retikulum). An den membranständigen Ribosomen läuft die Proteinsynthese ab. Nach erfolgter Synthese treten die Proteinmoleküle an Ort und Stelle durch spezifische Kanäle in die **luminale Matrix** des ER ein. Ein kleiner Teil der Proteine wird direkt von den Ribosomen ins Zytoplasma abgegeben.

Lipidtransport. Mithilfe entsprechender Enzyme werden an den ER-Membranen auch Lipide synthetisiert. Ribosomen sind dazu nicht notwendig. Deshalb ist das ER an diesen Stellen glatt (glattes endoplasmatisches Retikulum). Nach erfolgter Synthese lösen sich die Lipide in der Lipidphase der ER-Membran und vergrößern deren Oberfläche beträchtlich. Um die Oberfläche konstant zu halten, gehen ständig endoplasmatische Retikulum-Vesikel (ER-Vesikel) ins Zytoplasma über und wandern zum Golgi-Apparat, ihrer nächsten Station.

Proteoglykane. Die Proteine aus dem ER werden im Golgi-Apparat perfektioniert. Außerdem werden hier große Zuckerpolymere synthetisiert, wie die **Hyaluronsäure** und das Chondroitinsulfat. Diese Polymere sind Hauptbestandteile der Proteoglykane, die sich im Mukus exogener Drüsen vieler Epithelien (Schleimhäute) wiederfinden. Desweiteren sind die Proteoglykane die Grundsubstanz in den interstitiellen Räumen, wo sie als intelligentes Füllmaterial (sie tragen elektrische Ladungen und Hydrathüllen, die den interstitiellen Raum für andere Stoffe offen halten) zwischen Kollagenfasern und Zellen lokalisiert sind. Schließlich sind die Proteoglykane noch die Hauptkomponenten der **organischen Matrix** von Knorpel und Knochen.

Vesikelbildung. Die Innenarchitektur einer Zelle ist von beeindruckender Funktionalität (Abb. 1.10). Wie in einem wohlorganisierten Haus gibt es Räume, die mit Gängen und Türen verbunden sind und die lebenswichtige Kommunikation herstellen. Ähnlich gelangen die Proteine, aber auch alle anderen im ER gebildeten Stoffe durch das tubuläre System vom Ort ihrer Synthese, dem rauen ER, in die Bereiche des glatten ER nahe dem Golgi-Apparat. Ständig schnüren sich kleine **Transportvesikel** vom glatten ER ab und diffundieren wenige hundert Nanometer weit zum Golgi-Apparat. Hier fusionieren die Vesikel mit der untersten Lage des Membranstapels und entleeren dadurch den Vesikelinhalt, die Syntheseprodukte, in die Spalträume. Neben den Proteinen gelangen auch kleine Mengen von Kohlenhydraten in die Spalten. Während nun dieses Gemisch aus Proteinen, Kohlenhydraten und Lipiden sich innerhalb des **Golgi-Apparates** von den tiefsten Schichten des Membranstapels zu den oberflächlichsten Schichten hocharbeitet, werden die Proteine mit Zuckerresten ausgestattet (glykosyliert) und in die perfekte tertiäre Konformation gebracht (Faltung). Gleichzeitig konzentriert sich der Inhalt (Kompaktierung) und kurz darauf schnüren sich dicht bepackte Vesikel ab und diffundieren durch die Zelle.

Wie schnell laufen diese Prozesse ab? Nehmen wir als Beispiel die kohlenhydratspaltende **Amylase**, ein Enzym, welches von **Azinuszellen** des exokrinen Pankreas in den Extrazellulärraum (in das Azinuslumen) sezerniert wird. Die Synthese der Amylase an den Ribosomen des rauen ER dauert 2–3 Minuten, die Fahrt (der Transport) im tubulären System bis zum Eintritt in den Golgi-Apparat dauert weitere 20 Minuten. Dann vergehen noch 1–2 Stunden, ehe das neu synthetisierte Protein auf einen Stimulus hin im Lumen der Azinuszellen erscheint.

Exozytose. In vielen Zelltypen finden sich große Mengen an **sekretorischen Vesikeln**, ein Hinweis auf eine starke Sekretionsleistung. Dazu gehören nicht nur die Drüsenzellen mit ihren gespeicherten Sekreten sondern auch die Nervenzellen mit den sog. **synaptischen Vesikeln**, die neuroendokrinen Zellen mit gespeicherten Hormonen, viele verschiedene Epithelzellen mit oberflächenaktiven Wirkstoffen und Endothelzellen wie auch Blutzellen mit gerinnungsaktiven Substanzen. Den zugrunde liegenden Mechanismus der Freisetzung von zelleigenen Stoffen durch Fusion der sekretorischen Vesikel mit der Plasmamembran bezeichnet man als Exozytose (Abb. 1.11).

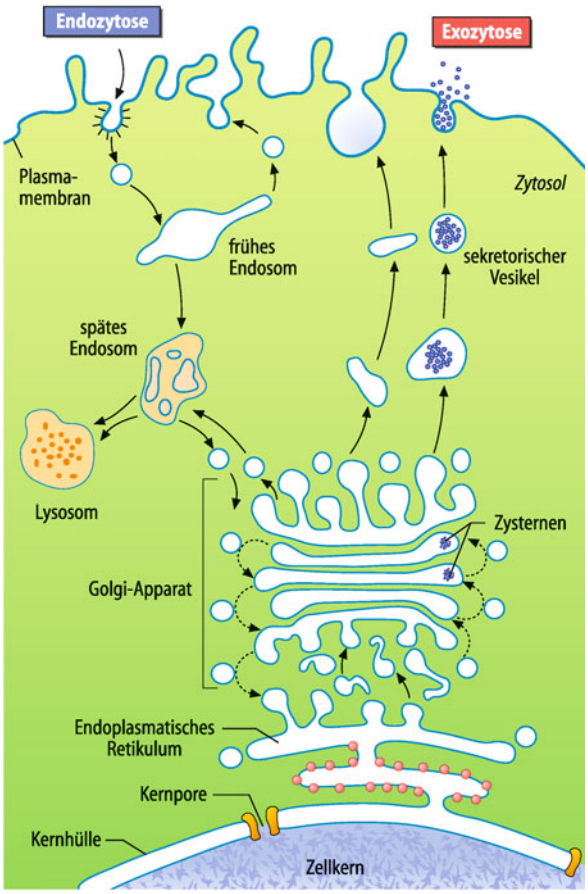


Abb. 1.10. Intrazellulärer Transport mit Vesikeln. Membranbläschen (Vesikel) werden abgeschnürt bzw. fusionieren mit den verschiedenen membranumspannten Räumen. Auf diese Weise werden Stoffe in die entsprechenden Kompartmente abgegeben bzw. aufgenommen

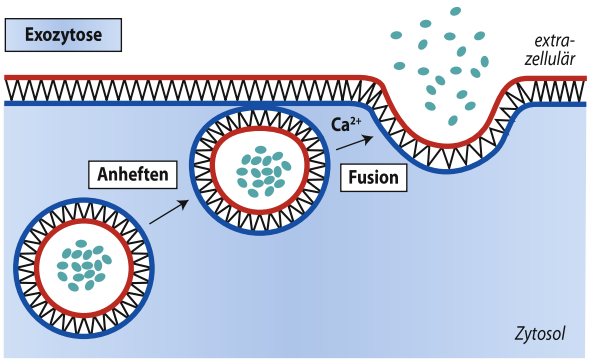


Abb. 1.11. Mechanismus der Exozytose. Sekretorische Vesikel gelangen an die Innenseite der Plasmamembran, heften sich dort an und fusionieren. Dadurch wird ihr Inhalt (z. B. Insulin) in den Extrazellulärraum abgegeben. Der Vorgang funktioniert erst dann, wenn die Zelle am Ort der Fusion freie Kalziumionen (Ca^{2+}) bereitstellt. Die Exozytose kann nur wenige Mikrosekunden dauern (Synapsen) oder aber auch mehrere Minuten (Lungenepithel und Gefäßendothel)

I

Einzelschritte der Exozytose

- Ein sekretorisches Vesikel nähert sich bis auf wenige Nanometer der Plasmamembran.
- Vermittelt durch spezifische Fusionsproteine an Vesikel und Zellmembran und durch eine lokale Erhöhung der Ca^{2+}-Konzentration verschmilzt das sekretorische Vesikel mit der Plasmamembran und gibt seinen Inhalt in den Extrazellulärraum ab.

Die Exozytose kann in Millisekunden (Synapsen) ablaufen, aber auch über mehrere Minuten (Lungenepithel, Endothel) ausgedehnt sein. Die Vesikel können vollständig fusionieren oder aber sich nur transient öffnen und dann wieder im Zytoplasma »abtauchen« *(kiss and run)*.

Nicht alle vom Golgi-Apparat abgeschnürten Vesikel fusionieren. **Lysosomen** nehmen ihre digestiven Aufgaben ausschließlich im Zytoplasma wahr. Ihre Inhaltsstoffe gelangen nie in die Außenwelt.

Vesikel, die fusionieren, haben nicht immer die Aufgabe, Inhaltsstoffe in die Außenwelt abzugeben. Viele Vesikel enthalten in ihren eigenen Lipid-Bilayer-Wänden integrale Membranproteine, die nach Fusion des Vesikels als **Membranproteine** der Zellmembran fungieren. Auf diese Weise gelangen sämtliche **Ionenkanäle, Carrier** und **Pumpen** in die Zellmembran. Dieses ständige Kommen und Gehen (Exozytose – Endozytose) verleiht der Zelle eine enorme **Plastizität**, wodurch sie sich rasch den jeweiligen Bedürfnissen anpassen kann.

Vesikulärer pH-Wert. Vesikel der Endo- und Exozytosewege weisen häufig einen **sauren** intravesikulären pH-Wert auf. Im Endozytoseweg sind das die Endosomen und Lysosomen. Im Exozytoseweg sind es Teile des Golgi-Apparats (Trans-Golgi, dem Zellkern abgewandt) und die Speichergranuli für Amine (**Katecholamine** in den chromaffinen Granuli) und **Peptide** (Insulin in den Granuli des endokrinen Pankreas). Die pH-Werte liegen zwischen 4,5 und 6,5. Der **saure pH-Wert** in den verschiedenen Organellen ist für deren Funktion notwendig. Beispielsweise degradieren lysosomale Enzyme ihre Substrate (Makromoleküle) bei einem **pH-Optimum** von 5. Ein anderes Beispiel für die Notwendigkeit eines sauren Organellen-pH-Werts ist die »Rettung« wertvoller Membranrezeptoren vor Degradation. Bei der rezeptorvermittelten Endozytose wird der **Liganden-Rezeptor-Komplex** (z. B. Insulin, an seinen Rezeptor gebunden) endozytiert und im sauren Milieu in die Bestandteile **»Ligand«** und **»Rezeptor«** zerlegt. Der Ligand wird lysosomal entsorgt (abgebaut), während der Rezeptor über den **Exozytoseweg** wieder in die Membran »rezirkuliert«. Auf diese Weise kann ein und dasselbe Rezeptorprotein unbeschadet das Zellinnere durchlaufen und mehrfach in der Zellmembran seine spezifische Funktion ausüben.

In den sekretorischen Granuli ist der saure pH aus zweifacher Hinsicht wichtig: Einerseits reichern sich manche organischen Moleküle, wie z. B. **biogene Amine**, nur in sauren Kompartimenten an und stehen dann in hochkonzentrierter Form für Exozytose zur Verfügung, andererseits dient der saure Organellen-pH häufig der **biochemischen Modifikation** der intravesikulär angereicherten Makromoleküle. Das ist so zu verstehen, dass in den Vesikeln ständig vorhandene Enzyme (mit niedrigen pH-Optima) die zur Sekretion vorbestimmten Makromoleküle strukturell so zurechtschneiden, dass Letztere auch sofort nach Freisetzung ihre Funktion aufnehmen können.

Zellkraftwerke

ATP ist das molekulare Zahlungsmittel für die Bereitstellung von Energie; die Synthese erfolgt u. a. in Mitochondrien unter Verbrauch von Sauerstoff.

Zellmetabolismus. Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße sind die Hauptbestandteile unserer Nahrung, aus denen die Zellen ihre Energie zum Leben ziehen. Dabei werden die Nahrungsbestandteile im Darm in die Grundbausteine Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren aufgebrochen und gelangen in dieser Form in die Zellen unseres Körpers. In der Zelle reagieren diese Grundbausteine unter dem Einfluss verschiedener Enzyme mit Sauerstoff, wobei Energie freigesetzt wird. Ort dieser oxidativen Prozesse sind

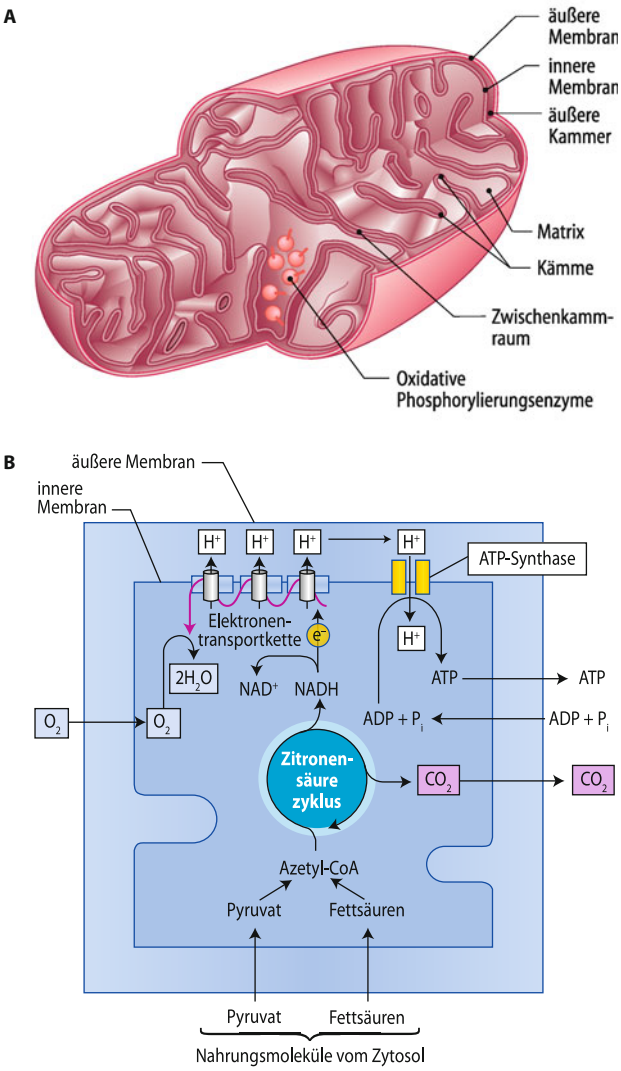


Abb. 1.12. Struktur und Funktion des Mitochondriums. A Das ca. 100 nm große Organell besitzt eine stark gefaltete innere Membran, an der die enzymatischen Prozesse ablaufen. **B** Nahrungsmoleküle treten ins Mitochondrium ein und werden im Zitronensäurezyklus metabolisiert. Mithilfe verschiedener Enzyme werden Protonen zwischen äußerer und innerer Mitochondrienmembran angehäuft. Die daraus resultierende chemische Triebkraft treibt eine Protonenpumpe (ATP-Synthase) zur Bildung von ATP. Dieses energiereiche Produkt verlässt das Mitochondrium und steht der Zelle als »Kraftstoff« zur Verfügung. (Mod. nach Alberts, Bray u. Lewis 2002)

die **Mitochondrien** (Abb. 1.12) und der vorübergehende Energieträger ist das Adenosintriphosphat **(ATP)**. Dieses kleine Molekül besteht aus einer Base, dem Adenin, einem Zucker, der Ribose und drei Phosphatradikalen. Zwei davon sind sehr labil gebunden und setzen bei ihrer Abspaltung gewaltige Energiemengen frei (12.000 Kalorien Energie pro Mol ATP). Mit dieser »Währung« (energiereichen Verbindung) werden praktisch alle intrazellulären metabolischen Prozesse »finanziert« (energetisiert). ATP setzt Energie frei, sobald ein Phosphorsäurerest abgespalten wird; das energieärmere Adenosindiphosphat (ADP) bleibt zurück.

Die freigesetzte Energie energetisiert

- sämtliche Syntheseprozesse der Zelle,
- alle elektrischen Ereignisse an der Zellmembran,
- den Transport der Ionen und aller anderen Moleküle und, rein quantitativ am bedeutendsten,
- die mechanische Muskelkontraktion (Skelettmuskulatur, Herz, Gefäßmuskulatur, Darm etc.).

ATP-Synthese. 95% der ATP-Bildung passiert in den Mitochondrien, der Rest außerhalb im freien Zytoplasma der Zelle. Im Zuge der Glykolyse entsteht in der Zelle aus Glukose Pyruvat, das wie auch die Fettsäuren und Aminosäuren in der mitochondrialen Matrix zu Azetyl-CoA konvertiert wird. Dieses hoch energetische Zwischenprodukt wird nun im sog. **Zitronensäurezyklus** (Krebszyklus) in seine beiden Komponenten, Wasserstoff und Kohlendioxid (CO_2) gespalten. Das CO_2 diffundiert aus dem Mitochondrium hinaus ins Zytoplasma und von dort ins Blut, wo es mithilfe der Erythrozyten die Lungen erreicht und abgeatmet wird. Die **Wasserstoffatome** hingegen werden vom Sauerstoff noch im Mitochondrium **oxidiert**, wobei enorme Energiemengen frei werden. Diese werden an Ort und Stelle genutzt, um das energiearme ADP in das energiereiche ATP zu konvertieren. Diese Prozesse erfordern eine Reihe wichtiger Enzyme, die abrufbereit in den »Regalen« (Membransepten) der Mitochondrien vorrätig sind. Das ATP verlässt über spezifische Transportproteine das Mitochondrium und steht nun zur Energetisierung zellulärer Prozesse zur Verfügung.

Matrix-pH-Wert. Der pH-Wert der Mitochondrien (besser gesagt: der mitochondrialen Matrix) ist alkalisch (pH 7,5–8,0). Der daraus resultierende Protonengradient über die innere Mitochondrienmembran (»Spalt«-pH ist sauer, »Matrix«-pH ist alkalisch) treibt die Protonen in die mitochondriale Matrix zurück. Die große Menge freier Energie, die beim Rückstrom der Protonen entsteht, wird von der **ATP-Synthase**, einem Enzym in der inneren mitochondrialen Membran, zur Herstellung von ATP verwendet.

1.4. Blausäurevergiftung

Pathologie. Blausäure (HCN, Cyanwasserstoff) blockiert die Atmungskette und verhindert dadurch den Aufbau eines Protonengradienten über die innere mitochondriale Membran. Die ATP-Synthase stellt ihre Arbeit ein, die Zellen verarmen an ATP, die Ionengradienten über der Zellmembran brechen zusammen und die Zellen sterben.

Vorkommen. HCN ist in **Bittermandeln** (50 Mandeln sind tödlich), aber auch im **Tabakrauch** vorhanden. Suizide durch HCN-Einnahme sind häufig.

Symptome. Erstes Symptom ist verstärkte Atmung bei gleichzeitiger Hautrötung, erklärbar durch den fehlenden ▼

»Sauerstoffabstrom« ins Gewebe. Atemlähmung führt schließlich zum Tod, bei Inhalation von **Blausäuredampf** schon innerhalb von Sekunden. Wird bei Aufnahme über die Lunge das Ende der HCN-Exposition überlebt (Übergang in Normalluft), so erfolgt wegen rascher körperlicher Entgiftung die Erholung auch ohne Therapie.

In Kürze

Funktionelle Systeme der Zelle

Durch das funktionelle Zusammenspiel der intrazellulären Organellen lebt die Zelle und erlangt ihre charakteristische Funktion. An der Zellmembran findet der Informationsaustausch zwischen Außenwelt und Zellinnerem statt. Entlang chemischer Gradienten und mithilfe von **Ionenkanälen** wie auch anderer **Transportproteine** gelangt die Information in Form von unterschiedlicher Materie in die Zelle hinein und aus der Zelle heraus. Während kleines Material (z. B. Ionen) mittels einzelner Membranproteine verfrachtet wird, werden größere Eiweißmoleküle in Vesikeln verpackt und über **Endozytose** in die Zelle eingeschleust bzw. über **Exozytose** aus der Zelle heraustransportiert. Jede Zelle besitzt ein eigenständiges Verdauungssystem, die **Lysosomen**, die unnützes Material abbauen. Die Protein- und Lipidsynthese findet im schlauchförmigen **endoplasmatischen Retikulum** statt. Die Reifung der Proteine bzw. deren Ausstattung mit Zuckerpolymeren erfolgt im **Golgi-Apparat**. Die **Mitochondrien** stehen ganz im Zeichen der Energiebereitstellung. An ihren stark gefalteten Membranen werden steile Protonengradienten aufrecht erhalten, die die ATP-Synthasen energetisieren und unter Sauerstoffverbrauch das energiereiche ATP erzeugen.

1.4 Zellreproduktion und Wachstum

Mitose

Der Organismus lebt durch die ständige Erneuerung einer Vielzahl seiner Zellen; Grundlage dafür ist ein streng kontrollierter Ablauf der Zellteilung.

Zellzyklus. Der Lebenszyklus einer Zelle (Abb. 1.13) reicht von einer Zellteilung zur nächsten. Wenn sich Säugetierzellen ungehemmt vermehren, kann der Lebenszyklus einer einzelnen Zelle oft nur 10–30 Stunden dauern. Das Ende wird durch eine streng festgelegte Reihe von bestimmten physikalischen Ereignissen eingeleitet, die letztlich zur Teilung der Zelle in zwei **Tochterzellen** führt (Mitose). Die **Mitose** selbst dauert nur etwa 30 Minuten, sodass sich eine Zelle zu 95% ihrer verfügbaren Lebenszeit nicht mit ihrer Reproduktion, sondern mit ihrem Alltag, nämlich ihren spezifischen Aufgaben beschäftigt **(Interphase)**.

Die Reproduktion einer Zelle startet direkt im Zellkern. Der erste Schritt ist die Verdopplung **(Replikation)** der DNA in den Chromosomen. Das ist die Voraussetzung für die nachfolgende

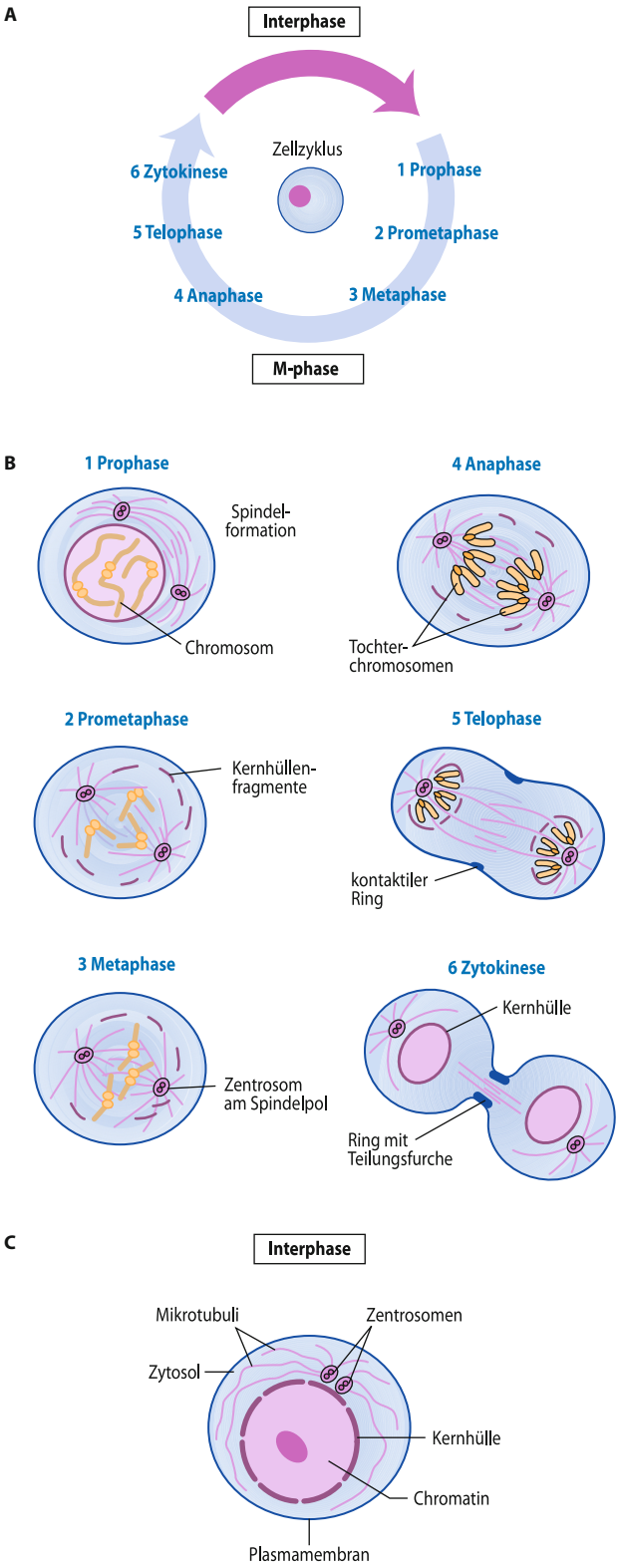


Abb. 1.13. Zellteilung und Zellzyklus. A Die Teilung einer Zelle in zwei Tochterzellen findet in der M-Phase (M = Mitose) des Zellzyklus statt. **B** Wir unterscheiden sechs Stadien. Sie werden in Minuten durchlaufen. **C** In der Interphase nimmt die Zelle ihre spezifischen Aufgaben wahr. Die Interphase kann Stunden bis Jahre dauern. Manche Zellen teilen sich nie

Mitose. Die DNA-Verdopplung beginnt 5–10 Stunden vor der Mitose und dauert 4–8 Stunden. Das Resultat ist die exakte **Verdopplung** der DNA, die in der Mitose auf zwei neue Tochterzellen verteilt wird. Nach dieser Replikation gibt es noch eine ca. 1–2 Stunden lange Pause, bevor die Mitose dann abrupt startet.

DNA-Reparaturen. In der Stunde zwischen DNA-Replikation und Beginn der Mitose herrscht hektisches Probelesen *(proofreading)* und sofortiges Nachbessern *(repair)* der DNA-Stränge. Fehlerhafte Nukleotidsequenzen werden aufgespürt, spezifische Enzyme schneiden die defekten Stellen heraus und ersetzen diese durch passende komplementäre Ersatznukleotide. Dieselben Enzyme treten hier in Aktion wie bei der Replikation, nämlich die **DNA-Polymerase** und die **DNA-Ligase**. Aufgrund dieser Nachbesserungen kommt es während des Transkriptionsprozesses nur selten zu Fehlern. Doch wenn ein Fehler unterläuft, haben wir eine Mutation vorliegen. Ein abnormes Protein ist die Folge, die Zelle funktioniert nicht normal oder stirbt. Nun, wenn wir bedenken, dass zumindest **30.000 Gene** im menschlichen **Genom** vorliegen und der Generationenwechsel beim Menschen etwa alle 30 Jahre erfolgt, würde man doch erwarten, dass vielleicht 10 oder mehr Mutationen vom Genom der Eltern an das der Kinder weitergegeben wird. So gibt es noch einen weiteren Schutzmechanismus: Jedes menschliche Genom wird von zwei separaten Sätzen von Chromosomen mit beinahe identischen Genen repräsentiert. Deshalb ist trotz **Mutation** eines Gens meistens das zweite Gen normal und für die geregelte Zellfunktion des Nachkommen verfügbar.

Chromosomen. Die DNA-Helices des Zellkerns sind in Chromosomen verpackt. Die menschliche Zelle enthält 46 Chromosomen, die in **23 Paaren** vorliegen. Die meisten Gene in den zwei Chromosomen jedes Paares sind identisch oder beinahe identisch zueinander, sodass man gewöhnlich annimmt, die verschiedenen Gene existierten ebenfalls paarweise.

Neben der DNA enthalten die Chromosomen große Mengen an Proteinen, vorwiegend positiv geladene **Histone**. Diese kleinen tetrameren Moleküle stellen eine Art Spule dar, um die herum die DNA-Helix gewickelt ist. Eine DNA-Histonspule folgt der anderen, wie im Gänsemarsch, sodass lange Fäden entstehen. Die Fäden schnurren zusammen und bilden kompakte Überstrukturen. Die Histonspulen spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der DNA-Aktivität. Solange die DNA fest verpackt vorliegt, ist weder die Bildung von einsträngiger RNA (Transkription) noch von **doppelsträngiger DNA** (Replikation) möglich. Die Polymerasen haben einfach keinen physischen Zugang zu den spezifischen DNA-Segmenten. Deshalb gibt es eigene regulatorische Proteine, die auf dem Weg durch die Kernporen vom Zytoplasma in den Zellkern gelangen und bestimmte Stellen im Kern dekondensieren. Dadurch werden einzelne DNA-Helices freigelegt und für **Polymerasen** zugänglich. Auf diese Weise können Chromosomen repliziert und RNA kann transkribiert werden. In nur wenigen Minuten bilden sich aus den replizierten DNA-Helices und den Histonen die fertigen Chromosomen. Die zwei neu gebildeten Chromosomen bleiben an einer zentralen Stelle, dem **Zentromer**, bis zum Zeitpunkt der Mitose aneinander geheftet. Diese verdoppelten, aber noch aneinander gehefteten Chromosomen nennt man Chromatide.

Mitose. Den rasch ablaufenden Prozess einer sich in zwei Tochterzellen teilenden Zelle nennt man Mitose. Eines der ersten Ereignisse findet im Zytoplasma statt. Hier findet man zwei Paare sog. Zentriolen, die nahe an einem Pol des Zellkerns liegen. Jede **Zentriole** ist ein kleiner zylindrischer Körper, 400 nm lang und 150 nm im Durchmesser und besteht aus neun parallel-tubu-

lären Strukturen in der Form eines Zylinders. Die zwei Zentriolen jeden Paares liegen im rechten Winkel zueinander. Zusammen mit etwas perizentriolarem Material nennt man das Zentriolenpaar ein **Zentrosom**. Kurz vor der Mitose bewegen sich die zwei Zentriolenpaare voneinander weg. Das kommt dadurch zustande, dass sich Mikrotubuli zwischen ihnen aufbauen und sie auseinander treiben. Gleichzeitig entstehen **Mikrotubuli**, radial von jedem Zentriolenpaar abgehend wie ein stacheliger Stern, an den sich gegenüberliegenden Zellpolen (Asterstadium). Einige dieser Stacheln penetrieren die Kernmembran und helfen, die zwei **Chromatidensätze** voneinander zu trennen. Die Gesamtheit der Mikrotubuli und der Zentriolen nennt man Spindelapparat.

▪▪▪ **Stadien der Mitose.** In der **Prophase** kondensieren die bislang nur lose ineinander verstrickten Stränge zu wohl-definierten Chromosomen. In der **Prometaphase** fragmentiert die Kernhülle. Gleichzeitig lagern sich Mikrotubuli an die Zentromere der Chromatiden, dort wo Letztere noch aneinander kleben. Dann ziehen die Mikrotubuli jeweils ein Chromatid eines Paares an jeweils einen der gegenüberliegenden Zellpole. Während der **Metaphase** werden die zwei Sterne des Spindelapparates noch weiter auseinander getrieben. Wahrscheinlich sind Motormoleküle vom Typ des Aktins hier mit im Spiel. Gleichzeitig werden die Chromatiden mithilfe der Mikrotubuli ins Zellzentrum gezogen und formen dort die Äquatorialplatte des Spindelapparates. In der **Anaphase** werden alle 46 Chromatidenpaare voneinander getrennt und bilden zwei separate Sätze von Tochterchromosomen. In der **Telophase** werden die zwei Tochterchromosomensätze vollständig voneinander weggezogen. Dann löst sich der Spindelapparat auf, und eine neue Kernhülle umgibt jeden Chromosomensatz. Die Kernhülle selbst entwickelt sich aus dem endoplasmatischen Retikulum. Schließlich bildet sich ein kontraktiler Ring aus Mikrofilamenten (Aktin und Myosin) in der Zellmitte und schnürt damit die zwei Tochterzellen ab. Diese millionenfach ablaufende dramatische Inszenierung der Mitose hat damit ein Ende.

Wachstum

Nach der Teilung suchen Zellen ihre Bestimmungsorte auf und spezialisieren sich; jeder Zelltyp besitzt eine spezifische strukturelle Ausstattung, womit er seine tägliche Arbeit verrichtet.

Zellwachstum. Wie erwähnt, gibt es Zelltypen, die ständig wachsen und sich in Tochterzellen teilen, z. B. die blutbildenden Zellen des Knochenmarks, die Keimzellen der Haut oder das Darmepithel. Viele andere Zellen wie z. B. glatte Muskelzellen, teilen sich u. U. jahrelang nicht. Einige Zelltypen wie z. B. die Nervenzellen (Neurone) teilen sich im erwachsenen Organismus praktisch nie, wenn auch derzeit fieberhaft daran gearbeitet wird, mithilfe biologischer Stimuli, wie spezifischen Gewebsfaktoren, dieses »Dogma« zu stürzen, mit dem Ziel, defektes Nervengewebe wieder zu ersetzen (z. B. bei Querschnittslähmung).

Wenn die Zellen mancher Gewebe durch Krankheit zerstört werden und dabei die Grobstruktur des Organs noch vorhanden bleibt, so können sich die noch intakten Zellen vermehren und die normale Ausstattung des Organs mit spezifischen Zellen wiederherstellen. Zum Beispiel können 90% der Leberzellen bei einer Virus-Hepatitis absterben; in der Erholungsphase dieser Erkrankung werden dann die noch vorhandenen Leberzellen proliferieren (wachsen und sich vermehren), bis die Leber wieder ihre volle Funktion erlangt hat (Restitutio ad integrum). Das Gleiche gilt für Drüsenzellen, Zellen des Knochenmarks, subkutanes Gewebe, intestinales Epithel und vieles andere; ausgenommen sind Nerven- und Muskelzellen.

Zelldifferenzierung. Das Genom einer Zelle enthält in seiner DNA-Sequenz die Information zur Herstellung tausender verschiedener Proteine. Eine einzelne Zelle, ganz gleich ob nun Nervenzelle, Muskelzelle oder Nierenzelle, **exprimiert** jedoch nur einen Bruchteil ihrer Gene. Die Vielfalt der verschiedenen Zelltypen unseres multizellulären Organismus kommt eben dadurch zustande, dass eine Leberzelle auf einen anderen Satz von **Genen** zurückgreift als eine Blutzelle, obwohl alle Zellen unseres Organismus sämtliche menschlichen Gene zur Verfügung haben. Um die Zelldifferenzierung zu verstehen, müssen wir uns überlegen, wie viele Unterschiede es wohl von Zelltyp zu Zelltyp gibt. Hier sind einige wichtige Hinweise:

Es gibt viele Prozesse, die für alle Zellen **gleich** sind. Deshalb gibt es viele Proteine, die in **jedem Zelltyp** unseres Organismus vorkommen. Das sind z. B. die Strukturproteine der Chromosomen, die RNA-Polymerasen, die DNA-Reparaturenzyme, die ribosomalen Proteine, Schlüsselenzyme des Zellmetabolismus und viele zytoskeletale Proteine.

Bestimmte Proteine sind in großen Mengen in **spezialisierten Zellen** vorhanden, können aber in anderen Zelltypen völlig fehlen. Zum Beispiel finden wir Hämoglobin nur in roten Blutzellen oder Transportproteine für Jodsalz nur in der Zellmembran von Thyreozyten (Schilddrüsenepithelzellen).

Die menschliche Zelle bzw. das menschliche Genom besitzt etwa 30.000 Gene. Nur 10.000–20.000 davon werden ständig verwendet. Das **Expressionsmuster** einer Zelle kann man dadurch bestimmen, dass man die Transkripte der Gene (mRNA) direkt nachweist. Da die mRNA nach ihrem Export aus dem Zellkern an den Ribosomen in spezifische Proteine übersetzt wird **(Translation)**, gilt das jeweilige mRNA-Expressionsmuster einer Zelle als Aushängeschild ihrer Funktion.

Auf dem Weg von der **Transkription** der DNA bis zum voll funktionsfähigen Protein gibt es noch eine Reihe von Möglichkeiten, die Struktur und damit die Funktion eines einzelnen Proteins zu beeinflussen. Dadurch steigt die Funktionsvielfalt.

Zelluntergang

Zellen rufen ein Selbstmordprogramm (Apoptose) auf, sobald das Ende ihrer natürlichen Lebensspanne erreicht ist; der Zelltod kann außerdem durch akute Verletzungen eintreten (Nekrose).

Apoptose. Die Zellen unseres Organismus sind Mitglieder einer hochorganisierten Gemeinschaft. Die Zahl der Zellen wird streng reguliert, Zellteilung und Zelltod entsprechen einander. Wird eine Zelle nicht länger gebraucht, begeht sie Selbstmord, indem sie ein intrazelluläres **»Todesprogramm«** aufruft. Dieser Ablauf wird programmierter Zelltod oder Apoptose (aus dem Griechischen: abfallen) genannt (▫ Abb. 1.14). Während der embryonalen Entwicklung des Nervensystems sterben beispielsweise etwa 50% der ursprünglich angelegten Zellen wieder ab. Im normalen erwachsenen Organismus sterben jede Stunde **Milliarden** von Darmepithelzellen und Blutzellen. Sie sterben weitgehend durch

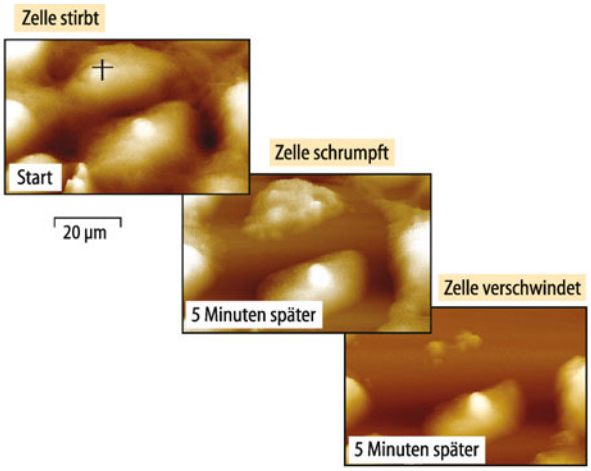


Abb. 1.14. Apoptose. Der programmierte Zelltod ist hier an einer lebenden Endothelzelle mittels *atomic force*-Mikroskopie gezeigt. Die Zelle löst sich aus dem Verband und verschwindet »spurlos«. Durch nachfolgende Zellteilung der Nachbarzellen wird der Defekt verschlossen

suizidalen Zelltod (Apoptose bzw. Eryptose). Auf diese Weise werden besonders beanspruchte, mit der Außenwelt in oft direkter Verbindung stehende Zellen (Bronchialepithel, Epithel des Magen-Darm-Trakts, Leber, Epidermis etc.) ständig erneuert.

Nun können natürlich Zellen auch eines akuten (unvorhergesehenen) Todes sterben. Bei einer akuten **Verletzung** (Erkrankung) des Gewebes schwellen sie und bersten. Der Zellinhalt ergießt sich über die Nachbarzellen, die dabei ebenfalls geschädigt werden. Dieser Vorgang wird **Zellnekrose** genannt. Entzündung ist die Folge. Im Gegensatz dazu stirbt eine apoptotische Zelle »sauber«, ihre Nachbarzellen sind davon nicht tangiert. Die Zelle schrumpft, der Zellkern kondensiert maximal. Das Zytoskelett kollabiert, die Kernhülle löst sich auf, und die DNA zerbricht in Fragmente. Dann wird die Zelle von **Makrophagen** (Fresszellen) aus der Umgebung als »hinfällig« erkannt und endozytiert. Ausgelöst wird der Prozess der Apoptose u. a. durch die Aktivierung sog. **Caspasen**, proteolytische Enzyme, die normalerweise als inaktive Vorstufen in Zellen vorhanden sind und nach Aktivierung eine intrazelluläre proteolytische Kaskade auslösen. Wenn die Kaskade einmal ausgelöst ist, läuft sie nach dem »Alles-oder-Nichts-Prinzip« ab und führt die Zelle irreversibel in den Tod.

Die **Caspasenaktivierung** kann ihren Ursprung an der Zelloberfläche in sog. **Todesrezeptoren** haben. Diese können durch spezifische Proteine aus der Umgebung aktiviert werden und das Todessignal auf diese Weise nach innen weiterleiten. Durch Stress kann die Kaspasenaktivierung aber auch vor Ort in der betroffenen Zelle ausgelöst werden. Beispielsweise können gestresste Zellen spezielle Proteine **(Zytochrom c)** aus den Mitochondrien ausschleusen, die dann die Apoptose auslösen. Auch eine geschädigte DNA kann zum Auslöser des programmierten Zelltodes werden. Dadurch werden Zellen mit Mutationen (Gendefekten) eliminiert. Genauso wie es Proteine gibt, die Apoptose auslösen, so gibt es andere Proteine die den programmierten Zelltod verhindern. Das Wechselspiel zwischen **pro- und antiapoptotischen Signalen** entscheidet letztlich über die Lebensspanne einer Zelle.

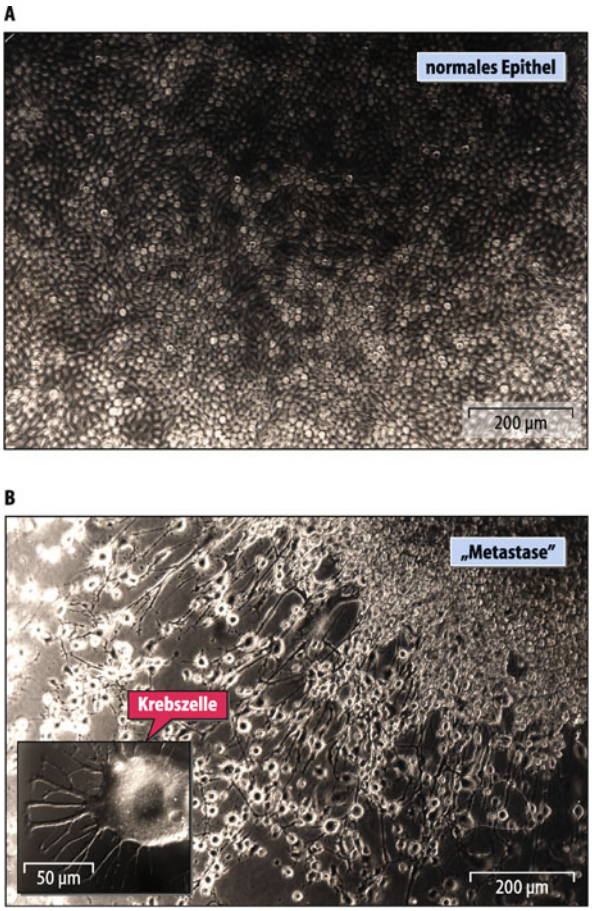


Abb. 1.15. Normales Epithel und Entartung. A Der hier dargestellte Zellrasen besteht aus Nierenepithelzellen, die eine kopfsteinpflasterartige Oberfläche bilden. **B** Nierentumorzellen wandern aus einem ungeordneten Zellhaufen (In-vitro-«Metastase« in der Zellkulturschale) aus. Eine Krebszelle ist u. a. durch Filopodien charakterisiert, die den Weg der Krebszelle aus dem normalen Zellverband bahnen

1.5. Krebs

Pathologie. Krebszellen leiten sich von normalen Zellen ab, deren genetisches Material entweder angeboren fehlerhaft ist oder durch Einwirkung verschiedenster Noxen (z. B. **karzinogene Stoffe**, wie sie im **Zigarettenrauch** vorkommen) im Laufe des Lebens geschädigt wurde. Dadurch verlieren diese Zellen ihre genuinen Eigenschaften, z. B. die Fähigkeit zur differenzierten Gewebebildung. Sie suchen nach ihrer Entstehung nicht den gewohnten »Arbeitsplatz« im epithelialen »Monolayer« (einschichtiger Zellrasen) auf, sondern wandern aus ihrem festen Gefüge in das umliegende Gewebe (Abb. 1.15). Dabei brechen sie in Blutgefäße ein, werden im Blutstrom fortgeschwemmt und manifestieren sich dann da oder dort im Körper als Ausgangszellen von Tochtergeschwülsten (**Metastasen**).

Ursachen. Neben ionisierender Strahlung (**radioaktive Stoffe**), chemischen Substanzen (**Benzpyrene** im Kohleteer) ▼

und erblicher Belastung (bereits bestehende Mutation eines Gens ohne klinische Symptome) kann Krebs auch durch **Viren, Bakterien oder Parasiten** ausgelöst werden. Als Beispiele gelten der durch Hepatitis-B-Virus ausgelöste Leberzellkrebs (vorwiegend tropisches Afrika, Südostasien), der durch Papillomaviren ausgelöste Gebärmutterhalskrebs (weltweit), das durch das HIV-Virus ausgelöste Kaposi-Sarkom (vorwiegend südliches Afrika), der durch das **Bakterium Helicobacter pylori** verursachte Magenkrebs (weltweit) oder der durch Würmer (Schistosoma haematobium) verursachte Blasenkrebs. Ein grundlegender Mechanismus ist die Aufnahme der viralen DNA ins menschliche Genom und eine damit verbundene DNA-Mutation. Bei der Infektion mit Bakterien und Parasiten steht eher die chronische Entzündung mit der damit verbundenen ständigen Regeneration des Gewebes (erhöhte Proliferation) im Vordergrund. Häufige **Mitosen** führen dann zu entsprechend vielen Mutationen.

In Kürze

Reproduktion, Differenzierung und Tod von Zellen
Manche Zellen (Darmepithel) reproduzieren sich im Stundentakt, andere praktisch nie (z. B. Nervenzellen). Innerhalb eines **Zellzyklus** wird zuerst die DNA verdoppelt, ggf. repariert und danach kondensiert. Die nachfolgende Teilung der Chromosomen erfolgt dann in Minuten. Obwohl jede Zelle über ein komplettes **Genom** verfügt, wird nur ein Bruchteil ihrer Gene exprimiert. So greift jeder Zelltyp nur auf einen bestimmten Satz von Genen zurück, um seiner jeweiligen Funktion gerecht zu werden. Diese **Differenzierungsprozesse** werden auch von Signalen aus der Außenwelt gesteuert, die dadurch modulierend in Zellfunktionen eingreifen können. Wird eine Zelle nicht mehr gebraucht, wird ein Selbstmordprogramm ausgelöst (**Apoptose**). Milliarden von Zellen unterliegen stündlich diesem physiologischen Prozess. Im Gegensatz dazu führt Gewebeverletzung zur **Zellnekrose**. Dieser pathologische Prozess führt nicht nur zum Absterben der unmittelbar betroffenen Zellen sondern löst auch entzündliche Reaktionen in seiner Umgebung hervor. Der programmierte Zelltod erfasst auch Zellen, deren Genom durch Störungen in der Zellteilung verändert ist. Manche dieser Zellen entgehen der Apoptose, was **Krebs** auslösen kann.

1.5 Regulation des Zellvolumens

Konstanz des Zellvolumens

Konstanz des Zellvolumens ist eine fundamentale Forderung unseres Organismus; wenn überhaupt, wird davon nur kurzfristig und unter strenger Kontrolle abgewichen.

Das Leben einzelner Zelltypen gestaltet sich recht unterschiedlich.

- **Blutzellen** sind ständig im Gefäßsystem unterwegs und müssen bei der Passage durch die Blutkapillaren starke Deformierung in Kauf nehmen.
- **Muskelzellen** kontrahieren und entspannen sich, was eine ständige Längenänderung der Zellen mit sich bringt.
- Während **exozytotischer Prozesse** werden intrazelluläre Vesikel in die Zellmembran eingebaut, was zu nachhaltigen Strukturänderungen der Zellen führen kann.
- In **Epithelien** des Magen-Darm-Trakts oder der Niere werden gewaltige Mengen an Salzen und Wasser durch Zellen geschleust, wodurch es bei dem geringsten Ungleichgewicht von einströmendem und ausströmendem Wasser innerhalb von Sekunden zu massiven Änderungen der **Zellmorphologie** kommen würde.
- Im Zuge der **Zellteilung** ist es umgekehrt unbedingt notwendig, das **Zellvolumen** vor der **Mitose** zu verdoppeln, um daraus zwei normal große Tochterzellen zu erhalten.

Diese Beispiele führen uns zu dem Schluss, dass das von der Zellmembran umschlossene Volumen, das Zellvolumen, strengen Regelprozessen unterworfen sein muss. Grundsätzlich hält die Zelle ihr Volumen konstant und ändert es nur vorübergehend, wenn es notwendig ist.

Zelluläre Mechanismen. Mit der folgenden Grundausstattung ist es möglich, allen Herausforderungen des täglichen Zelllebens standzuhalten, d. h., das Zellvolumen an die jeweiligen Erfordernisse anzupassen:

- Zellen besitzen in ihrem Inneren große Mengen an **Proteinen** und anderen **Makromolekülen**, die aufgrund ihrer Größe und Struktur nicht in die Außenwelt diffundieren können. Sie binden Wassermoleküle und schaffen dadurch den Lösungsraum für viele andere kleine Moleküle.
- Zellen besitzen in ihrer Zellmembran integrale Membranproteine, die in ihrer Funktion als **Ionenkanäle, Carrier** und **Pumpen** anorganische Ionen und kleine organische Moleküle von der Außenwelt in die Innenwelt und umgekehrt transportieren können. Dadurch werden osmotische Gradienten geschaffen, die Wasserströme durch die Zellmembran erzeugen.
- Zellen verfügen über sog. Wasserkanäle **(Aquaporine)**, das sind integrale Membranproteine, die Wassermoleküle permeieren lassen aber Ionen exkludieren.
- Zellen erzeugen je nach Bedarf kleine **organische Osmolyte** (Taurin, Betain, Sorbitol), die als osmotisch wirksame Teilchen in der Zelle angereichert oder durch spezifische Transportsysteme in die Außenwelt abgegeben werden können.

Kompensatorische Volumenanpassung

Zellen schwellen in hypotonen und schrumpfen in hypertonen Medien. Allerdings nur vorübergehend, denn sie stellen ihr Ausgangsvolumen rasch wieder her.

Die **Osmolalität** in unserem Körper ist 285 mosmol/kg H_2O. Sie spiegelt die Teilchenkonzentration wider und ist bis auf wenige Ausnahmen (manche Abschnitte der Niere) konstant. Trotzdem

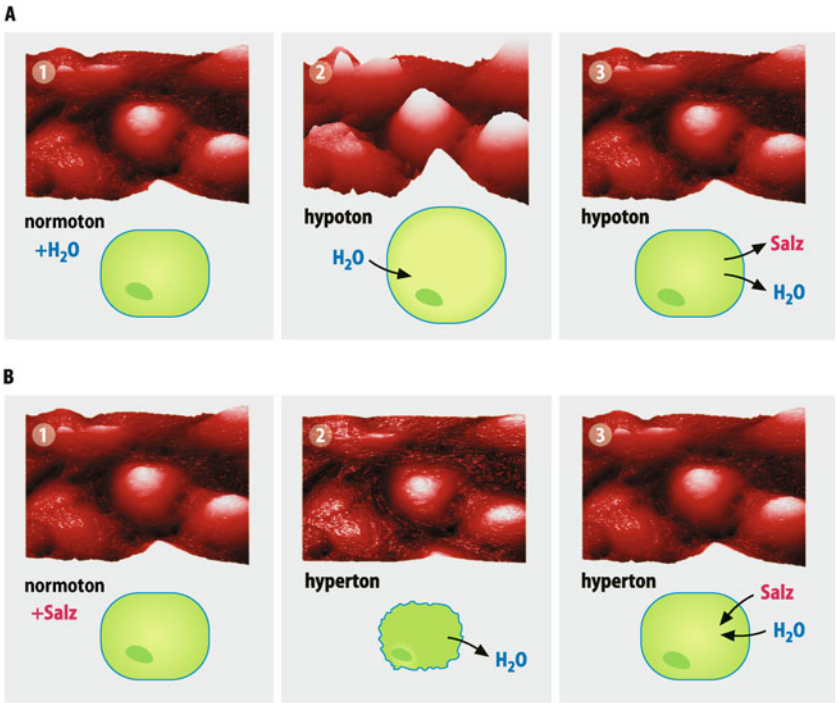


Abb. 1.16. Volumenregulation der Zelle. Als Beispiel dient hier die Endothelzelle. A Wird die isotone Umgebung einer Zelle durch Wasser verdünnt *(1)*, schwillt die Zelle durch Osmose *(2)*. Sofort setzt sie Transportmechanismen in der Zellmembran in Gang, die Salz (und andere osmotisch wirksamen Teilchen) aus der Zelle entfernen. Durch den nachfolgenden Wasserausstrom erreicht die Zelle trotz der weiter bestehenden hypotonen Umgebung wieder ihr normales Volumen *(3)*. B Wird die isotone Umgebung einer Zelle durch Salz konzentriert *(1)*, schrumpft die Zelle durch Osmose *(2)*. Sofort setzt sie Mechanismen in Gang, die zur Salzaufnahme führen. Wasser begleitet das Salz in die Zelle, wodurch das Ausgangsvolumen trotz weiter bestehender hypertoner Umgebung wieder erreicht wird *(3)*

gibt es ständig da und dort kurzfristige osmotische Gradienten zwischen Innen- und Außenwelt, der sich die Zelle stellen muss (Abb. 1.16). Trinken wir Wasser, werden wohl oder übel die **Epithelzellen** der Mundhöhle und des Magens mit diesem **hypotonen Medium** (kleiner als 285 mosmol/kg H_2O) konfrontiert. Essen wir mehr oder weniger trockene Nahrung, passiert das Gegenteil. Öffnen wir im Süßwassersee die Augen, wird das **Korneaepithel** von hypotoner Lösung umgeben, tun wir das im **Meerwasser**, ist das offene Auge einem stark **hypertonen Medium** ausgesetzt. Dasselbe trifft für die Blutzellen zu, die jede Änderung der Osmolalität im Blut mitmachen müssen, wenn sie beispielsweise das **hypertone Nierenmark** passieren.

Regulatorische Volumenabnahme. Da die meisten Zellen über Aquaporine in der Zellmembran verfügen, sind sie wasserdurchlässig. In der Folge werden Zellen schwellen, wenn sie mit hypotonen Lösungen konfrontiert werden. Tatsächlich tun sie das allerdings nur **vorübergehend**, denn in Sekunden bis Minuten (je nach Zelltyp) erreichen sie wieder ihre Ausgangsgröße, obwohl das Außenmilieu immer noch hypoton ist. Dieser Vorgang wird als »regulatorische Volumenabnahme« (*volume regulatory decrease;* VRD) bezeichnet. Er kommt dadurch zustande, dass durch die initiale Volumenzunahme Ionenkanäle aktiviert werden, sodass Ionen wie Kalium und Chlorid die Zelle verlassen. Parallel dazu fließt nun das Wasser durch die Aquaporine zurück in die Außenwelt, sozusagen im »osmotischen Schlepptau« der Ionen.

Regulatorische Volumenzunahme. Werden Zellen mit einem hypertonen Medium konfrontiert, werden die Zellen aus osmotischen Gründen vorerst schrumpfen, um dann in Minuten wieder ihr Ausgangsvolumen (trotz bestehender Hypertonizität) zu erlangen (regulatorische Volumenzunahme; *volume regulatory increase;* VRI).

Organische Osmolyte. Wenn menschliche Zellen längerfristig einer hypertonen Außenwelt ausgeliefert sind, benötigen sie weitere Mechanismen, die ihr Überleben sicherstellen. Beispielsweise ist das Gewebe des **Nierenmarks** normalerweise **hyperton** im Vergleich zum restlichen Organismus. So werden in einem ersten Schritt kurzfristig die kleinen anorganischen Ionen in der Zelle angehäuft; und damit auch Wasser. Da aber auf Dauer die hohen Ionenkonzentrationen in der Zelle schaden (Beeinträchtigung enzymatischer Prozesse), werden die Ionen durch kleine organische Moleküle ersetzt.

Mechanismen der Volumenregulation durch organische Osmolyte. Die Zelle synthetisiert rasch spezifische Transportproteine und baut diese in die Zellmembran ein, mit deren Hilfe Taurin, Betain und Inositol aus der Außenwelt ins Zellinnere geschleust werden. Wasser folgt durch Osmose, die in der Zelle angehäuften Elektrolyte diffundieren zurück in den Extrazellulärraum und das Zellvolumen ist langfristig gesichert.

- Die Zelle synthetisiert den Osmolyt selbst; z. B. wird **Sorbitol** aus Zucker hergestellt und in der betroffenen Zelle angehäuft. Dann läuft alles wie oben beschrieben ab.
- Die Zelle verhindert den ständigen Abbau ihrer Osmolyte. So kann sie z. B. **Glyzerophosphocholin**, normalerweise ein Metabolit der Zellmembran, in ihrem Inneren akkumulieren.
- Wird die ursprünglich hypertone Außenwelt wieder isoton oder gar hypoton, was in der Niere physiologisch ist und in anderen Organen im Zuge pathophysiologischer Prozesse vorkommt, werden die Osmolyte durch kanalähnliche Membranproteine rasch ausgeschieden. Wasser geht mit und die Zelle entgeht der drohenden Schwellung.

1.6. Hirnödem

Pathologie. Das Gehirn ist von einer unnachgiebigen Hülle, der knöchernen **Schädelkalotte** umgeben. Eine Volumenausdehnung kann also nur auf Kosten anderer Kompartimente stattfinden. Eine Zunahme des intrazellulären Volumens geschieht zunächst auf Kosten des Liquorraumes. Ist diese Reserve ausgeschöpft und der **Liquorraum** kollabiert, dann steigt der **Hirndruck** steil an. Die folgende Kompression der Blutgefäße führt zur massiven Einschränkung der Hirndurchblutung.

Ursachen. Ursache eines sog. **zytotoxischen Hirnödems** kann u. a. die mangelnde Zufuhr von Sauerstoff sein. Die ATP-abhängige Natriumpumpe der Plasmamembran stellt ihre Funktion ein, Chloridionen strömen ins Zytoplasma und die Zelle schwillt. Eine andere Ursache des Hirnödems kann darin liegen, dass große **Salzverluste** über Harn oder Schweiß nicht ausreichend ergänzt oder aber zu große Wassermengen dem Organismus zugefügt werden. Dabei kann es zur Abnahme der extrazellulären Osmolalität kommen (**hypotone Hyperhydratation**). Wieder ist Zellschwellung die Folge.

Symptome. Aufgrund des erhöhten Hirndrucks treten Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Einschränkung des Bewusstseins, Sehstörungen und Blutdruckkrisen auf. Bei Kompression des Hirnstamms mit seinem lebenswichtigen Kreislaufzentrum besteht **akute Lebensgefahr**.

Therapie. Eine rasche Entwässerung durch medikamentöse Blockade der renalen Flüssigkeitsresorption (**Diuretika**) ist hier die Therapie der Wahl.

In Kürze

Regulation des Zellvolumens

Die **Osmolarität** des Organismus wird grundsätzlich bei **285 mosmol/kg** konstant gehalten. Betrachtet man aber einzelne Gewebe wie zum Beispiel das Nierenmark, so gibt es durchaus starke physiologische Schwankungen der **Tonizität**. Um daraus resultierenden Wasserflüssen in die Zelle bzw. aus der Zelle heraus nicht starken Schwankungen der jeweiligen Zellvolumina folgen zu lassen, besitzt jede Zelle **volumenregulatorische Mechanismen**. Wird eine Zelle einer **hypotonen** extrazellulären Flüssigkeit ausgesetzt, erhält sie ihr normales Volumen dadurch, dass sie sofort Salz in die Außenwelt abgibt und damit ihre Osmolarität an diese anpasst (***volume regulatory decrease***). Ist die Zelle in Gefahr, bei der Exposition an ein **hypertones** Außenmedium zu schrumpfen, nimmt sie Salz auf (***volume regulatory increase***). Mittels dieser Regelprozesse, deren Grundlage verschiedene Transportproteine in der Zelle darstellen, hält die Zelle ihr Volumen annähernd konstant. Da diese Transportprozesse aber direkt oder indirekt Energie verbrauchen, werden unter pathologischen Bedingungen (z. B. Hypoxie) diese volumenregulatorischen Prozesse eingestellt. Funktionsstörungen der Zelle sind die Folge.

Literatur

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2007) Molecular biology of the cell, 5th edn. Garland Science, New York

Guyton AC, Hall JE (2005) Textbook of medical physiology, 11th edn. Saunders, Philadelphia

Lang F, Bush GL, Ritter M, Völkl H, Waldegger S, Gulbins E, Häussinger D (1998) Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. Physiol Rev 78: 247–306

Löffler G (2008) Biochemie und Pathobiochemie, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio

Mazzanti M, Bustamante JO, Oberleithner H (2001) Electrical dimension of the nuclear envelope. Physiol Rev 81: 1–19

Schäfer C, Shahin V, Albermann L, Hug MJ, Reinhardt J, Schillers H, Schneider SW, Oberleithner H (2002) Aldosterone signaling pathway across the nuclear envelope. Proc Natl Acad Sci USA 99: 7154–7159

Shahin V, Ludwig Y, Schäfer C, Nikova D, Oberleithner H (2005) Glucocorticoids remodel nuclear envelope structure and permeability. J Cell Sci 118: 2881–2889

Schillers H, Danker T, Madeja M, Oberleithner H (2001). Plasma membrane protein clusters appear in CFTR-expressing Xenopus laevis oocytes after cAMP stimulation. J Membrane Biol 180: 205–212

Schneider SW (2001) Kiss and run mechanism in exocytosis J Membrane Biol 181: 67–76

Schwab A (2001) Ion channels and transporters on the move. News Physiol Sci 16: 29–33

Sperelakis N (2002) Cell physiology source book, 3rd edn. Academic Press, London

Kapitel 2
Signaltransduktion

Erich Gulbins, Florian Lang

2.1 Regulation der Aktivität und Expression von Effektormolekülen – 25

2.2 Rezeptoren und heterotrimere G-Proteine – 25

2.3 Zyklische Nukleotide als second messenger – 27

2.4 Kalziumvermittelte Signale – 28

2.5 Regulation von Zellproliferation und Zelltod – 31

2.6 Eikosanoide – 33

Literatur – 35

Einleitung

Frau U.K., 57 Jahre, fällt auf, dass ihr Stuhl in letzter Zeit blutig ist. Sie sucht ihren Hausarzt auf, der einen Tumor im Enddarm entdeckt. Er überweist die Patientin in die Universitätsklinik, wo der Tumor entfernt wird. Die Untersuchung des Tumorgewebes deckt die Ursache des Tumors auf. In den Tumorzellen ist ein Gen verändert (mutiert), dessen Genprodukt eine zentrale Rolle bei der Regulation der Zellteilung spielt (das GTP-bindende Protein Ras, s. unten). Die Mutation führt zu einer Überaktivität des Proteins, die zu ungezügelter Zellteilung der betroffenen Zellen führt. Mutierte Gene, die Tumorwachstum auslösen können, bezeichnet man als Onkogene.

2.1 Regulation der Aktivität und Expression von Effektormolekülen

Regulation der Aktivität

Die zelluläre Signaltransduktion dient der Anpassung der Funktion von Effektormolekülen an die jeweiligen äußeren Bedingungen und Erfordernisse; einer der wichtigsten Mechanismen ist dabei die Phosphorylierung.

Regulation und Steuerung. Die Leistungen einer Zelle müssen ständig an die Erfordernisse der Zelle selbst oder des Gesamtorganismus angepasst werden. Über Nervensystem und Hormone sowie über Signalstoffe von benachbarten Zellen wird die Leistung der jeweiligen Zelle abgerufen. Auslösendes Signal kann eine Änderung des Membranpotenzials oder die Bindung eines Neurotransmitters, eines Hormons oder eines anderen Signalstoffes an Rezeptoren der Zelle sein. In der Folge wird eine **Signalkaskade** ausgelöst, die dann die Funktion der jeweils passenden Effektormoleküle (z. B. Enzyme, Ionenkanäle) beeinflusst.

Regulation durch Phosphorylierung. Die Aktivität von Effektormolekülen kann durch chemische Modifikation gesteigert oder abgeschwächt werden. Ein wichtiger Mechanismus zur Regulation von Effektormolekülen ist die Proteinphosphorylierung. Sie wird durch Kinasen bewerkstelligt, die ein Phosphat von ATP auf das jeweilige Protein übertragen. Durch die Bindung des negativ geladenen Phosphats kann es zu einer Konformationsänderung des Proteins mit der jeweiligen Aktivitätsänderung kommen. Über Phosphatasen wird das Phosphat wieder abgespalten und damit die Wirkung der Kinasen wieder abgeschaltet.

Kinasekaskaden. Die Aktivität der Kinasen kann selbst durch Phosphorylierung reguliert werden. Solche Kinasekaskaden führen zu einem Schneeballeffekt und damit zu einer massiven Verstärkung des Signals. Beispiele sind die PhosphoinositoI-3(PI3)-Kinase-Kaskade und die *mitogen activated protein* (MAP)-Kinase-Kaskade.

Regulation von Expression und Abbau

Über Transkriptionsfaktoren wird die Synthese von Effektormolekülen und Signalmolekülen reguliert.

Transkriptionsfaktoren. Die Signaltransduktion kann im Zellkern die gesteigerte oder herabgesetzte Synthese **(Expression)** von Effektormolekülen vermitteln. Die Regulation der Expression wird u. a. durch Transkriptionsfaktoren vermittelt. Sie wandern bei Aktivierung in den Zellkern und binden an bestimmte Abschnitte der DNA. Dadurch wird die Synthese entsprechender mRNA und damit die Bildung der jeweiligen Proteine reguliert.

Regulation von Transkriptionsfaktoren. Die Transkriptionsfaktoren können durch **Phosphorylierung** oder durch **Dephosphorylierung** aktiviert werden. Auch die **Expression** der Transkriptionsfaktoren wird reguliert.

β-Catenin. Die Glykogensynthasekinase 3β phosphoryliert z. B. β-Catenin und leitet damit dessen Inaktivierung ein. Hemmung von Glykogensynthasekinase 3β durch Insulin (über den PI3-Kinaseweg, s. oben) steigert die Bildung aktiven β-Catenins, das als Transkriptionsfaktor die Expression mehrerer für die Zellteilung erforderlicher Gene stimuliert. Insulin fördert somit u. a. über Steigerung der β-Catenin-Bildung die Zellteilung.

Regulation über zytosolische Hormonrezeptoren. Einige Hormone binden an intrazelluläre Rezeptoren. Der Hormonrezeptor wandert ebenfalls in den Zellkern und reguliert die Expression hormonabhängiger Gene, wie im folgenden Kapitel näher erläutert wird.

Regulation über Abbau. Die Menge eines Effektormoleküles ist eine Funktion von Neubildung und Abbau. Sie wird nicht nur durch Änderungen der Expression, sondern auch über Änderungen des Abbaus reguliert. Der Abbau eines Proteins wird u. a. durch Bindung von Ubiquitin (Ubiquitinylierung) eingeleitet. Stimulation der entsprechenden Ubiquitin-Ligase fördert den Abbau des jeweiligen Effektormoleküls.

In Kürze

Regulation der Aktivität und Expression von Effektormolekülen

Die Anpassung der Zellfunktionen erfolgt durch Regulation von Funktion und Expression von Effektormolekülen. Die **Funktion** wird häufig durch Phosphorylierung/Dephosphorylierung reguliert. Die **Expression** steht unter der Kontrolle von Transkriptionsfaktoren. Der **Abbau** wird u. a. durch Ubiquitinylierung reguliert.

2.2 Rezeptoren und heterotrimere G-Proteine

Rezeptor-Liganden-Konzept

Rezeptoren sind Proteine, die durch Bindung von Liganden spezifisch Signale aufnehmen und in die Zelle vermitteln.

Rezeptoren und Liganden. An Rezeptoren binden nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip sehr spezifisch bestimmte Moleküle, sog. Liganden. Liganden sind beispielsweise bei Hormonrezeptoren **Hormone**, bei Wachstumsfaktorrezeptoren die entspre-

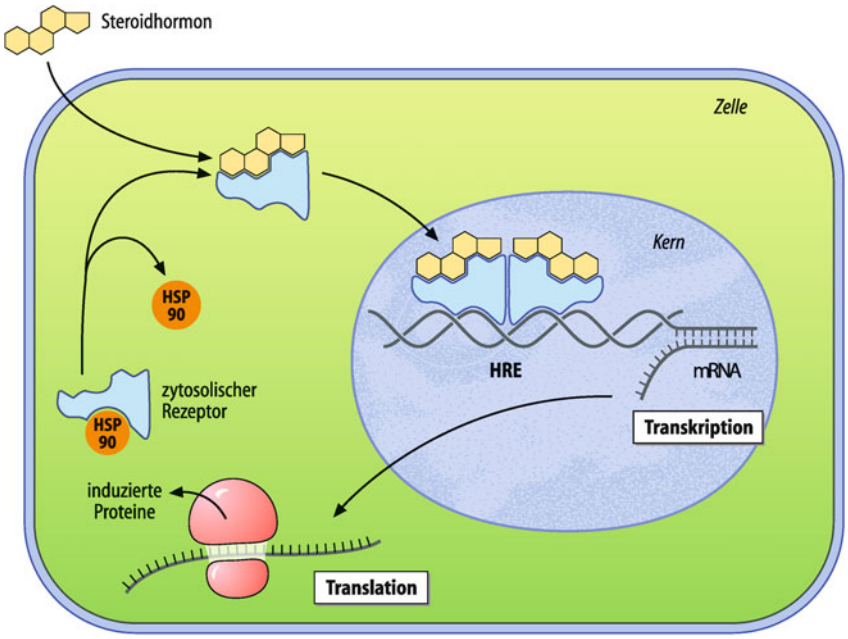


Abb. 2.1. Wirkung von Hormonen über intrazelluläre Rezeptoren. Steroidhormone (z. B. Glukokortikoide) binden an zytosolische Rezeptoren. Der Hormon-Rezeptor-Komplex wandert in den Zellkern und bindet dort an hormonresponsive Elemente (HRE), entsprechende mRNA wird gebildet und es werden durch Translation der mRNA in den Ribosomen des rauen endoplasmatischen Retikulums hormoninduzierte Proteine synthetisiert. (Nach Lang 2000)

chenden **Wachstumsfaktoren**, beim T- oder B-Zell-Rezeptor die passenden **Antigene**.

Intrazelluläre Rezeptoren. Einige Hormone (z. B. Glukokortikosteroide, Mineralokortikosteroide, Sexualhormone, Schilddrüsenhormone, Vitamin D und Retinoide) überschreiten die Zellmembran und binden an intrazelluläre Rezeptoren. Durch die Bindung des Hormons kommt es zu einer Konformationsänderung des Rezeptors, der Rezeptor-Liganden-Komplex wandert in den Zellkern und bindet an bestimmte Abschnitte der DNA (Abb. 2.1). Der Rezeptor-Liganden-Komplex wirkt wie ein Transkriptionsfaktor (▶ Abschn. 2.1) und löst die Expression primärer **Responsegene** aus. Diese können weitere Gene regulieren, sog. sekundäre Responsegene, die gleichfalls zur Wirkung des Hormons beitragen.

Rezeptoren auf der Zelloberfläche. Oberflächenrezeptoren sind Proteine, die extrazelluläre Signale in die Zelle übertragen. Die Oberflächenrezeptoren bestehen aus einer extrazellulären, einer transmembranären und einer intrazellulären Domäne. Die extrazelluläre Domäne dient der Ligandenbindung, der transmembranöse Teil der Verankerung in der Zellmembran und der intrazelluläre Teil der Weitergabe des Signals in die Zelle.

Heterotrimere G-Proteine

Heterotrimere GTP-bindende Proteine dienen der Weitervermittlung von hormoninduzierten Signalen in die Zelle.

Aktivierung. Viele Hormonrezeptoren der Zellmembran wirken über Aktivierung von GTP-bindenden Proteinen (G-Proteine), die aus drei Untereinheiten, der α-, β- und γ-Untereinheit, zusammengesetzt sind (heterotrimere G-Proteine). Im inaktiven Zustand bindet die α-Untereinheit heterotrimerer G-Proteine GDP (Abb. 2.2). Die Bindung des Liganden an den Hormonrezeptor löst eine Konformationsänderung aus und es kommt zu einem Austausch von GDP durch **GTP** an der α-Untereinheit des G-Proteins. Die GTP-bindende α-Untereinheit trennt sich von der β- und γ-Untereinheit, wird dadurch aktiviert und kann das Signal weitergegeben.

Inaktivierung. Löst sich der Ligand von seinem Rezeptor, so verändert sich wieder die Konformation der α-Untereinheit. Das GTP wird durch eine GTPase-Aktivität zu GDP gespalten und die α-Untereinheit assoziiert erneut mit der β- und γ-Untereinheit (Abb. 2.2). Die GTPase-Aktivität und damit die Inaktivierung kann durch Transfer einer ADP-Ribosyl-Gruppe unterbun-

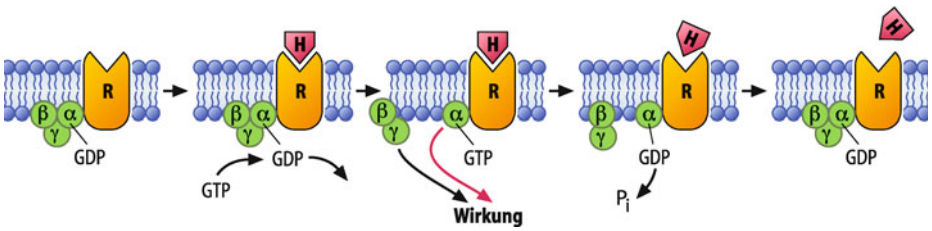


Abb. 2.2. Aktivierung von heterotrimeren G-Proteinen. Nach Bindung eines Hormons (H) an den Rezeptor (R) wird an der α-Untereinheit eines heterotrimeren G-Proteins ein GDP durch ein GTP ersetzt und die β- und γ-Untereinheit abgespalten. In dieser Konfiguration werden die Hormonwirkungen ausgelöst. Das G-Protein wird durch Abspaltung eines Phosphates (Bildung von GDP) wieder inaktiviert. Darauf bindet die α-Untereinheit wieder die β- und γ-Untereinheit. (Nach Lang 2000)

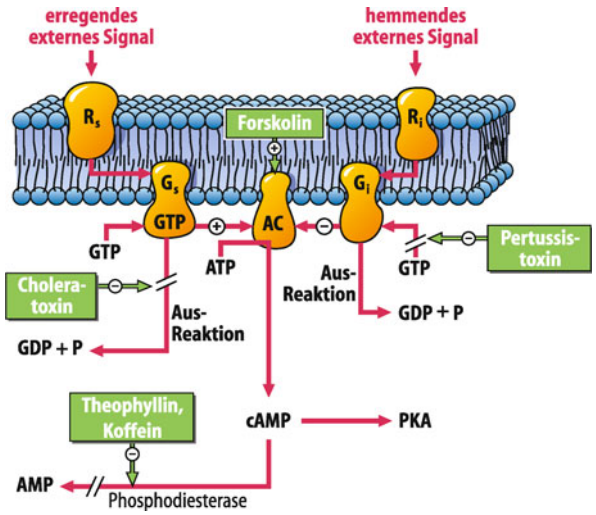


Abb. 2.3. Reaktionskette des intrazellulären Botenstoffes cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat). Erregende oder hemmende externe Signale aktivieren die Membranrezeptoren R_s und R_i. Diese steuern G-Proteine, die mit intrazellulärem GTP (Guanosintriphosphat) reagieren können und intrazelluläre Adenylatzyklase (AC) stimulieren oder hemmen. Das Verstärkerenzym AC konvertiert ATP in cAMP. cAMP wird durch Phosphodiesterase zu AMP abgebaut. Freies cAMP aktiviert die Proteinkinase A, die die Phosphorylierung von intrazellulären Proteinen katalysiert und damit die »Wirkung« der extrazellulären Reize auslöst. Bildung und Abbau von cAMP werden durch Pharmaka und Toxine gefördert *(+)* oder gehemmt *(–)*. (▶ Box 2.1)

den werden. Bakterielle Toxine, wie Choleratoxin und Pertussistoxin, verhindern so die Inaktivierung von bestimmten G-Proteinen (Abb. 2.3).

In Kürze

Rezeptoren

Rezeptoren sind Proteine, die spezifisch Liganden binden und dadurch der Vermittlung von Signalen in die Zelle dienen. Die Zellfunktionen können durch intrazelluläre und membranständige Rezeptoren reguliert werden. **Intrazelluläre Rezeptoren** bestehen aus einer Hormonbindungsstelle und einer DNA-Bindungsstelle. Sie wirken als Transkriptionsfaktoren, die die zelluläre Wirkung lipophiler Hormone vermitteln. **Oberflächenrezeptoren** lösen nach der Bindung von extrazellulären Liganden eine intrazelluläre Signalkaskade aus.

Heterotrimere G-Proteine

Die Wirkung von Oberflächenrezeptoren wird häufig durch heterotrimere G-Proteine vermittelt. Aktivierung und Inaktivierung dieser G-Proteine erfolgt durch die Bindung von GDP und GTP sowie Konformationsänderungen der Untereinheiten.

2.3 Zyklische Nukleotide als *second messenger*

cAMP

Über eine Adenylatzyklase wird zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) gebildet, das eine Proteinkinase A aktiviert und so Effektormoleküle und Genexpression beeinflussen kann; cAMP wird durch Phosphodiesterasen wieder inaktiviert.

Adenylatzyklase. Aktivierte α-Untereinheiten von bestimmten heterotrimeren G-Proteinen (Gs) interagieren u. a. mit der Adenylatzyklase, die ATP zu **zyklischem AMP** (cAMP) umsetzt (Abb. 2.3). cAMP ist ein intrazellulärer Botenstoff *(second messenger)*, der die Wirkung des Hormons *(first messenger)* in der Zelle vermittelt. Zyklisches AMP bindet an die sog. **Proteinkinase A** (PKA) und aktiviert diese. Sie phosphoryliert bestimmte **Enzyme, Ionenkanäle**, und weitere **Transportproteine** an einem Serin oder Threonin und beeinflusst auf diese Weise deren Funktion. cAMP kann sich auch an Ionenkanäle anlagern und diese ohne Vermittlung der Proteinkinase A aktivieren.

Die Proteinkinase A phosphoryliert den **Transkriptionsfaktor CREB** *(cAMP responsive element binding protein)* und löst die Expression von cAMP-abhängigen Genen aus. cAMP kann schließlich Ionenkanäle direkt aktivieren.

Eine Vielzahl von **Hormonen** wie u. a. Adrenalin (über β-Rezeptoren), Glukagon, Parathormon, Kalzitonin, die meisten Peptidhormone des Thalamus und Hypothalamus (Ausnahme: Somatostatin; s. unten) und mehrere Gewebshormone wirken über den beschriebenen Signalweg. Einige Beispiele cAMP-abhängiger Regulation sind in Tab. 2.1 zusammengestellt.

Inaktivierung. cAMP wird durch eine **Phosphodiesterase** zu 5'-AMP gespalten und damit inaktiviert. Hemmung der Phosphodiesterase z. B. durch Koffein steigert die zytosolische cAMP-Konzentration und damit die cAMP-abhängigen Zellfunktionen (allerdings wirkt Koffein vorwiegend über Stimulation von purinergen Rezeptoren). Die Phosphorylierung der Proteine wird durch bestimmte Serin/Threonin-Phosphoprotein-Phosphatasen (PP1, PP2a,b,c) wieder rückgängig gemacht. Damit sind die PKA-abhängigen Wirkungen wieder abgeschaltet.

2.1. Choleratoxin

Der Choleraerreger Vibrio cholerae produziert Choleratoxin. Das Gift fördert den Transfer einer ADP-Ribosyl-Gruppe auf die $G_s\alpha$-Untereinheit von G-Proteinen. Damit wird deren GTPase-Aktivität gehemmt und die G-Proteine bleiben in der aktiven Form. Auf diese Weise wird die Adenylatzyklase im Darmepithel sehr stark und dauerhaft aktiviert. Durch die massiv gesteigerte Bildung von cAMP werden Chloridkanäle in der luminalen Membran der Darmepithelzellen aktiviert. Es kommt über massive Steigerung der Sekretion von NaCl und Wasser zu Durchfällen mit lebensbedrohlichen Flüssigkeitsverlusten.

Tab. 2.1. Beispiele cAMP-abhänger Regulation von Zellfunktionen

Hormon bzw. Stimulus	Organ	Effektormolekül (↑ Stimulation, ↓ Hemmung)	Wirkung
Adrenalin (β1)	Herz	↑ Kationenkanäle	Herzfrequenzsteigerung (▶ Kap. 20.1, 20.2)
Adrenalin (β1)	Herz	↑ Ca^{2+}-Kanäle	Herzkraft (▶ Kap. 20.1, 20.2)
Adrenalin	Gehirn	↓ K^+-Kanäle	Gesteigerte Erregbarkeit (▶ Kap. 5.5)
Adrenalin (β)	Muskel	↓ Glykogensynthase	Glykogenabbau (▶ Kap. 20.1, 20.2)
Glukagon	Leber	↓ Glykogensynthase	Glykogenabbau (▶ Kap. 21.4)
Antidiuretisches Hormon	Niere	↑ Wasserkanäle in der Niere	Gesteigerte Wasserresorption in der Niere (▶ Kap. 29.4)
Parathormon	Niere	↓ Phosphattransporter Niere	Gesteigerte Ausscheidung von Phosphat durch die Niere (▶ Kap. 31.2)
Vasoaktives intestinales Peptid	Pankreas	↑ Cl^--Kanäle, K^+-Kanäle	NaCl-, KCl- und Wassersekretion (▶ Kap. 38)
Glukose	Geschmacksrezeptoren	↓ K^+-Kanäle	Süßempfindung (▶ Kap. 19.2)
Odorant	Geruchrezeptoren	↑ Kationenkanäle	Geruchsempfindung (▶ Kap. 1.5)

Hemmung der cAMP-Bildung. Über heterotrimere G-Proteine kann die PKA nicht nur aktiviert, sondern auch gehemmt werden. Hierbei interagiert der Rezeptor mit einem inhibierenden **G_i-Protein**. G_i-Proteine hemmen nach GTP-Spaltung und Dissoziation des α-, β- und γ-Komplexes die Adenylatzyklase. Die zelluläre cAMP-Konzentration und die Aktivität der Proteinkinase A werden entsprechend vermindert. Über diesen Mechanismus wirken z. B. Azetylcholin, Somatostatin, Angiotensin II oder auch Adrenalin (über α2-Rezeptoren). Somatostatin kann z. B. über Hemmung der cAMP-Bildung die **Cl^--Sekretion** hemmen, und Adrenalin hemmt über α2-Rezeptoren die **Insulinausschüttung**.

cGMP

Eine Guanylatzyklase bildet cGMP, das über eine G-Kinase auf Zellfunktionen wirkt; über cGMP wirkt Stickstoffmonoxid (NO), ein extrem kurzlebiger Signalstoff.

Rezeptor-Guanylatzyklasen. Einige wenige Rezeptoren koppeln an eine **Guanylatzyklase**, die aus GTP das cGMP freisetzt. cGMP bindet an Proteinkinase G, die durch Proteinphosphorylierung ihre Wirkungen entfaltet. Unter anderem aktiviert sie eine Ca^{2+}-ATPase, die Ca^{2+} aus der Zelle pumpt. Über cGMP wirkt u. a. Atriopeptin. Zyklisches GMP kann auch an Ionenkanäle binden und so die Aktivität der Ionenkanäle regulieren. Ein cGMP-aktivierbarer Kationenkanal reguliert beispielsweise die Aktivität der Sehrezeptoren (▶ Kap. 18.5).

Stickstoffmonoxid. Sog. lösliche Guanylatzyklasen werden nicht über Rezeptoren reguliert, sondern durch **Stickstoffmonoxid (NO)**, das in der Zelle aus Arginin unter Vermittlung von NO-Synthetasen (NOS) entsteht. Die NOS in Endothelzellen (eNOS) und Gehirn (nNOS) werden durch Ca^{2+} aktiviert. Bei Entzündungen wird eine induzierbare NOS (iNOS) exprimiert, die keine gesteigerte zytosolische Ca^{2+}-Konzentration zur Aktivierung benötigt. NO ist eine sehr labile Verbindung, die geeignet ist, schnell transiente Effekte zu vermitteln. NO kann die Funktion von Proteinen durch Nitrosylierung modifizieren. NO ist vor allem bei der Regulation des Gefäßtonus und in der Signaltransduktion von Neuronen bedeutsam, spielt jedoch auch eine Rolle bei der Regulation des programmierten Zelltodes.

In Kürze

Zyklische Nukleotide
Viele Hormonrezeptoren regulieren Zellen über zyklische Nukleotide, die als *second messenger* dienen. Zyklisches Adenosinmonophosphat (**cAMP**) aktiviert eine Proteinkinase A und kann so Effektormoleküle und Genexpression beeinflussen. Zyklisches GMP (**cGMP**) wirkt über eine G-Kinase auf die Zellfunktionen. Die Konzentrationen der beiden *second messenger* cAMP und cGMP werden durch die Aktivitäten der Adenylat- bzw. Guanylatzyklasen reguliert.

2.4 Kalziumvermittelte Signale

Steigerung der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration als Signal

Kalzium (Ca^{2+}) wird aus intrazellulären Speichern freigesetzt und strömt über spannungsabhängige oder ligandengesteuerte Ionenkanäle der Zellmembran in die Zelle.

Ca^{2+}-Freisetzung. Um die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration zu erhöhen, stimulieren Rezeptoren u. a. **Phospholipase C** (PLCβ oder PLCγ). Die PLC spaltet von bestimmten Membranphos-

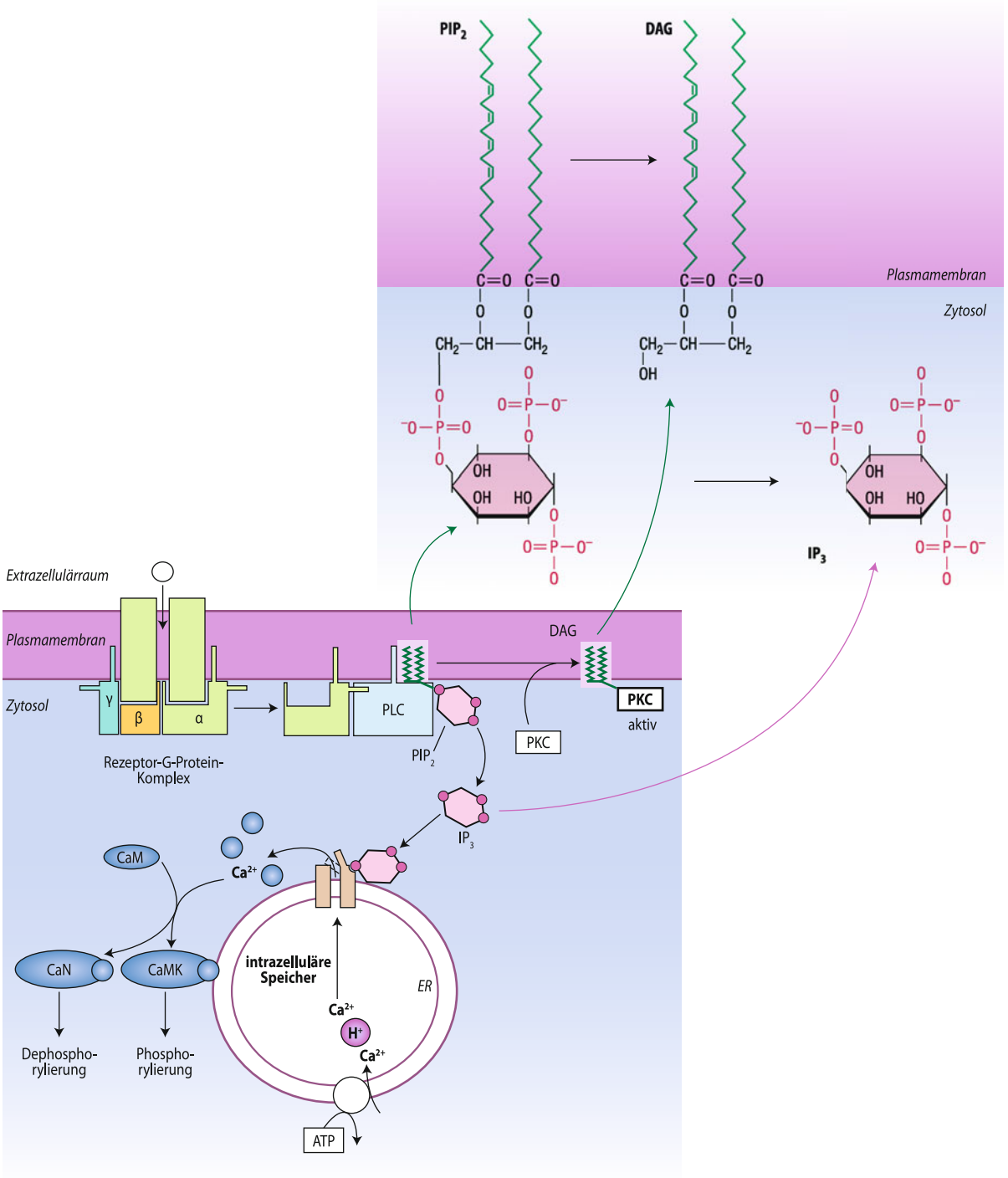


Abb. 2.4. Kalzium-(Ca^{2+}-) und Diazylglyzerol-(DAG-)abhängige Signalwege. Eine Phospholipase C (PLC) spaltet aus Phospholipiden der Zellmembran Inositoltrisphosphat (IP_3) ab. Über Aktivierung von Ca^{2+}-Kanälen entleert IP_3 intrazelluläre Ca^{2+}-Speicher und steigert damit die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration. Entweder direkt oder nach Bindung an Calmodulin reguliert Ca^{2+} z.T. über Aktivierung von Calmodulin-abhängigen Kinasen (CaMK) und Phosphatasen (Calcineurin, CaN) die Aktivität von Transportproteinen und Enzymen und die Transkription von Genen. Durch Abspaltung von IP_3 entsteht ferner Diazylglyzerol, das u. a. gemeinsam mit Ca^{2+} eine Proteinkinase C (PKC) aktiviert

pholipiden (Phosphatidylinositolphosphaten) **Inositoltrisphosphat** (IP_3) ab (■ Abb. 2.4). IP_3 bindet an Kanäle im endoplasmatischen Retikulum, die eine Freisetzung von Ca^{2+} aus dem endoplasmatischen Retikulum in das Zytoplasma ermöglichen. Die Entleerung dieser intrazellulären Ca^{2+}-Speicher führt zu einer Aktivierung von Ca^{2+}-Kanälen in der Zellmembran (CRAC, *calcium release activated calcium channel*), wodurch weiteres Ca^{2+} in das Zytosol gelangt. CRAC besteht aus dem *Kanalprotein Orai und dem aktivierenden Protein Stim.*

Diazylglyzerol und Proteinkinase C. Durch die Abspaltung von IP_3 entsteht aus Membranphospholipiden Diazylglyzerol. Zusammen mit Ca^{2+} aktiviert Diazylglyzerol Proteinkinase C, die u. a. **Transportproteine** in der Zellmembran reguliert. So stimuliert die PKC den Na^+/H^+-Austauscher NHE1 (▶ Kap. 3.1) und mindert damit die intrazelluläre H^+-Konzentration. PKC reguliert ferner die Vernetzung des **Zytoskeletts** und über die Aktivität von **Transkriptionsfaktoren** die Synthese von Proteinen (■ Abb. 2.4). PKC-regulierte Transkriptionsfaktoren kontrollieren insbesondere sog. *early response*-Gene, die der Zelle eine schnelle Anpassung an wechselnde Umweltbedingungen ermöglichen.

Ligandengesteuerte und spannungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle. Die intrazelluäre Ca^{2+}-Konzentration kann auch primär über Einstrom von Ca^{2+} durch Ionenkanäle gesteigert werden. So können bestimmte Neurotransmitter direkt an Ca^{2+}-durchlässige Ionenkanäle binden und diese öffnen (▶ Kap. 4.5). Schließlich verfügen sog. erregbare Zellen über spannungsabhängige Ca^{2+}-permeable Kanäle, deren Aktivität von der Potenzialdifferenz über die Zellmembran reguliert wird. Bei normaler Polarisierung der Zellmembran (innen negativer als –60 mV) sind die Kanäle geschlossen, bei Depolarisation werden die Kanäle aktiviert (▶ Kap. 4.2). Über diese Kanäle wird die zelluläre Signaltransduktion durch das Zellmembranpotenzial beeinflusst.

Wirkungen von Ca^{2+}

❗ Ca^{2+} wirkt über Calmodulin/Kalzineurin oder durch direkte Bindung auf die Aktivität und Expression von Effektormolekülen.

Calmodulin und Kalzineurin. Neben Proteinkinase C bindet Ca^{2+} an den ubiquitären, intrazellulären Ca^{2+}-Rezeptor Calmodulin (■ Abb. 2.4). Durch die Bindung von Ca^{2+} an Calmodulin kommt es zu einer Konformationsänderung von Calmodulin, das nun u. a. die Phosphatase **Kalzineurin** stimulieren kann. Wichtigstes Substrat von Kalzineurin ist der Transkriptionsfaktor **NFAT** (nukleärer Faktor aktivierter T-Lymphozyten). Kalzineurin dephosphoryliert NFAT, der im dephosphorylierten Zustand aus dem Zytosol in den Nukleus wandert und dort die Transkription von Genen stimuliert.

Ca^{2+}-abhängige Funktionen. Ca^{2+} reguliert eine Vielzahl zellulärer Funktionen, z. B. Muskelkontraktionen, Zustand des Zytoskeletts, Regulation von Enzymen des Intermediärstoffwechsels (z. B. Glykogenabbau), Fusion von Vesikeln mit der Zellmembran und damit die Ausschüttung von Neurotransmittern und Hormonen, Expression von Genen, die für die Zellproliferation wichtig sind, sowie Aktivierung von Enzymen, die den »programmierten« Zelltod (Apoptose) auslösen können. Einige Beispiele Ca^{2+}-abhängiger Regulation sind in ■ Tab. 2.2 zusammengestellt.

Spezifität von Ca^{2+}-Signalen. Aus der Vielzahl Ca^{2+}-abhängiger Zellfunktionen wird meist nur ein kleiner Teil in einer Zelle realisiert. Ca^{2+} kann ja nicht gleichzeitig Zellteilung und Zelltod auslösen. Die Spezifität der Ca^{2+}-Wirkungen wird durch die **Ausgangssituation der Zelle** eingeschränkt, also durch gleichzeitig auf die Zelle einwirkende andere Signale und die vorhandene Ausstattung mit Effektormolekülen.

Darüber hinaus kommt der zeitlichen Abfolge der Ca^{2+}-Signale eine entscheidende Bedeutung zu. **Ca^{2+}-Oszillationen**, bei denen die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration intermittierend kurzfristig gesteigert wird (z. B. jede Minute für wenige Sekunden), fördern z. B. die Expression von Genen zur Zellproliferation. Dauerhafte Steigerung der Ca^{2+}-Konzentration führt andererseits über Zerstörung der Lipidstruktur in der Zellmembran mit folgender Umlagerung von Phosphatidylserin sowie über Akkumulierung von Ca^{2+} in Mitochondrien mit folgender mitochondrialer Depolarisation zum programmierten Zelltod (▶ Kap. 2.5).

■ **Tab. 2.2.** Beispiele Ca^{2+}-abhängiger Regulation von Zellfunktionen

Hormon bzw. Stimulus	Organ	Effektormolekül (↑ Stimulation, ↓ Hemmung)	Wirkung
Depolarisation	Muskel, Herz	↓ Tropomyosin	Kontraktion (▶ Kap. 6.3)
Depolarisation	Pankreatische B-Zelle, Neurone	↑ Fusionsproteine von Speichervesikeln (z. B. Synaptotagmin)	Ausschüttung von Insulin (▶ Kap. 21.4) und Neurotransmittern (▶ Kap. 5.7)
Cholezystokinin	Exokrines Pankreas	↑ K^+-Kanäle	NaCl-Sekretion (▶ Kap. 3.8)
Glutamat (AMPA)	Hippokampus	↑ AMPA-Rezeptor	Gedächtnis (▶ Kap. 5.9)
Histamin	Endothel	↑ NO-Synthase	Gefäßerweiterung (▶ Kap. 28.8)
Antigen	T-Lymphozyt	↑ Transkriptionsfaktor NFAT	Zellteilung, Aktivierung (▶ Kap. 24.2)
Wachstumsfaktoren	Viele Zellen	↑ Transkriptionsfaktoren	Zellteilung
Oxidativer Stress	Viele Zellen	↑ Phosphatidylserinumlagerung	Apoptose

In Kürze

Kalziumvermittelte Signale

Die Aktivität von Phospholipasen induziert die Bildung von IP_3 und DAG. IP_3 bewirkt die Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern. Die Entleerung der Speicher aktiviert Ca^{2+}-Kanäle der Zellmembran (CRAC). Andere Ca^{2+}-Kanäle in der Zellmembran können durch Liganden oder Depolarisation aktiviert werden.

Die Steigerung der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration wirkt als Signal. Dabei gibt es eine Vielzahl Ca^{2+}-abhängiger Zellfunktionen:

- Ca^{2+} reguliert im Konzert mit anderen Molekülen direkt oder indirekt u. a. Proteinkinase C, Calmodulin, Calcineurin und Transkriptionsfaktoren.
- Ca^{2+} reguliert u. a. Muskelkontraktion, Transmitter- und Hormonausschüttung, Stoffwechsel, Zellproliferation und Apoptose.

Für die Ca^{2+}-abhängigen Wirkungen ist die zeitliche Abfolge der Ca^{2+}-Signale entscheidend.

2.5 Regulation von Zellproliferation und Zelltod

Signaltransduktion von Wachstumsfaktorrezeptoren

Tyrosinkinasen vermitteln Signale von Wachstumsfaktoren.

Aktivierung von Tyrosinkinasen. Die Bindung eines Liganden an einen **Wachstumsfaktorrezeptor**, wie z. B. des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF, *epidermal growth factor*) an den EGF-Rezeptor oder eines Antigens an den T-Zell-Rezeptor, führt primär zur Aktivierung von **Tyrosinkinasen** (Abb. 2.5). Diese führt im Falle des EGF-Rezeptors zur **Phosphorylierung** des Rezeptors selbst **(Autophosphorylierung)**, im Falle des T-Zell-Rezeptors zu einer Phosphorylierung von Proteinen, die mit dem Rezeptor assoziieren. Diese beiden Prinzipien gelten für nahezu alle Wachstumsfaktorrezeptoren. Auch Insulin wirkt über Rezeptortyrosinkinasen. Die Tyrosinphosphorylierung wird durch Tyrosinphosphatasen wieder umgekehrt.

Die Bildung von Multiproteinkomplexen durch Adapterproteine. Phosphorylierte Tyrosinreste am Rezeptor bzw. assoziierende Proteine dienen als Bindungsstellen für zytosolische Proteine,

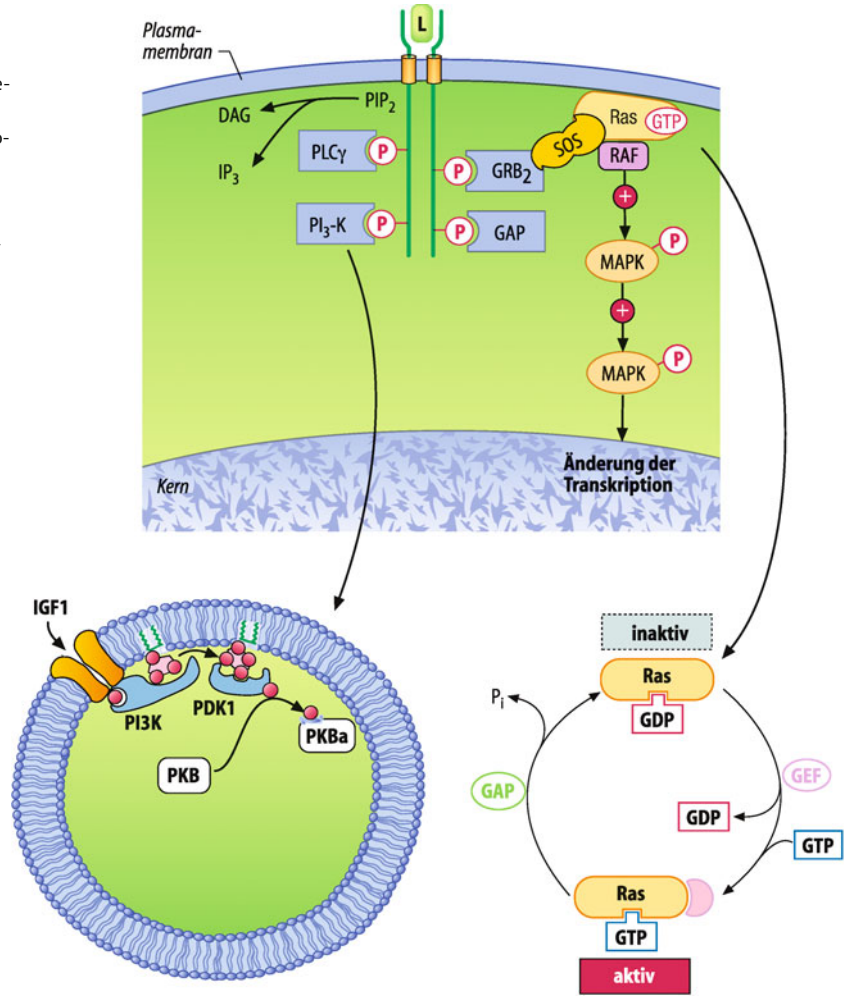


Abb. 2.5. Rezeptortyrosinkinasen. Durch (Auto-)Phosphorylierung schaffen Rezeptortyrosinkinasen Andockstellen für Adapterproteine, die weitere Signalmoleküle binden. Zum Beispiel bindet das Adapterprotein Grb-2 den GDP/GTP-Austauschfaktor SOS, der das G-Protein Ras aktiviert. Ras wird durch Hydrolyse von GTP inaktiviert. Ferner dockt Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3-K) an den Tyrosinkinaserezeptor an. Sie erzeugt ein in der Zellmembran verankertes Phosphatidyl(3,4,5)trisphosphat [PI(3,4,5)P_3], an das u. a. die Proteinkinase B (PKB) und die Phosphatidylinositol-abhängige Kinase PDK andocken. Damit kann PDK die Kinase PKB phosphorylieren und auf diese Weise aktivieren

die nun mit dem aktivierten Rezeptorkomplex interagieren können. Zu diesen Proteinen gehören insbesondere **Adapterproteine**, z. B. das Grb-2-Protein (Abb. 2.5).

Weitervermittlung des Signals. Die gebundenen Adapterproteine rekrutieren weitere Moleküle an den Rezeptorkomplex, wodurch das Signal, das durch die Bindung des Liganden entstanden ist, verstärkt wird. Durch selektive Rekrutierung und Kombination bestimmter »Signalmodule« aus relativ wenigen Signalwegen kann zudem eine Vielzahl intrazellulärer Wirkungen erreicht werden. Rekrutiert z. B. das entsprechende Adapterprotein Signalmoleküle, die den Signalweg A+C+E aktivieren, entsteht ein anderes Signal, als wenn Signalmoleküle rekrutiert werden, die schließlich die Signalwege A+B+D stimulieren.

Kleine G-Proteine

Kleine G-Proteine regulieren über Aktivierung von Kinasekaskaden und Beeinflussung des Zytoskeletts Zellproliferation, -differenzierung und -tod.

Aktivierung. Kleine G-Proteine, die ein Molekulargewicht von 20–30 kDa haben, binden wie die heterotrimeren G-Proteine im inaktiven Zustand GDP. Der Austausch von GDP durch GTP aktiviert kleine G-Proteine (Abb. 2.5). Die Aktivierung kleiner G-Proteine wird durch **Guaninnukleotid-Austauschfaktoren** katalysiert. Diese lösen das GDP vom kleinen G-Protein ab, wodurch die Bindung des in der Zelle in viel höherer Konzentration als GDP vorkommende GTP erfolgt. Zu den bekanntesten Austauschfaktoren gehört das **SOS-Protein**. Die Inaktivierung kleiner G-Proteine wird durch die Hydrolyse des gebundenen GTP vermittelt (Abb. 2.5).

Ras. Das bekannteste kleine G-Protein ist das Ras-Protein (Abb. 2.5), das durch SOS aktiviert wird und u. a. **Zellproliferation** reguliert. Ras aktiviert über sog. **Raf-Kinasen** die **MAP-Kinasen** (Mikrotubuli-assoziierte Proteinkinasen), die u. a. die Synthese neuer Proteine steuern oder das Zytoskelett kontrollieren (Abb. 2.5).

Phosphatidylinositol-3-Kinase. Ras aktiviert ferner die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3-K). Die PI3-K erzeugt ein in der Zellmembran verankertes Phosphatidyl(3,4,5)trisphosphat, an das u. a. die **Proteinkinase B** und die **Phosphatidylinositol-abhängige Kinase PDK** andocken können (Abb. 2.5). Dadurch wird die Interaktion der beiden Kinasen ermöglicht und die PDK kann die PKB phosphorylieren und damit aktivieren. Über Phosphorylierung aktiviert die PKB u. a. die NO-Synthase und kann damit die Gefäßweite regulieren (▶ Kap. 28.8). PKB hemmt andererseits die Glykogensynthasekinase GSK3 und beeinflusst damit u. a. den Stoffwechsel. Schließlich phosphoryliert und inaktiviert PKB Bad, ein Protein, das Apoptose auslösen kann (s. unten).

Aktivierung weiterer kleiner G-Proteine. Ras reguliert schließlich weitere kleine G-Proteine (Abb. 2.5), insbesondere die kleinen G-Proteine **Rac** und **Rho**. Rac und Rho steuern u. a. das Zytoskelett und **stressaktivierte Kinasen,** die das Signal über den Transkriptionsfaktor AP-1 in den Kern weiterleiten. Die Transkription von Genen und die Synthese neuer Proteine erlauben es der Zelle, auf veränderte extrazelluläre Bedingungen zu reagieren.

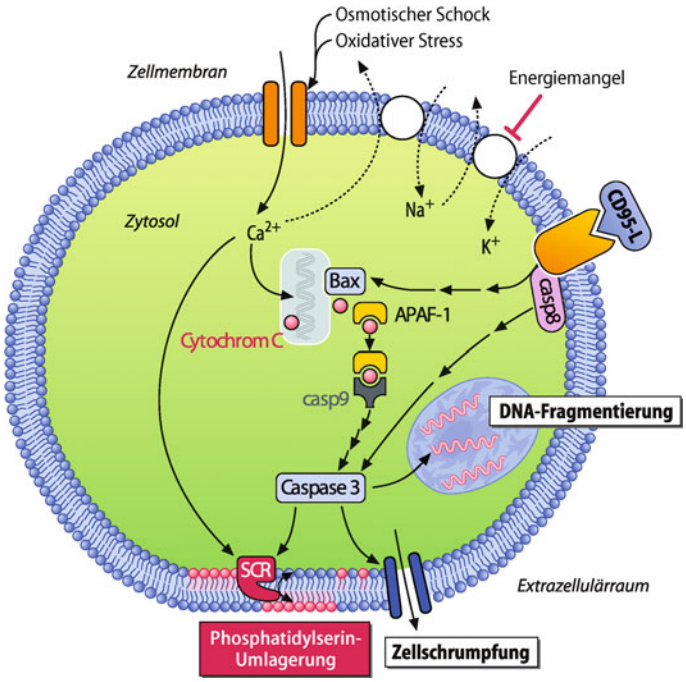


Abb. 2.6. Apoptotische Signalkaskaden. Apoptose kann über Schädigung der Zelle bzw. ihrer Mitochondrien sowie über Rezeptoren (z. B. CD95) ausgelöst werden. Mitochondrien setzen unter Vermittlung des Proteins Bax Cytochrom C *(roter Kreis)* frei, das gemeinsam mit dem Adapterprotein APAF-1 die Caspase 9 (casp 9) aktiviert. Letztlich wird Caspase 3 (casp 3) aktiviert, die eine Phosphatidylserinumlagerung in der Zellmembran bewirkt, durch Aktivierung von Kanälen in der Zellmembran zu Zellschrumpfung und durch Aktivierung von Endonukleasen zum Abbau nukleärer DNA führt. Apoptose kann auch über gesteigerten Ca^{2+}-Einstrom (Kationenkanäle) ausgelöst werden. Außerdem kann beeinträchtigte Eliminierung von Ca^{2+} (Na^+/Ca^{2+}-Austauscher) zur Apoptose führen

2.2. Onkogene

Onkogene sind in Wirtszellen eingebrachte virale oder durch Mutation veränderte zelluläre Gene, die eine Steigerung der zellulären Proliferation bewirken oder apoptotischen Zelltod verhindern. Sie werden häufig in Tumorzellen gefunden und ihre Wirkung trägt zur Entwicklung von Tumorzellen bei. Zu den Onkogenen zählen u. a. die Rezeptortyrosinkinasen **v-Erb**, die zytosolischen Kinasen **Src** und **Raf**, die Transkriptionsfaktoren **Myc, Jun, Fos** und **Myb**, das kleine G-Protein **Ras** und das antiapoptotische Protein **Bcl2**. Die bei Ras gefundenen Mutationen aktivieren Ras u. a. durch Verzögerung der Abspaltung von Phosphat aus dem GTP und der daraus resultierenden Inaktivierung des G-Proteins.

Apoptose und Nekrose

Bei Apoptose wird ein intrazelluläres Signalprogramm aktiviert, das zum Tod der Zelle führt.

Bedeutung der Apoptose. Zellen werden in unserem Körper ständig durch Zellproliferation neu gebildet und durch Apoptose entfernt. Über Zellproliferation und Apoptose kann die jeweilige Zellzahl reguliert und an die funktionellen Anforderungen angepasst werden. Ferner können beschädigte, mit intrazellulären Erregern infizierte oder unkontrolliert wachsende Zellen durch Apoptose eliminiert werden. Apoptose ist ein suizidaler Zelltod, der nach einem bestimmten Programm abläuft.

Kennzeichen der Apoptose. Bei Apoptose kommt es zu typischen Veränderungen der Zelle, insbesondere zu **Zellschrumpfung**, zu **Fragmentation der DNA**, Kondensation des nukleären Chromatins, Fragmentation des Nukleus und zur Abschnürung kleiner Zellanteile, den **apoptotischen Körperchen**. In der Zellmembran wird z. B. unter der Wirkung von hohen intrazellulären Ca^{2+}-Konzentrationen **Phosphatidylserin** umgelagert. Phosphatidylserin an der Oberfläche apoptotischer Zellen bindet an Rezeptoren von Makrophagen, welche die apoptotischen Zellen phagozytieren und dann intrazellulär abbauen. Damit wird die Freisetzung intrazellulärer Proteine verhindert, die sonst zu einer Entzündung führen würde.

Apoptosestimuli. Apoptose kann sowohl durch **Rezeptoren**, wie z. B. CD95 oder den Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor sowie durch **Stressreize**, wie ionisierende Strahlen, UV-Licht, Hitze oder Zytostatika, ausgelöst werden (Abb. 2.6).

Caspasen. Apoptose wird durch die Aktivierung intrazellulärer Proteasen aus der Familie der Caspasen vermittelt. Caspasen schneiden Proteine zwischen den Aminosäuren **C**ystein und **Asp**artat. Die oben genannten Rezeptoren bzw. Stimuli aktivieren über verschiedene intermediäre Enzyme Caspase 3, das ein Schlüsselenzym für die Exekution von Apoptose ist. Caspase 3 vermittelt direkt oder indirekt die Spaltung vieler zellulärer Proteine, die Fragmentation der nukleären DNA, Veränderungen des Zytoskeletts und eine Disintegration der Zelle.

Mitochondrien. Viele proapoptotische Stressreize wirken in der Zelle über sog. Bcl-2-ähnliche Proteine, insbesondere **Bax, Bad** und **Bid**, die das apoptotische Signal auf Mitochondrien übertragen (Abb. 2.6). Die Wirkung der Proteine wird durch **Bcl-2** gehemmt. Die Interaktion dieser Proteine mit den Mitochondrien führt zu einer Depolarisierung der Mitochondrien und zu einer Freisetzung von **Zytochrom C**. Zytochrom C bindet an ein Adapterprotein **(APAF-1)**, der Komplex bindet **Caspase 9**, die damit aktiviert wird und Apoptose induziert.

Nekrose. Mechanische, chemische und thermische Schädigungen der Zelle können die Integrität der Zellmembran aufheben, Elektrolyte und Wasser strömen ein und die Zelle platzt. Dabei spricht man von nekrotischem Zelltod. Auch bei Energiemangel (z. B. bei Mangeldurchblutung) können die Elektrolytgradienten über die Zellmembran nicht aufrecht erhalten werden (▶ Kap. 1.4) und die Zelle stirbt durch Nekrose. Im Gegensatz zur Apoptose werden bei Nekrose intrazelluläre Proteine frei, wodurch eine Entzündungsreaktion entsteht. Bisweilen versucht die Zelle bei Schädigung bzw. Energiemangel durch Auslösung von Apoptose einer Nekrose zuvorzukommen.

In Kürze

Regulation von Zellproliferation
Die Bindung eines Liganden an einen Wachstumsfaktorrezeptor führt zur Aktivierung von Tyrosinkinasen. Diese wiederum führt entweder zur Phosphorylierung des Rezeptors selbst (**Autophosphorylierung**) oder zu einer Phosphorylierung von Proteinen, die mit dem Rezeptor assoziieren. Die phosphorylierten Tyrosinreste dienen als Bindungsstellen für sog. Adapterproteine, über die Multienzymkomplexe entstehen. Das Signal wird in die Zelle über Kinasen, kleine G-Proteine und weitere Signalmoleküle weitergegeben.

Kleine G-Proteine
Sie werden durch den Austausch von GDP und GTP aktiviert und durch Hydrolyse von GTP inaktiviert. Sie regulieren intrazellulär Signalwege, die zur Proliferation und Differenzierung der Zelle führen. Das bekannteste kleine G-Protein ist das Ras-Protein. Aktive **Mutanten von Ras** sind für die Entstehung und das Wachstum vieler Tumoren verantwortlich.

Regulation von Zelltod
Proapoptotische Stimuli induzieren Apoptose über:
- Aktivierung intrazellulärer Proteasen, insbesondere von Caspasen und Abbau von Zellstrukturen,
- Veränderung der Mitochondrien,
- Fragmentation der DNA,
- Zellschrumpfung,
- Umlagerung von Phosphatidylserin in der Zellmembran.

Apoptose dient dem **physiologischen Umsatz von Zellen** und Geweben ohne Freisetzung intrazellulärer Proteine und Entzündung.

Bei **Nekrose** kommt es umgekehrt zu Zellschwellung, Freisetzung zellulärer Proteine und Entzündung.

2.6 Eikosanoide

Bildung von Eikosanoiden

Die Aktivierung einer Phospholipase A_2 setzt aus Membranphospholipiden Arachidonsäure frei; aus der u. a. Prostaglandine und Leukotriene gebildet werden.

Arachidonsäurebildung. Durch Aktivierung einer **Phospholipase A_2** (PLA_2) wird aus Zellmembranphospholipiden die mehrfach ungesättigte Fettsäure Arachidonsäure freigesetzt (Abb. 2.7). PLA_2 wird u. a. durch Anstieg der intrazellulären

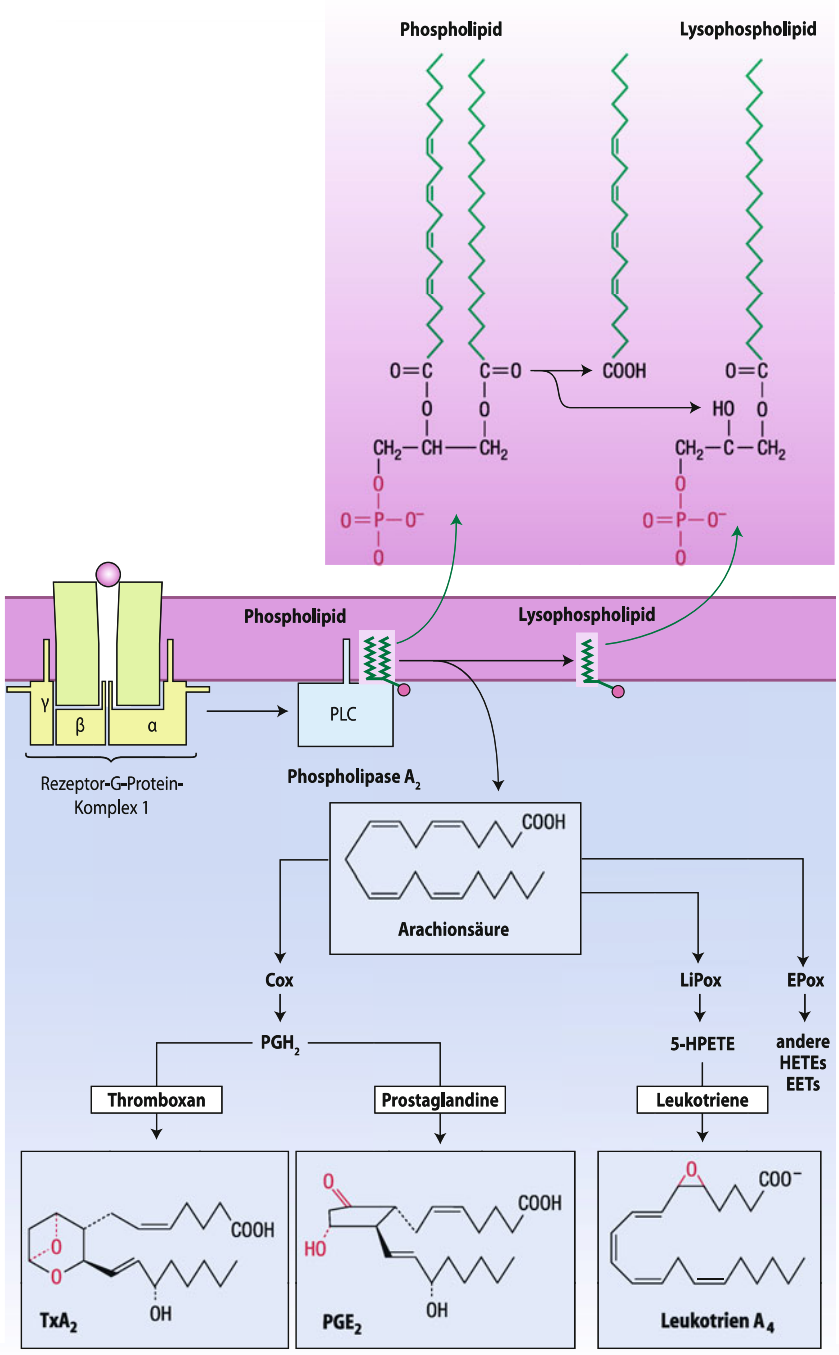


Abb. 2.7. Eikosanoide. Durch eine Phospholipase A_2 (PLA_2) wird Arachidonsäure gebildet. Aus dieser entstehen über Zyklooxygenase (COX) Prostaglandine und Thromboxan. Ferner werden über Lipoxygenasen (Li-Pox) Leukotriene, und über Epoxygenase (Epox) HETE gebildet

Ca^{2+}-Konzentration und durch Zellschwellung aktiviert. Mehrere Entzündungsmediatoren (u. a. Histamin, Serotonin, Bradykinin) stimulieren, Glukokortikoide hemmen die PLA_2.

Zyklooxygenaseprodukte. Arachidonsäure kann durch die Enzyme Zyklooxygenase und Peroxidase zu Prostaglandin H_2 (PGH_2) umgewandelt werden. Aus PGH_2 können in weiteren Reaktionen die **Prostaglandine** (z. B. PGE2 und PGF2α) und **Thromboxan** entstehen. Prostaglandine werden u. a. von Zellen gebildet, die nicht hinreichend mit Energie versorgt werden oder schädigenden Einflüssen ausgesetzt sind. Die Zyklooxygenase COX1 wird ubiquitär exprimiert (vor allem Thrombozyten, Magen [▶ Box 2.3], Niere). Bei Entzündungen wird u. a. in Makrophagen, Leukozyten und Fibroblasten eine induzierbare Zyklooxygenase (COX2) vermehrt exprimiert und sorgt für die gesteigerte Bildung von Prostaglandinen. Thromboxan wird vor allem bei Aktivierung von Thrombozyten freigesetzt.

Lipoxygenaseprodukte. Vor allem bei Entzündungen werden Lipoxygenasen aktiviert, die die **Leukotriene** bilden.

Epoxygenase. Schließlich können über Oxidation aus Arachidonsäure **H**ydroxy**e**icosa**t**etra**e**nsäuren **(HETE)** und **E**poxy**e**icosa**t**riensäuren **(EET)** gebildet werden.

Wirkung von Eikosanoiden

Eikosanoide wirken sowohl als intrazelluläre *messenger* als auch als Signalstoffe für Nachbarzellen; sie sollen einer Überforderung und Schädigung von Zellen und Geweben entgegenwirken.

Prostaglandine. Die Wirkungen von Prostaglandinen zielen in erster Linie auf den Schutz der Prostaglandin bildenden Zelle ab. Sie drosseln bestimmte zelluläre Leistungen (z. B. die Salzsäuresekretion im Magen; ▶ Box 2.3) und fördern durch Erweiterung benachbarter Gefäße die Versorgung der Zelle mit Sauerstoff und Substraten. Besonders bedeutsam sind Prostaglandine bei **Entzündungen**. Sie lösen **Schmerzen** und **Fieber** aus und steigern neben der **Durchblutung** auch die **Blutgefäßpermeabilität** (▶ Kap. 15.5). Damit erleichtern sie das Eindringen von Antikörpern in das entzündete Gewebe. Sie können Apoptose infizierter Zellen auslösen. Bei der folgenden Phagozytose apoptotischer Zellen können auch die Erreger vernichtet werden.

Thromboxan. Das vor allem bei Aktivierung von Thrombozyten gebildete Thromboxan dient in erster Linie der **Blutungsstillung** (▶ Kap. 23.6).

Zyklooxygenasehemmer. Zu den am häufigsten verwendeten Pharmaka überhaupt zählen die Zyklooxygenasehemmer. Über Hemmung der Prostaglandinsynthese senken sie Fieber, mindern Schmerzen und unterdrücken Entzündungen (▶ Kap. 15.6). Über Hemmung der Thromboxanbildung setzen sie die Gerinnungsbereitschaft des Blutes herab.

Wirkungen von Leukotrienen. Leukotriene sind vor allem bei **Entzündungen** beteiligt. Unter anderem können sie durch Auslösung der Kontraktion von Muskeln der Atemwege die Atmung behindern (**Asthma**, ▶ Box 32.4).

Wirkungen von HETE und EET. HETE und EET stimulieren u. a. die Ca^{2+}-Freisetzung und fördern die Zellproliferation.

2.3. Magenblutungen nach Therapie mit Zyklooxygenasehemmern

Zyklooxygenase-(COX-)Hemmer werden mit Erfolg zur Senkung von Fieber und Bekämpfung von Schmerzen und Entzündungen eingesetzt. Ihre Thromboxan-senkende Wirkung schränkt die Blutgerinnung ein und mindert damit das Risiko von Gefäßverschlüssen. Die Verwendung von COX1-Hemmern unterbindet jedoch auch die protektive Wirkung von Prostaglandinen, z. B. im Magen, also die Hemmung der Salzsäuresekretion und die Stimulation der Bildung von ▼ schützendem Schleim. Unter COX1-Hemmern kann es daher zu Läsionen der Magenwand kommen (peptische Ulzera; ▶ Box 38.5). Durch die Hemmung der Blutgerinnung können dabei z. T. lebensbedrohliche Magenblutungen auftreten. Bei vorgeschädigtem Magen verbietet sich daher der unkritische Einsatz von COX1-Hemmern. Spezifische Hemmer der COX2 beeinträchtigen nicht die Bildung von Prostaglandinen in der Magenwand. Prostaglandin-E-Agonisten können umgekehrt zur Therapie von peptischen Ulzera eingesetzt werden.

In Kürze

Eikosanoide

Eikosanoide sind eine Gruppe mehrfach ungesättigter Fettsäuren, die sowohl als intrazelluläre Transmitter, als auch als Signalstoffe für Nachbarzellen dienen. Die Bildung der Eikosanoide erfolgt in mehreren Schritten:

- Durch die Phospholipase A_2 wird Arachidonsäure gebildet.
- Die Zyklooxygenase bildet daraus die Prostaglandine und Thromboxan.
- Die Lipoxygenase bildet die Leukotriene.
- Die Epoxygenase bildet Hydroxyeicosatetraensäuren (HETE).

Prostaglandine und Leukotriene vermitteln vor allem Wirkungen von Entzündungen. Thromboxan wirkt bei der Blutungsstillung mit.

Literatur

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2002) Molecular biology of the cell, 4th edn. Garland Science, New York

Aranda A, Pascual A (2001) Nuclear hormone receptors and gene expression. Physiol Rev 81: 1269–1304

Berchtold MW, Brinkmeier H, Muntener M (2000) Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. Physiol Rev 80: 1215–1265

Droge W (2002) Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev 82: 47–95

Gulbins E, Jekle A, Ferlinz K, Grassmé H, Lang F (2000) Physiology of apoptosis. Am J Physiol 279: F605–F615

Kyriakis JM, Avruch J (2001) Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. Physiol Rev 81: 807–869

Lang F (2009) Encyclopedia of molecular mechanisms of disease. Springer, Berlin Heidelberg New York

Lang F, Boehmer C, Palmada M, Seebohm G, Strutz-Seebohm N, Vallon V (2006) Physiological and pathophysiological significance of the serum- and glucocorticoid-inducible kinase (SGK) family of protein kinases. Physiol Rev 86: 1151–1178

McKenna NJ, O'Malley BW (2002) Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators. Cell 108: 465

Rebecchi MJ, Pentyala SN (2000) Structure, function, and control of phosphoinositide-specific phospholipase C. Physiol Rev 80: 1291–1335

Rusnak F, Mertz P (2000) Calcineurin: form and function. Physiol Rev 80: 1483–1521

Kapitel 3
Transport in Membranen und Epithelien

Michael Fromm

3.1 Transmembranale Transportproteine – 37

3.2 Zusammenspiel von Transport und Barrierefunktion in Epithelien – 38

3.3 Aktiver und passiver Transport – 42

3.4 Typische Anordnung epithelialer Transporter – 45

Literatur – 48

Einleitung

Bei Teilnehmern einer Reisegruppe in einem tropischen Land, die am Vorabend offen verkaufte Eiskrem gegessen hatten, trat plötzlich sehr heftiger wässriger Durchfall auf. Der erfahrene Reiseleiter wusste gleich, worum es sich handelt: Reisediarrhö. Das Eis enthielt pathogene Kolibakterien, deren Toxine im gesamten Darm eine Öffnung von Cl^--Kanälen (CFTR; ◘ Abb. 3.4 A) verursachen, die zu einer massiven Sekretion von Cl^-, gefolgt von weiteren Soluten und Wasser, führt. Die auftretende Diarrhö kann unbehandelt für geschwächte Personen und Kleinkinder lebensgefährlich werden. Therapeutisch muss lediglich der Wasser- und Elektrolytverlust ausgeglichen werden, bis die Diarrhö nach einigen Tagen von selbst nachlässt. Trinkwasser allein würde nicht resorbiert werden. Da eine Infusionstherapie am Reiseort nicht möglich war, erhielten die Patienten täglich mehrere Liter einer oralen Rehydrierungslösung aus Tee mit je 1 Teelöffel Kochsalz und 2 Esslöffeln Zucker pro Liter. Die darin enthaltenen Na^+-Ionen und die Glukose werden obligat im Verhältnis 2:1 über einen Carrier (SGLT1; ◘ Abb. 3.3 B) resorbiert, der durch die Toxine nicht beeinträchtigt wird, und Wasser folgt aus osmotischen Gründen diesen Soluten. Die Touristen wissen jetzt: »Cook it, boil it, peel it or forget it!«

3.1 Transmembranale Transportproteine

Kanäle und Carrier

Kanäle und Carrier sind Transportproteine, die das innere Milieu konstant halten; bei angeborenen Defektkrankheiten von Kanälen und Carriern kommt es zu Mangel- oder Überschusszuständen der transportierten Solute.

Milieu intérieur. Der Mensch muss mit der Umgebung dauernd Stoffe austauschen, zugleich aber sein flüssiges »inneres Milieu« konstant halten, obwohl die zugeführten Stoffe meist völlig anders zusammengesetzt sind. Dieser Stoffaustausch wird auf zellulärer Ebene durch die Zellmembranen und für den Gesamtorganismus durch Epithelien gewährleistet.

Membranen und Epithelien bilden Barrieren zwischen den Flüssigkeitsräumen des Körpers und transportieren in geregelter Weise Solute und Wasser durch diese Barrieren hindurch. Da die Stoffzusammensetzung der aufgenommenen Nahrung nicht ausreichend kontrolliert werden kann, geschieht die Konstanthaltung des inneren Milieus hauptsächlich durch Regelung der Ausscheidung durch Nieren, Darm, Lunge und Haut.

Kanäle und Carrier sind Transporter. Die Transportproteine sind asymmetrisch in der apikalen und basolateralen Zellmembran der Epithelzellen verteilt. Im Hinblick auf ihren Mechanismus kann man die Transporter in Kanäle und Carrier (mit einer Sonderform, den Pumpen) einteilen (◘ Tab. 3.1). Kanäle und Carrier sind **integrale Membranproteine**, die die gesamte Zellmembran mehrfach durchziehen und zumeist eine hohe Spezifität für den Transport einzelner Substanzen oder Gruppen ähnlicher Substanzen besitzen. Die Transportrate beider Transporterarten ist sättigbar. Einen Überblick über die wichtigsten Transporter der Zellmembranen gibt ◘ Tab. A1. »Transporter der Zellmembranen (Auswahl)« im Anhang.

◘ **Tab. 3.1.** Einige Eigenschaften von membranalen Transportproteinen

	Umsatzrate	Zahl pro Zelle	Unterscheidungsmerkmale	Symbole
Kanäle	10^6–10^8/s	10^2–10^4	Keine Flusskopplung	
Carrier	<10^4/s	10^4–10^{10}	Kein *gating*	Uniporter Symporter Antiporter
Pumpen (primär aktive Carrier)	10^2/s	10^5–10^7	Kein *gating*, ATP-Hydrolyse	

Spezifität. Kanäle und Carrier können für einzelne bzw. einander ähnliche Teilchensorten oder für Wasser spezifisch sein. Weiterhin unterscheiden sie sich hinsichtlich ihrer Permeabilität und ihrer molekularen Struktur. In manchen Fällen sind funktionell fast gleichartige Transporter in unterschiedlichen Zellen molekular verschieden, sodass eine große Zahl von Kanälen und Carriern identifiziert worden ist. Dies hat jedoch seine klinische Bedeutung in der Tatsache, dass **Defektkrankheiten** oft nur ganz bestimmte Transporter betreffen. Beispiele hierfür sind die **zystische Fibrose** (▶ Box 3.1) und das **Bartter-Syndrom** (▶ Box 3.3).

Transportierende Kanäle. Ionenkanäle regulieren das Zellmembranpotenzial erregbarer Zellen (▶ Kap. 4.6). Kanäle haben darüber hinaus Transportaufgaben. Sie sind typischerweise durch Hormone (Aldosteron, ADH) oder *second messenger* (cAMP, Ca^{2+}) aktivierbar bzw. induzierbar, und kommen charakteristischerweise in den Zellmembranen von Epithelien, aber auch in anderen Zellen vor.

3.1. Zystische Fibrose

Symptome. Transportstörungen an Zellmembranen wirken sich in gleicher Weise oft an mehreren Organen aus. So treten z. B. bei der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose), einer häufigen erblichen Erkrankung, vielfältige scheinbar zusammenhanglose klinische Störungen auf: Eine Eindickung des Pankreassekrets mit anschließendem Stau verursacht eine Pankreasinsuffizienz. Es kommt zur Zystenbildung mit anschließender Fibrose des exokrinen Pankreas (daher der Name der Erkrankung). Die daraus folgende Maldigestion verursacht eine allgemeine Dystrophie. In den Bronchiolen kommt es durch Bildung von zähem Schleim zu einer Behinderung der mukoziliären Clearance. Dies führt zu chronischem Husten, starker Atembehinderung und Infektionen. Als Folgen der generalisierten Maldigestion und der mangelnden O2-Aufnahme entstehen Anämie, Hypoproteinämie und Verzögerung

▼

des Wachstums und der Pubertät. Die NaCl-Konzentration im Schweiß ist auf über 60 mmol/l erhöht.

Ursachen. Diese Symptome der CF kommen im Wesentlichen durch einen Defekt zustande, der in allen betroffenen Epithelien auftritt, nämlich eine fehlende Aktivierbarkeit des Cl^--Kanals CFTR (Abb. 3.4). Folge ist u. a. eine Verringerung und Viskositätserhöhung von Sekreten in Lunge, Pankreas, Samenkanälchen etc., sodass der Abfluss durch die Lumina erschwert oder unmöglich wird.

Wasserkanäle. In fast allen Zellen finden sich wasserpermeable Kanäle, die Familie der **Aquaporine**. In Epithelien existieren derartige Kanäle in beiden Zellmembranen. Ausnahmen bilden u. a. der aufsteigende Teil der Henle-Schleife und der Speicheldrüsengang, die keine bzw. eine sehr geringe Wasserpermeabilität aufweisen. **Aquaporin-2** wird im Gegensatz zu den anderen Aquaporinen nur unter Stimulation durch ADH aktiviert und in die Zellmembran eingeschleust. Aquaporin-2 kommt bei Säugern ausschließlich in der apikalen Membran von spätdistalem Tubulus und Sammelrohr vor (▶ Kap. 29.5).

Carrier. Während Kanäle im geöffneten Zustand ohne weitere Konformationsänderung Teilchen mit hoher Geschwindigkeit passieren lassen, durchlaufen Carrier eine Änderung ihrer Konformation bei jeder Aufnahme und Abgabe der transportierten Teilchen. Sie transportieren daher wesentlich langsamer als Kanäle (Tab. 3.1). Carrier zeigen nicht das bei den meisten Kanälen auftretende *gating* (Regulation der Kanalöffnung u. a. durch Potenzialänderungen). Einige spezialisierte Carrier, die Pumpen oder ATPasen, nutzen ATP als direkten Antrieb für den Transport.

Symporter, Antiporter und Uniporter

Carrier können als Symporter und Antiporter unterschiedliche Solute in einem festen Zahlenverhältnis transportieren.

Flusskopplung. Viele Carrier transportieren eine spezifische Kombination von zwei oder sogar drei Teilchensorten in einem festen Zahlenverhältnis (Tab. A1 im Anhang). Hinsichtlich der Transportrichtung unterscheidet man

- **Symporter**, die mehrere Teilchensorten in gleicher Richtung transportieren (positive Flusskopplung) und
- **Antiporter**, die die Teilchensorten in entgegengesetzter Richtung transportieren (negative Flusskopplung).
- »Einfache« Carrier arbeiten ohne Flusskopplung und heißen **Uniporter**.

Der Begriff **Kotransport** wird in der Literatur teils für Flusskopplung und teils nur für Symport benutzt und daher hier vermieden.

Pumpen oder ATPasen. Sie bilden eine besondere Gruppe von »primär aktiven« Carriern (▶ Abschn. 3.3), da sie nicht durch Diffusion angetrieben werden, sondern die Energie für den Transport aus der Hydrolyse von ATP zu ADP + Phosphat beziehen. ATPasen sind daher sowohl Enzyme als auch Transporter. Am bekanntesten ist die in allen Zellen vorkommende **Na^+/K^+-ATPase**, die bei Epithelien in der basolateralen Membran lokalisiert ist und pro ATP-Molekül 3 Na^+ gegen 2 K^+ transportiert (Abb. 3.3). Dieses Zahlenverhältnis bedeutet, dass die Na^+/K^+-ATPase im Nettoeffekt elektrische Ladung transportiert, also Strom erzeugt und zum Membranpotenzial beiträgt. Es gibt in tierischen Zellmembranen nur drei weitere Transport-ATPasen für kleine Ionen, nämlich **Ca^{2+}-ATPase, H^+/K^+-ATPase** und **H^+-ATPase** (Tab. A1 im Anhang).

Medikamenteresistenz-ATPase. Sie heißt auch P-Glykoprotein oder *multidrug resistance protein* (MDR) und gehört zu der großen Gruppe der ABC-Transporter *(**A**TP **b**inding **c**assette)*. MDR transportiert eine Vielfalt von chemisch sehr unterschiedlichen Substanzen unter direktem ATP-Verbrauch gegebenenfalls gegen einen Konzentrationsgradienten aus der Zelle heraus. Sie fängt hineindiffundierende Substanzen bereits in der Zellmembran ab und befördert sie zurück. Dieser Transporter, der physiologischerweise z. B. in der Leber, im Dünndarm und in der Niere vorkommt und der Ausscheidung von Stoffwechselgiften dient, wird in vielen Tumorzellen fatalerweise verstärkt gebildet und verursacht dann eine Resistenz gegen zytostatische Medikamente.

In Kürze

Transportproteine

Zellmembranen und Epithelien gewährleisten durch Barrierefunktion sowie Transport von Soluten und Wasser ein konstantes inneres Milieu. Dem Transport dienen zwei Arten von transportvermittelnden integralen Membranproteinen: **Kanäle** und **Carrier**. Ionenkanäle können im offenen Zustand sehr viel mehr Ionen pro Sekunde passieren lassen als Carrier. In Epithelzellen ist ihre Zahl jedoch sehr viel geringer als die der Carrier (Tab. 3.1). Bei transepithelialen Transportwegen, an denen sowohl Kanäle als auch Carrier beteiligt sind, ist häufig der Transport durch die Kanäle limitierend für den transepithelialen Transport. Nicht alle Kanäle zeigen *gating*, z. B. sind die Wasserkanäle der Gruppe der Aquaporine konstant permeabel. **ATPasen** sind eine Sonderform der Carrier, die ihre Energie zum Transport von Ionen aus der Hydrolyse von ATP beziehen. Sie sind somit zugleich Enzyme und Transporter.

3.2 Zusammenspiel von Transport und Barrierefunktion in Epithelien

Struktur der Epithelien

Epithelien grenzen die verschiedenen inneren Flüssigkeitsräume voneinander ab, ihr polarer Aufbau ermöglicht Resorption und Sekretion; beide können trans- und parazellulär verlaufen.

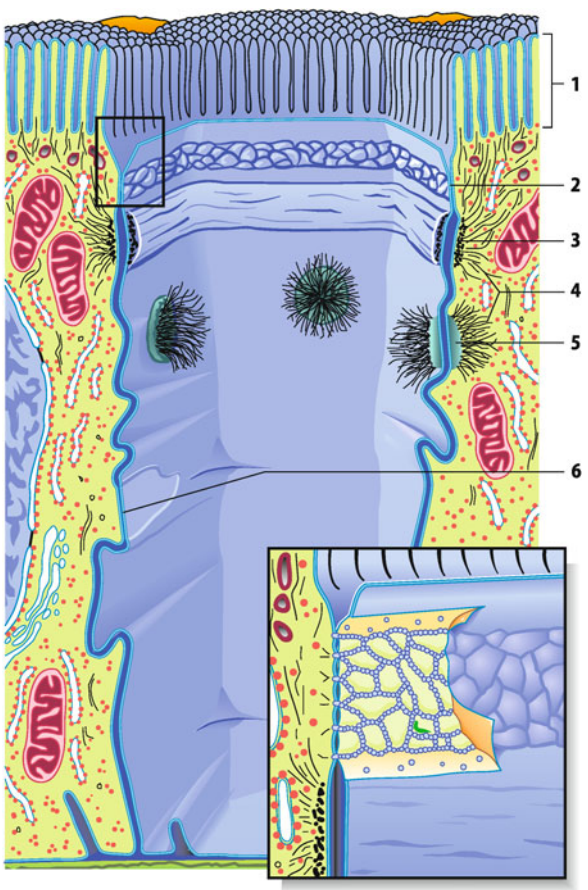
Funktionelle Außenseite. Epithelien begrenzen den Organismus nach außen sowie die verschiedenen Flüssigkeitsräume im Inneren. Mit »außen« ist keineswegs nur die durch die Haut ab-

gegrenzte Körperaußenseite gemeint, sondern vor allem die »funktionelle Außenseite«, die von den Lumina der von außen zugänglichen Körperhöhlen gebildet wird. Diese nehmen ihren Inhalt aus der Außenwelt auf oder geben ihn an die Außenwelt ab, z. B. Magen-Darm-Trakt, Nierentubuli, ableitende Harnwege, Schweißdrüsen, Speicheldrüsen.

Epithelien bilden aber auch die Grenzflächen zwischen den inneren Flüssigkeitsräumen des Körpers, die keine Verbindung zur Außenwelt besitzen. Dies sind z. B. Pleura, Peritoneum, Epikard, Perikard und die Auskleidungen der inneren Organe sowie die Gefäßwände. Die inneren Auskleidungen der Gefäßwände werden als **Endothelien** bezeichnet, sind aber funktionell gesehen in den meisten Geweben sehr durchlässige Epithelien.

Aufbau der Epithelien. Epithelien besitzen eine typische polare Struktur und sind miteinander in spezialisierter Weise durch Schlussleisten verbunden (◘ Abb. 3.1). Die **apikale Zellmembran** (Aufbau ▶ Kap. 1.1) ist definitionsgemäß der funktionellen Außenseite zugewandt. Sie bildet in vielen Epithelien fingerartige Ausstülpungen, die Mikrovilli, und wird dann auch als Bürstensaummembran bezeichnet.

Die **basolaterale Zellmembran** besteht aus der basalen Zellmembran, die direkt der Blutseite zugewandt ist, und den seitlich gelegenen lateralen Zellmembranen. Der zusammenfassende Begriff basolaterale Zellmembran ist dadurch gerechtfertigt, dass beide Anteile mit gleichartigen Transportern ausgestattet und ohne entscheidende weitere Barriere dem interstitiellen Raum zugewandt sind. Die Basalmembran dient als Wachstumsschiene und vermittelt den basalen Zusammenhalt, stellt jedoch für den transepithelialen Transport keine wesentliche Barriere dar.



◘ **Abb. 3.1. Epitheliale Zellverbindungen.** Dünndarmepithel. Die mittlere Zelle ist ohne Zytoplasma dargestellt. **1** Mikrovilli, **2** Zonula occludens *(tight junction)*, **3** gürtelförmige Desmosomen *(adherens junctions)*, **4** Tonofilamente, **5** punktförmige Desmosomen, **6** Konnexone *(gap junctions)*. *Rechts unten:* Vergrößerte Darstellung der *tight junction*. (Nach Krstic 1976)

Polarität. Viele epitheliale Rezeptoren und Transporter werden nach ihrer zellulären Synthese zunächst in nahe gelegene Membranvesikel eingebaut, die dann in die apikale oder in die basolaterale Zellmembran eingeschleust werden. So wird z. B. der Aldosteron-induzierte epitheliale Na^+-Kanal (ENaC) stets apikal und die Na^+/K^+-ATPase stets basolateral eingebaut.

Richtungen und Wege. Transport durch die Zellmembran in die Zelle hinein bzw. aus ihr heraus wird als **Influx** bzw. **Efflux** bezeichnet. Transport durch Epithelien hindurch von der funktionellen Außenseite ins Interstitium wird als **Resorption** und in umgekehrter Richtung als **Sekretion** bezeichnet. Dieser transepitheliale Transport erfolgt auf zwei möglichen Wegen:

- Der **transzelluläre Weg** führt durch die apikale und basolaterale Membran der Epithelzelle und zumeist durch einen mehr oder weniger großen Anteil des Interzellularspalts.
- Der **parazelluläre Weg** führt durch die *tight junction* und die gesamte Länge des Interzellularspalts.

Schlussleisten

Tight junctions bilden eine Barriere zwischen Epithelzellen, können aber auch parazellulären Transport vermitteln.

Struktur. Die lateralen Membranen benachbarter Zellen bilden den Interzellularspalt und sind durch insgesamt drei Arten von Zellverbindungen miteinander verknüpft (◘ Abb. 3.1): *tight junction*, Desmosom und Konnexon. Während Desmosomen und Konnexone auch an anderen Zellarten vorhanden sind, ist die *tight junction* **(Zonula occludens)** charakteristisch für Epithelien und ihre Barrierefunktion. Sie ist nahe der funktionellen Außenseite zu finden und grenzt somit die apikale von der lateralen Zellmembran ab.

Tight junction-Proteine. Das *tight junction*-Maschenwerk (◘ Abb. 3.1) besteht aus vier Proteinfamilien: **Occludin**, **Tricellulin**, die Familie der **Claudine** (24 Mitglieder) und **JAM** *(junctional adhesion molecule)*. Diese Proteine sind über intrazelluläre Proteine (u. a. ZO-1, ZO-2 und ZO-3) mit dem Zytoskelett der Zelle verbunden. Mit Ausnahme von JAM bestehen sie aus 4 Transmembrandomänen sowie einer intrazellulären und zwei extrazellulären Schleifen, ECL1 und ECL2. Die ECL1 bestimmt durch die Ladung ihrer Aminosäuren die Barriere- bzw. Permeabilitätseigenschaften, während die ECL2 Halte- und in einigen Fällen Rezeptorfunktion hat.

Funktionen. *Tight junctions* haben zwei Barrierefunktionen:

- Zum einen **verhindern** sie die **laterale Diffusion** von anderen Membranproteinen, so dass sich z. B. apikale und basolaterale Transporter nicht vermischen.

- Zum anderen bilden sie eine Barriere für den **transepithelialen Transport**. Diese Barriere ist in einigen Epithelien fast undurchlässig, jedoch in anderen sogar durchlässiger für Ionen als deren Zellmembranen. Die Permeabilität der *tight junction* wird einerseits morphologisch durch die Ausdehnung ihres Maschenwerks (Abb. 3.1, Insert), und andererseits molekular durch ihre Proteinzusammensetzung bestimmt.

Die Mehrzahl der *tight junction*-Proteine hat abdichtende Funktion. Beispiele hierfür sind **Claudin-1, -4, -5, -8, -14, -19 und auch Occludin.** Eine spezifische Barrierefunktion übt **Tricellulin** in trizellulären Junctions aus, indem es an diesen Kontaktstellen zwischen drei Epithelzellen den Durchtritt von Makromolekülen behindert.

Einige Claudine haben entgegengesetzte Funktion: Sie formen zusammen mit Claudinen der Nachbarzelle parazellulär verlaufende Kanäle. Am ausgeprägtesten ist diese Eigenschaft bei **Claudin-2**, das einen parazellulären Kanal für kleine Kationen bildet und vorwiegend in Epithelien mit durchlässigen *tight junctions* exprimiert ist (Tab. A1 im Anhang). **Claudin-10b** ist typischerweise im distalen Nierentubulus lokalisiert und bildet ebenfalls Kationenkanäle, während die Splice-Variante **Claudin-10a**, die vor allem im proximalen Nierentubulus vorkommt, Anionenkanäle bildet. Das im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife und im frühdistalen Tubulus lokalisierte **Claudin-16** ist Kationen-permeabel und steigert indirekt die transzelluläre Mg^{2+}-Resorption durch Induktion des Cl^--Kanals Bestrophin, wodurch die treibenden Kräfte für Mg^{2+} beeinflusst werden.

Epitheliale Barrierestörungen. Störungen der Barriere wurden für eine Vielzahl von Erkrankungen als mitverursachender oder sogar ausschlaggebender Mechanismus erkannt, z. B. entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (▶ Box 3.2), Infektionen mit enteropathogenen Bakterien einschließlich Toxinbildnern (z. B. Zonula-occludens-Toxin bei Cholera), Verlust der Immuntoleranz gegenüber Nahrungsmitteln (z. B. Glutenunverträglichkeit bei Zöliakie) und Medikamenten (z. B. NSAID). Epitheliale Barrierestörungen können zwei Folgen haben:

- einen pathologisch gesteigerten sekretorischen Durchtritt von kleinmolekularen Soluten und Wasser und
- einen resorptiven Durchtritt von Noxen, der das Epithel im Sinne eines Teufelskreises weiter schädigt.

Desmosom Das gürtelförmige Desmosom (*adherens junction*, Zonula adhaerens) dient dem mechanischen Zusammenhalt der Epithelzellen und bildet zusammen mit der *tight junction* den Schlussleistenkomplex (*junctional complex*).

Das **Konnexon** als dritte Sorte der Zellverbindungen bildet aus **Konnexinen** Kanäle von Zelle zu Zelle **(*gap junction*, Nexus)**. Ein starker Anstieg der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration, z. B. bei Zerstörung der Membran einer Zelle, führt zum Schließen der Konnexone, sodass die noch intakten Nachbarzellen abgeschottet werden. Bei einem Herzinfarkt beispielsweise wird dadurch die Ausbreitung der Schädigung begrenzt.

Der **Interzellularspalt** ist zwar apikal durch den Schlussleistenkomplex mehr oder weniger stark abgedichtet, am basalen Ausgang existieren jedoch keine vergleichbaren begrenzenden Strukturen. Der Interzellularspalt bleibt bei geringen Transportraten oder Sekretion eng, kann sich aber bei starker Resorption erheblich aufweiten. Er ist, außer bei extremer Engstellung, nur ein geringes Diffusionshindernis.

Leckheit von Epithelien

Die parazelluläre Permeabilität in Relation zur transzellulären Permeabilität bestimmt die »Leckheit« des Epithels.

In transepithelialer Richtung ist die ***tight junction*** trotz ihres Namens meist mehr oder weniger permeabel und bestimmt im Wesentlichen die parazelluläre Permeabilität. Die transzelluläre Permeabilität wird durch die Permeabilität der beiden Zellmembranen bestimmt. Der Quotient aus *tight junction*- und Membranpermeabilität bestimmt die **Leckheit** des Epithels. Man kann drei Klassen von Leckheit unterscheiden, die den Epithelien jeweils unterschiedliche Transporteigenschaften verleihen.

3.2. Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, die alle Wandschichten des Darms befällt und sich über mehrere nicht zusammenhängende Stellen des gesamten Verdauungstraktes ausbreiten kann. Ursache ist vermutlich eine dauerhafte Aktivierung der intestinalen Immunabwehr bei genetisch prädisponierten Menschen. Die hierbei vermehrt gebildeten proentzündlichen Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor α (TNFα) und Interferon-γ sind Ursache der meisten Krankheitssymptome. Im Vordergrund der Beschwerden stehen Durchfälle, abdominale Schmerzen, Fieber, Gewichtsabnahme und Fisteln im Bereich des Afters. Pathophysiologisch bedeutsam ist die Barrierestörung des befallenen Darmepithels, die durch lokale Ulzera, vermehrte Apoptose und eine Schädigung der *tight junction* zustande kommt. TNFα bewirkt eine Abnahme des abdichtenden *tight junction*-Proteins Claudin-8 und eine Zunahme des Kationen-permeablen Claudin-2. Die Barriereschädigung hat zwei Effekte: Erstens werden luminale Noxen vermehrt aufgenommen und verstärken so den Krankheitsprozess und zweitens werden Solute und Wasser vermehrt ins Lumen abgegeben und tragen im Sinne einer Leckflux-Diarrhö zur Durchfallsymptomatik bei. Therapeutisch versucht man die Immunabwehr zu dämpfen (Immunsuppression).

Diese Einteilung (Tab. 3.2) bezieht sich auf die Relation der elektrischen Leitfähigkeiten, also hauptsächlich auf die Permeabilität für Na^+, K^+ und Cl^-. Für größere Solute oder für Wasser kann die Leckheit von der im Folgenden dargestellten Zuordnung abweichen.

Undurchlässige Epithelien. Sie transportieren extrem wenig und dienen vor allem als Barriere. Beispiele sind lediglich die Epidermis und die Harnblase.

Tab. 3.2. Leckheit von röhrenförmigen Epithelien

	G_{TJ}/G_{Mem}	Nieren und Harnwege	Darm	Exokrine Drüsen*
Leck	>1	Proximaler Tubulus	Jejunum, Ileum	Azini, proximale Gangsegmente
Dicht	1 bis 1/100	Distaler Tubulus, Sammelrohr	Kolon, Rektum	Distale Gangsegmente
Undurchlässig	<1/100	Harnblase	–	–

G_{TJ}, G_{Mem}: Leitfähigkeiten von *tight junctions* bzw. Zellmembranen; * Speicheldrüsen, Schweißdrüsen, Pankreas

Dichte Epithelien. Mengenmäßig transportieren dichte Epithelien in der Regel wenig, aber sie können große Gradienten aufbauen. Zu den dichten Epithelien gehören alle distalen Segmente von röhrenförmigen Epithelien, z. B. distale Nierentubuli, Sammelrohre, Kolon, Rektum und distale Segmente der Ausführungsgänge von Pankreas, Speicheldrüsen und Schweißdrüsen. Bei dichten Epithelien ist definitionsgemäß die *tight junction* weniger permeabel als die Zellmembranen. Somit erfolgt der transepitheliale Transport vorwiegend transzellulär und zu einem kleineren Teil parazellulär. Bei diesen Epithelien sind die Transportraten z. B. durch Hormone in einem weiten Bereich geregelt. Es kann gegen mäßige bis sehr große Gradienten transportiert werden.

Blut-Hirn-Schranke. Die Kapillarendothelien des Gehirns sind erheblich dichter als die meisten anderen Kapillaren und sind in ihren Eigenschaften daher ebenfalls den dichten Epithelien zuzurechnen. Die Hirnkapillaren sind nicht fenestriert und ihre *tight junctions* sind weniger permeabel als ihre Zellmembranen. Dies hat zur Folge, dass polare Moleküle, für die kein Transporter vorhanden ist, nicht oder kaum hindurchtreten können, während polare Moleküle, für die ein Membrantransporter existiert, sogar gegen einen elektrochemischen Gradienten transportiert werden können.

Lecke Epithelien. Für lecke Epithelien ist charakteristisch, dass sie viel transportieren, aber für kleine Solute keine wesentlichen Konzentrationsunterschiede aufbauen können. Definitionsgemäß sind ihre *tight junctions* permeabler als die Zellmembranen. Zu den lecken Epithelien gehören **alle proximalen Segmente von röhrenförmigen Epithelien**, also z. B. proximale Nierentubuli, Dünndarm, Gallenblase, Azini und proximale Segmente der Ausführungsgänge von Pankreas, Speicheldrüsen und Schweißdrüsen.

Die absolute Permeabilität und der transzelluläre Soluttransport dieser Epithelien ist zumeist hoch. Den Soluten folgt aus osmotischen Gründen Wasser und führt aus Masseträgheitsgründen weitere Teilchen mit sich (*solvent drag*, s. unten). Dies führt zu einer Verstärkung des Nettotransports ohne zusätzlichen Verbrauch metabolischer Energie.

Funktionelle Organisation der Epithelien

Röhrenförmige Epithelien bilden ihre Ausscheidungsprodukte nach einer einheitlichen Strategie, indem sie proximal große Mengen gegen geringe Gradienten und distal kleine Mengen gegen große Gradienten transportieren.

Segmentale Heterogenität. Die Segmente der röhrenförmigen Epithelien in Niere, Darm und Ausführungsgängen der exokrinen Drüsen werden i. Allg. nach distal hin immer dichter (Tab. 3.2). Diese segmentale Heterogenität bewirkt ein Muster der Aufbereitung der Ausscheidungsprodukte, das die genannten Epithelien in gleicher Weise verwirklichen und das in etwa der Dreiteilung in lecke, relativ dichte und praktisch undurchlässige Epithelien entspricht:

- **Erzeugung eines isoosmotischen Primärinhaltes**. Der primäre Inhalt des Lumens wird annähernd plasmaisoosmotisch produziert (glomeruläre Ultrafiltration, primäre Sekretion in den Azini der exokrinen Drüsen) und/oder durch Wassereinstrom isoosmotisch eingestellt (Magen, Anfangsteil aller röhrenförmigen Epithelien).
- **Isoosmotischer Massentransport**. Die lecken Epithelien der proximalen Segmente transportieren große Solut- und Wassermengen in nahezu isoosmotischer Weise ohne starke Beeinflussung durch Hormone.
- **Feineinstellung der Ausscheidungsprodukte**. Die relativ dichten Epithelien der distalen Segmente transportieren zwar nur kleinere Mengen, dies jedoch u. U. gegen erhebliche elektrochemische Gradienten. Die Transportraten werden durch Hormone effektiv geregelt. Hier werden demnach die auszuscheidenden Stoffe in ihrer Konzentration und Ausscheidungsrate so aufbereitet, dass das innere Milieu relativ konstant gehalten wird. Innerhalb der distalen Segmente nimmt die Leckheit stetig ab und somit die Fähigkeit, gegen Gradienten zu transportieren, stetig zu.
- **Speicherung der Ausscheidungsprodukte**. Das Epithel der Harnblase transportiert praktisch nicht, kann aber sehr große Gradienten zwischen Lumen und Blut über lange Zeit aufrechterhalten. Die Harnblase ist somit ausschließlich ein Speicherorgan.

In Kürze

Transport und Barriere

Epithelzellen sind durch *tight junctions* miteinander verbunden und bilden dadurch eine Barriere gegen den ungehinderten Durchtritt von Soluten und Wasser. Die einzelne Epithelzelle besitzt eine unterschiedliche Ausstattung mit Kanälen, Carriern und ATPasen in ihrer apikalen und basolateralen Zellmembran. Als Grenze zwischen den beiden Zellseiten dient auch hier die *tight junction*.

▼

Erst die beiden Funktionen Transport und Barriere ermöglichen es dem Körper, unterschiedlich zusammengesetzte Kompartimente zu bilden. Der transepitheliale Transport kann transzellulär durch die Zellmembranen und parazellulär durch die *tight junction* verlaufen. Letztere werden durch Occludin, Tricellulin und die Familie der Claudine gebildet. Während die meisten *tight junction*-Proteine zur Barrierebildung beitragen, bilden einige wie Claudin-2, -10a und -10b parazellulär verlaufende Kanäle. Bei zahlreichen Erkrankungen ist die Barriere verändert, was den Krankheitsprozess noch verstärken kann.

Bei röhrenförmigen Epithelien wie Darm und Nierentubulus nimmt die Permeabilität der *tight junction* von proximal nach distal ab. Dadurch ergibt sich eine einheitliche Strategie der Aufbereitung der Ausscheidungsprodukte, bestehend aus

- in **proximalen Segmenten** eher ungeregeltem trans- und parazellulärem Transport großer Mengen gegen geringe Gradienten und
- in **distalen Segmenten** einem zum Teil durch Hormone geregeltem vorwiegend transzellulären Transport geringerer Mengen auch gegen große Gradienten.

Tab. 3.3. Gleichungen des Soluttransports

Nichtionische Diffusion von i	$J_i = P_i \cdot \Delta c_i$
Diffusion des Ions i	$J_i = P_i \left(\Delta c_i + \frac{z_i \cdot F \cdot V}{R \cdot T} \cdot \bar{c}_i \right)$
Permeabilität und elektrische Ionenleitfähigkeit	$P_i = \frac{R \cdot T}{z^2_i \cdot F^2 \cdot \bar{c}_i} \cdot G_i$ wobei $G_i = 1/R_i$
Relation zwischen elektrischer Spannung und Konzentrationsverhältnis bei Flux 0 (Nernst-Gleichung)	$V = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \ln \frac{c_1}{c_2}$
Aus Gl. (4) ergibt sich für einwertige Ionen bei 37°C	$V_{z=1} = -61\,\text{mV} \cdot \log(c_1/c_2)$

Bedeutung der Symbole

J_i Flux eines Solutes i (µmol × h^{-1} × cm^{-2})
c_i Konzentration eines Solutes i (mmol/l)
$\bar{c}_i = (c_i - c_a)/[\ln c_i - \ln c_a]$
P_i Permeabilität eines Solutes i (cm/s)
Z_i Ladungszahl der Ionensorte i
G_i elektrische Leitfähigkeit (mS/cm^2)
V elektrische Spannung (mV)
R allgemeine Gaskonstante (8.3143 Joule × K^{-1} × mol^{-1})
T absolute Temperatur (K = C + 273,16)
F Faradaykonstante (96,625 Coulomb/mol)
R_i elektrischer Widerstand (Ω × cm^2)

3.3 Aktiver und passiver Transport

Passiver Transport

Passiver Transport wird durch hydrostatische Druckgradienten, Konzentrationsgradienten und elektrische Spannung angetrieben.

Gradient. Dieser im Folgenden häufig benutzte Begriff gibt den Abfall freier Energie eines Stoffes entlang einer Wegstrecke an (-dE/dx). In der Transportphysiologie wird auch die Richtung des Gradienten angegeben, da der Transport in biologischen Systemen nicht nur bergab »mit« (passiver Transport), sondern auch bergauf »gegen« den Gradienten (aktiver Transport) ablaufen kann. In Transportschemata werden oft Pfeile eingezeichnet (Tab. 3.1), deren Richtung und Neigung den elektrochemischen Gradienten symbolisiert.

Aktive und passive Transportmechanismen. Beide Formen benötigen Energie; diese wird entweder durch ATP-Hydrolyse oder durch physikalische Gradienten geliefert.

- Aktiver Transport kann gegen äußere Gradienten »bergauf« erfolgen.
- Passiver Transport geschieht stets in Richtung des äußeren Gradienten, also »bergab«.

Die Einteilung in aktiv und passiv wird hauptsächlich zur Unterscheidung des durch Transportproteine vermittelten Transports benutzt. Diffusion durch die Lipidphase der Zellmembran sowie der parazelluläre Transport durch die Schlussleiste und den gesamten Interzellularspalt ist dagegen passiv.

Filtration bzw. Ultrafiltration. Der Transport aufgrund eines hydrostatischen Druckgradienten durch einen Filter geschieht durch **Filtration**. Die Transportrate hängt linear von der treibenden Kraft ab. Die Poren eines normalen Filters (z. B. eines Kaffeefilters) unterscheiden nur zwischen ungelösten und gelösten Teilchen. Die Poren der Kapillarendothelien sind jedoch kleiner und lassen große Moleküle nicht durch, obwohl sie gelöst sind; dieser Prozess wird daher **Ultrafiltration** genannt. Ultrafiltration ist an Kapillarendothelien mit ihrer extrem hohen Permeabilität ein wesentlicher Transportmechanismus, an den viel dichteren Zellmembranen und an Epithelien im engeren Sinne ist sie jedoch fast null.

Für die Ultrafiltration (und für *solvent drag*, s. unten) gilt die Überlegung, dass die mitgeführten Teilchen an den Wasserdurchtrittsstellen entweder durchgelassen oder »gesiebt« werden können. Das Maß hierfür ist der **Siebkoeffizient s** (Tab. 3.3), der Werte zwischen 0 (kein Durchlass) und 1 (unbehinderter Durchlass) annehmen kann. Formal ist s die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Teilchensorte die Membran passieren kann.

Diffusion. Sie ist die Nettobewegung von Teilchen vom Ort höherer Konzentration zum Ort geringerer Konzentration. Der Richtungseffekt kommt dadurch zustande, dass die Teilchen aufgrund der **Brown-Molekularbewegung** am Ort höherer Konzentration häufiger zusammenstoßen und daraufhin gerichtet auseinander weichen und dort ihre Konzentration verringern. Die treibende Kraft der Diffusion ist somit ein Konzentrationsgradient. Die Diffusion ungeladener Teilchen **(nichtionische Diffusion)** wird durch Gl. (1) in Tab. 3.3 beschrieben.

Elektrochemischer Gradient. Die Diffusion von geladenen Teilchen wird nicht nur durch Konzentrationsgradienten, sondern

auch durch elektrische Spannung angetrieben [Tab. 3.3, Gl. (2)]. Konzentrations- und elektrischer Gradient werden als elektrochemischer Gradient zusammengefasst. Der Zusammenhang zwischen Ionenpermeabilität P, Ionenleitfähigkeit G und spezifischem Membranwiderstand R ist in Tab. 3.3, Gl. (3) dargestellt.

Nernst-Gleichung. Sie beschreibt die Beziehung zwischen elektrischem und chemischem Gradienten einer einzelnen Ionensorte [Tab. 3.3, Gl. (4)]. Durch Ausrechnung der Konstanten ergibt sich die vereinfachte Gl. (4a). Daraus ergibt sich, dass z. B. ein einwertiges Ion mit einem Konzentrationsverhältnis über der Membran von 10:1 eine Membranspannung von 61 mV erzeugt. Wenn sich die beiden Seiten der Gleichung entsprechen, wird der Nettotransport des Ions null. Das Ion ist dann entsprechend dem elektrochemischen Gradienten passiv verteilt und die dabei herrschende Membranspannung ist das **Gleichgewichtspotenzial**.

Einfache Diffusion. Sie erfolgt ohne Beteiligung eines Transportproteins durch die Phospholipid-Doppelschicht der Membran oder in freier Flüssigkeit und ist nicht sättigbar. Für die einfache Diffusion durch die Lipidphase der Zellmembran gilt, dass die Permeabilität der Lipophilität des transportierten Moleküls proportional ist. Durch die Lipidphase der Zellmembran diffundieren daher vor allem Gase (z. B. O_2, CO_2, N_2), schwache Elektrolyte in ihrer ungeladenen Form und sonstige apolare Substanzen, jedoch Wasser und Ionen nicht oder kaum.

▪▪▪ **»Erleichterte Diffusion«.** Der Begriff wurde geprägt, bevor die Transportproteine bekannt waren und fasst eigentlich alle durch Transportproteine vermittelten Formen der Diffusion zusammen. Erleichterte Diffusion ist sättigbar. Manchmal wird dieser Begriff etwas ungenau nur auf Uniporter angewandt.

Diffusion von Wasser

Osmose verursacht osmotischen Druck und *solvent drag*; Proteine verursachen den kolloidosmotischen Druck und den Donnan-Effekt.

Osmose. Unter Osmose versteht man die Diffusion des Lösungsmittels (Wasser). Antrieb ist auch hier ein Konzentrationsgradient, in diesem Fall für das Wasser selbst. Die Vorstellung einer »Wasserkonzentration« ist ungewohnt: Reines Wasser hat die maximale Wasserkonzentration; je mehr Solute darin gelöst sind, umso stärker wird das Wasser durch diese Solute »verdünnt«. Die Konzentration des Wassers ist demnach umgekehrt proportional zu seiner Osmolalität.

Osmotischer Druck. An einer für Wasser durchlässigen und für Teilchen mehr oder weniger undurchlässigen Membran verursacht Osmose einen osmotischen Druck. Seine Größe wird durch die Osmolalität und die Durchlässigkeit der Membran bestimmt und seine Richtung ist der Wasserbewegung entgegengesetzt.

Kolloidosmotischer Druck. Der Anteil am gesamten osmotischen Druck, der durch Makromoleküle (Kolloide) entsteht, wird als kolloidosmotischer Druck bezeichnet. Als **onkotischen Druck** bezeichnet man dagegen die Summe aus kolloidosmotischem Druck und dem kleinen zusätzlichen osmotischen Druck, der durch die Donnan-Verteilung (s. unten) entsteht.

Beim Wassertransport aufgrund **lokaler Osmose** folgt Wasser passiv der Gesamtheit der transportierten Solute. Meist ist die **Wasserpermeabilität** ausreichend groß und Wasser wird praktisch isoosmolal (1 l pro 290 mosmol/kg) transportiert.

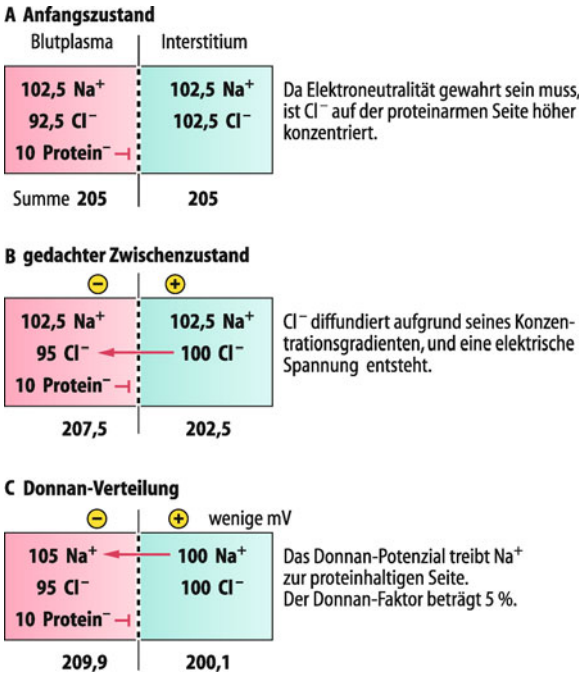


Abb. 3.2. Donnan-Effekt. Die Entstehung des Donnan-Effektes ist hier gedanklich in drei Schritte (A–C) aufgetrennt. Die Zahlenwerte sind fiktiv und sollen die 5%ige Abweichung im Endzustand veranschaulichen

Solvent drag. *Solvent drag* bedeutet, dass Teilchen mit dem Wassertransport mitgeführt werden. Das ist z. B. in Dünndarm und proximalen Tubuli der Fall.

Donnan-Effekt. Proteine liegen im Blut bei physiologischem pH vorwiegend als Anionen vor. Dadurch, dass bei der Ultrafiltration die Proteinmoleküle zurückgehalten werden, ergibt sich eine Ungleichverteilung aller beteiligten Ionensorten diesseits und jenseits der Filtermembran (Abb. 3.2). Analoge Verhältnisse gelten für alle Zellmembranen, da das Zytoplasma reich an Proteinanionen ist, die die Zelle nicht verlassen können.

▪▪▪ **Donnan-Verteilung.** Die primäre Ungleichverteilung der permeablen Ionen hat Konsequenzen: Sie erzeugt eine kleine Spannung, das **Donnan-Potenzial**. Dieses wiederum beeinflusst die sich endgültig einstellende **Donnan-Verteilung**. Die Donnan-Verteilung lässt sich durch den **Donnan-Faktor** beschreiben, der für alle passiv verteilten Kationen und Anionen gilt. Im Gleichgewicht ist die Konzentration im Plasmawasser von einwertigen Kationen um 5% höher, die der einwertigen Anionen um 5% niedriger als im Interstitium. Der Konzentrationsunterschied für zweiwertige Ionen ist 10%.

I

Primär, sekundär und tertiär aktiver Transport

Primär aktiver Transport erfolgt unter unmittelbarem Verbrauch von ATP; sekundär aktiver Transport ist ein Symport oder Antiport, dessen Antrieb typischerweise ein Konzentrationsgradient für Na^+ ist; tertiär aktiver Transport wird durch sekundär aktiven Transport angetrieben.

Primär aktiver Transport. Primär aktive Transporter sind die bereits besprochenen ATPasen (Pumpen), die Solute entgegen ihrem elektrochemischen Gradienten »pumpen« können und hierfür metabolische Energie verbrauchen. Ein typisches Beispiel für primär aktiven Transport zeigt ◘ Abb. 3.3 A.

Sekundär aktiver Transport. Der Mechanismus des sekundär aktiven Transports sei am Beispiel des in der apikalen Membran vieler Epithelien vorhandenen **Na^+, Glukose-Symporters SGLT1** erklärt (◘ Abb. 3.3 B). SGLT1 transportiert nur dann, wenn er zwei Na^+ und ein Glukosemolekül aufgenommen hat. Nun muss nicht etwa für beide Teilchensorten ein »Bergab«-Gradient vorhanden sein; die Flusskopplung bewirkt vielmehr, dass der gemeinsame Transport beider Teilchen stattfindet, wenn die Summe der Gradienten aller Teilchen in die entsprechende Richtung weist. Da für Na^+ ein starker Gradient von extrazellulär nach intrazellulär besteht, kann das Glukosemolekül auch gegen einen erheblichen Konzentrationsgradienten in die Zelle aufgenommen werden.

Zwei Bausteine notwendig. Für sich allein gesehen, arbeitet dieser Symporter eigentlich passiv, da die Energie für den Glukosetransport aus dem elektrochemischen Gradienten für Na^+ stamt. Der Na^+-Gradient muss jedoch von einem primär aktiven Transporter, nämlich der in der basolateralen Membran befindlichen Na^+/K^+-ATPase, ständig aufrechterhalten werden, sodass für den Glukosetransport auf indirekte Weise eben doch Stoffwechselenergie verbraucht wird.

Sekundär aktiver Transport ist weit verbreitet; die Flusskopplung ist fast immer an Na^+ gebunden. Die wichtigsten Symporter und Antiporter sind in ◘ Tab. A1 (im Anhang) dargestellt.

Tertiär aktiver Transport. Sekundär aktiv treibt tertiär aktiv. In analoger Weise wie der sekundär aktive Transport von einem primär aktiven Transport angetrieben wird, wird der tertiär aktive Transport von einem sekundär aktiven Transport angetrieben. Ein einfaches Beispiel bieten die **H^+, Dipeptid-Symporter (PepT1 und PepT2)**, die sich u. a. in der apikalen Membran des Dünndarms und der proximalen Tubuli finden (◘ Abb. 3.3 C). Diese Transporter akzeptieren Di- und Tripeptide, die sie gegen einen elektrochemischen Gradienten in die Zelle aufnehmen können, so lange ein zelleinwärts gerichteter Gradient für das gleichzeitig aufgenommene H^+ besteht. Dieser Gradient wird durch einen ebenfalls in der apikalen Membran befindlichen sekundär aktiven Na^+/H^+-Antiporter aufrechterhalten, der seinerseits indirekt von der Na^+/K^+-ATPase angetrieben wird. Tertiär aktiver Transport ist ebenfalls weit verbreitet (◘ Tab. A1 im Anhang). Besonders vielseitig ist der **Dikarboxylat/PAH-Antiporter (OAT1)**, der zahlreiche organische Anionen akzeptiert und der **H^+/TEA-Antiporter (OCT1)**, der viele organische Kationen transportiert.

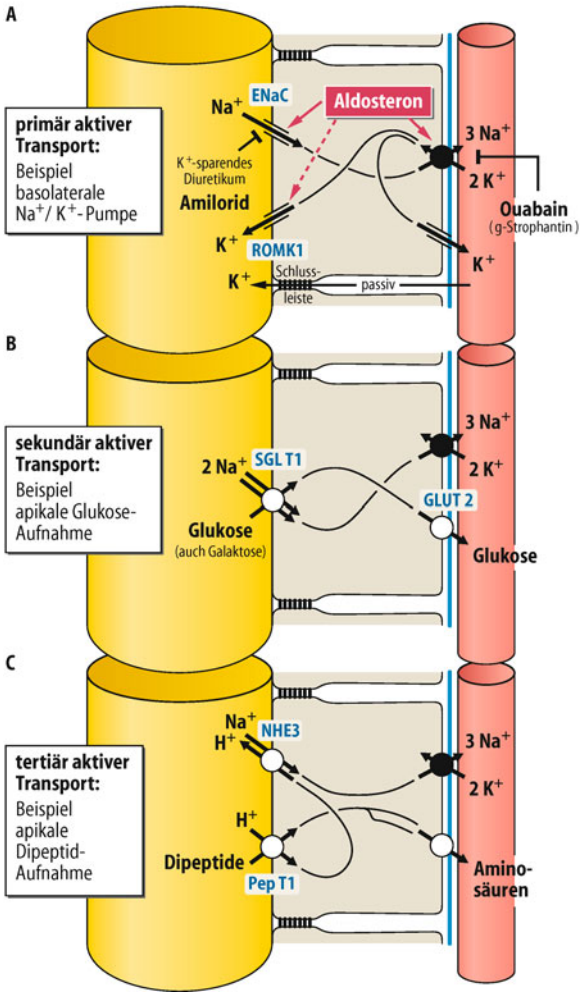


Abb. 3.3. Aktiver Transport. A Primär aktiv: ATP wird direkt für den basolateralen Transport der betreffenden Ionen aufgewendet. Das Beispiel zeigt die elektrogene Na^+-Resorption und K^+-Sekretion in distalen Segmenten von röhrenförmigen Epithelien. **B** Sekundär aktiv: Direkter Antrieb für die sekundär aktive Aufnahme von Glukose ist der Na^+-Gradient, der von der Na^+/K^+-ATPase aufgebaut wird. Das Zellmodell zeigt die Glukoseresorption im spätproximalen Tubulus bzw. im Dünndarm. **C** Tertiär aktiv: Direkter Antrieb für die tertiär aktive Dipeptidaufnahme ist der H^+-Gradient, der durch einen sekundär aktiven Transport aufgebaut wird. Wesentliche Mengen an Aminosäuren werden als Di- und Tripeptide in die Zelle aufgenommen und erst intrazellulär in einzelne Aminosäuren aufgespalten

In Kürze

Passiver und aktiver Transport

Gradienten sind im Wesentlichen Konzentrations-, elektrische Potenzial- oder Druckdifferenzen entlang einer Wegstrecke. Von Gradienten angetriebene Transportprozesse werden als **passiv** bezeichnet und verlaufen stets »bergab«, also z. B. in Richtung abnehmender Konzentration der transportierten Substanz. Die Summe aus Konzentrations- und elektrischem Spannungsgradienten wird als elektrochemischer Gradient zusammengefasst und stellt die treibende Kraft für Diffusion dar. Hydrostatischer Druck ist die trei-

▼

bende Kraft für Ultrafiltration und wirkt sich aufgrund deren hoher Wasserpermeabilität praktisch nur an Endothelien aus.

»Bergauf« verlaufender Transport wird als **aktiv** bezeichnet und als primär aktiv, wenn Ionenpumpen wie z. B. die Na^+/K^+-ATPase direkt die durch ATP-Hydrolyse gewonnene metabolische Energie für den Transport von Na^+ und K^+ benutzen. Aktiver Transport kann aber auch indirekt an den ATP-getriebenen Transport gekoppelt sein; er wird dann sekundär oder tertiär aktiv genannt und beruht darauf, dass Symporter und Antiporter Flusskopplung z. B. zwischen Na^+ und einem anderen Solut, aufweisen. Als Antrieb fungiert die durch primär aktiven Transport erzeugte niedrige intrazelluläre Na^+-Konzentration. In analoger Weise dient bei tertiär aktivem Transport ein sekundär aktiver Transport als Antrieb.

3.4 Typische Anordnung epithelialer Transporter

Na^+-Resorption über Na^+-Kanäle

Elektrogene Na^+-Resorption und K^+-Sekretion werden über Kanäle in der apikalen Membran distaler Epithelien geregelt.

Na^+/K^+-ATPase immer basolateral. Es existieren einige ganz charakteristische Anordnungen von Transportern, die gleichartig in mehreren Epithelien vorkommen (▶ Kap. 29, 38). Der gemeinsame Nenner ist, dass die Na^+/K^+-ATPase basolateral lokalisiert ist und weitere Transporter in den Zellmembranen asymmetrisch verteilt sind. Im Folgenden sind einige typische Anordnungen dargestellt.

Distale Na^+-Resorption. In den distalen Segmenten der röhrenförmigen Epithelien, also von Darm, Nierentubulus, Schweißdrüsengang und Speicheldrüsengang (◘ Abb. 3.3 A) wird Na^+ durch den in der apikalen Membran befindlichen **epithelialen Na^+-Kanal (ENaC)** in die Zelle aufgenommen. Das Diuretikum **Amilorid** blockiert diesen Kanal hochselektiv. Der Na^+-Einstrom depolarisiert die apikale Zellmembran und es entsteht, da die basolaterale Membranspannung kaum beeinflusst wird, eine Lumen-negative transepitheliale Spannung, die –60 mV erreichen kann. Durch das Potenzial wird K^+ aus den Zellen in das Lumen getrieben, also sezerniert.

Na^+-Resorption in der Lunge. Damit der Gasaustausch in der Lunge funktioniert, müssen die Alveoli frei von Flüssigkeit gehalten werden. Einen wesentlichen Beitrag hierzu liefert der epitheliale Na^+-Kanal (ENaC) durch Resorption des häufigsten Kations der Alveolarflüssigkeit. Dem resorbierten Na^+ folgen Cl^-, weitere Solute und Wasser.

Transport von Glukose und Aminosäuren

Glukose und Aminosäuren werden durch Symporter in der apikalen Membran proximaler Epithelien aufgenommen.

Nährstoffresorption hauptsächlich als Monomere. Kohlenhydrate werden ausschließlich als Monosaccharide, Proteine vorwiegend als Aminosäuren oder Oligopeptide resorbiert. Die Transporter sind vor allem in den proximalen Segmenten von Darm und Nierentubuli lokalisiert (◘ Abb. 3.3 B).

Monosaccharide. Es existieren zwei Na^+-Glukose-Carrier (◘ Tab. A1 im Anhang):

- Ein im frühproximalen Tubulus befindlicher Carrier mit geringerer Affinität zur Glukose (SGLT2) arbeitet im Verhältnis 1:1.
- Im spätproximalen Tubulus (Pars recta) und im Dünndarm findet sich ein Carrier mit höherer Affinität (SGLT1), der im Verhältnis 2:1 arbeitet und daher Glukose auch noch bei extrem geringer luminaler Konzentration aufnehmen kann. SGLT1 akzeptiert außer Glukose auch Galaktose.

Für Fruktose existiert in der apikalen Membran lediglich ein Uniporter (GLUT5). Der Efflux von Glukose, Fruktose und Galaktose wird auf der basolateralen Seite durch einen weiteren Uniporter (GLUT2) vermittelt.

Aminosäuren (AS). Für AS existieren zahlreiche Carrier, u. a. für saure, neutrale und basische AS. Die meisten sind Symporter mit Na^+ (◘ Tab. A1 im Anhang). Ein Teil der AS werden apikal als Di- und Tripeptide über tertiär aktive Symporter mit H^+ aufgenommen (PepT1 und PepT2; ◘ Abb. 3.3 C) und erst intrazellulär zu AS hydrolysiert.

Cl^--Sekretion und -Resorption durch $Na^+,K^+,2Cl^-$-Symport

Cl^--Sekretion erfolgt durch einen apikalen Cl^--Kanal und einen basolateralen $Na^+,K^+,2Cl^-$-Carrier; für die Cl^--Resorption sind diese Transporter spiegelbildlich angeordnet.

Cl^--Sekretion. Sie ist der Hauptantrieb bzw. Auslöser der Sekretion von Wasser und weiteren Soluten (◘ Abb. 3.4). Dieser fundamentale Mechanismus der sekretorischen Epithelien findet sich in allen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts, in den Azini aller exkretorischen Drüsen, in den Atemwegen und in vielen weiteren Epithelien (nicht jedoch in der Niere).

Basolateral wird Cl^- sekundär aktiv durch den $Na^+,K^+,2Cl^-$-Symporter NKCC1 gegen einen mäßigen elektrochemischen Gradienten aufgenommen. NKCC1 ist durch die Diuretika Furosemid und Bumetanid blockierbar. Apikal wird Cl^- durch den Cl^--Kanal CFTR ins Lumen abgegeben.

Cl^--Resorption. Sie findet im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife (▶ Kap. 29.4) statt. In der Niere wird Cl^- ansonsten vorwiegend parazellulär sowie im HCO_3^-/Cl^--Antiport resorbiert (s. unten). Dies geschieht durch sehr ähnliche Trans-

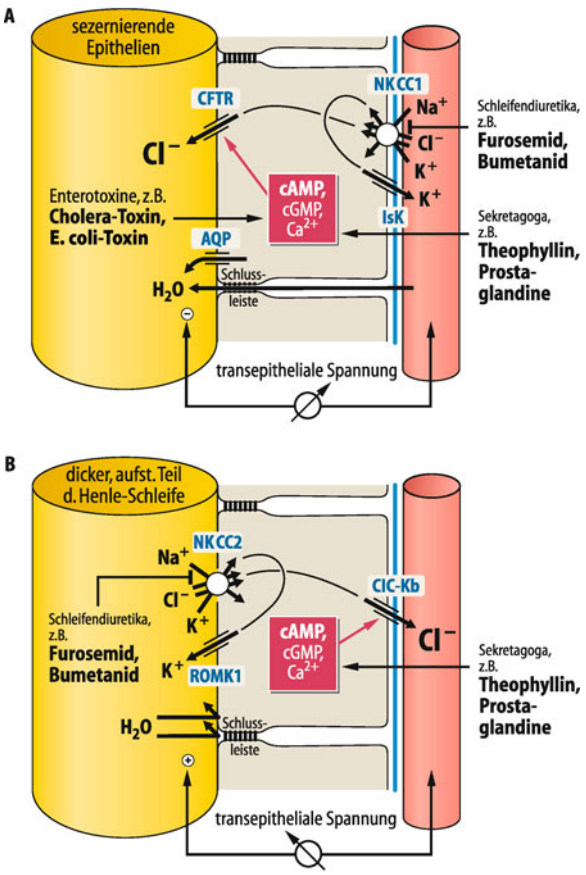
porter wie in den sezernierenden Epithelien, hier jedoch in spiegelbildlicher Anordnung: Der Furosemid- bzw. Bumetanid-blockierbare $Na^+,K^+,2Cl^-$-Carrier NKCC2 befindet sich in der apikalen und der Cl^--Kanal ClC-Kb in der basolateralen Membran.

3.3. Bartter-Syndrom

Symptome und Ursachen. Beim Bartter-Syndrom kommt es schon im Säuglingsalter bei normalem Blutdruck zu Hypokaliämie, Erbrechen, Polyurie, Dehydratation und Wachstumsstörungen. Ursache ist u. a. eine Defektmutation des $Na^+,K^+,2Cl^-$-Symporters NKCC2 im aufsteigenden dicken Teil der Henle-Schleife (Bartter-Syndrom Typ 1; ◘ Tab. A1 im Anhang). Zu ähnlichen Symptomen kommt es auch bei Defekten des K^+-Kanals ROMK1 (Bartter-Syndrom Typ 2) oder des Cl^--Kanals ClC-Kb (Bartter-Syndrom Typ 3). Die Erklärung ist in ◘ Abb. 3.4 B zu erkennen: Alle drei Transporter müssen funktionieren, damit NaCl resorbiert werden kann.

Pseudo-Bartter. Der NKCC2 ist der Angriffsort für das häufig benutzte Diuretikum Furosemid, das durch Blockade des NKCC2 eine gesteigerte Ausscheidung von NaCl und Wasser durch die Nieren verursacht. Das Bartter-Syndrom hat daher die gleichen Symptome wie eine dauerhafte Furosemid-Einnahme, sodass Letzteres auch als Pseudo-Bartter bezeichnet wird.

Gitelman-Syndrom. Beim Gitelman-Syndrom kommt es abgeschwächt zu den gleichen Symptomen. Hier ist im frühdistalen Tubulus die Aufnahme von Na^+Cl^- durch den apikalen Symporter NCC gestört.



◘ **Abb. 3.4. Chloridtransport. A** Cl^--Sekretion als antreibender Grundmechanismus in sezernierenden Epithelien. **B** Cl^--Resorption im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife

K^+-Sekretion im Innenohr

Für die Hörfunktion muss die Innenohrflüssigkeit K^+-reich sein; das Diuretikum Furosemid kann dies beeinträchtigen und so vorübergehend Taubheit verursachen.

Epithelien der Stria vascularis. Für die Transduktion von akustischen Signalen in Nervenimpulse ist ein endokochleares transepitheliales Potenzial von +80 mV sowie eine sehr hohe K^+-Konzentration (150 mmol/l) der Endolymphe unerlässlich (▶ Kap. 16.3). Beides wird von den Epithelien der Stria vascularis gewährleistet (◘ Abb. 3.5):

- In den basalen Zellen verursacht der apikale K^+-Kanal Kir4.1 ein hohes endokochleares Potenzial;
- in den marginalen Zellen wird K^+ durch den basolateralen $Na^+,K^+,2Cl^-$-Symporter NKCC1 und den apikalen K^+-Kanal IsK bzw. KCNQ1/KCNE1 in die Endolymphe sezerniert (◘ Abb. 3.5, rechts).

Störungen der K^+-Sekretion. Das Diuretikum **Furosemid** kann NKCC1 hemmen und damit als Nebenwirkung eine reversible Innenohrschwerhörigkeit verursachen. Ebenso notwendig ist der K^+-Kanal KCNQ1/KCNE1 (▶ Kap. 4.2): Bei einem angeborenen Defekt von KCNQ1/KCNE1 (**Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom**; ▶ Box 4.3) kommt es zur Innenohrschwerhörigkeit, die oft zusammen mit einem verlängerten QT-Intervall im EKG *(long QT-syndrome 1)* auftritt.

HCO_3^--Resorption und -Sekretion

HCO_3^--Resorption, HCO_3^--Sekretion und Na^+Cl^--Resorption werden durch unterschiedliche Anordnung der Transporter erzielt.

Die beteiligten »Bausteine« sind (◘ Abb. 3.6):

- der Na^+/H^+-Antiporter NHE3 bzw. NHE1,
- das Enzym Karboanhydrase (CA),
- der HCO_3^-/Cl^--Antiporter AE2 und
- der Na^+,HCO_3^--Symporter NBC1. Durch ihre unterschiedliche Anordnung können drei ganz verschiedene Effekte erzielt werden:

Bikarbonatsekretion. Sie findet z. B. in den Gängen von Speicheldrüsen und Pankreas sowie in der Leber und in den Oberflächenzellen des Magens statt (◘ Abb. 3.6 A). Die basolaterale HCO_3^--Aufnahme geschieht ohne Beteiligung eines HCO_3^--Transporters: Der Na^+/H^+-Antiporter NHE1 liefert H^+ ins Inter-

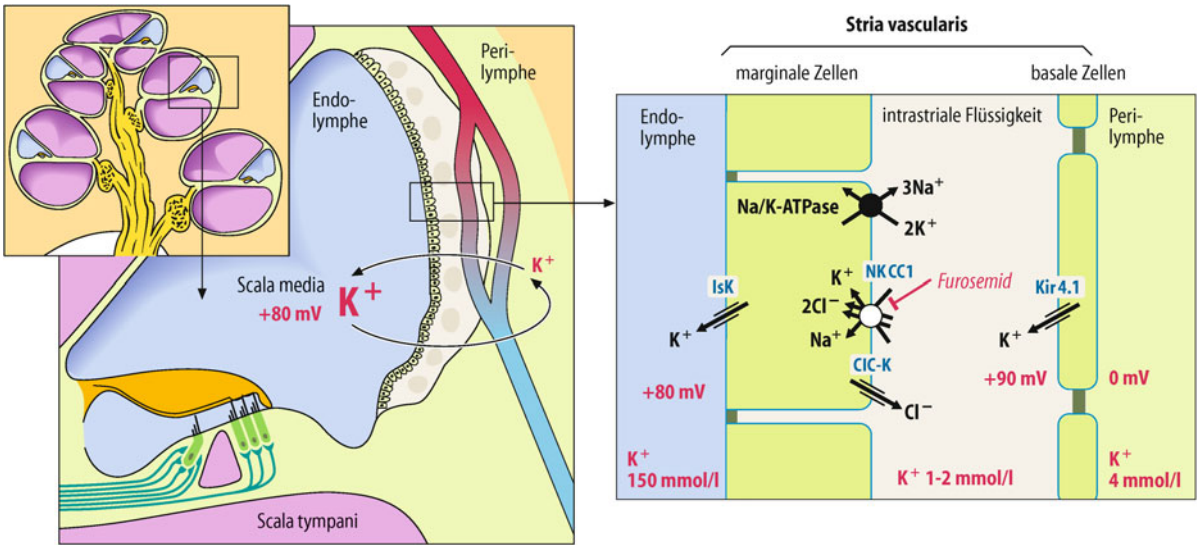


Abb. 3.5. Ionentransport im Innenohr. *Links:* Querschnitt durch die Kochlea mit ihren drei extrazellulären Flüssigkeitsräumen. Die marginalen Zellen der Stria vascularis trennen die Endolymphe *(blau)* vom Flüssigkeitsraum im Inneren der Stria vascularis *(hellgrau)*; die basalen Zellen der Stria vascularis trennen diesen Flüssigkeitsraum von der Perilymphe *(hellgrün)*. *Rechts:* K^+-Sekretion und endokochleares Potenzial in der Stria vascularis. (Nach Wangemann 2002)

stitium. CA katalysiert $H^+ + HCO_3^-$ zu $CO_2 + H_2O$. CO_2 diffundiert durch die Zellmembran in die Zelle und wird dort durch intrazelluläre CA wieder zu H^+ und HCO_3^- katalysiert. Schließlich befördert der apikale tertiär aktive Cl^-/HCO_3^--Antiporter AE2 Bikarbonat ins Lumen.

Bikarbonatresorption. Bikarbonatresorption bzw. H^+-Sekretion findet u. a. im proximalen Nierentubulus und in der Parietalzelle des Magens statt (Abb. 3.6 B), wobei für den Magen die H^+-Sekretion funktionell im Vordergrund steht. Die Anordnung der beiden beteiligten Carrier ist in Relation zu den Bikarbonat sezernierenden Epithelien spiegelbildlich angeordnet. H^+ wird durch den apikalen Na^+/H^+-Antiporter NHE3 ins Lumen abgegeben und (außer im Magen) unter CA-Vermittlung als $CO_2 + H_2O$ wieder in die Zelle aufgenommen. Auf der basolateralen Seite wird HCO_3^- über zwei Mechanismen transportiert, nämlich in einigen Epithelien durch den Cl^-/HCO_3^--Antiporter AE2 und in anderen durch den Na^+,HCO_3^--Symporter NBC1, bei dem der elektrochemische Gradient für HCO_3^- ausgenützt wird, um Na^+ aus der Zelle heraus zu transportieren.

Na^+Cl^--Resorption (Abb. 3.6). Eine dritte Anordnung befindet sich im Dickdarm und in der Gallenblase. Hier sind sowohl Na^+/H^+-Antiporter als auch Cl^-/HCO_3^--Antiporter in der apikalen Membran lokalisiert, sodass H^+ und HCO_3^- ins Lumen sezerniert werden. Unter CA-Einwirkung und vorübergehender Umwandlung in CO_2 und H_2O gelangen H^+ und HCO_3^- wieder in die Zelle und stehen dem Antiporter erneut zur Verfügung. Zugleich werden Na^+ und Cl^- apikal aufgenommen und können basolateral abgegeben werden.

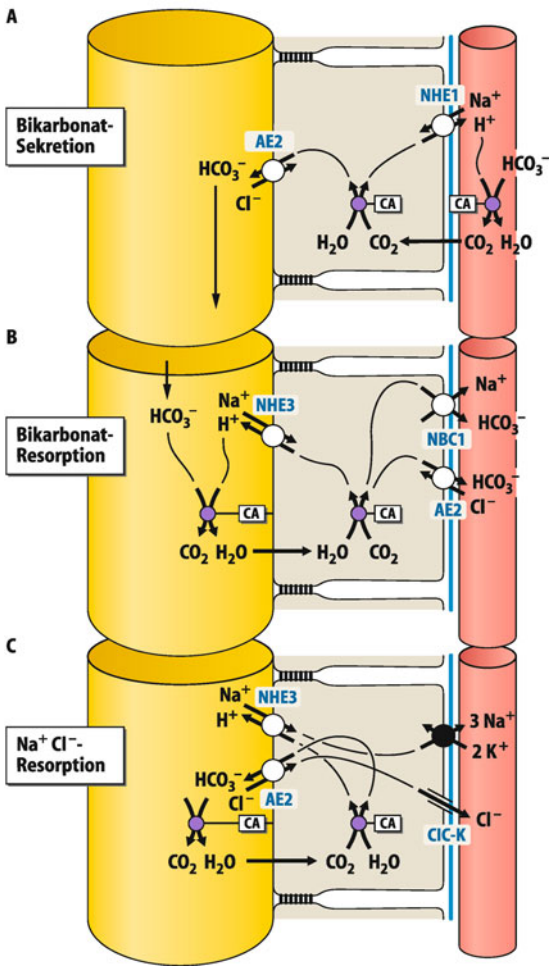


Abb. 3.6. Bikarbonattransport. A HCO_3^--Sekretion, **B** HCO_3^--Resorption, **C** elektroneutrale Na^+Cl^--Resorption. Durch verschiedenartige Anordnung von nur vier verschiedenen »Bausteinen« (s. Text) werden ganz verschiedene Effekte erzielt. Die Na^+/K^+-ATPase wurde zur Vereinfachung in A und B weggelassen. *CA* Karboanhydrase

Sekretion vom Kammerwasser am Auge

An der Bildung des Kammerwassers sind die Antiporter NHE1 und AE2 beteiligt. Beim Glaukom kann der Druck durch Hemmung der Karboanhydrase gesenkt werden.

Kammerwasser Das Kammerwasser wird im Ziliarkörperepithel gebildet. Antrieb ist die Sekretion von Na^+, Cl^-, HCO_3^- und Aminosäuren, denen Wasser aus osmotischen Gründen folgt. Zwei der wichtigsten Transporter sind hierbei der Na^+/H^+-Antiporter NHE1 und der Cl^-/HCO_3^--Antiporter AE2 (Abb. 3.6 A und B), die beide auf die Funktion der Karboanhydrase angewiesen sind.

Glaukom (grüner Star) Bei einem Missverhältnis von Kammerwasserproduktion und -abfluss steigt der Augeninnendruck mit der Gefahr der Netzhaut- und Sehnervschädigung. Medikamentös können Karboanhydrasehemmer eingesetzt werden. Sie hemmen NHE1 und AE2, sodass weniger Kammerwasser produziert wird und der Druck sinkt.

In Kürze

Anordnung epithelialer Transporter

Kanäle, Carrier, Pumpen und *tight junction*-Proteine sind oft in mehreren Epithelien in typischen Anordnungen vertreten. Stets ist die Na^+/K^+-ATPase in der basolateralen Zellmembran lokalisiert. Carrier, die die Nährstoffaufnahme durch Resorption von Kohlenhydraten und Aminosäuren gewährleisten, sind typischerweise in beiden Zellmembranen von proximalen, »lecken« Epithelien wie Dünndarm und proximaler Nierentubulus lokalisiert, nicht jedoch in den distalen Segmenten dieser Organe. Dagegen sind Ionen- und Wasserkanäle, die durch Hormone wie Aldosteron und Vasopression oder intrazelluläre Botenstoffe wie cAMP oder Ca^{2+} geregelt werden und der Aufrechterhaltung des inneren Milieus dienen, typischerweise in den apikalen Zellmembranen von distalen, »dichten« Epithelien wie Kolon und distaler Tubulus und Sammelrohr lokalisiert. Einige der Beispiele zeigen, dass unterschiedliche Effekte manchmal lediglich durch eine veränderte Anordnung der ansonsten gleichen Transporter zustande kommen.

Literatur

Alberts B, Johnson A, Walter P, Lewis J, Raff M, Roberts K, Orme N (2008) Molecular biology of the cell, 5th edn. Garland, New York

Amasheh S, Meiri N, Gitter AH, Schöneberg T, Mankertz J, Schulzke JD, Fromm M (2002) Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. J Cell Sci 15: 4969–4976

Devuyst O, Guggino WB (2002) Chloride channels in the kidney: lessons learned from knockout animals. Am J Physiol Renal Physiol 283: F1176–F1191

Hediger MA, Romero MF, Peng JB, Rolfs A, Takanaga H, Bruford EA (2004) The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. Pflügers Arch 447: 465–468

Hübner CA, Jentsch TJ (2002) Ion channel diseases. Hum Mol Genet 11: 2435–2445

Krause G, Winkler L, Mueller SL, Haseloff RF, Piontek J, Blasig IE (2008) Structure and function of claudins. Biochim Biophys Acta 1778: 631–645

Krug SM, Amasheh S, Richter JF, Milatz S, Günzel D, Westphal JK, Huber O, Schulzke JD, Fromm M (2009) Tricellulin forms a barrier to macromolecules in tricellular tight junctions without affecting ion permeability. Mol Biol Cell 20: 3713–3724

Kunzelmann K, Mall M (2002) Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. Physiol Rev 82: 245–289

Lang F, Vallon V, Knipper M, Wangemann P (2007) Functional significance of channels and transporters expressed in the inner ear and kidney. Am J Physiol Cell Physiol 293: C1187–C1208

Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A (2007) Molecular cell biology. 6th edn. Freeman, New York

Kapitel 4
Grundlagen zellulärer Erregbarkeit

Bernd Fakler, Peter Jonas

4.1 Funktionsprinzipien von Ionenkanälen – 50

4.2 Aufbau spannungsgesteuerter Kationenkanäle – 52

4.3 *Gating* von Kationenkanälen – 56

4.4 Anionenkanäle – 60

4.5 Ligandaktivierte Ionenkanäle – 62

4.6 Grundlagen des Ruhemembran- und Aktionspotenzials – 64

4.7 Fortleitung elektrischer Signale an der neuronalen Membran – 69

4.8 Repetitive Aktivität und Informationskodierung im Nervensystem – 73

Literatur – 75

I

Einleitung

Ein zehnjähriger Junge aus dem Qureshi-birdari-Klan im Norden Pakistans war ob seines bizarren »Straßentheaters« weithin bekannt, insbesondere auch bei den lokalen medizinischen Versorgungsstellen: Er fügte sich selbst Wunden zu, bohrte sich Messer in die Arme und lief über glühende Kohlen – ohne dabei Schmerzen zu empfinden. Nach seinem Tod, er sprang kurz vor seinem vierzehnten Geburtstag als besonderes Kunststück vom Dach eines Hauses, wurden englische Ärzte und Genetiker auf diesen Fall aufmerksam. Bei ihren Nachforschungen entdeckten sie sechs weitere Kinder im Alter zwischen sechs und 14 Jahren, die alle keinerlei Schmerzempfindung zeigten, dafür aber zahlreiche Hämatome, schlecht verheilte Brüche sowie Verletzungen an Lippen und Zunge aufwiesen. Tastempfindung, Propriozeption oder Temperaturwahrnehmung dieser Kinder war normal. Umfangreiche genetische Analysen (sog. *linkage*-Analysen) erbrachten als Ursache für die vollständige Schmerzunempfindichkeit der Kinder Mutationen in einem Gen (SCN9A), das für einen spannungsgesteuerten Natriumkanal ($Na_v1.7$) kodiert und vor allem in den schmerzleitenden Spinalnervenfasern exprimiert wird.

4.1 Funktionsprinzipien von Ionenkanälen

Grundeigenschaften von Ionenkanälen

Ionenkanäle sind integrale Membranproteine, die den Durchtritt von Ionen durch die Lipiddoppelschicht der Zellmembran ermöglichen.

Eine Vielzahl physiologischer Prozesse wie die Erregungsausbildung und -fortleitung in Nerven, dem Herz- oder Skelettmuskel basiert auf elektrischen Prozessen an der Zellmembran. Grundlage dieser elektrischen Prozesse ist der Fluss kleiner anorganischer Ionen wie Natrium, Kalium, Kalzium oder Chlorid durch eine besondere Klasse von Membranproteinen, die Ionenkanäle.

Aufbau der Zellmembran. Die Zellmembran besteht aus zwei chemischen Komponenten, der Lipiddoppelschicht und den darin eingelagerten Membranproteinen. Die Lipiddoppelschicht stellt einen nahezu perfekten **elektrischen Isolator** dar. Während lipidlösliche, unpolare Substanzen durch die Lipiddoppelschicht diffundieren können, ist sie impermeabel für geladene und polare Teilchen. Der Übergang eines geladenen Teilchens von Wasser in die Lipidschicht erfordert sein Herauslösen aus der Hydrathülle und sein Einbringen in die Lipidschicht. Bei Ionen wären dazu gewaltige Energiemengen erforderlich, die an der Zelle nicht zur Verfügung stehen (Born'sche Barriere).

Konzept des Ionenkanals. Ionenkanäle sind **integrale Membranproteine**, die einen wassergefüllten Diffusionsweg durch die Membran bilden (Abb. 4.1). Dementsprechend besteht ein Ionenkanal aus lipophilen Anteilen, die in Kontakt mit der Zellmembran stehen, und aus hydrophilen Anteilen, die das intra- und extrazelluläre Medium über eine Pore verbinden. Das Protein muss seine Konformation nicht ändern, um ein Ion von einer Membranseite zur anderen zu transportieren. Ionenkanäle sind deshalb effektive elektrische Leiter (Transportraten: ca. 10^7–10^8 Ionen/s). Sie sind immer dort zu finden, wo relativ große elektrische Ströme fließen, z. B. bei der Umladung erregbarer Zellen während des Aktionspotenzials.

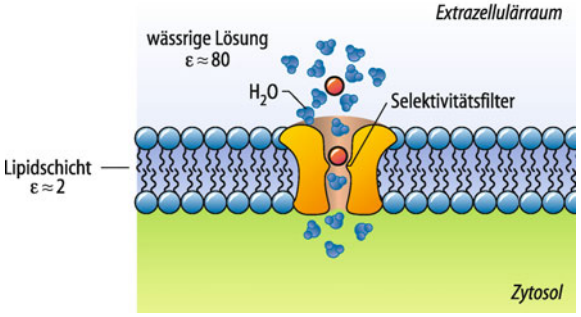


Abb. 4.1. Konzept des Ionenkanals. Ionenkanäle bilden eine wassergefüllte Pore aus, die die Doppellipidschicht durchspannt. Die Pore hat eine Engstelle, den sog. Selektivitätsfilter, den Ionen nur nach Abstreifen der Hydrathülle durchqueren können

Das elektrochemische Potenzial. Es gibt zwei Triebkräfte, die eine Ionenbewegung durch Ionenkanäle treiben können: den **Konzentrationsgradienten (chemische Triebkraft)** und die **Potenzialdifferenz (elektrische Triebkraft)**. Die elektrochemische Triebkraft setzt sich aus diesen beiden Komponenten zusammen. Weist ein Ion im Zellinneren eine Konzentration c1 und außerhalb der Zelle eine Konzentration c2 auf, und liegt des Weiteren eine Spannung U über der Membran an, ist die elektrochemische Energiedifferenz:

$$\Delta G = RT \ln \frac{c_1}{c_2} + zFU$$

Dabei ist R die allgemeine Gaskonstante, T die absolute Temperatur, z die Ladung bzw. die Wertigkeit des Ions, F die Faraday-Konstante, und U die Membranspannung.

Eine andere Darstellung für den gleichen Zusammenhang ergibt sich aus der Definition des Umkehrpotenzials (Urev), d. h. der Membranspannung, bei der der Nettoeinstrom 0 ist:

$$\Delta G = zF\ (U - Urev) \text{ mit } Urev = RT/zF \times \ln \frac{c_1}{c_2}$$

Ein passiver Transport erfolgt entlang eines elektrochemischen Gradienten. Eine Bewegung gegen einen elektrochemischen Gradienten, wie sie beispielsweise für die Etablierung von Konzentrationsgradienten notwendig ist, ist mit einem ionenkanalvermittelten Transport nicht möglich.

Selektivität. Ionenkanäle zeigen eine mehr oder weniger ausgeprägte Selektivität bezüglich der sie permeierenden Ionen. Grundsätzlich werden Ionenkanäle in **Kationen-** und **Anionenkanäle** unterteilt. Darüber hinaus findet man bei vielen Kationenkanälen eine hohe Selektivität für eine bestimmte Ionensorte,

die zur Namensgebung des Kanals benutzt wird. Ein Natriumkanal erlaubt nur den Durchtritt von Natriumionen, ein Kaliumkanal nur den von Kaliumionen.

Kanalschaltverhalten *(gating)*. Ionenkanäle können durch spezifische Konformationsänderungen ihre Transportrate ändern. Sie können zwischen Offen- und Geschlossenzuständen hin- und herschalten, eine Eigenschaft, die man als Kanalschaltverhalten *(gating)* bezeichnet. Dieses Schaltverhalten wird durch verschiedene Reize gesteuert, z. B.

- durch Änderungen der Membranspannung,
- durch Änderung von Transmitterkonzentrationen,
- durch mechanische Kräfte wie Zug oder Druck oder
- durch Änderungen der Temperatur (Wärme oder Kälte).

Das Schaltverhalten von Ionenkanälen ermöglicht eine schnelle Veränderung des elektrischen Stroms durch eine Zellmembran als Reaktion auf äußere Reize. Es ist die Grundlage zellulärer elektrischer Signale.

Strom durch einen Ionenkanal

Der mittlere Ionenstrom durch einen Kanal wird von Leitfähigkeit und Offenwahrscheinlichkeit des Kanalproteins bestimmt.

Strom durch einen Ionenkanal. Der mittlere Strom, der in einem bestimmten Zeitraum durch einen Ionenkanal fließt, wird durch zwei Faktoren bestimmt:

- die **Einzelkanalstromamplitude**, d. h. die Größe des Stroms durch den einzelnen Ionenkanal (Abb. 4.2). Die Einzelkanalstromamplitude wird durch die Konzentration des permeierenden Ions auf beiden Seiten der Membran und durch die über der Membran anliegende Spannung festgelegt. Am **Umkehrpotenzial** ist der Einzelkanalstrom gleich 0, da sich der elektrische und der chemische Gradient ausgleichen.
- die **Offenwahrscheinlichkeit** des Kanals, d. h. den Anteil der Zeit, in dem der Kanal geöffnet ist und den Durchtritt von Ionen erlaubt.

Bei Membranspannungen positiv des Umkehrpotenzials kommt es in kationenselektiven Kanälen zu einem Nettoauswärtsstrom von Kationen, bei anionenselektiven Kanälen zu einem Nettoeinwärtsstrom von Anionen, bei negativeren Membranspannungen zu einem umgekehrten Ionenfluss. Je größer die **Triebkraft** ist, d. h. der Abstand zwischen dem Membranpotenzial und dem Umkehrpotenzial, desto größer ist die Stromamplitude (Abb. 4.2).

Aus der Spannungsabhängigkeit der Einzelkanalamplitude lässt sich mithilfe des Ohm'schen Gesetzes (R = U/I) der Widerstand oder die **Leitfähigkeit** (g = 1/R) eines einzelnen Ionenkanals bestimmen. Einzelne Ionenkanäle weisen, je nach Kanaltypus, Ionenkonzentration und Temperatur, Leitfähigkeiten zwischen 1 und 100 pS (1 pS = 10^{-12} S) und damit Widerstände im Bereich von 1 TΩ (1 TΩ = 10^{12} Ω) bis etwa 10 GΩ (1 GΩ = 10^{9} Ω) auf.

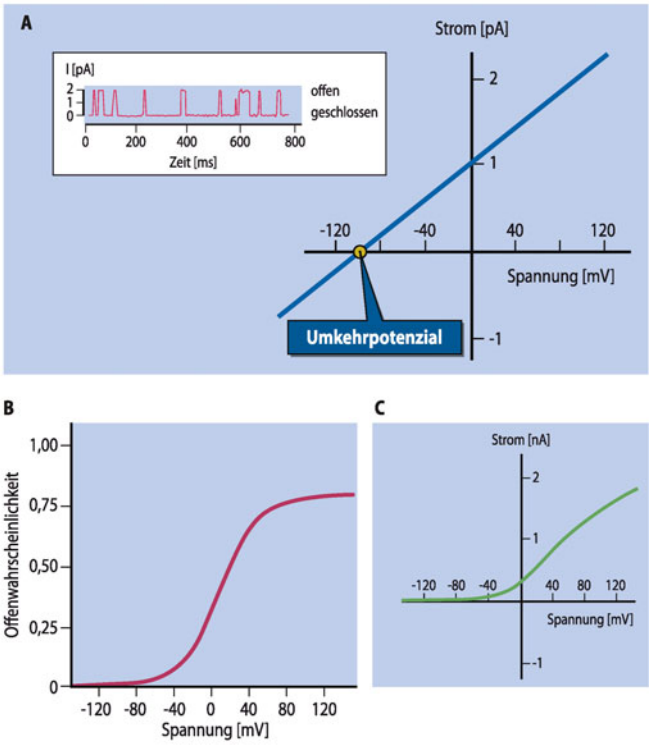


Abb. 4.2. Parameter, die den Strom durch Ionenkanäle bestimmen. **A** Beispiel der Strom-Spannungskennlinie eines Ionenkanals. Dieser Kanal hat einen konstanten Widerstand, der sich aus der Steigung der Geraden ergibt R = ΔU/ΔI. Inset: Schaltverhalten eines einzelnen Ionenkanals. Man sieht das Hin- und Herschalten zwischen einem Offen- und einem Geschlossen-Zustand. Die Amplitude des im offenen Zustand fließenden Stroms bezeichnet man als Einzelkanalamplitude. **B** Beispielhafte Spannungsabhängigkeit der Offenwahrscheinlichkeit. Der Kanal hat bei negativen Spannungen eine Offenwahrscheinlichkeit von 0, er ist immer geschlossen. Mit positiveren Spannungswerten steigt die Offenwahrscheinlichkeit an und erreicht bei +100 mV einen Maximalwert von etwa 0,75; d. h., selbst bei diesen Spannungen ist der Kanal 25% der Zeit geschlossen und 75% der Zeit geöffnet. **C** Strom-Spannungs-Kennlinie des Stroms durch 10^6 Kanäle mit den in B und C gezeigten Eigenschaften. Der makroskopische Strom ergibt sich als Produkt aus der Anzahl der Kanäle, der Einzelkanalstromamplitude und der Offenwahrscheinlichkeit

***Voltage-clamp* und *patch-clamp*.** Der Strom durch Ionenkanäle wird mithilfe der Spannungsklemmtechnik *(voltage-clamp)* gemessen (Abb.4.3). Die **Spannungsklemmtechnik** wurde zuerst an einem besonders großen Nervenaxon des Tintenfisches eingesetzt. Dazu werden zwei Elektroden benutzt, mit einer Elektrode wird die Spannung über der Membran gemessen und mit einem Sollwert verglichen, über die zweite Elektrode werden Abweichungen vom Sollwert durch eine Strominjektion ausgeglichen. Der injizierte Strom entspricht dem Ionenstrom, der bei konstanter Spannung durch die Membran fließt (Abb. 4.3). Führt man eine solche Messung unter Bedingungen durch, die alle anderen Stromkomponenten blockieren, kann man das Verhalten spannungsgesteuerter Natriumkanäle sichtbar machen. Bei einem Spannungssprung von –70 auf 0 mV ist der Natriumstrom zunächst 0, er nimmt dann schnell zu, erreicht ein Maximum und geht wieder auf 0 zurück. Die Ursache für dieses zeitliche Verhalten des Natriumstroms ist eine zeitabhängige Veränderung der Anzahl offener Natriumkanäle. Bei –70 mV sind alle Natriumkanäle geschlossen, bei 0 mV erhöht sich die Offenwahrscheinlichkeit zeitweise und geht danach durch einen besonderen Prozess, die Natriumkanalinaktivierung, wieder auf 0 zurück (s. unten).

Das ***patch-clamp*-Verfahren** ermöglicht es, Ströme durch einzelne Ionenkanäle zu beobachten, wobei im Unterschied zur Zwei-Elektroden-

▼

Klemmtechnik nur mit einer Elektrode und einer geeigneten Rückkoppelungsschalttechnik gearbeitet wird (Abb. 4.4). Beim *patch-clamp*-Verfahren wird eine polierte Glaspipette auf die Zellmembran aufgesetzt, und dann durch Saugen ein kleiner Membranfleck *(patch)* elektrisch isoliert. Durch die dichte Verbindung der Zellmembran mit der Glaspipette kann der Membran-*patch* von der Zelle abgezogen werden und zwar mit der Innenseite *(inside-out-patch)* oder der Außenseite *(outside-out-patch)* nach außen gerichtet (Abb. 4.4). Ist in dem Membran-*patch* nur ein einzelner funktioneller Kanal enthalten, kann mit diesem Verfahren, bei dem wieder die Spannung geklemmt wird, das Schaltverhalten des Kanals charakterisiert werden.

In Kürze

Aufbau von Ionenkanälen

Ionenkanäle sind **integrale Membranproteine**, die eine wassergefüllte Pore in der Zellmembran ausbilden und dadurch den Durchtritt von Ionen durch die Lipiddoppelschicht der Membran ermöglichen. Triebkraft für die Diffusion durch die Kanalpore ist der **elektrochemische Gradient**, der sich aus dem Konzentrationsgradienten (chemische Triebkraft) und der Potenzialdifferenz (elektrische Triebkraft) zusammensetzt.

Selektivität von Ionenkanälen

Ionenkanäle zeigen bezüglich der durch sie permeierenden Ionen eine mehr oder weniger ausgeprägte **Selektivität**. Grundsätzlich unterscheidet man Kationenkanäle (bei diesen findet man oft eine hohe Selektivität für eine bestimmte Kationensorte) und Anionenkanäle.

Die Funktion eines Kanalproteins wird – außer durch die Selektivität – durch das Kanalschaltverhalten *(gating)* bestimmt. Durch Konformationsänderungen kann der Kanal zwischen einem Offen-Zustand, in dem die Pore für Ionen permeabel ist, und Geschlossenzuständen hin- und herschalten.

Der Strom durch einen Ionenkanal wird von der Offenwahrscheinlichkeit und der Einzelkanalstromamplitude bestimmt.

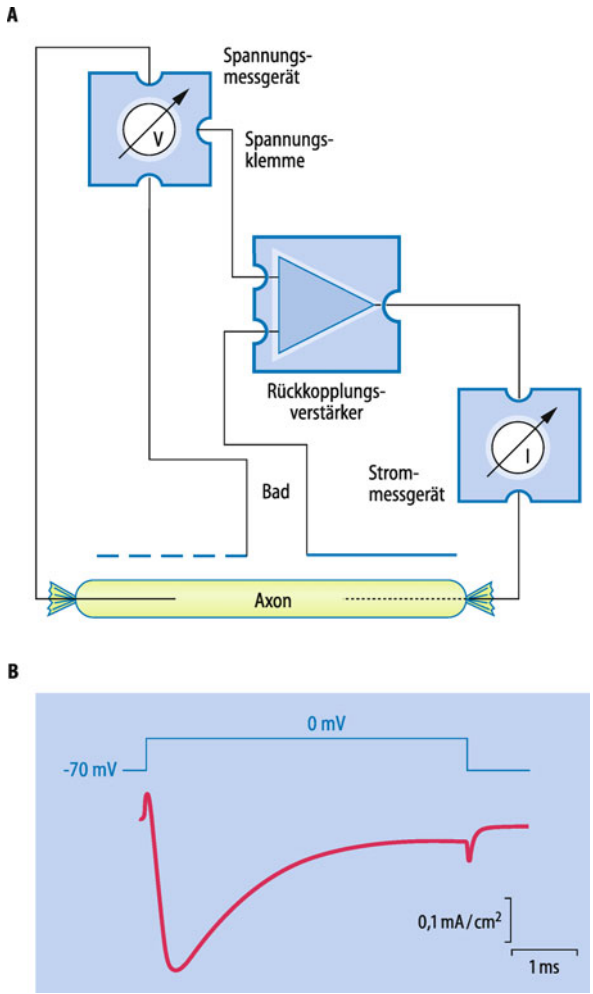


Abb. 4.3. Spannungsklemmtechnik zur Untersuchung von Ionenkanälen. A Spannungsklemmvorrichtung für ein großes Zellpräparat (hier: Tintenfischaxon). Mit einem solchen Messaufbau konnte erstmals der Strom durch spannungsgesteuerte Natriumkanäle untersucht werden. **B** Spannungsgeklemmter Natriumstrom durch ein Axon bei einen Spannungssprung von –70 mV auf 0 mV. Der Natrium-Einwärtsstrom nimmt kurz nach dem Spannungssprung schnell zu und anschließend wieder ab

4.2 Aufbau spannungsgesteuerter Kationenkanäle

Topologie und Struktur

Ionenkanäle sind aus porenbildenden α- und akzessorischen β-Untereinheiten aufgebaut; Aminosäuresequenz und Membrantopologie dieser Untereinheiten bestimmen die Struktur des Kanalproteins

Membrantopologie. Die aus der cDNA ableitbare **Aminosäuresequenz** (Primärstruktur) zeigt, dass Ionenkanalproteine aus einer Abfolge hydrophiler und hydrophober Abschnitte bestehen (Abb. 4.5), die die Anordnung der Proteine in der Zellmembran **(Membrantopologie)** und damit ihre grundsätzliche Faltung **(Tertiärstruktur)** bestimmen.

- Die **hydrophoben Abschnitte**, zumeist als **α-Helizes** (Sekundärstruktur) konfiguriert, durchspannen die Doppellipidschicht der Zellmembran, während
- die **hydrophilen Abschnitte**, einschließlich der N- und C-terminalen Enden des Proteins, im wässrigen Milieu des Intra- und Extrazellulärraums oder der Ionenpore zu liegen kommen (Abb. 4.5).

Die Anzahl der hydrophoben und hydrophilen Segmente kann sehr unterschiedlich sein, wobei die evolutionär ältesten Formen wohl die Untereinheiten mit zwei oder sechs Transmembransegmenten (2- bzw. 6-Segment-Kanäle) sind.

Struktur der Kanalpore. Das eigentliche Kanalprotein der 2- und 6-Segment-Kanäle entsteht durch Zusammenlagerung mehrerer Untereinheiten zu einem Gesamtmolekül (Quartärstruktur). Für die einfachste Form eines 2-Segment-Kaliumkanals konnte mittels Röntgenstrukturanalyse des kristallisierten Kanalproteins ein atomares »Strukturbild« gewonnen werden (Abb. 4.6)

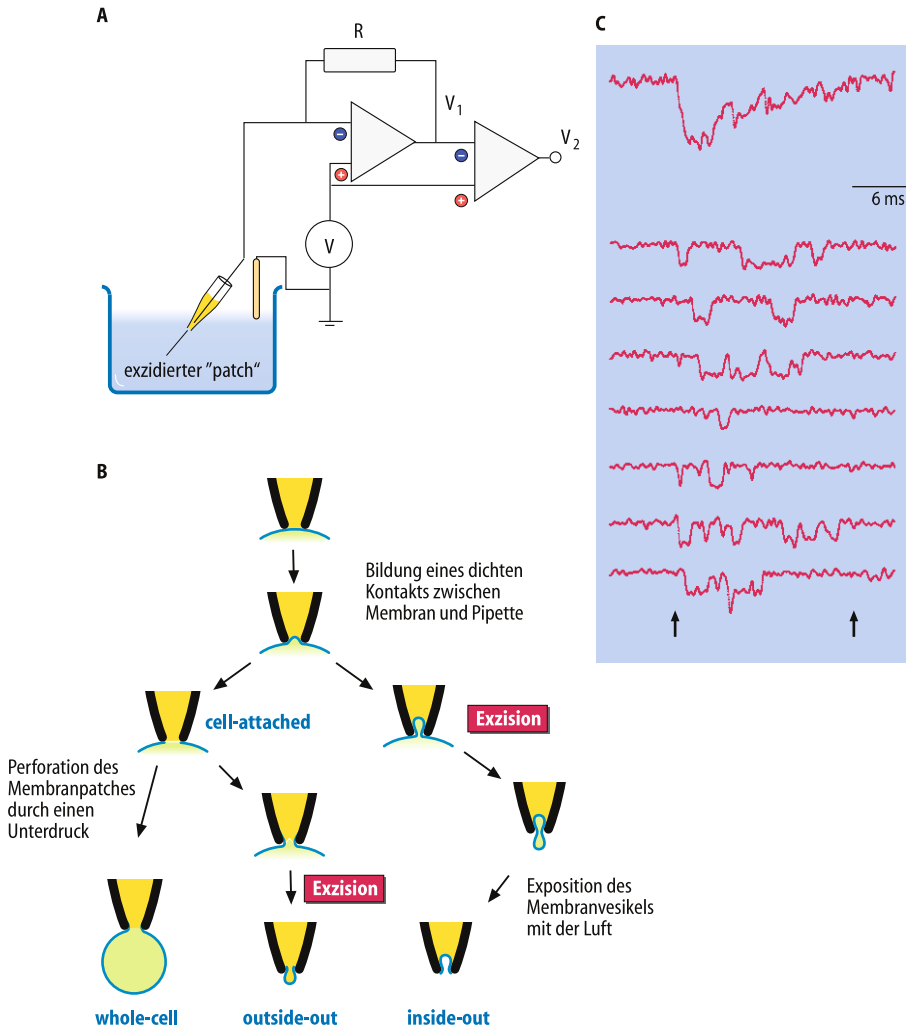


Abb. 4.4. ***Patch-clamp*-Technik**. Diese Technik erlaubt die Messung von Ionenströmen durch einzelne Ionenkanäle. **A** Messschema. **B** Verschiedene Konfigurationen der *patch-clamp*-Technik. Es können Messungen durchgeführt werden, während der Membran-*patch* noch Teil der Zellmembran ist (*cell-attached*-Konfiguration). Der Membranfleck kann aber auch aus der Zellmembran herausgerissen werden, die Membranseite liegt dann außen (*inside-out*-Konfiguration). Ein anderer Zugang ergibt sich, wenn der Membranfleck durch kurzes kräftiges Saugen zerstört wird, sodass mit der Messvorrichtung Ströme durch die ganze Zellmembran registriert werden können (*whole-cell*-Konfiguration). Zieht man, von dieser Konfiguration ausgehend, die Pipette von der Zelle weg, bildet sich häufig ein Membran-*patch*, dessen Membranaußenseite in das Bad gerichtet ist (*outside-out*-Konfiguration). **C** Stromantworten eines einzelnen Natriumkanals auf Spannungssprünge *(Pfeile)* von –90 mV auf –40 mV in einem Membran-*patch*, der aus einem Tintenfischriesenaxon exzidiert wurde. Man sieht, dass der Kanal nicht immer zur gleichen Zeit öffnet oder schließt – beide Vorgänge sind rein statistisch. Werden die Stromantworten aus mehreren Experimenten ermittelt, erhält man einen Strom, der dem makroskopischen Strom durch eine große Anzahl von Natriumkanälen entspricht

Dieser Kaliumkanal besteht aus vier symmetrisch angeordneten Untereinheiten **(Tetramere)**, die in der Symmetrieachse des Moleküls einen vollständig von Proteinabschnitten umgebenen Kanal ausbilden. Die Wand dieses Kanals wird in der zytoplasmatischen Hälfte des Moleküls durch die C-terminale Transmembranhelix (S2, innere Helix) gebildet, in der extrazellulären Hälfte durch das eingestülpte Verbindungsstück der beiden Transmembransegmente, die Porenschleife (P-Schleife oder P-Domäne) (Abb. 4.5). Zur Lipidmatrix hin wird das Kanalmolekül durch die N-terminale Transmembranhelix (S1, äußere Helix) begrenzt, die, von der Pore aus betrachtet, hinter der inneren Helix liegt und relativ zu ihr leicht verkippt erscheint. Der zytoplasmatische Kanaleingang wird von den ineinandergeschlungenen N- und C-terminalen Enden der vier Kanaluntereinheiten gebildet (Abb. 4.6).

Selektivitätsfilter. Die engste Stelle der Kaliumkanalpore, der sog. **Selektivitätsfilter**, findet sich nahe dem extrazellulären Eingang und wird vom C-terminalen Abschnitt der P-Domäne gebildet und von einem kurzen helikalen Abschnitt, der Porenhelix, stabilisiert (Abb. 4.7). Die Wand des Selektivitätsfilters, die wie in allen Kaliumkanalproteinen durch die charakteristische Aminosäuresequenz Glyzin-Tyrosin-Glyzin (G-Y-G-Motiv) gebildet wird, zeigt eine strukturelle Besonderheit: Die vier Kanaluntereinheiten schaffen mit den Karbonylsauerstoffen ihres Tyrosin- und inneren Glyzinrestes eine Ringstruktur, die die Hydrathülle (Abb. 4.1) eines Kaliumions perfekt ersetzen kann, nicht aber die des Natrium- oder Lithiumions. Dieser **»Hydrathüllenersatz«** ist die Grundlage der hohen Selektivität des Kaliumkanals bzw. seiner Fähigkeit, das größere Kaliumion (Radius 1,33 Å) permeieren zu lassen, die kleineren Natriumionen

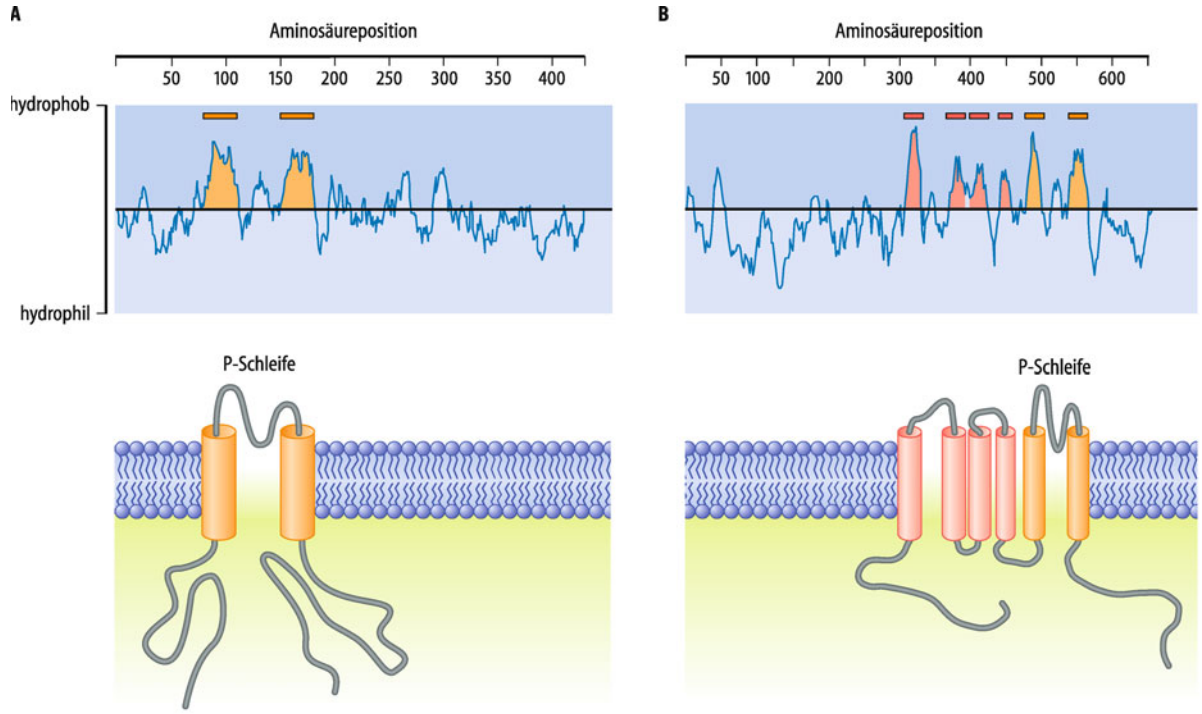


Abb. 4.5. Primärsequenz und Membrantopologie. Membrantopologie zweier Kaliumkanalproteine, abgeleitet aus dem »Hydropathieprofil« ihrer Aminosäuresequenz. In der oberen Bildhälfte sind die Hydropathieprofile eines 2-Segment- (**A**) und eines 6-Segment-Kanals (**B**) gegenüber der jeweiligen Primärstruktur dargestellt: Aminosäuren mit hydrophobem Index sind nach *oben*, Aminosäuren mit hydrophilem Index nach *unten* aufgetragen. Hydrophobe Abschnitte, die lang genug sind, die Zellmembran als α-Helix zu durchspannen, sind markiert. Die untere Bildhälfte zeigt die aus dem Hydropathieprofil abgeleitete Topologie der Kanäle: 2 bzw. 6 Transmembrandomänen mit intrazellulär gelegenen N- und C-terminalen Enden. Der hydrophobe Abschnitt zwischen den *gelb* markierten Transmembransegmenten ist an der Ausbildung der Kanalpore beteiligt und wird als Porenschleife (kurz: P-Schleife oder P-Domäne) bezeichnet

(Radius 0,95 Å) oder Lithiumionen (Radius 0,6 Å) dagegen nicht (Abb. 4.7).

Strukturelle Grundlagen der Permeabilität und Kaliumselektivität. Die Röntgentruktur des kristallisierten 2-Segment-Kaliumkanals zeigt, wie diese Klasse von Ionenkanälen die Born'sche Barriere so weit reduziert, dass ein hoher Ionenfluss möglich wird. Zum einen ist der Selektivitätsfilter sehr kurz, wodurch Intra- und Extrazellulärraum einander sehr nahe kommen und die Energie für den Durchtritt eines Ions auf ein Minimum reduziert wird; zum anderen stellt die elektrostatische Interaktion zwischen den Karbonylsauerstoffen und dem Ion zusätzlich Energie für die Membrandurchquerung bereit (Abb. 4.7). Eine weitere wichtige Erkenntnis aus der Kanalstruktur ist das Dipolmoment der Porenhelizes, das auf der ungleichen Ladungsverteilung einer α-Helix beruht: Durch die besondere Anordnung der vier Porenhelizes wird ein negatives Potenzial unterhalb des Selektivitätsfilters erzeugt, das Kationen in die Pore hineinzieht, während Anionen abgestoßen werden.

Klassifizierung

Ähnlichkeiten in Aminosäuresequenz und Membrantopologie teilen die Kationenkanäle in verschiedene Klassen, Familien und Unterfamilien ein.

Kanalklassen. Die Sequenz aus zwei Transmembransegmenten und den sie verbindenden P-Domänen ist den meisten porenbildenden Ionenkanal-Untereinheiten gleich bzw. sehr ähnlich. Darüber hinaus unterscheiden sich die bekannten Kanalgene aber sowohl in der **Anzahl** dieses Motivs, als auch in Anzahl und Charakteristik weiterer **Transmembransegmente** (Abb. 4.8). Die einfachste evolutionäre Erweiterung des 2-Segment-Kanals ist der 6-Segment-Kanal, eine Klasse von Kanälen, von denen mehr als 90 (!) verschiedene Gene isoliert wurden.

Von den vier zusätzlichen Transmembransegmenten zeigt die Primärstruktur der letzten, der sog. **S4-Helix**, eine Besonderheit: Jede dritte Position innerhalb dieser Helix ist mit einer positiv geladenen Aminosäure, Arginin oder Lysin, besetzt und verleiht dem S4-Segment damit bei physiologischem pH eine positive Nettoladung. Dieses S4-Segment wird von den Kanälen als **»Sensor«** zur Detektion von Änderungen der Membranspannung benutzt und kommt in allen spannungsgesteuerten Ionenkanälen vor (s. unten).

Die weiteren Kanalklassen lassen sich im Sinne einer modularen Bauweise als Kombination der 2- und 6-Segment Untereinheit verstehen (Abb. 4.8). So sind die **2-P-Domänen Kaliumkanäle** eine Kombination aus zwei 2-Segment-Untereinheiten, während die **spannungsgesteuerten Natrium- und Kalziumkanäle** (Na_v- und Ca_v-Kanäle) eine Verknüpfung von vier 6-Segmentuntereinheiten darstellen. Diese Kombination von vier 6-Segmentuntereinheiten in einem Gen zeigt, dass die Na_v- und Ca_v-Kanäle nach einem alternativen Prinzip aufgebaut sind: während sich die 2-, 4- und 6-Segment-Kanäle aus vier Untereinheiten zusammensetzen, gewissermaßen nach einem **»4×1-Prinzip«** konstruiert sind, sind Na_v- oder Ca_v-Kanalmoleküle lediglich aus einer Untereinheit nach einem **»1×4-Prinzip«** aufgebaut.

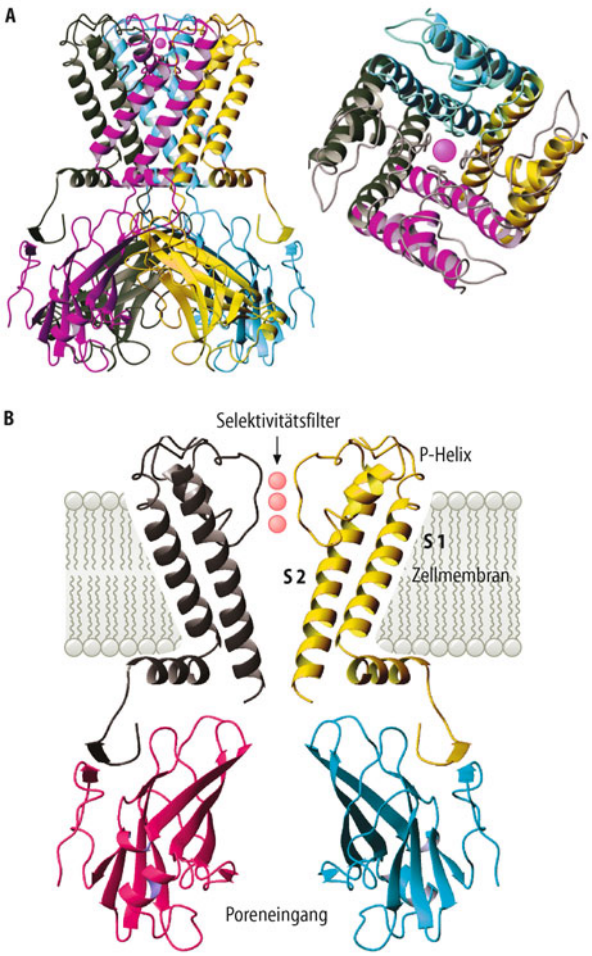


Abb. 4.6. Aufbau eines 2-Segment-Kaliumkanals, abgeleitet aus seiner Kristallstruktur. Die Struktur (**A** Seitenansicht und Aufsicht, **B** Seitenansicht zweier gegenüberliegender Untereinheiten) zeigt den Aufbau des Kanals aus vier Untereinheiten, die symmetrisch um die zentral gelegene Pore angeordnet sind. Der Selektivitätsfilter, in dem drei Kaliumionen zu sehen sind, wird von der P-Helix und dem C-terminalen Abschnitt der P-Schleife gebildet; die Transmembransegmente S1 und S2 sind als α-Helizes ausgebildet und liegen hintereinander. Der zytoplasmatische Poreneingang wird von den N- und C-terminalen Enden der vier Untereinheiten aufgebaut

Kanalfamilien und -unterfamilien. Wie in Abb. 4.8 dargestellt, kann aufgrund von Ähnlichkeiten in der Aminosäuresequenz noch eine Unterteilung der Kanalklassen in Familien und Unterfamilien getroffen werden. Beispiele für Familien sind etwa die spannungsabhängigen Kaliumkanäle (K_v), die kalziumgesteuerten Kaliumkanäle (K_{Ca}) oder die Einwärtsgleichrichter-Kaliumkanäle (K_{ir}), Beispiel für Subfamilien wären die K_v1-, die SK- oder $K_{ir}2$-Kanäle. Bedeutend für die Architektur von Kanälen ist diese Unterteilung insofern, als sich 2- und 6-Segment-Kanäle nicht notwendigerweise aus vier identischen Untereinheiten (Homomere) zusammensetzen müssen, sondern auch aus verschiedenen Untereinheiten (Heteromere) bestehen können. Eine Heteromultimerisierung ist allerdings nur zwischen den α-Untereinheiten einer Subfamilie möglich, nicht aber zwischen Mitgliedern verschiedener Familien oder Kanalklassen.

Die hier vorgestellte Klassifizierung der vielen verschiedenen Kanalgene soll insbesondere der Systematik im Hinblick auf **Aufbau und grundsätzliche Funktionsmerkmale** dienen, die Beschreibung der physiologischen Funktion ist kurz skizziert (Tab. A2 im Anhang) und erfolgt in detaillierter Form in den Kapiteln über Gewebe und Organe, in denen das jeweilige Kanalprotein exprimiert ist.

Akzessorische Untereinheiten. Neben den genannten porenbildenden Untereinheiten finden sich bei vielen Kanalproteinen weitere eng **assoziierte Proteine**, die nicht am Aufbau der Kanalpore beteiligt sind und daher als akzessorische Untereinheiten bezeichnet werden. Strukturell betrachtet sind diese akzessorischen Untereinheiten entweder integrale Membranproteine (mit hydrophoben Transmembransegmenten; z. B. β-Untereinheiten der Na_v-Kanäle, sowie der KCNQ- oder BK-Typ-Kaliumkanäle; Tab. A2 »Kationenkanäle« im Anhang) oder überwiegend hydrophile Proteine mit zytoplasmatischer Lokalisation (z. B. die β-Untereinheiten der K_v- oder Ca_v-Kanäle). Ihre Verbindung mit der porenbildenen α-Untereinheit erfolgt meist über **Disulfidbindungen** oder **hydrophobe Wechselwirkungen**. Die funktionelle Bedeutung der akzessorischen Untereinheiten ist sehr unterschiedlich: Einige bestimmen oder beeinflussen das Schaltverhalten der Kanäle (*gating*, s. unten), andere modulieren die Leitfähigkeit des Kanals oder sind an der Proteinprozessierung, Lokalisation oder Stabilität der α-Untereinheiten in der Membran beteiligt.

In Kürze

Aufbau spannungsgesteuerter Kationenkanäle

Kationenkanäle bestehen aus porenbildenden α-Untereinheiten und aus akzessorischen Untereinheiten (Quartärstruktur). Jede α-Untereinheit setzt sich aus hydrophoben und hydrophilen Abschnitten zusammen, die die Faltung des Proteins in der Membran bestimmen (Membrantopologie, Tertiärstruktur) und deren Anzahl und Abfolge durch die Aminosäuresequenz (Primärstruktur) festgelegt wird. Die hydrophoben Abschnitte bilden zumeist α-Helizes (Sekundärstruktur) und durchspannen die Membran. Die hydrophilen Abschnitte kommen im wässrigen Milieu des Extra- und Intrazellulärraums zu liegen.

Das funktionelle Kanalprotein entsteht durch Zusammenlagerung von vier α-Untereinheiten (tetramere Struktur), nur Na_v- und Ca_v-Kanälproteine weisen eine α-Untereinheit mit vier Membrandomänen (pseudotetramere Struktur) auf. Die Pore des Kanals liegt in der Symmetrieachse des Proteins. Ihre engste Stelle, der sog. Selektivitätsfilter, befindet sich nahe dem extrazellulären Eingang.

Klassifizierung

Das menschliche Genom umfasst eine Vielzahl von Genen, die für α-Untereinheiten spannungsgesteuerter Kationenkanäle kodieren. Aufgrund von Ähnlichkeiten ihrer Primärsequenz und Tertiärstruktur bzw. Membrantopologie (Anzahl hydrophober Segmente) lassen sich die Kationenkanalproteine in verschiedene Klassen, Familien und Unterfamilien einteilen.

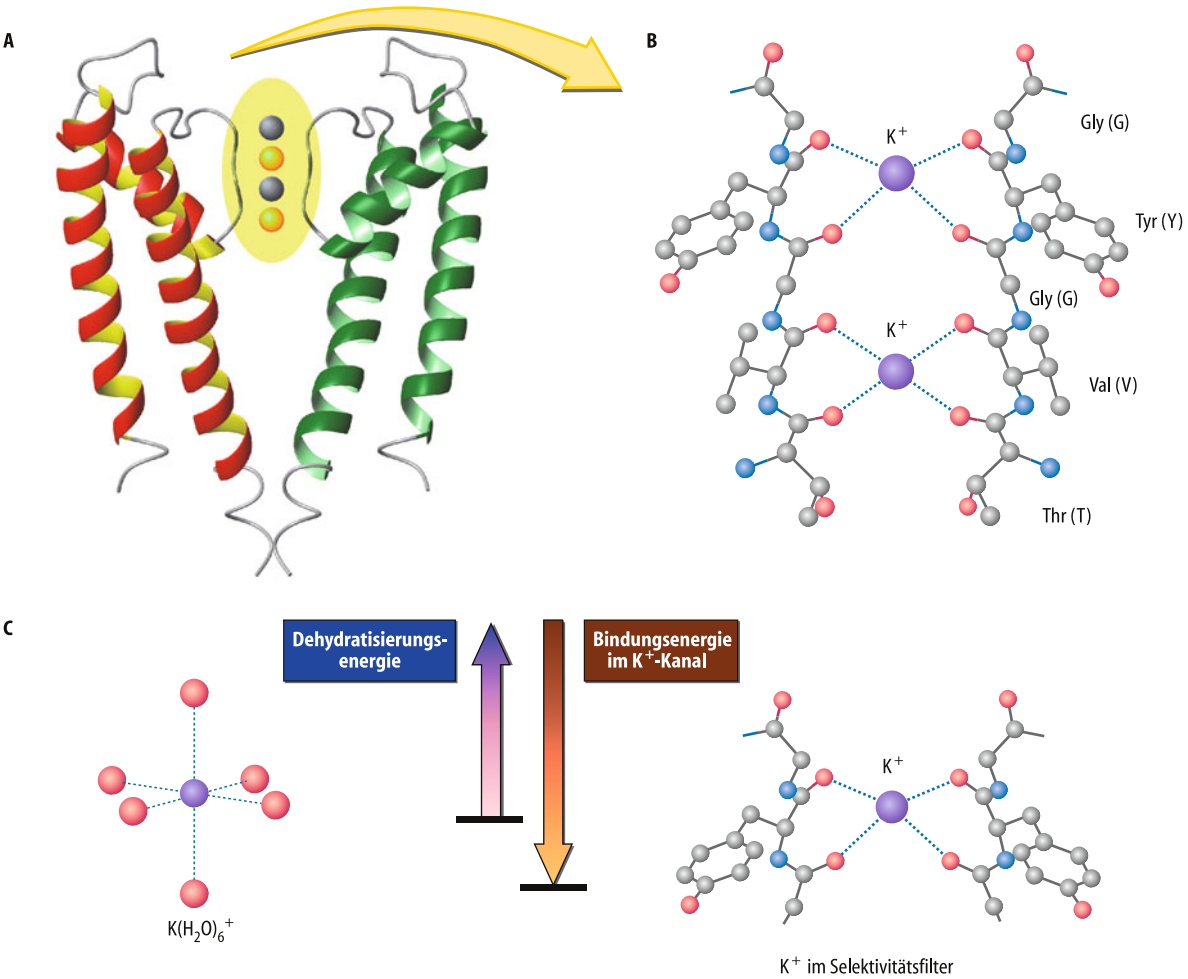


Abb. 4.7. Funktion des Kaliumkanal-Selektivitätsfilters. A Seitenansicht der Pore (der Übersichtlichkeit wegen nur zwei Untereinheiten dargestellt), mit vier Bindungsstellen für Kaliumionen (sphärisch dargestellt) im Selektivitätsfilter, von denen jeweils zwei gleichzeitig besetzt sind (in 1–3- oder 2–4-Konfiguration). **B** Die Positionierung der Kaliumionen wird durch ihre Interaktion mit den Karbonylsauerstoffen der Aminosäuren Tyrosin (Tyr, Y), Glyzin (Gly, G), Valin (Val, V) und Threonin (Thr, T) des Selektivitätsfilters (G-Y-G-Motiv) bestimmt. **C** Diese Karbonylsauerstoffe ersetzen die Hydrathülle des Kaliumions: Die bei Bindung des Kaliumions im Selektivitätsfilter freigesetzte Energie ist größer als die zur Dehydratisierung des Kaliumions notwendige Energie

4.3 *Gating* von Kationenkanälen

Spannungsabhängige Aktivierung und Inaktivierung

Die Aktivierung spannungsgesteuerter Kanäle ist ein sequenzieller Vorgang aus Bewegung des Spannungssensors und nachgeschalteter Öffnung der Kanalpore; die Inaktivierung erfolgt durch Verschluss der Pore mittels einer zytoplasmatischen Inaktivierungsdomäne.

Wie erwähnt, können Ionenkanäle im Wesentlichen zwei Zustände einnehmen, den **Geschlossen-Zustand**, in dem die Pore impermeabel ist, und den **Offen-Zustand**, in dem Ionen durch den Kanal permeieren und so für die physiologisch wichtige Leitfähigkeit sorgen.

Kanalaktivierung und -deaktivierung. Für die Öffnung bzw. Aktivierung eines Kanals muss Energie aufgewendet werden. Diese stammt beim klassischen spannungsabhängigen *gating*, wie es in Na_v-, K_v- oder Ca_v-Kanälen zu beobachten ist, aus der Änderung der Membranspannung, die im Kanalmolekül eine **Kaskade von Konformationsänderungen** in Bewegung setzt.

Der erste Schritt in dieser Kaskade ist die Übertragung der elektrischen Energie auf den **Spannungssensor** des Kanals, der im Wesentlichen aus dem oben genannten **S4-Segment** besteht. Dieses Transmembransegment trägt eine positive Nettoladung (je nach Kanaltyp 2–8 Arginin- und/oder Lysinreste), aufgrund derer es sich unter dem Einfluss des elektrischen Feldes bewegen kann (Abb. 4.9):

- bei **Depolarisation** der Membranspannung bewegt es sich nach außen, in Richtung des Extrazellulärraums,
- bei **Repolarisation** nach innen, in Richtung des Intrazellulärraums.

Untersuchungen an klonierten K_v-Kanälen zeigten, dass die Bewegung der S4-Helizes vorwiegend als Rotation abläuft und eine Verschiebung von 12 positiven Ladungen (drei pro S4-Segment) in den Extrazellulärraum bewirkt.

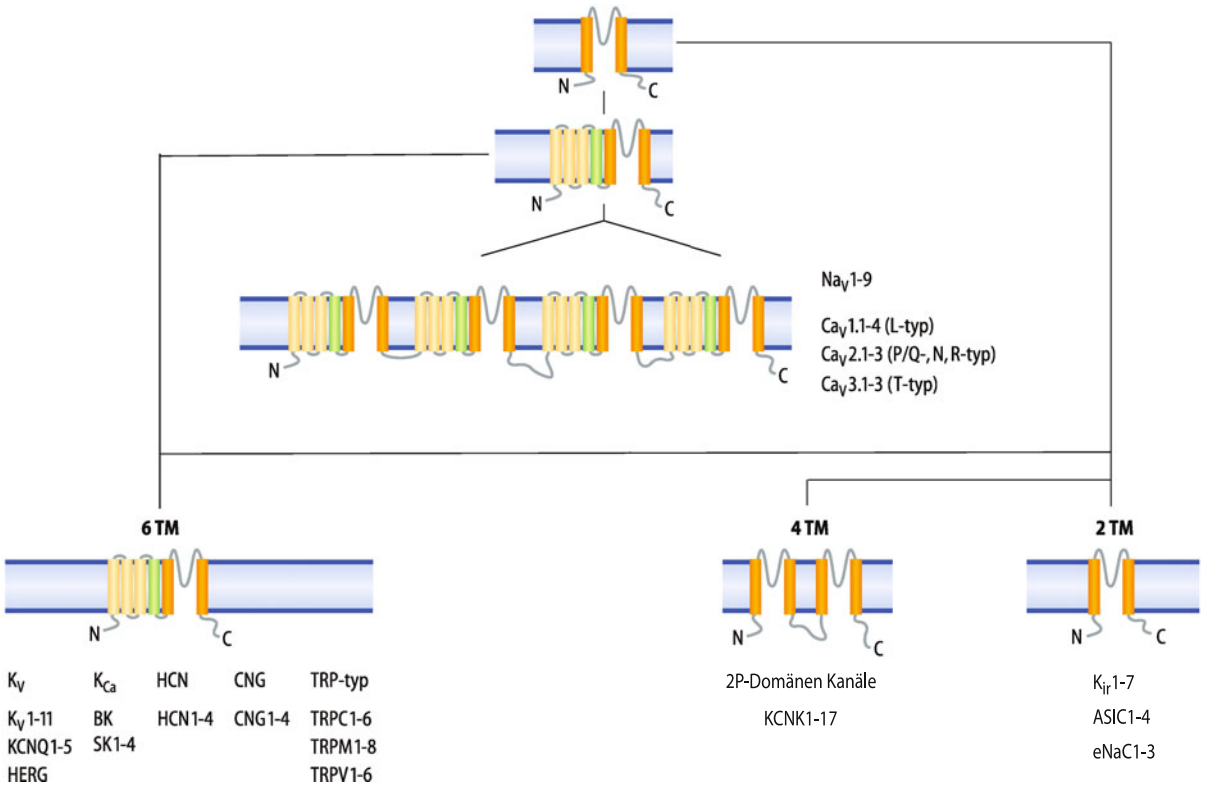


Abb. 4.8. Architektur und Topologie der Kationenkanalproteine. Die stammbaumartige Anordnung zeigt die verschiedenen Kanalarchitekturen in ihrem kombinatorischen Aufbau aus der 2- und 6-Segment-Kanaluntereinheit. Die spannungsabhängigen Na_v- und Ca_v-Kanäle fassen vier 6-Segment-Untereinheiten in einem Gen zusammen; der Klassifizierung der Kalziumkanäle in L-, P/Q-, N-, R- und T-Typ entsprechen die angegebenen Gene. Die 2-P-Domänen-Kanäle kombinieren zwei 2-Segment-Untereinheiten und sind mehrheitlich Kaliumkanäle, die den »Hintergrundskanälen« in Neuronen entsprechen. Die Mitglieder der Klasse der 2-Segment-Kanäle sind die Einwärtsgleichrichterkaliumkanäle (Kir), die epithelialen Natriumkanäle (eNaC) und die protonenaktivierten Kanäle (ASIC). Die Mitglieder der Klasse der 6-Segment-Kanäle sind die spannungsabhängigen Kaliumkanäle (K_v), die kalziumgesteuerten Kaliumkanäle (K_{Ca}), die hyperpolarisationsaktivierten Kationenkanäle (HCN), die durch zyklische Nukleotide gesteuerten Kanäle (CNG) und die durch verschiedene messenger gesteuerten TRP-Typ-Kationenkanäle. Einige dieser Kanalfamilien lassen sich noch in die angegebenen Subfamilien unterteilen

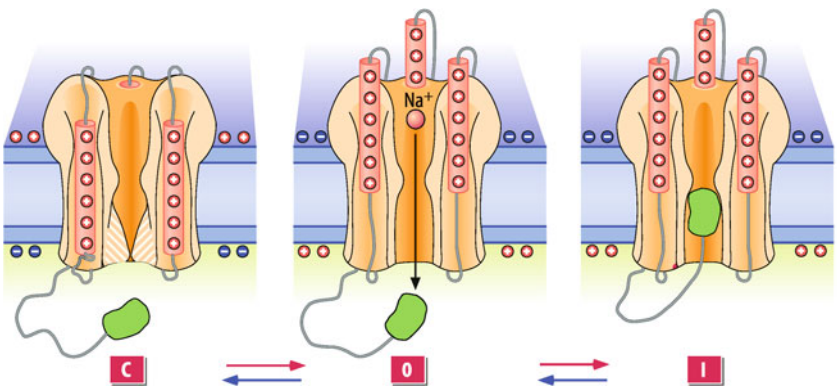


Abb. 4.9. Grundprinzip des Schaltverhaltens spannungsgesteuerter Ionenkanäle. Die Abbildungen zeigen den Kanal in seinen drei Hauptzuständen: im aktivierbaren Geschlossen- bzw. C-Zustand *(links)*, im offenen oder O-Zustand *(Mitte)* und im inaktivierten Geschlossen- bzw. I-Zustand *(rechts)*, in dem der Kanal von einer N-terminalen Inaktivierungsdomäne blockiert wird (s. Text). Bei Depolarisation durchläuft der Kanal die Zustände von links nach rechts, bei Hyperpolarisation von rechts nach links. Diese Übergänge sind im Zustandsschema durch *rote* bzw. *blaue Pfeile* symbolisiert

Als Folge der **S4-Bewegung** kommt es in den sie umgebenden Transmembransegmenten, insbesondere in den porenbildenden S5- und S6- Segmenten, zu einer Reihe von Konformationsänderungen, die vermutlich in einer Drehung und Verkippung der S5- und S6-Helizes in der Membranebene bestehen. Resultat dieser Konformationsänderungen ist die **Aufweitung der Kanalpore** unterhalb des Selektivitätsfilters und damit die Öffnung des Kanals (◘ Abb. 4.9).

Im Gegensatz zur Bewegung der S4-Helix, die in Na_v-, K_v- und Ca_v-Kanälen sehr ähnlich abläuft, sind **Art und Geschwindigkeit** der zur Porenöffnung führenden Konformationsänderungen **kanalspezifisch**. So laufen diese Prozesse in Na_v-Kanälen in weniger als einer Millisekunde ab, während sie bei K_v-Kanälen deutlich länger dauern und im Bereich von etwa 10 bis mehreren 10 Millisekunden liegen.

Der durch Depolarisation geöffnete Kanal kann durch **Repolarisation** der Membranspannung wieder geschlossen oder deaktiviert werden. Der Prozess der **Deaktivierung** verläuft im Wesentlichen spiegelbildlich zur Aktivierung: In einem ersten Schritt verlagern sich die S4-Helizes wieder zur Membraninnenseite und bewirken so eine Reorganisation der porenbildenden Segmente, die zum Schließen des Kanals führen.

Kanalinaktivierung. Na_v-Kanäle, wie auch einige K_v-Kanäle (die sog. A-Typ-Kanäle) bleiben nach ihrer Aktivierung trotz anhaltender Depolarisierung der Membran nicht offen, sondern werden wieder verschlossen, was die **Unterbrechung des Ionenstroms** zur Folge hat. Dieses **Schließen des Kanals**, das im Zeitbereich von etwa einer Millisekunde abläuft, wird als Inaktivierung bezeichnet.

Strukturell stehen hinter der Inaktivierung **zytoplasmatische Proteindomänen**: Bei den K_v-Kanälen ist es das N-terminale Ende der α-Untereinheit (je nach K_v-Kanal die ersten 20–40 Aminosäuren, daher auch **N-Typ-Inaktivierung**) oder der β-Untereinheit $K_v\beta1$, bei den Na_v-Kanälen ist es ein kurzer Abschnitt des Verbindungsstücks zwischen dem dritten und vierten 6-Segment-Abschnitt (sog. *interdomain III–IV linker*). Entsprechend der Quartärstruktur der Kanalproteine besitzen demnach die Na_v-Kanäle genau eine solche Inaktivierungsdomäne, während die K_v-Kanäle bis zu vier solcher Domänen haben können (alle Kombinationen einer Heteromultimerisierung zwischen α-Untereinheiten mit und ohne Inaktivierungsdomäne).

Zur Inaktivierung der Kanäle treten die **Inaktivierungsdomänen** – nach Öffnung des Kanals – in die Pore ein und binden dort an ihren Rezeptor, der von Abschnitten der Kanalwand gebildet wird (◘ Abb. 4.9). Solange sie dort gebunden sind, **blockieren** bzw. **verstopfen** sie den **»offenen« Kanal** und unterbinden dadurch den Ionenstrom – der Kanal ist inaktiviert. Soll die Inaktivierung aufgehoben werden, muss die Membranspannung repolarisiert werden. Nach Repolarisation dissoziiert die Inaktivierungsdomäne, getrieben durch die Konformationsänderungen der Porensegmente, von ihrem Rezeptor und tritt aus der Pore aus (Aufhebung der Inaktivierung). Dadurch kann der Kanal nochmals für kurze Zeit geöffnet werden (sog. *reopening*), ehe er in einem zweiten Schritt deaktiviert.

Neben dieser klassischen oder N-Typ-Inaktivierung gibt es noch weitere, meist **langsamer ablaufende Inaktivierungsprozesse**, die auf Konformationsänderungen des Kanalproteins vor allem im Bereich des Selektivitätsfilters beruhen. Einer dieser alternativen Inaktivierungsmechanismen, der in einigen K_v- aber auch Na_v-Kanälen zu beobachten ist, wird als **C-Typ-Inaktivierung** bezeichnet. Sie ist ein unabhängiger Prozess, kann aber durch die N-Typ-Inaktivierung bis in den Millisekundenbereich beschleunigt werden. Funktionell ist die C-Typ-Inaktivierung in zweierlei Hinsicht bedeutsam. Zum einen ist sie die Voraussetzung zur Blockierung der Na_v-Kanäle durch Lokalanästhetika (wie Lidocain oder Benzocain), zum anderen ist sie in der Lage, wegen der besonders langsamen Rückreaktion, Na_v- und K_v-Kanäle für Intervalle von mehreren Sekunden (!) Dauer zu inaktivieren.

Zustandsmodell des Kanal-*gating*. Das Schaltverhalten spannungsgesteuerter Kationenkanäle lässt sich stark vereinfacht als eine **sequenzielle Reaktion** in einem **System aus drei Zuständen** verstehen (◘ Abb. 4.9). Diese Zustände sind:

- der **Geschlossen-Zustand**, aus dem der Kanal aktiviert werden kann **(C-Zustand)**,
- der **Offen-Zustand (O-Zustand)** und
- der **inaktivierte Zustand**, in dem der Kanal durch die Inaktivierungsdomäne blockiert ist **(I-Zustand)**.

Bei Depolarisation der Membran wird das Gleichgewicht des Systems vom C-Zustand in zwei Teilreaktionen in den I-Zustand verlagert: Der erste Schritt, der Übergang vom C- in den O-Zustand, ist die **Aktivierung**, der zweite Schritt, der O-I-Übergang, entspricht der **Inaktivierung**. Bei Hyperpolarisation verläuft die Reaktion in umgekehrter Richtung. Wird dieses Zustandsmodell an die tatsächlich ablaufenden Konformationsänderungen des Kanalproteins angepasst, wird das System deutlich komplexer und muss sowohl um mehrere C-Zustände, als auch um zusätzliche Inaktivierungszustände erweitert werden.

Alternative *gating*-Mechanismen

! Ionenkanäle können durch verschiedene Signale geöffnet bzw. verschlossen werden: intrazelluläre *messenger*, Proteine, mechanische Spannung, Wärme/Kälte und kleinmolekulare Porenblocker.

Neben der Änderung der Membranspannung und der Bindung von Neurotransmittern (▶ Abschn. 4.5) können noch verschiedene andere Signale als Stimuli zur Kanalöffnung wirken. Diese alternativen **gating**-Mechanismen lassen sich nach ihrem jeweiligen Stimulus und der Lokalisation des entsprechenden »Rezeptors« am Kanal klassifizieren.

Intrazelluläre Messenger. Eine Reihe von **gating**-Mechanismen werden durch Veränderungen in der Konzentration intrazellulärer *messenger*, wie **ATP, pH, zyklische Nukleotide** oder **Ca^{2+}**, in Gang gesetzt (◘ Abb. 4.10). So wird ein 2-Segment-Kaliumkanal ($K_{ir}6$; ◘ Abb. 4.8, ◘ Abb. 4.10) mit einer zytoplasmatischen Bindungsstelle für ATP **(K_{ATP}-Kanal)** durch hohe Konzentration des Trinukleotids verschlossen bzw. durch ein Absinken des ATP-Spiegels aktiviert. Über diesen Kaliumkanal wird in

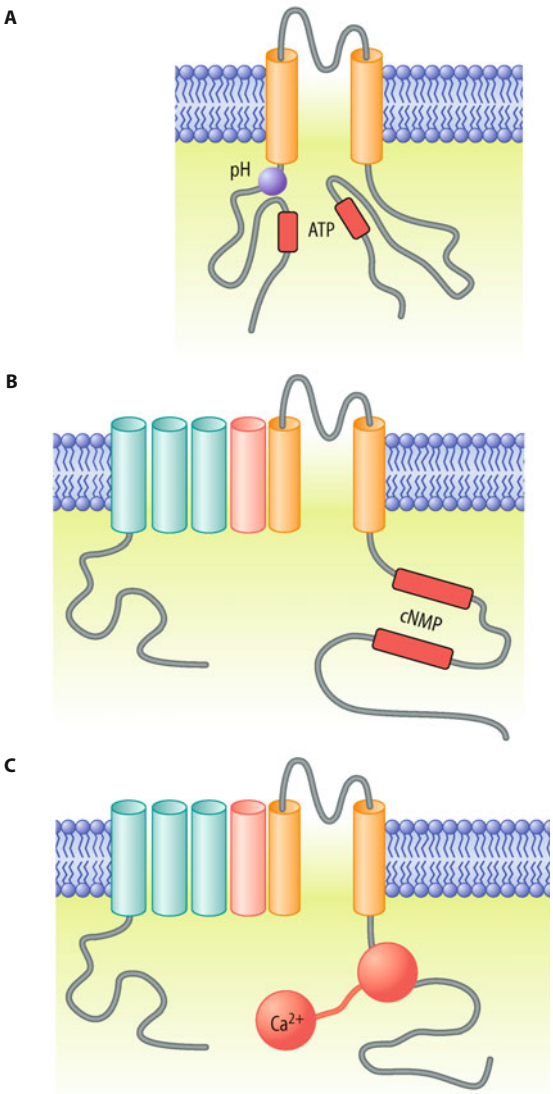


Abb. 4.10. Alternative *gating*-Mechanismen. Topologische Darstellung von Kanälen, die durch intrazelluläre Liganden gesteuert werden. **A** Bestimmte K_{ir}-Kanäle weisen Bindungsstellen für ATP (K_{ATP}-Kanäle) oder H^+-Ionen (ROMK) auf; eine Erhöhung der Konzentration dieser Liganden führt zum Schließen, eine Verminderung zum Öffnen der Kanäle. **B** HCN- und CNG-Typ-Kanäle werden, neben der Membranspannung, durch Bindung/Dissoziation zyklischer Nukleotide (cAMP, cGMP) aktiviert bzw. deaktiviert; beide Kanäle weisen eine Bindungsstelle für diese Nukleotide in ihrem C-Terminus auf. **C** Die SK-Typ-Kaliumkanäle (Subfamilie der K_{Ca}-Kanäle) sind mit dem Ca^{2+}-Bindungsprotein Calmodulin verbunden, das ihnen als Ca^{2+}-Sensor dient. Bindung von Ca^{2+} an das Calmodulin bewirkt eine Öffnung der SK-Kanäle

den B-Zellen des Pankreas die Insulinausschüttung gesteuert (K_{ATP}; ▶ Kap. 21.4). Ein weiterer 2-Segment-Kaliumkanal (**K_{ir}1 oder ROMK**; ◘ Abb. 4.8, ◘ Abb. 4.10) wird durch eine Erniedrigung des intrazelluären pH (Erhöhung der H^+-Konzentration) verschlossen bzw. durch Alkalinisierung geöffnet. Mit Hilfe dieses Kanal wird im distalen Nierentubulus die Kaliumausscheidung an den pH-Haushalt gekoppelt (ROMK; ▶ Kap. 29.4). Die zyklischen Nukleotide **cGMP und cAMP** aktivieren zwei Familien von 6-Segment-Kanälen, die **HCN- und CNG-Kanäle** ◘ Abb. 4.8), über Interaktion mit Bindungsstellen, die sich im C-Terminus dieser Kanäle befinden (◘ Abb. 4.10). Diese Steuerung durch zyklische Nukleotide liegt der elektrischen Antwort der Sinneszellen in der Retina auf einen Lichtreiz (CNG-Kanäle) ebenso zugrunde wie der Schrittmacheraktivität des Sinusknoten am Herzen oder einiger zentraler Neurone (HCN-Kanäle).

Einer Reihe von Kanälen, von denen die SK- und die Ca_v1-Kanäle die bekanntesten sind, dienen Kalziumionen als **gating**-Modulator. Als Rezeptor benutzen die genannten Kanäle das **Kalziumbindungsprotein Calmodulin**, das wie eine akzessorische Untereinheit mit dem proximalen C-Terminus der Kanal-α-Untereinheit verbunden ist (◘ Abb. 4.10). Durch Bindung von Kalziumionen an Calmodulin werden Konformationsänderungen auf das Kanalprotein übertragen, die dann zur Aktivierung (SK-Kanäle) oder zur Inaktivierung (Ca_v1-Kanäle) führen. Beide **gating**-Vorgänge sind für die Signalübertragung in zentralen Neuronen **(Nachhyperpolarisation, synaptische Faszilitation bzw. Depression)** von grundlegender Bedeutung.

Physikalische Faktoren. Umgebungsqualitäten wie **Wärme, Kälte, mechanische Zugkraft** und **Osmolarität** können ebenfalls in Kanal- **gating** umgesetzt werden. So werden Mitglieder der **TRP-Typ 6-Segment-Kanäle** (◘ Abb. 4.8) durch Erwärmung (TRPV1, TRPV2), durch Abkühlung (TRPM8) oder durch einen Anstieg der Osmolarität (TRPV4) aktiviert bzw. durch die gegensätzliche Änderung des physikalischen Umgebungsparameters deaktiviert.

Mechanische Zugkraft, die tangential zur Membranebene wirkt, aktiviert sog. **mechanosensitive Kanäle**, wie sie beispielsweise in den Sinneszellen des Innenohres oder den Berührungssensoren der Haut vorkommen. Allerdings konnte(n) bislang kein(e) Gen(e) für mechanosensitive Kanäle aus dem Säugetiergenom isoliert werden.

Kanalblocker. Ein weiterer Mechanismus des Kanal-**gating**, gewissermaßen eine Alternative zu den Inaktivierungsdomänen der Na_v- und K_v-Kanäle, ist der **spannungsabhängige Block der Kanalpore** durch kleinmolekulare Blocker, wie das divalente Magnesiumion (Mg^{2+}) oder die mehrfach positiv geladenen Polyamine Spermin (SPM^{4+}) und Spermidin (SPD^{3+}). Bedeutsam ist der **Block des NMDA-Rezeptors** durch extrazelluläres Mg^{2+}, sowie der **Block der K_{ir}-Typ-Kaliumkanäle** durch intrazelluläres SPM^{4+}. Mechanistisch betrachtet treten die Blocker, wenn auch von verschiedenen Seiten, soweit in die Kanalpore ein, bis sie an der Engstelle des Selektivitätsfilters steckenbleiben und dadurch die Pore für die nachdrängenden permeablen Ionen verlegen. Der Porenblock ist dabei umso stabiler, je höher die elektrische Triebkraft (s. oben) ist, die auf die permeablen Natrium- und Kaliumionen wirkt (◘ Abb. 4.11).

Spannungsabhängiger Porenblock. Aus der Definition der elektrischen Triebkraft (Membranspannung – Gleichgewichtspotenzial des permeablen Ions), ergibt sich die Spannungsabhängigkeit des Mg^{2+}- und SPM^{4+}-Blocks (◘ Abb. 4.11): Am Gleichgewichtspotenzial unter physiologischen Bedingungen (0 mV am nicht selektiven NMDA-Rezeptor, –90 mV am selektiven Kir-Kanal) ist kein Porenblock zu beobachten, während wenige 10 mV negativ (NMDA-Rezeptor) bzw. positiv (Kir-Kanal) davon, der Kanalblock vollständig ist (◘ Abb. 4.11). Statistisch ausgedrückt ist die Wahrscheinlichkeit, einen einzelnen Kanal blockiert vorzufinden, am Gleichgewichtspotenzial

▼

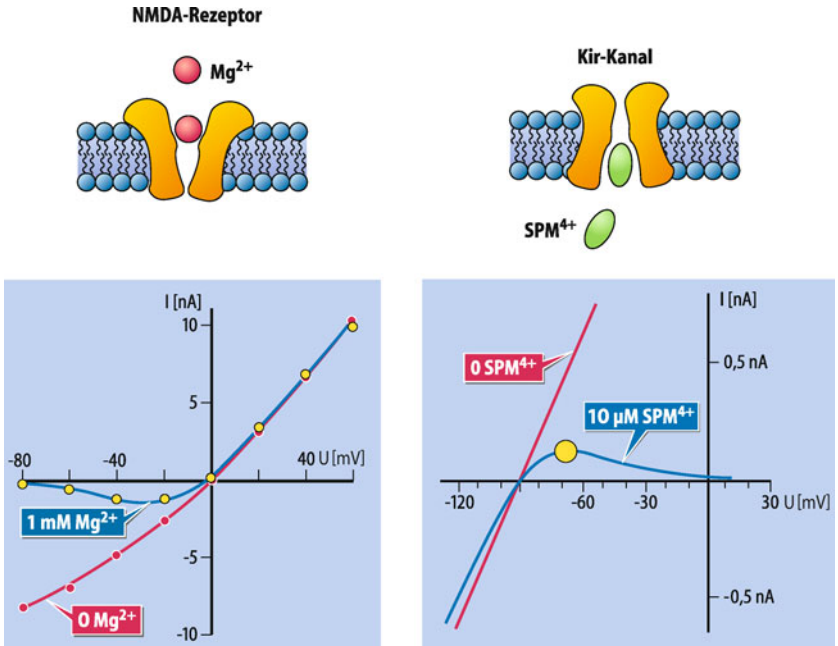


Abb. 4.11. Block von NMDA-Rezeptoren und K_{ir}-Kanälen. *Obere Bildhälfte:* NMDA-Rezeptoren werden durch extrazelluläre Mg^{2+}-Ionen blockiert, K_{ir}-Kanäle durch das intrazelluläre Polykation Spermin. *Untere Bildhälfte:* Die Strom-Spannungs-(I-U-)Beziehung am NMDA-Rezeptor und K_{ir}-Kanal ist linear in Abwesenheit des Blockers (0 Mg^{2+} bzw. 0 SPM^{4+}); in Anwesenheit des Blockers verläuft die I-U-Kennlinie jenseits des Gleichgewichtspotenzials (U < 0 mV am NMDA-Rezeptor und U > –90 mV am K_{ir}-Kanal) über einen Maximalwert zur Null-Strom-Linie. Am K_{ir}-Kanal schafft dieses Strommaximum (mit einem Kreis gekennzeichnet) einen Schwellenwert für die Ausbildung des Aktionspotenzials (▶ Abschn. 4.2)

gleich 0, während sie wenige 10 mV negativ bzw. positiv davon 1 ist; bei intermediären Spannungen liegt die Wahrscheinlichkeit zwischen 0 und 1, was in der Strom-Spannungs-Kennlinie zu einem »buckel«- oder »haken«-artigen Verlauf führt. Eine weitere Konsequenz aus der Abhängigkeit des Porenblocks von der Triebkraft (und nicht von der absoluten Membranspannung allein!) ist die Verschiebung der Blockkurve durch eine Veränderung des Gleichgewichtspotenzials. Bei den Kir-Kanälen führt dies dazu, dass bei erhöhter extrazellulärer Kaliumkonzentration (Hyperkaliämie) und damit einhergehender Verschiebung des SPM^{4+}-Blocks nach rechts, die Kanäle auch bei Spannungen offen sind, bei denen sie unter Normbedingungen bereits vollständig blockiert sind.

▼

In Kürze

Spannungsgesteuertes *gating* von Kationenkanälen

Für die Öffnung eines Kanals (Aktivierung) ist Energie notwendig. Beim spannungsgesteuerten *gating* stammt diese aus der Änderung der Membranspannung, die eine **Kaskade** in Bewegung setzt: Die elektrische Energie wird auf den **Spannungssensor** des Kanals (S4-Segment) übertragen. Dieser Sensor trägt eine positive Ladung und bewegt sich deshalb bei Depolarisation nach außen, bei Repolarisation nach innen (S4-Bewegung). Durch diese **Bewegung des S4-Segmentes** kommt es in den umgebenden Transmembransegmenten zu Konformationsänderungen, die die **Aufweitung der Kanalpore** unterhalb des Selektivitätsfilters und damit die Öffnung des Kanals zur Folge haben.

Der durch Depolarisation geöffnete Kanal kann durch **Repolarisation** der Membranspannung wieder geschlossen oder deaktiviert werden (Deaktivierung). Die **Inaktivierung** bezeichnet das Schließen des Kanals bei depolarisierter Membranspannung. Sie erfolgt durch Verschluss der Pore mittels einer zytoplasmatischen Inaktivierungsdomäne.

***Gating* durch andere Signale**

Bestimmte Kationenkanäle können spannungsunabhängig durch Stimuli wie intrazelluläre Faktoren (*messenger*; z. B. ATP, pH oder Ca^{2+}), assoziierte Proteine, mechanische Spannung, Wärme oder Kälte geöffnet oder durch kleinmolekulare Porenblocker wie Mg^{2+} oder Spermin verschlossen werden.

4.4 Anionenkanäle

Aufbau und Struktur

Spannungsabhängige Anionenkanäle (ClC-Kanäle) bestehen aus zwei Untereinheiten (Dimere) und bilden zwei Kanalporen aus.

Es gibt verschiedene Klassen von Anionenkanälen. Klonierte Anionenkanäle sind die **ClC-Kanäle,** die zu einer Familie von Anionenkanälen und -transportern gehören, **CFTR**, ein epithelialer Anionenkanal, dessen Defekt die Mukoviszidose verursacht, die **ionotropen GABA- und Glyzinrezeptoren** (▶ Abschn. 4.5). sowie die **Anoktamine,** eine Familie aus zehn Genen, die Ca^{2+}-aktivierte Anionenkanäle kodieren. Daneben gibt es weitere physiologisch bedeutsame Anionenkanäle, deren Gene allerdings noch nicht identifiziert werden konnten (Tab. A3 »Anionenkanäle« im Anhang).

ClC-Kanäle und -Transporter. ClC-Kanäle und -Transporter kommen sowohl in erregbaren, als auch in nicht erregbaren Zellen vor (Tab. A3 im Anhang). Vier der neun bislang klonierten ClC-Proteine sind spannungsabhängige Anionenkanäle (ClC-1, ClC-2, ClC-Ka und ClC-Kb), drei arbeiten als Transporter (ClC-3, ClC-4 und ClC-5), für zwei weitere Proteine (ClC-6 und ClC-7)

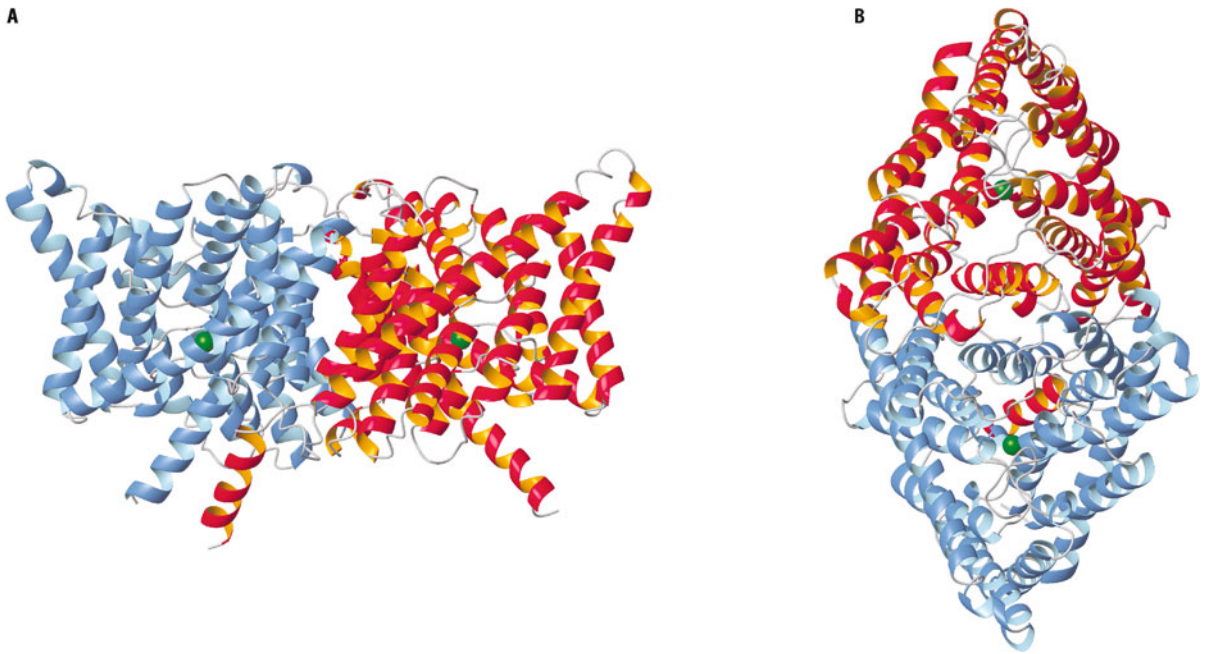


Abb. 4.12. Aufbau eines ClC-Kanals, abgeleitet aus der Kristallstruktur des Proteins. Die Struktur (**A** Aufsicht, **B** Seitenansicht) zeigt den Aufbau des Kanals aus zwei Untereinheiten, die jeweils eine Ionenpore bilden. Der Selektivitätsfilter, in dem je ein Chloridion zu sehen ist, wird durch mehrere asymmetrisch angeordnete Helizes gebildet

ist die genaue Transportfunktion noch nicht bekannt. ClC Proteine können in der **äußeren Zellmembran** oder auch in **intrazellulären Membrankompartimenten** lokalisiert sein. Sie weisen keinerlei Strukturverwandtschaft mit den spannungsgesteuerten Kationenkanälen auf. Die ClC-α-Untereinheiten weisen eine komplexe Membrantopologie auf, die **18 transmembranäre Segmente** umfasst. Jeweils zwei α-Untereinheiten lagern sich zu einem ClC-Kanal zusammen **(Dimere)**, der im Unterschied zu den Kationenkanälen **zwei Kanalporen** ausbildet (Abb. 4.12). Jede Pore wird durch mehrere asymmetrisch angeordnete Helizes begrenzt, die in unterschiedlichen Winkeln zueinander stehen (Abb. 4.12). Ähnlich wie bei bestimmten spannungsabhängigen Kationenkanälen kann ein ClC-Dimer aus zwei identischen oder zwei verschiedenen α-Untereinheiten aufgebaut sein.

Funktionelle Eigenschaften

Spannungsgesteuerte Anionenkanäle lassen verschiedene Anionen (einschließlich Chlorid) passieren, ihr *gating* wird vom permeierenden Anion kontrolliert.

Im Gegensatz zu den hochselektiven Natrium-, Kalium- oder Kalziumkanälen, sind ClC-Kanäle **unselektive Anionenkanäle**, die ein breites Spektrum unterschiedlicher Anionen permeieren lassen. Das spannungsabhängige *gating* verschiedener ClC-Kanäle weicht ebenfalls vom klassischen *gating* der Kationenkanäle ab (▶ Abschn. 4.3). So benutzen die ClC-Kanäle anstelle des S4-Segmentes, das permeierende Anion als **extrinsischen Spannungssensor** (Abb. 4.12). Durch einen solchen Mechanismus lässt sich die Chloridleitfähigkeit von der extra- oder intrazellulären Chloridkonzentration kontrollieren, was eine Rolle bei der Regulation der intrazellulären Chloridkonzentrationen spielen könnte.

Strukturelle Grundlagen von Selektivität und Permeabilität der ClC-Kanäle. Der Selektivitätsfilter von ClC-Kanälen ist kürzer als in Kaliumkanälen. Negativ geladene Ionen werden durch ein positives elektrostatisches Potenzial in die Pore hereingezogen und dehydriert. Die entgegengesetzte Ladungsselektivität der beiden Kanaltypen kommt durch Unterschiede in der Anordnung der Porenhelizes im Kaliumkanal und im Chloridkanal (Abb. 4.12) zustande. In ClC-Kanälen interagiert die positive Partialladung mit dem permeierenden Ion, bei Kationenkanälen die negative.

4.1. Kanalopathien

Ursachen. Erbkrankheiten, bei denen ein Gen mutiert ist, das für einen Ionenkanal kodiert, werden als Kanalopathien bezeichnet. Grundsätzlich lassen sich zwei Arten von Genveränderungen unterscheiden:

- **»Nonsense«-Mutationen** haben eine Deletion des Genproduktes zur Folge und führen zum weitgehenden oder vollständigen Funktionsverlust.
- **»Missense«-Mutationen** verändern die Primärsequenz des Proteins (Punktmutation) und führen meist zu einer Einschränkung der Funktion, können jedoch auch eine inadäquate Steigerung der Funktion nach sich ziehen. Die Funktionsstörung kann die Öffnung, die Permeabilität bzw. Leitfähigkeit, sowie die Bildung, den Abbau, die subzelluläre Lokalisation oder die Regulierbarkeit (z. B. durch Proteinphosphorylierung) der betroffenen Kanalproteine beeinträchtigen.

▼

I

Symptome. Die Ausprägung bzw. Symptomatik eines Ionenkanaldefektes ist durch sein **Expressionsmuster** bestimmt. Eine Funktionsveränderung des herzspezifischen Natriumkanals Na_v 1.5 hat daher andere klinische Auswirkungen als die gleiche Funktionsänderung des im Skelettmuskel exprimierten Natriumkanals Na_v 1.4. Bei Ionenkanälen, die in verschiedenen Organen exprimiert sind, hat eine genetische Funktionsveränderung meist eine Fehlfunktion aller dieser Organe zur Folge (z. B. beim KCNQ1-KCNE1-Defekt). Es besteht allerdings auch die Möglichkeit der partiellen Kompensation, sodass die entsprechende Kanalopathie auf ein Organ beschränkt bleiben kann.

In Kürze

Anionenkanäle

Es gibt verschiedene Klassen von Anionenkanälen: ClC-Typ Kanäle, CFTR (epithelialer Kanal, dessen Defekt Mukoviszidose verursacht), Ca^{2+}-aktivierte Chloridkanäle sowie ligandaktivierte Anionenkanäle ($GABA_A$-Rezeptoren, Glyzin-Rezeptoren).

CIC-Kanäle bestehen aus zwei Untereinheiten und bilden zwei Kanalporen aus. Sie sind unselektiv, d. h., sie lassen ein breites Spektrum unterschiedlicher Anionen permeieren.

Beim ***gating*** fungiert das permeierende Anion als Spannungssensor.

4.5 Ligandaktivierte Ionenkanäle

Aufbau exzitatorischer Rezeptorkanäle

Die ligandaktivierten exzitatorischen Rezeptorkanäle (ionotrope Rezeptoren) sind aus vier oder fünf Untereinheiten aufgebaut.

Der neben der Änderung der Membranspannung wichtigste Weg der Kanalaktivierung ist die Bindung eines extrazellulären **Transmitters** bzw. **Liganden**. Ionenkanäle, die sich so aktivieren lassen, werden allgemein als ligandgesteuerte Kanäle oder **ionotrope Rezeptoren** bezeichnet; die Namensgebung eines Kanals leitet sich vom aktivierenden Liganden **(Agonisten)** ab, sodass ein durch Azetylcholin gesteuerter Kanal als ionotroper Azetylcholinrezeptor bezeichnet wird. Im Gegensatz zu den spannungsgesteuerten Kanälen sind die ligandaktivierten Kanäle im Wesentlichen auf die **Postsynapsen** beschränkt, da sie nur dort von Transmittern erreicht werden können.

Mittlerweile ist eine Vielzahl von Genen bekannt, die für ionotrope Rezeptoren kodieren und die aufgrund von Ähnlichkeiten in ihrer Aminosäuresequenz und Proteinarchitektur in Klassen, Familien und Unterfamilien eingeteilt werden können. Die nachfolgende Einteilung orientiert sich allerdings mehr an der physiologischen Funktion der Kanäle, die vor allem durch die Ionenart definiert wird, die durch den Kanal permeiert. So sind die ligandgesteuerten Kationenkanäle als **exzitatorische Rezeptorkanäle**, die Anionenkanäle als **inhibitorische Rezeptorkanäle** klassifiziert.

Exzitatorische Rezeptorkanäle. Die wichtigsten **exzitatorischen Transmitter** des Säugerorganismus sind **Glutamat** und **Azetylcholin**, die bedeutendsten exzitatorischen Rezeptoren demnach die **ionotropen Glutamatrezeptoren** (iGluR) und die ionotropen Azetylcholinrezeptoren (wegen der Aktivierung durch Nikotin auch **nikotinische Azetylcholinrezeptoren**, nAChR, genannt). Dabei werden die iGluR, entsprechend selektiver Agonisten, noch in **NMDA-Rezeptoren** (N-Methyl-D-Aspartat), **AMPA-Rezeptoren** (α-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionat) und **Kainat-Rezeptoren** unterteilt. Die nAChR sind im peripheren Nervensystem und in der Skelettmuskulatur (motorische Endplatte) von entscheidender Bedeutung, während den iGluR im zentralen Nervensystem die dominierende Rolle zukommt.

Aufbau exzitatorischer Rezeptorkanäle. Bezüglich ihrer Membrantopologie weisen die Untereinheiten beider Rezeptorkanaltypen vier hydrophobe Segmente auf, die allerdings in eine etwas unterschiedliche **Kanalarchitektur** umgesetzt werden (Abb. 4.13). Bei den iGluR sind drei dieser Segmente (M1, M3 und M4) als Transmembrandomänen konfiguriert, das zweite Segment (M2) ist lediglich in die Membranebene eingefaltet und an der Porenbildung beteiligt, ähnlich der P-Domäne der Kalium- oder Natriumkanäle. Das lange N-terminale Ende der iGluR-Proteine liegt im Extrazellulärraum, das kurze C-terminale Ende auf der zytoplasmatischen Seite der Membran. Bei den nAChR-Proteinen dagegen sind alle vier hydrophoben Segmente als Transmembrandomäne ausgebildet, wodurch die N- und C-Termini im Extrazellulärraum zu liegen kommen.

Entsprechend dieser unterschiedlichen Topologie ist auch die Quartärstruktur der beiden Rezeptoren, die Untereinheitenstöchiometrie sowie der Aufbau der Ligandenbindungsstelle unterschiedlich. Die **iGluR sind Tetramere** (Abb. 4.13 A), die sich

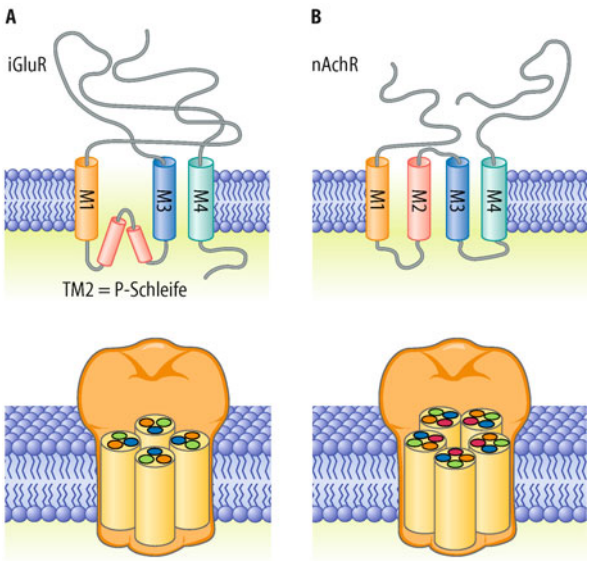


Abb. 4.13. Aufbau und Topologie der ionotropen Azetylcholin- und Glutamatrezeptoren. Membrantopologie (*obere Bildhälfte)* und Untereinheitenaufbau (*untere Bildhälfte)* der iGluR (**A**) und nAChR (**B**), abgeleitet aus dem Hydropathieprofil der Aminosäuresequenz und den funktionellen Eigenschaften der Kanäle

Tab. 4.1. Untereinheitenzusammensetzung der ionotropen Rezeptoren

Exzitatorische Rezeptoren	Untereinheiten
Glutamatrezeptoren	
AMPA	GluR1–4
NMDA	NR1, NR2A–D, NR3A–B
Kainat	GluR5–7, KA1,2
Azetylcholinrezeptoren	
Skelettmuskel nAChR	α1, β1, γ (oder ε), δ
Neuronale nAChR	α2–10, β2–4
$5HT_3$-Rezeptor	α1
Purinorezeptoren	
P2X	α1–7
Inhibitorische Rezeptoren	**Untereinheiten**
$GABA_A$	α1–6
	β1–3
	γ1–3
	δ
	ε
	π
Glyzin	α1–3
	β

je nach iGluR-Typ aus vier identischen oder vier unterschiedlichen Untereinheiten zusammensetzen. So sind die iGluR vom NMDA-Typ **Heterotetramere** aus NR1- und NR2-Untereinheiten, die AMPA-Rezeptoren **Homo- oder Heterotetramere** der Untereinheiten GluR1–4, während die Kainatrezeptoren Homo- oder Heterotetramere aus den Untereinheiten GluR5–7 und KA1–2 sind (Tab. 4.1). Alle iGluR-Untereinheiten verfügen über eine Glutamatbindungsstelle, die vom N-Terminus und dem Verbindungstück der Transmembransegmente M3 und M4 gebildet wird.

Die nAChR setzen sich dagegen in der Regel aus **fünf verschiedenen Untereinheiten (Pentamer)** zusammen (Abb. 4.13 B). Dabei ist der nAChR des Skelettmuskels ein Heteropentamer aus zwei α1-Untereinheiten, sowie je einer β-, γ- bzw. ε- und δ-Untereinheit, die nAChR des Nervensystems dagegen Pentamere aus zwei oder drei α-Untereinheiten (α2–10) und drei bzw. zwei β-Untereinheiten (β2–4). Nach heutigem Kenntnisstand verfügt jeder nAChR über **zwei Agonistenbindungstellen**, die vorwiegend von der α-Untereinheit gebildet werden. Die Pore der nAChR wird von den M2-Segmenten der fünf Untereinheiten sowie den an sie angrenzenden Proteinabschnitten gebildet (Abb. 4.13 B).

Funktionelle Eigenschaften exzitatorischer Rezeptorkanäle

Ionotrope Rezeptoren werden durch Bindung extrazellulärer Liganden/Transmitter aktiviert; die exzitatorischen Glutamat- und Azetylcholinrezeptoren sind nichtselektive Kationenkanäle.

Gating. Trotz dieser Unterschiede in der Proteinarchitektur sind die funktionellen Eigenschaften der iGluR und nAChR, die Grundzüge ihres Schaltverhaltens sowie die Ionenpermeation recht ähnlich. Wie spannungsabhängige Kanäle bei hyperpolarisierter Membranspannung sind die Rezeptorkanäle in **Abwesenheit des Agonisten** in einem **Geschlossen-Zustand** (C-Zustand), aus dem sie durch **Bindung des Agonisten** Glutamat (und bei NMDA-Rezeptoren zusätzlich Glyzin) oder Azetylcholin aktiviert werden können. Die **Agonist-Rezeptor-Interaktion** sorgt dabei, analog zur S4-Helix-Bewegung, für eine **Energie-Einkoppelung** in das Kanalprotein: Durch die Agonistbindung wird eine Konformationsänderung der Bindungsstelle und ihrer Umgebung bewirkt, die auf die porenbildenden Proteinabschnitte übertragen wird und via struktureller Reorganisation dieser Proteinsegmente zur Öffnung des Kanals führt (O-Zustand). Bei AMPA-Rezeptoren und dem nAChR des Skelettmuskels sowie einigen neuronalen nAChR spielt sich die Öffnungsreaktion in weniger als einer Millisekunde ab, während sie bei anderen, wie dem NMDA-Rezeptor, 10 und mehr Millisekunden dauert. Der geöffnete Kanal kann dann auf zwei Arten wieder verschlossen werden. Zum einen durch die **Deaktivierung**, nach **Dissoziation des Agonisten** von der Bindungsstelle, oder durch **Desensitisierung** bzw. Inaktivierung (I-Zustand), bei **Verbleib des Liganden** an seinem Rezeptor. Die Deaktivierung läuft in wenigen Millisekunden ab, während die Geschwindigkeit der Desensitisierungsreaktion sehr variabel ist und von wenigen Millisekunden (Skelettmuskel-nAChR oder AMPA-Rezeptoren) bis zu mehreren hundert Millisekunden reicht.

Permeation. Wie oben erwähnt, ähneln sich die iGluR und nAChR auch bezüglich der Ionenpermeation. Grundsätzlich sind beide Kanaltypen für kleine monovalente Kationen, vor allem Natrium und Kalium, permeabel. Dabei ist der unter physiologischen Bedingungen **einwärtsgerichtete Natriumstrom** wegen der höheren Triebkraft (s. oben) und der mehr oder weniger ausgeprägten **Selektivität der Kanäle für Natriumionen** wesentlich größer als der gleichzeitig stattfindende Auswärtsstrom von Kaliumionen. Aus diesem Grund führt die **Aktivierung** beider Rezeptoren zu einer **Depolarisation der postsynaptischen Membran** bzw. zu einer Exzitation der postsynaptischen Zelle. Manche nAChR und iGluR, wie der NMDA-Rezeptor, sind über die kleinen monovalenten Ionen hinaus auch für das divalente Kalzium (Ca^{2+}) permeabel, während das divalente Magnesiumion (Mg^{2+}) am Selektivitätsfilter »hängenbleibt« und damit die Kanalpore blockiert (s. unten).

Neben den iGluR und nAChR gibt es noch einige weitere exzitatorische Rezeptorkanäle, deren funktionelle Bedeutung allerdings geringer ist. Dazu gehören

- die **ionotropen Monoaminrezepotoren** (5-Hydroxytryptamin- oder kurz 5-HT3-Rezeptoren), die in ihrer Architektur den nAChR verwandt sind, sowie
- die **ionotropen ATP-Rezeptoren** (P2X-Rezeptoren) und
- die **Protonen-(H^+-Ionen-)Rezeptorkanäle** (ASIC), die beide den prinzipiellen Proteinaufbau der oben genannten 2-Segment-Kanäle aufweisen.

Aufbau und Funktion inhibitorischer Rezeptorkanäle

Die ligandaktivierten inhibitorischen ionotropen Rezeptoren sind pentamere Anionenkanäle, die durch die Transmitter GABA und Glyzin aktiviert werden.

Aufbau. Die wichtigsten **inhibitorischen Transmitter** des zentralen Nervensystems sind die Aminosäuren **γ-Amino-Butyrat (GABA)** und **Glyzin**; die entsprechenden Rezeptorkanäle sind die **$GABA_A$-Rezeptoren**, die vor allem in Kortex und Zerebellum vorkommen und die **Glyzinrezeptoren**, die insbesondere im Hirnstamm und Rückenmark exprimiert sind. Beide Rezeptoren gehören genetisch zur Klasse der nAChR Rezeptoren, mit denen sie die **4-Segment-Topologie** und die **pentamere Untereinheiten-Stöchiometrie** teilen. Dabei sind die $GABA_A$-Rezeptoren aus zwei α- (α1–6), zwei β- (β1–3) sowie einer weiteren Untereinheit (γ, δ-, ε- oder π-Untereinheit) aufgebaut, während die Glyzinrezeptoren Heteropentamere aus drei α- (α1–4) und zwei β-Untereinheiten (β1) sind (Tab. 4.1).

Gating. Für das Schaltverhalten der $GABA_A$- und Glyzinrezeptoren gelten dieselben Prinzipien und Prozesse wie für die nAChR und iGluR. Die Permeabilität dagegen ist grundlegend unterschiedlich, da $GABA_A$- und Glyzinrezeptoren eine hohe Selektivität für negativ geladene Chloridionen zeigen, weswegen sie auch als **transmittergesteuerte Chloridkanäle** gelten können. Die Ursache für diese Anionenselektivität liegt offenbar im porenbildenden M2-Segment, das eine geringere Anzahl negativ geladener und eine andere Anordnung positiv geladener Aminosäuren im Vergleich zu den kationenselektiven Rezeptoren aufweist. Die **Wirkung** von **$GABA_A$-** und **Glyzinrezeptoren** auf das Membranpotenzial hängt von der **intrazellulären Chloridkonzentration** ab. Ist das Chloridumkehrpotenzial negativer als das Ruhepotenzial, so führt die Öffnung ligandgesteuerter Chloridkanäle zu einer **Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran** (hyperpolarisierende Inhibition). Ist das Chloridumkehrpotenzial identisch mit dem Ruhepotenzial, führt eine Kanalöffnung zwar nicht zu einer Änderung des Membranpotenzials, durch Abnahme des Eingangswiderstandes aber dennoch zu einem hemmenden Effekt (kurzschließende oder »*shunting*«-Inhibition). Schließlich kann unter bestimmten Bedingungen (z. B. in der frühen postnatalen Entwicklung oder bei pathologischen Zuständen) das Chloridumkehrpotenzial positiver als das Ruhepotenzial sein. Unter diesen Bedingungen führt die Aktivierung ligandgesteuerter Chloridkanäle zu einer **Depolarisation der postsynaptischen Membran** und im Extremfall sogar zur Exzitation der postsynaptischen Zelle (d. h. zur Initiation von Aktionspotenzialen).

Pharmakologie der GABA- und Glyzinrezeptoren. Die $GABA_A$- Rezeptoren sind Zielmoleküle von Substanzen, die sowohl als Medikament in der Klinik angewandt werden, als auch als »Drogen« verbreitet sind. Diese Substanzen sind die Benzodiazepine (Diazepam, Klonazepam), die als »Angstlöser« bekannt sind, und die Barbiturate (Phenobarbital), die als Schlafmittel und »Sedativa« benutzt werden.

In Kürze

Ligandaktivierte Ionenkanäle
Die Kanalaktivierung kann außer durch die Änderung der Membranspannung auch durch die Bindung eines extrazellulären **Transmitters** bzw. **Liganden** erfolgen. Ionenkanäle, die sich so aktivieren lassen, werden als ligandgesteuerte Kanäle oder **ionotrope Rezeptoren** bezeichnet.

Exzitatorische Rezeptorkanäle
Die wichtigsten exzitatorischen Rezeptoren sind die **ionotropen Glutamatrezeptoren** und die **ionotropen Azetylcholinrezeptoren**. Sie sind aus vier oder fünf Untereinheiten aufgebaut.

In Abwesenheit des Agonisten befinden sich die Kanäle in einem **Geschlossen-Zustand**, die Bindung des Agonisten bewirkt eine Konformationsänderung der Bindungsstelle und ihrer Umgebung, was zur **Öffnung des Kanals** führt.

Inhibitorische Rezeptorkanäle
Die wichtigsten **inhibitorischen Transmitter** des zentralen Nervensystems sind die Aminosäuren γ-Amino-Butyrat (GABA) und **Glyzin**; die entsprechenden Rezeptorkanäle sind die **$GABA_A$-Rezeptoren** und die **Glyzinrezeptoren**. Sie sind aus fünf Untereinheiten aufgebaut.

4.6 Grundlagen des Ruhemembran- und Aktionspotenzials

Diffusionspotenzial – Spannung über der Zellmembran

Die selektive Permeabilität biologischer Membranen führt zusammen mit der ungleichen Verteilung von Ionen zwischen Zellinnerem und -äußerem zur Entstehung eines Membranpotenzials.

Zwischen dem Zellinneren und dem Zelläußeren aller lebenden Zellen besteht eine elektrische Spannung, das sog. Membranpotenzial. Die Grundlage zur Entstehung dieser Membranspannung ist das Diffusionspotenzial.

Grundlagen des Diffusionspotenzials

Ein Diffusionspotenzial stellt sich immer dann ein,
- wenn ein bestimmtes Ion über einer Membran ungleich verteilt ist **(Konzentrationsgradient)**
- und die Membran für dieses Ion selektiv permeabel ist **(selektive Permeabilität)**.

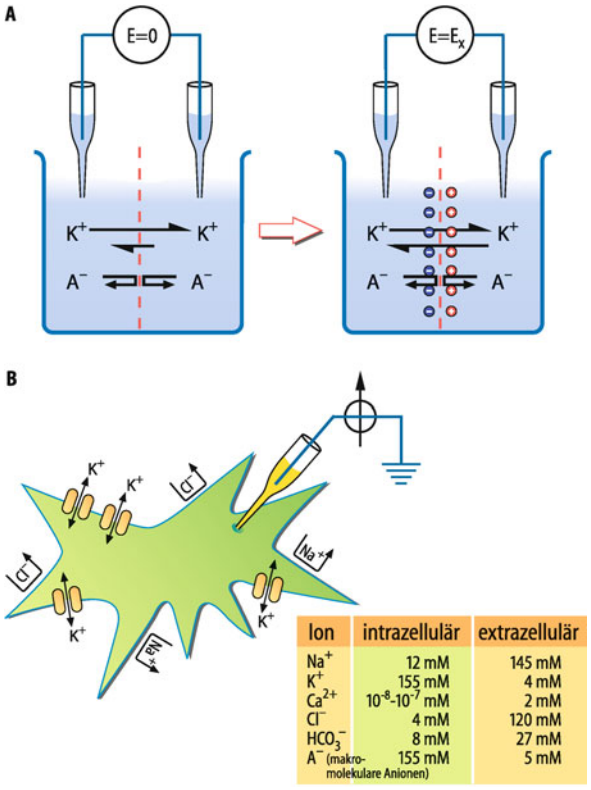


Abb. 4.14. Diffusionspotenzial. Die Entstehung eines Diffusionspotenzials entlang einer synthetischen kaliumpermeablen Membran (**A**) und an einer Modellzelle (**B**). Auf die beiden Seiten einer kaliumpermeablen Membran werden Lösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen von Kaliumchlorid gegeben. Am Anfang gibt es keine Spannungsdifferenz zwischen den beiden Kompartimenten. Mit dem Übertritt von Kaliumionen, die, dem Konzentrationsgradienten folgend, von einer Seite auf die andere Seite übertreten, baut sich ein Potenzial auf. Da positive Ladungen übertreten, negative Ladungen aber nicht permeieren können, entsteht eine Ladungsdifferenz, die eine Spannungsdifferenz hervorruft. Alle menschlichen Zellen weisen unterschiedliche intra- und extrazelluläre Konzentrationen für K^+, Na^+ und Cl^- auf. Die Tabelle gibt intra- und extrazelluläre Ionenkonzentrationen für eine menschliche Skelettmuskelfaser an, als Beispiel für eine erregbare Zelle. Während die intrazellulären Kationenkonzentrationen in den meisten Zellen relativ ähnlich sind, finden sich große Unterschiede in der intrazellulären Chloridkonzentration zwischen verschiedenen Zelltypen

Die Entstehung eines Diffusionspotenzials kann man anhand einer Modellzelle verstehen, die innen eine hohe und außen eine niedrige Kaliumkonzentration aufweist, und deren Membran selektiv für Kaliumionen permeabel ist (Abb. 4.14). Zunächst existiert noch keine Potenzialdifferenz über der Membran, da die Anzahl positiver und negativer Ionen auf beiden Seiten gleich ist **(Elektroneutralität)**. Der Konzentrationsgradient ist zunächst die einzige Triebkraft für die Ionenbewegung durch die selektiv permeable Membran und folglich diffundieren mehr Kaliumionen aus dem Zellinneren nach außen als in umgekehrter Richtung (▶ Kap. 3.3). Da nur Kalium durch die Zellmembran diffundieren kann, bleibt für jedes Kaliumion, das die Zelle verlässt, ein Anion zurück. Dadurch entsteht eine Ladungstrennung, die zum Aufbau einer **Potenzialdifferenz** bzw. einer **elektrischen Spannung** zwischen Intra- und Extrazellulärraum führt. Diese Spannung ist die treibende Kraft für eine Ionenbewegung, die der konzentrationsgetriebenen Diffusion entgegengesetzt ist. Der Prozess erreicht ein Gleichgewicht, wenn die **elektrische Triebkraft** und die **chemische Triebkraft** (▶ Abschn. 4.1) sich ausgleichen. Nach Einstellung des Gleichgewichts diffundieren pro Zeiteinheit gleichviele Kaliumionen von innen nach außen wie von außen nach innen. Die entstandene transmembranäre Spannung ist damit eine konstante Größe, solange sich die Ionenkonzentrationen nicht ändern und kein Strom fließt.

Nernst-Gleichung. Ein derartiges Diffusionspotenzial wird durch die Nernst-Gleichung beschrieben:

$$\Delta U = - RT/zF \times \ln \frac{[K^+]_i}{[K^+]_o} = RT/zF \times \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

Das Potenzial hängt von den Konzentrationen auf beiden Membranseiten sowie von der absoluten Temperatur (T) und den beiden Konstanten R und F ab.

Ein Diffusionspotenzial beruht auf einfachen physikalischen Prinzipien und kann experimentell sehr leicht erzeugt werden, beispielsweise durch eine selektiv-permeable Kunststoffmembran zwischen zwei Kompartimenten, die unterschiedliche Konzentrationen des permeablen Ions aufweisen (Abb. 4.14 A).

Die Nernst-Gleichung beschreibt das Membranpotenzial nur dann korrekt, wenn die Membran ausschließlich für eine einzelne Ionspezies durchlässig ist. Dies ist nur selten der Fall. Daher kann man in den meisten Fällen das Membranpotenzial mit dieser Gleichung nur näherungsweise berechnen.

Goldman-Gleichung. Eine Möglichkeit für die Berechnung des Membranpotenzials unter Berücksichtigung mehrerer permeierender Ionenspezies ist die Goldman-Hodgkin-Katz-(GHK-) Gleichung:

$$E_{rev} = RT / F \times \ln \frac{P_{Na}[Na]_o + P_K[K]_o + P_{Cl}[Cl]_i}{P_{Na}[Na]_i + P_K[K]_i + P_{Cl}[Cl]_o}$$

Sie erlaubt die Berechnung des Membranpotenzials für eine Membran, die für verschiedene Ionen, wie Natrium, Kalium und Chlorid, durchlässig ist.

Unter Gleichgewichtsbedingungen ist die Summe aller Ionenströme gleich 0. Damit hängt die Gleichgewichtspotenzialdifferenz über einer Membran von den Ionenströmen aller permeablen Ionen ab. Ionenstromamplituden hängen in komplizierter Weise von der Membranspannung und der Ionenkonzentration ab (s. spannungsabhängiger Porenblock) und sind daher nur annäherungsweise zu berechnen. In der Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung wird der Ionenstrom als Funktion der Ionenkonzentration und eines Koeffizenten, der sog. Permeabilität P angenähert. Die Permeabilität leitet sich vom Fick'schen Diffusionsgesetz ab, sie ist der Quotient aus der Diffusionskonstante und der Membrandicke $P = \frac{D}{d}$.

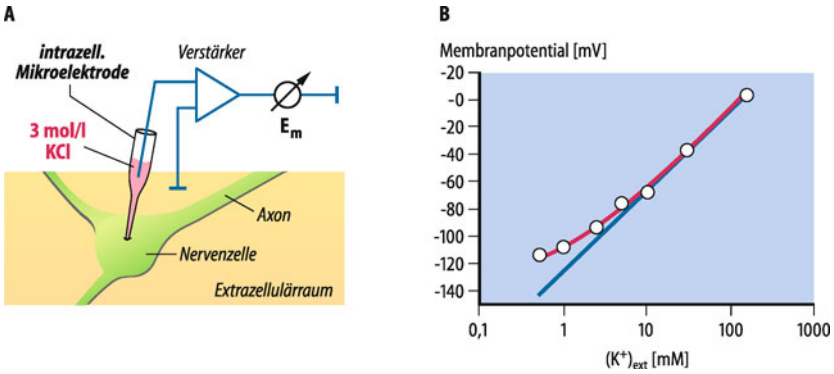


Abb. 4.15. Messung des Ruhemembranpotenzials einer Zelle. A Mittels einer Glaskapillare, die fein genug ist, um beim Einstechen die Zellmembran nur minimal zu verletzen, kann man die Spannungsdifferenz zwischen innen und außen messen. In einer Säugetierzelle ist das Zellinnere in Ruhe negativ zum Zelläußeren geladen. **B** Abhängigkeit der gemessenen Spannungsdifferenz von der extrazellulären Kaliumkonzentration. Die Symbole stellen Membranpotenziale dar, die an einer Herzmuskelzelle bei verschiedenen externen Kaliumkonzentrationen gemessen wurden. Die blaue Linie gibt die von der Nernst-Gleichung vorhergesagten Werte an, die rote die entsprechenden Werte der Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung unter der Annahme, dass die Natriumpermeabilität nur 1% der Kaliumpermeabilität ausmacht ($P_{Na}/P_K = 0{,}01$). Das Ruhemembranpotenzial hängt zwar in erster Linie von dem Kaliumgradienten über der Membran ab, aber es gibt auch eine kleine Natriumleitfähigkeit, die bei niedrigen extrazellulären Kaliumkonzentrationen eine Rolle spielt

Ruhemembranpotenzial

Das Ruhemembranpotenzial entspricht in vielen Zellen dem Diffusionspotenzial von Kalium; die Ruheleitfähigkeit für K^+ wird im Wesentlichen durch die spannungsunabhängigen Einwärtsgleichrichter-K^+-(K_{ir}-)Kanäle oder die 2-P-Domänen-Kanäle gebildet.

Nahezu alle erregbaren Zellen des Säugerorganismus weisen ein **Ruhemembranpotenzial** auf, dessen Werte mehr oder weniger nahe am **Diffusions- bzw. Gleichgewichtspotenzial für Kaliumionen** (E_K) liegen (Abb. 4.15; Neurone: ≈ –70 mV; Gliazellen: ≈ –90 mV; Skelett- und Herzmuskelzellen: ≈ –90 mV). Entsprechend den Bedingungen zur Entstehung eines Diffusionspotenzials ist dies nur dann möglich, wenn die Zellen über **offene bzw. leitfähige Kaliumkanäle** verfügen. Die Voraussetzung, bei Membranpotenzialen negativ von –70 mV offen zu sein, erfüllen allerdings nur sehr wenige Kaliumkanäle: die nicht spannungsaktivierten **Einwärtsgleichrichter-Kaliumkanäle (K_{ir}-Kanäle)** und die **2-P-Domänen Kaliumkanäle** sowie ein spannungsgesteuerter KCNQ-Typ-(KCNQ4-)Kaliumkanal, der erst bei Membranspannungen deutlich negativ von –100 mV vollständig deaktiviert.

Alle anderen spannungsgesteuerten Kaliumkanäle, insbesondere die K_v-Kanäle, sind beim klassischen Ruhemembranpotenzial geschlossen und daher nicht an seinem Zustandekommen beteiligt. Welcher Kanaltypus für das Ruhemembranpotenzial verantwortlich ist, hängt von der jeweiligen Zelle ab. So sind die K_{ir}-Kanäle in den Herzzellen, den Skelettmuskelzellen, vielen epithelialen Zellen, den Gliazellen und einigen wenigen zentralen Neuronen bestimmend, während die 2-P-Domänen-Kanäle (oft als »Hintergrundkanäle« bezeichnet) die Ruhemembranpotenzialkanäle der meisten zentralen Neurone darstellen.

▪▪▪ Wenn das Membranpotenzial in Ruhe, beispielsweise aufgrund einer erhöhten Natriumleitfähigkeit, Werte positiv von ca. –60 mV aufweist, werden K_v-Kanäle aktiviert und halten mit ihrer K^+-Leitfähigkeit das Membranpotenzial bei etwa –60 mV.

Aktionspotenzial

Nach Überschreiten eines Schwellenwertes kommt es in erregbaren Zellen zur Generierung eines Aktionspotenzials; Na_v-Kanäle sorgen für die Depolarisation, die langsamer öffnenden K_v-Kanäle für die Repolarisation.

Das **Aktionspotenzial** ist eine transiente Änderung des Membranpotenzials, ausgelöst durch einen Reiz, der die Zelle über ein **Schwellenpotenzial** hinaus depolarisiert. Der zeitliche Verlauf des Aktionspotenzials ist stereotyp und lässt sich in mehrere Phasen unterteilen:

- die **Initiationsphase** (Überwindung des Schwellenpotenzials),
- die **Depolarisation** (Aufstrich und *overshoot*),
- die **Repolarisation** und
- die **Nachhyperpolarisation** (Abb. 4.16).

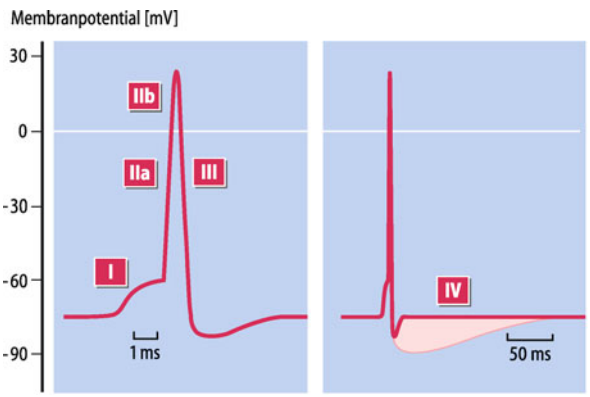


Abb. 4.16. Phasen des Aktionspotenzials. Verlauf eines Aktionspotenzials, dargestellt in zwei unterschiedlichen zeitlichen Auflösungen. Die Phasenbezeichnung ist wie folgt: *I* Initiationsphase; *IIa, IIb* Depolarisation (Aufstrich und *overshoot*); *III* Repolarisation; *IV* (nur *rechts*) Nachhyperpolarisation (in *rot* dargestellt)

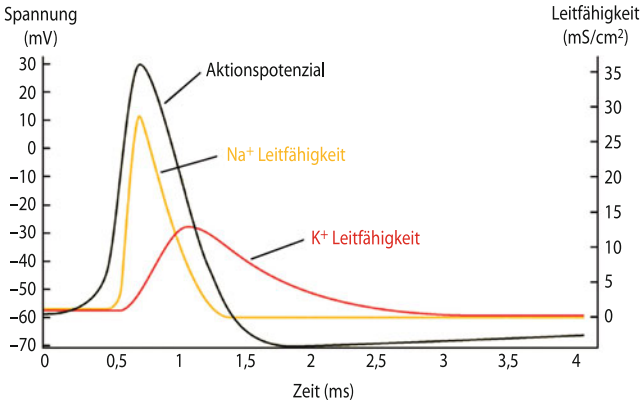


Abb. 4.17. Aktionspotenzial und die ihm zugrundeliegenden Natrium- und Kaliumleitfähigkeiten

Die Ursache für diese schnellen Änderungen des Membranpotenzials ist eine zeitabhängige Änderung der Membranpermeabilität für Natrium- und Kaliumionen (Abb. 4.17). In manchen Zellen, z. B. in Herzmuskelzellen, spielen auch spannungsabhängige Kalziumkanäle eine Rolle.

Depolarisation. Um ein Aktionspotenzial auszulösen, muss ein Stimulus das Membranpotenzial zunächst bis zu einem **Schwellenwert (Erregungsschwelle)** depolarisieren (**Initiationsphase**, Abb. 4.17). Dies bedeutet, dass durch den Stimulus ein Kationeneinstrom (Na^+, Ca^{2+}) hervorgerufen werden muss, der größer ist als der Kaliumausstrom durch die **Ruhemembranpotenzialkanäle**, der einer Depolarisation entgegenwirkt. Überschreitet die Depolarisation das Schwellenpotenzial, kommt es zur **Aufstrichphase des Aktionspotenzials**, dessen Grundlage die Aktivierung der Na_v-Kanäle ist. Wegen der Spannungsabhängigkeit ihres *gating* beginnen diese Kanäle, bei Membranpotenzialen positiv von ca. –60 mV, in den Offen-Zustand überzugehen (Abb. 4.17). Die dadurch einströmenden Natriumionen sorgen dann für eine weitere Depolarisation des Membranpotenzials, was, im Sinne einer **positiven Rückkoppelung**, zu weiterer Aktivierung von Na_v-Kanälen führt. Folge dieses explosionsartigen Natriumeinstroms ist eine Depolarisierung der Membranspannung in Richtung des Natriumgleichgewichtpotenzials (E_{Na}, ca. 60 mV), wobei in der Regel Werte zwischen 0 und 40 mV *(overshoot)* erreicht werden.

▪▪▪ **Entstehung des Schwellenpotenzials.** Das Schwellenpotenzial der Erregung, nach dessen Überschreiten das Aktionspotenzial mehr oder weniger stereotyp abläuft (historisch: **Alles-oder-Nichts-Gesetz**) kann auf zwei Prozesse zurückgeführt werden: Zum einen auf die spannungsabhänge Aktivierung der Na_v-Kanäle und die positive Rückkoppelung von depolarisierendem Natriumeinstrom und Kanalaktivierung, zum anderen auf den stark spannungsabhängigen Block der K_{ir}-Kanäle durch Spermin. Der (initiale) depolarisierende Stimulus trifft nach Überschreiten des »Sperminbuckels« auf eine »**negative Impedanz**« (negative Steigung bzw. Abfall der Strom-Spannungs-Kurve, Abb. 4.11), was zu einer erleichterten Blockierung der K_{ir}-Kanäle führt. Da dadurch der inhibierende Kaliumausstrom schlagartig wegfällt, kann der gesamte Stimulus in die Umladung der Membran eingehen, was, unter synergistischer Beteiligung der Na_v-Kanäle, zu einer schnellen Depolarisation der Zelle führt.

4.2. Hyperkaliämische periodische Paralyse

Symptome. Das Hauptsymptom dieser Erkrankung ist die **anfallsweise Muskelschwäche**, die durch eine gestörte Funktion des **skelettmuskulären Natriumkanals $Na_v1.4$** verursacht wird. Episoden dauern zwischen einigen Minuten und Stunden, die Muskelschäche kann sich moderat oder auch als eine generalisierte schlaffe Lähmung präsentieren.

Ursachen. Die Ursache der Muskelschwäche ist eine **lang andauernde Depolarisation** der betroffenen Muskelfaser, die beispielsweise durch eine erhöhte Kaliumkonzentration im Blut ausgelöst werden kann (Abb. 4.18 A). Diese lang andauernde Depolarisation kommt durch ein **verändertes Inaktivierungsverhalten** spannungsgesteuerter Natriumkanäle zustande. Während gesunde $Na_v1.4$ Kanäle innerhalb weniger Millisekunden vollständig inaktivieren und sich danach nicht mehr öffnen, kommt es in dem genetisch veränderten Kanal zu erneuten Öffnungen (Abb. 4.18 B). Diese »**Wiederöffnungen**« führen zu einem **persistierenden Natriumeinstrom** während und nach der Membrandepolarisation und bewirken die beobachtete Dauerdepolarisation. Diese führt zu einer Inaktivierung der überwiegenden Anzahl von Natriumkanälen und verhindert die Auslösung von Aktionspotenzialen, was die Ursache der beobachteten Muskelschwäche ist.

Repolarisation. Entsprechend dem oben dargestellten Kanal-*gating* (▶ Abschn. 4.3), werden die Na_v-Kanäle durch die starke Depolarisation innerhalb weniger Millisekunden inaktiviert, wodurch der **Natriumeinstrom in die Zelle beendet** wird. Das Ende des depolarisierenden Natriumeinstroms und der, aufgrund der **langsameren Öffnungsreaktion der K_v-Kanäle**, verzögert einsetzende Beginn des **Kaliumausstroms** leiten dann die **Repolarisationsphase** des Aktionspotenzials ein (Abb. 4.16, Abb. 4.17). Während der Repolarisation nähert sich das Membranpotenzial wieder den Werten von E_K, was das Aktionspotenzial beendet und zu folgenden *gating*-Vorgängen führt:

- die K_v-Kanäle deaktivieren,
- die K_{ir}-Kanäle werden deblockiert und liefern so wieder die für das Ruhemembranpotenzial notwendige Kaliumleitfähigkeit, und
- die Na_v-Kanäle kehren wieder in den aktivierbaren Geschlossen-Zustand zurück.

Die Umkehr der Na_v-Kanal-Inaktivierung bestimmt die Wiedererregbarkeit nach einem Aktionspotenzial. In der **absoluten Refraktärzeit** (ein Intervall von ca. 2 ms nach Auslösung des ersten Aktionspotenzials) ist keine erneute Erregung möglich

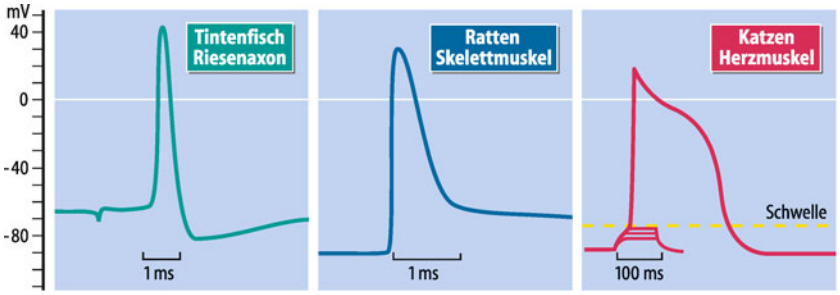


Abb. 4.18. Aktionspotenziale verschiedener Zellen. Mit intrazellulären Elektroden gemessene Aktionspotenziale eines Axons, einer Skelettmuskelfaser und einer Herzmuskelzelle (Ventrikelmyokard)

(auch nicht durch einen extrem starken depolarisierenden Stimulus). In der nachfolgenden **relativen Refraktärzeit** ist die Reizschwelle erhöht, während die Amplitude des auslösbaren Aktionspotenzials reduziert ist. Damit hat die Inaktivierung der Na^+-Kanäle eine Doppelfunktion. Einerseits führt sie zur zeitlichen Begrenzung des Aktionspotenzials, andererseits schützt sie die Membran vor einer vorzeitigen Neuerregung.

Nachhyperpolarisation. In vielen Neuronen, aber auch in einigen anderen erregbaren Zellen, weist das Membranpotenzial am Ende eines Aktionspotenzials deutlich negativere Werte auf als unmittelbar vor dem Aktionspotenzial (Abb. 4.16). Dieses Phänomen wird als Nachhyperpolarisation bezeichnet und beruht auf einer zeitlich begrenzten **zusätzlichen Kaliumleitfähigkeit** im Anschluss an ein Aktionspotenzial. Die Kanäle, die für diese Leitfähigkeit sorgen, sind als **kalziumaktivierte Kaliumkanäle** (SK-, BK-Kanäle; Tab. A2 im Anhang) bekannt. Sie werden durch Kalziumionen, die während des Aktionspotenzials über Ca_v-Kanäle in die Zelle einströmen, aktiviert und bleiben so lange offen, bis die intrazelluläre Kalziumkonzentration Werte unter 100 nM aufweist. Nach Absinken des intrazellulären Kalziums **(Puffersysteme, Kalziumionenpumpen)** unter diese Grenze, was zwischen mehreren 10 ms und wenigen Sekunden (!) dauern kann, schließen die Kanäle wieder und das Membranpotenzial nähert sich den Werten, die vor Einsetzen des Aktionspotenzials zu beobachten waren.

Variation der Aktionspotenzialdauer. Der Zeitverlauf des Aktionspotenzials einer Zelle wird, neben der Anzahl der vorhandenen Kanäle, im Wesentlichen von deren *gating*-Eigenschaften bestimmt. So sorgen **schnell aktivierende K_v-Kanäle** für ein **kurzes Aktionspotenzial** (ca. 1 ms in verschiedenen zentralen Neuronen), während eine **langsamere Aktivierung** ein **länger dauerndes Aktionspotenzial** zur Folge hat (ca. 10 ms in Skelettmuskelzellen). Treten neben den Na_v-Kanäle weitere »Depolarisatoren« auf, wie die Ca_v-Kanäle, oder wird die Repolarisation vorwiegend von extrem langsam aktivierenden K_v-Kanälen getragen, kann die Aktionspotenzialdauer wesentlich verlängert werden (ca. 300 ms in Herzmuskelzellen; Abb. 4.19).

4.3. Long-QT-Syndrom

Symptome. Das »Long-QT«-Syndrom ist eine Form von **Herzrhythmusstörungen**. Bei den häufig jungen Patienten kommt es zu Anfällen von Bewusstlosigkeit (Synkopen) oder sogar zum plötzlichen Herztod.

Ursachen. Die Ursache ist eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG (▶ Kap. 25.3), die durch ein **verlängertes Aktionspotenzial** der Herzmuskelzellen verursacht wird. Für genetisch bedingte Formen dieser Erkrankung wurden bislang fünf krankheitsverursachende Gene identifiziert, die alle für Ionenkanäle kodieren (Tab. A2 im Anhang). Zwei dieser Genprodukte sind die α- und β-Untereinheit eines Kaliumkanals der Myokardzellen, **KCNQ1** (oder auch KvLQT1) und **KCNE1** (oft auch als minK oder IsK bezeichnet). Die β-Untereinheit KCNE1 liegt der sehr langsamen Aktivierung des KCNQ1-Kanals zugrunde, die dafür verantwortlich ist, dass das Aktionspotenzial der Ventrikelmyokardzelle erst nach ca. 300 ms repolarisiert. Mutationen in KCNQ1 führen meist zu einer **Reduktion des Kaliumstroms**, während Mutationen in KCNE1 das besondere Schaltverhalten der Kanäle verändern. Beide Veränderungen verursachen eine **verzögerte Repolarisation** und so ein verlängertes Herzaktionspotenzial. Neben den Kardiomyozyten findet man den KCNQ1-KCNE1-Kanal auch in der Stria vascularis des Innenohres (▶ Kap. 3.4), wo er für die K^+-Sekretion in die Endolymphe verantwortlich ist. Dementsprechend führen Mutationen in KCNQ1 und KCNE1 auch zu einer **Innenohrschwerhörigkeit** (Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom).

4.4. Myotonia congenita

Symptome. Diese Muskelerkrankung ist durch eine **Muskelsteifigkeit bei Willkürbewegungen** charakterisiert. Patienten werden beim Aufstehen oder Loslaufen steif, oder können nach einem Händedruck diesen nicht mehr lösen. Die Muskelsteifigkeit löst sich bei Wiederholung der Bewegung, weshalb die Patienten meist nur geringgradig behindert sind.

▼

Ursachen. Die Ursache für diese Muskelsteifigkeit besteht darin, dass die myotone Muskelfaser auch nach Ende der neuronalen Erregung weiterhin selbstständig Aktionspotenziale feuert. Diese elektrische Übererregbarkeit wird durch einen **Defekt des muskulären Chloridkanals CIC-1** hervorgerufen, der zu einer **Reduktion der Chloridleitfähigkeit** in myotonen Muskelfasern führt. Die Skelettmuskulatur weist im Unterschied zu den meisten erregbaren Zellen eine stark ausgeprägte Chloridleitfähigkeit auf. Chloridkanäle tragen zwar nicht direkt zum Ruhemembranpotenzial des Skelettmuskels bei, stabilisieren es jedoch unter bestimmten Bedingungen. Im T-Tubulus (▶ Kap. 6.3) kommt es bei Serien von Aktionspotenzialen durch den Ausstrom von Kaliumionen während der Repolarisationsphase zu einer Erhöhung des extrazellulären Kaliums, das wegen des engen Lumens der T-Tubuli nicht vollständig abfließen kann. Die Folge ist eine Depolarisation der T-tubulären Membran. Im gesunden Muskel führt diese T-tubuläre Depolarisation aufgrund der hohen erregungsdämpfenden Chloridleitfähigkeit zu keiner Veränderung des Membranpotenzials. In der myotonen Muskulatur fehlt diese Leitfähigkeit und die T-tubuläre Kaliumakkumulation depolarisiert auch die oberflächliche Membran. Die Konsequenz ist eine **Nachdepolarisation**, die bei entsprechender Amplitude neue Aktionspotenziale auslösen kann.

In Kürze

Ruhemembranpotenzial

Für die Entstehung eines Diffusionspotenzials ist ein **Konzentrationsgradient** sowie eine **selektive Permeabilität** notwendig.

Das **Ruhemembranpotenzial** entspricht weitgehend dem **Diffusionspotenzial für Kaliumionen** und weist in erregbaren Zellen Werte zwischen –70 und –90 mV auf. Die dafür notwendige Kaliumleitfähigkeit wird durch K_{ir}- und 2-P-Domänen-Kanäle bestimmt.

Aktionspotenzial

Das Aktionspotenzial ist eine transiente Änderung der Membranspannung auf Werte bis zu 40 mV und kann in folgende Phasen unterteilt werden:

- **Initiationsphase:** Dabei werden die K_{ir}-Kanäle durch einen stimulusinduzierten depolarisierenden Kationeneinstrom blockiert (**Sperminblock**).
- **Depolarisation** (Aufstrich und *overshoot*): Diese Phase wird durch die Aktivierung der spannungsgesteuerten Na_v- Kanäle und den damit verbundenen Natriumeinstrom getragen.
- **Repolarisation:** Diese ergibt sich aus der Inaktivierung der Na_v-Kanäle und der Aktivierung der K_v-Kanäle und dem damit verbundenen Kaliumausstrom. Die Repolarisation sorgt für die Deblockierung der K_{ir}-Kanäle sowie für die Rückkehr der Na_v-Kanäle in den aktivierbaren Zustand.
- **Nachhyperpolarisation** (in zentralen Neuronen): Sie resultiert aus der transienten Aktivierung kalziumgesteuerter Kaliumkanäle.

4.7 Fortleitung elektrischer Signale an der neuronalen Membran

Bei vielen Nervenzellen liegen die Eingangssynapsen, die zur Aktivierung der Zelle führen, und die Ausgangssynapsen, die den Effekt auf Zielzellen vermitteln, weit auseinander. Im Extremfall kann ein Dendrit einige Millimeter, ein Axon bis zu 2 Meter lang sein. Daher stellt sich die Frage, wie elektrische Signale an einer Nervenzelle über große Distanzen geleitet werden.

Der einfachste Fall: die sphärische, nicht erregbare Zelle

Dendriten und Axone können als »biologische Kabel« mit vielen Kondensator-Widerstands-Elementen repräsentiert werden.

Der einfachste Fall einer Signalausbreitung ist an einer sphärischen, unerregbaren Zelle gegeben (Abb. 4.19). Appliziert man an einer solchen Zelle einen rechteckförmigen Reizstrom, so führt dies zu einer exponentiellen Aufladung während der Strominjektion und zu einer exponentiellen Entladung nach der Strominjektion.

Quantitative Analyse. Da das Potenzial an allen Stellen der Membran zu einem gegebenen Zeitpunkt gleich ist (isopotenziale Situation), ist eine quantitative Analyse der Spannungsänderung einfach. Die Zellmembran lässt sich als ein Kondensator-Widerstands-Element repräsentieren (Abb. 4.19), wobei der Kondensator der Lipiddoppelschicht entspricht, der Widerstand den in der Membran enthaltenen Leckkanälen (z. B. 2-P-Domänen Kaliumkanäle). Eine Änderung des Membranpotenzials E als Funktion der Zeit t ist exponentiell, folgt also der Beziehung $E(t) = E_{max}\ (1 - e^{-t/\tau})$ (Aufladung) bzw. $E(t) = E_{max}\ e^{-t/\tau}$ (Entladung); dabei ist E_{max} die maximale Spannungsänderung, τ wird als die **Membranzeitkonstante** bezeichnet. Die Membranzeitkonstante ist demnach die Zeit, in der das Membranpotenzial auf den Bruchteil $1 - 1/e \approx 63\%$ (e = Eulersche Zahl) des Maximalwertes ansteigt (Aufladephase) bzw. auf den Bruchteil $1/e = 37\%$ abfällt (Entladephase; Abb. 4.19, unten).

Im einfachen Fall der sphärischen Zelle ergibt sich die Membranzeitkonstante als $\tau = R_m \times C_m$, wobei R_m den Membranwiderstand und C_m die Membrankapazität repräsentieren. Beide Größen werden oft auf die Membranfläche normalisiert. Man spricht dann von spezifischem Membranwiderstand (Einheit $\Omega\ cm^2$) und spezifischer Membrankapazität (Einheit $\mu F\ cm^{-2}$).

Der komplizierte Fall: die zylindrische, nicht erregbare Struktur (Kabel)

Die Fortleitung von Aktionspotenzialen an nichtmyelinisierten Axonen erfolgt kontinuierlich.

Komplizierter ist die Situation, wenn die Strominjektion an einem Punkt eines zylindrischen Fortsatzes erfolgt (ein »Kabel«, das einem Dendriten oder einem Axon entsprechen könnte). Der Zeitverlauf der Spannungsänderung unterscheidet sich von dem in der sphärischen Zelle mit gleichen Membraneigenschaften

gemessenen Signal: Er ist stark ortsabhängig und nicht mehr einfach exponentiell. Die Veränderungen gegenüber der sphärischen Zelle lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

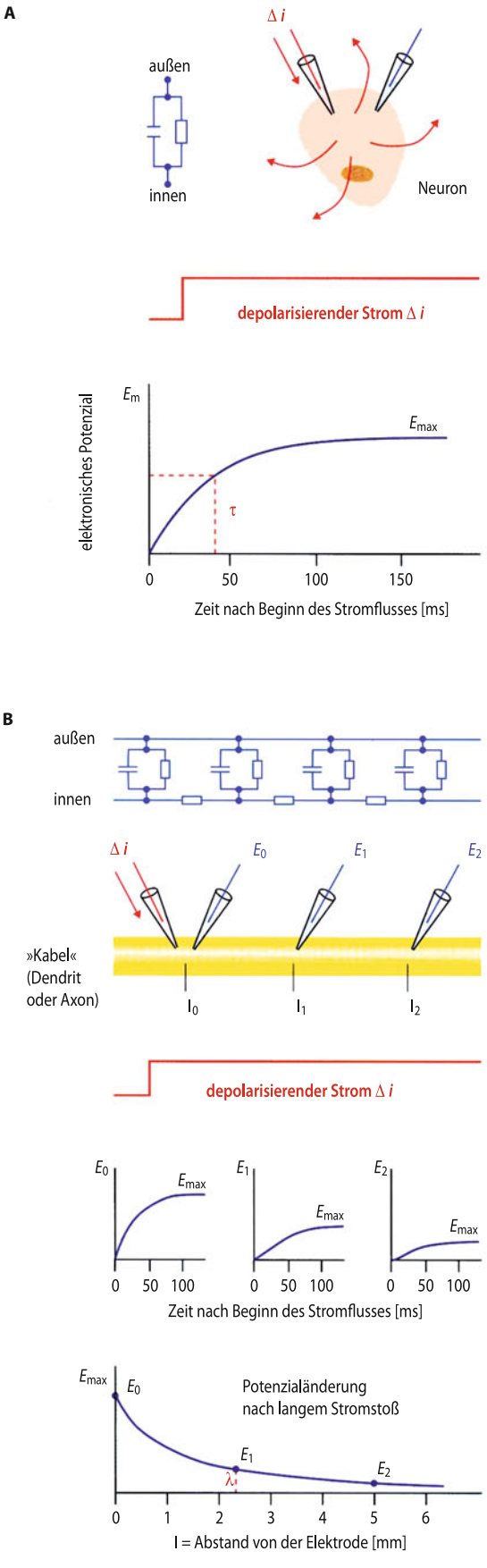
- Unmittelbar am Reizort ist die Aufladecharakteristik steiler als an der sphärischen Struktur.
- Mit zunehmender Entfernung vom Reizort wird die Aufladecharakteristik flacher und beginnt gegenüber dem Reiz mit einer Verzögerung.
- Mit zunehmender Entfernung vom Reizort wird die maximale Amplitude immer geringer. Im Gegensatz zu einem elektrischen Kabel (z. B. einem isolierten Kupferdraht) kommt es beim biologischen Kabel sowohl zu einer Verzögerung als auch zu einem Amplitudenverlust des zu leitenden Signals.

Quantitative Analyse. Die quantitative Analyse der Spannungsänderungen an einem solchen Kabel ist bereits recht kompliziert. Man betrachtet hierzu das Kabel als eine Serie von Kondensator-Widerstands-Elementen (Repräsentaten von Lipiddoppelschicht und Leckkanälen), die über Widerstände (Repräsentaten des Zytoplasmas) miteinander verbunden sind (◘ Abb. 4.19). In einem solchen **passiven System** ergibt sich zwischen der maximalen Amplitude der Spannungsänderung (E_{max}) und dem Ort (x) folgender Zusammenhang: $E_{max}(x) = E_{max}(0)\, e^{-x/\tau}$. λ wird als Längskonstante (eigentlich Längenkonstante) des Kabels bezeichnet und ist die Strecke, in der E_{max} auf den Bruchteil $1/e \approx 37\%$ des Ausgangswertes abgefallen ist. Damit liefert die **Membranlängskonstante** eine Information über die Reichweite des elektrischen Signals im biologischen Kabel (◘ Abb. 4.19, unten); die Ausbreitung des Signals erfolgt elektrotonisch.

▪▪▪ Die Längskonstante erhält man als $\lambda = \sqrt{(a\, R_m/2\, R_i)}$, wobei a der Radius des Kabels ist. Ri ist der intrazelluläre Widerstand, genauer gesagt der spezifische intrazelluläre Widerstand, bezogen auf Länge und Querschnittsfläche des Kabels (Einheit Ω cm). Aus dieser Beziehung lassen sich zwei wichtige Schlussfolgerungen ableiten:

Bei konstantem R_m und R_i ist die Längskonstante λ proportional zur Wurzel des Faserradius √a; d. h. je größer der Radius, desto größer die Längskonstante des Kabels und damit die Reichweite des elektrischen Signals.

Bei konstantem a ist die Längskonstante λ proportional zur Wurzel des Verhältnisses R_m/R_i; je größer also der Membranwiderstand im Verhältnis zum intrazellulären Widerstand, desto größer wieder die Reichweite des elektrischen Signals. Die Grundgrößen des biologischen Kabels, Membranzeitkonstante und Längskonstante, bestimmen zusammen die Geschwindigkeit der passiven Leitung. Diese ergibt sich als $\approx 2\,\lambda/\tau$. Da die Längskonstante λ proportional zur Wurzel des Faserradius √a ist, muss auch die passive Leitungsgeschwindigkeit proportional zur Wurzel des Faserradius a sein. Je größer also der Radius des biologischen Kabels, desto größer die passive Leitungsgeschwindigkeit. In grober Abschätzung gilt für einen dendritischen Fortsatz: Membranzeitkonstante $\tau \approx 10$ ms, Membranlängskonstante $\lambda \approx 1$ mm und passive Leitungsgeschwindigkeit $= 2\,\lambda/\tau \approx 0{,}2$ m s^{-1} (s. oben).



◘ Abb. 4.19. Aufladе- und Entladevorgänge an passiven Strukturen. ▶ **A** Passive Aufladecharakteristik einer sphärischen Zelle. Bei Injektion eines depolarisierenden Reizstroms ändert sich das Membranpotenzial in exponentieller Weise (τ, Membranzeitkonstante). **B** Passive Aufladecharakteristik eines Kabels. Bei Injektion eines depolarisierenden Reizstroms am Ort l_0 ist die resultierende Spannungsänderung ortsabhängig und nicht mehr exponentiell. Am Ort der Injektion ist die Aufladung schneller als in einer sphärischen Struktur mit identischen Membraneigenschaften. Mit zunehmender Entfernung vom Injektionsort wird die maximale Spannungsänderung immer geringer

Die Eigenschaften des dendritischen Kabels sind wichtige Determinanten der Signalintegration. So bestimmt die Membranzeitkonstante in vielen Fällen die zeitliche Abnahme erregender postsynaptischer Potenziale (EPSP) sowie das Zeitfenster für die Summation synaptischer Potenziale (Kapitel 5). Die Membranlängskonstante des dendritischen Kabels bestimmt den Grad der Abschwächung des EPSPs bei der Fortleitung vom Dendriten zum Soma. Da das EPSP transient ist, ist die Abschwächung sogar stärker als beim rechteckförmigen Reizstromsignal; der Abschwächungsfaktor ist also $< e^{-x/\lambda}$. Viele Dendriten haben eine Länge, die ungefähr dem Wert der Längskonstante λ entspricht. Damit ist für ein distales synaptisches Ereignis der Abschwächungsfaktor $< 1/e \approx 37\%$.

Im Gegensatz zu den meisten Dendriten sind die Axone von Neuronen (und auch manche Dendriten) mit Na_v- und K_v-Kanälen bestückt und werden daher auch als aktive Strukturen bezeichnet. Die Regeln der Kabeltheorie lassen sich auf Axone nur bei kleinen Reizen anwenden; bei stärkeren Reizen, die zur Auslösung von Aktionspotenzialen führen, bestimmen Eigenschaften und Verteilung der spannungsgesteuerten Kanäle und Eigenschaften des Kabels zusammen die Ausbreitung der Erregung.

Kontinuierliche Fortleitung an marklosen Nervenfasern

! Die schnelle Fortleitung von Aktionspotenzialen an myelinisierten Axonen erfolgt saltatorisch.

Die Initiation von Aktionspotenzialen erfolgt an den subzellulären Strukturen mit einer besonders hohen Dichte an Na_v-Kanälen, dem Axonhügel oder dem Anfangsbereich des Axons. Ist das Axon marklos, breitet sich das Aktionspotenzial dann kontinuierlich aus (Abb. 4.20). Dabei kommt es zwischen einem erregten und einem benachbarten unerregten Membranareal zu einen Stromfluss, der zur Depolarisation des unerregten Membranbereichs und, als unmittelbare Folge, zur Aktivierung der dort lokalisierten Na_v-Kanäle führt. Die enstehende starke Depolarisation führt dann zur weiteren Ausbreitung der Erregungsfront, die final über das gesamte Axon hinweg abläuft (Abb. 4.20)

Damit besteht das **Membranstromprofil** des kontinuierlich fortgeleiteten Aktionspotenzials aus drei Abschnitten:

- einem zentralen **Einwärtsstrombereich** (Na_v-Kanäle),
- einem in Fortleitungsrichtung vor dem Aktionspotenzial liegenden **Auswärtsstrombereich** (Umladung der Membrankapazität) und
- einem in Fortleitungsrichtung hinter dem Aktionspotenzial befindlichen Auswärtsstrombereich (K_v-Kanäle).

Zwischen dem Einwärtsstrombereich und den Auswärtsstrombereichen bilden sich lokale **Stromschleifen** aus, die im Axoplasma und im extrazellulären Flüssigkeitsraum verlaufen.

Aktive Leitungsgeschwindigkeit der kontinuierlichen Leitung. Wie bei der passiven Leitungsgeschwindigkeit ist auch die aktive Leitungsgeschwindigkeit bei der kontinuierlichen Leitung näherungsweise proportional zur Wurzel des Faserradius $\sqrt{a}$. Damit ergibt sich die Grundregel: dicke Faser – schnelle Leitung, dünne Faser – langsame Leitung. Eine besonders dicke Nervenfaser ist das sog. »Riesenaxon« des Tintenfisches, dessen Durchmesser fast 1 mm beträgt. Der obigen Regel folgend hat dieses eine relativ hohe Leitungsgeschwindigkeit (ca. 20 m s^{-1}). Beim Menschen haben nichtmyelinisierte Axone einen Durchmesser von ca. 1 µm. Damit ist die Leitungsgeschwindigkeit auf einen Wert von ca. 1 m s^{-1} beschränkt (Tab. 4.2).

Myelinisierung als Schlüssel zu hoher Leitungsgeschwindigkeit

! Die hohe Leitungsgeschwindigkeit der saltatorischen Erregung beruht auf der Konzentration der Na_v-Kanäle im Bereich des Ranvier-Schnürringes und den günstigen Leitungseigenschaften des internodalen Segmentes.

An myelinisierten Nervenfasern lassen sich wesentlich höhere Leitungsgeschwindigkeiten erzielen als an marklosen (Abb. 4.20). Diese schnelle Leitung wird durch eine Kombination von aktiven und passiven Leitungsmechanismen realisiert. Im Gegensatz zum nichtmyelinisierten Axon, in dem aktive (Aktivierung von Na_v-Kanälen) und passive (Aufladung der Membrankapazität) Leitungsmechanismen gleichzeitig ablaufen, sind diese bei den myelinisierten Fasern sowohl zeitlich und als auch räumlich voneinander getrennt. Die aktiven Prozesse sind auf die **Ranvier-Schnürringe** beschränkt. Die passiven Mechanismen laufen dagegen an den **internodalen Segmenten** ab, die durch Axon und umgebende Markscheide gebildet werden.

Unterschiede zwischen nodalem und internodalem Segment. Die elektrischen Eigenschaften des internodalen Abschnittes unterscheiden sich grundsätzlich von denen des nodalen Abschnittes. Grundlage dafür ist die stark unterschiedliche Lokalisation der spannungsgesteuerten Ionenkanäle. Na_v-Kanäle finden sich in sehr hoher Dichte (einige 1000 μm^{-2}) in den nodalen Abschnitten, während sie in den paranodalen und internodalen Bereich des Axons fast vollständig fehlen. Diese Bereiche zeigen dagegen eine hohe Dichte an K_v-Kanälen, die in den nodalen Abschnitten kaum zu finden sind. Das weitgehende Fehlen der K_v-Kanäle am Ranvier-Schnürring bedingt, dass das Aktionspotenzial dort nur durch die Inaktivierung der Na_v-Kanäle (▶ Abschn. 4.3 und 4.6) und die spannungsunabhängigen 2-P-Domänen-Kaliumkanäle (Leckkanäle) vermittelt werden.

Elektrische Kenndaten von internodalem und nodalem Segment. Bezüglich der passiven Eigenschaften lassen sich die Unterschiede zwischen internodalem und nodalem Segment wie folgt zusammenfassen:

- Die spezifische internodale Kapazität ist im Vergleich zum Ranvier-Schnürring um einen Faktor von ca. 250 geringer. Dies erklärt sich dadurch, dass durch die Markscheide der leitende Intrazellulär- und Extrazellulärraum weit voneinander getrennt sind. Obwohl die internodalen Segmente um ein vielfaches länger sind als die nodalen Abschnitte, sind die absoluten Werte ihrer Kapazitäten fast gleich ($C_{internodal}$ = 2–4 pF, C_{nodal} = 0,6–1 pF).
- Der spezifische radiale internodale Widerstand ist im Vergleich zum Ranvier-Schnürring um einen Faktor von ca. 8000 größer. Beides wirkt sich auf die Fortleitung des Aktionspotenzials über das internodale Segment günstig aus: da nur wenig Ladung im internodalen Segment abfließt, gelangt viel Ladung zum nächsten Ranvier-Schnürring.

Tab. 4.2. Nervenfaserklassifikation

Fasertyp	Funktion	Durchmesser	Leitungsgeschwindigkeit (m s^{-1})
Erlanger/Gasser			
Aα	Primäre Muskelspindelafferenzen, motorisch zu Skelettmuskeln	15 µm	100 (70–120)
Aβ	Hautafferenzen Berührung/Druck	8 µm	50 (30–70)
Aγ	Motorisch zu Muskelspindeln	5 µm	20 (15–30)
Aδ	Hautafferenzen Temperatur/Schmerz	< 3 µm	15 (12–30)
B	Sympathisch präganglionär	3 µm	7 (3–15)
C	Sympathisch postganglionär	1 µm	1 (0,5–2)
Lloyd/Hunt			
I	Primäre Muskelspindelafferenzen, Golgi-Sehnenorganafferenzen	13 µm	75 (70–120)
II	Mechanorezeptoren der Haut	9 µm	55 (25–70)
III	Tiefe Drucksensibilität des Muskels	3 µm	11 (10–25)
IV	Marklose nozizeptive Fasern	<1 µm	1

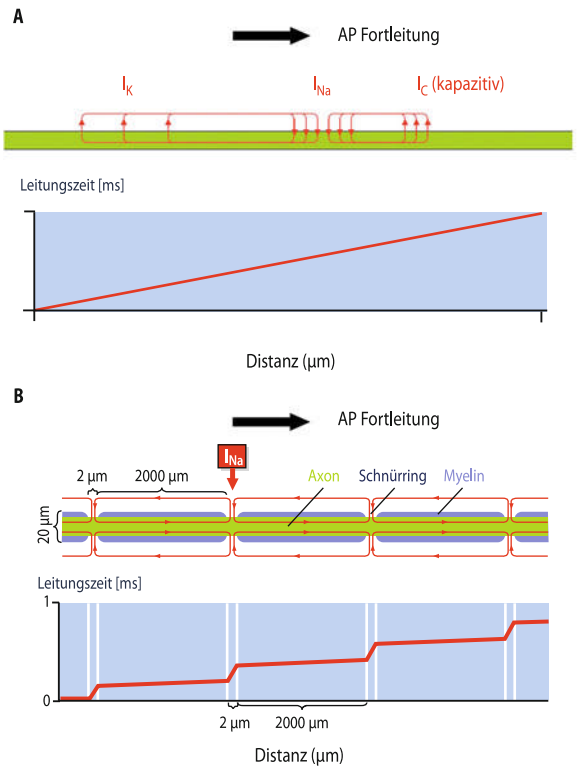


Abb. 4.20. Kontinuierliche und saltatorische Fortleitung des Aktionspotenzials in Axonen. A Kontinuierlich fortgeleitetes Aktionspotenzial am Riesenaxon des Tintenfisches (nichtmyelinisiert). Ausgehend von einem erregten Membranbereich bilden sich lokale Stromschleifen aus, die zu einer Depolarisation unmittelbar benachbarter Membranareale führen. Der untere Graph zeigt den Zeitpunkt des »Eintreffens« des Aktionspotenzials als Funktion des Ortes. **B** Saltatorisch fortgeleitetes Aktionspotenzials am myelinisierten Axon. Aufgrund der geringen Kapazität und des hohen Widerstandes des internodalen Segmentes greifen die Stromschleifen bis zum nächsten Ranvier-Schnürring aus. Der untere Graph zeigt den Zeitpunkt des Eintreffens des Aktionspotenzials als Funktion des Ortes. Obwohl der internodale Abschnitt um den Faktor 1000 länger ist als der nodale Abschnitt, sind die Zeitverzögerungen an den beiden Abschnitten vergleichbar. Der Kurvenverlauf in B wurde aus didaktischen Gründen schematisiert; unter experimentellen Bedingungen oder in einer realistischen Simulation ändert sich die Steigung zwischen nodalen und internodalen Abschnitten nicht sprunghaft, sondern zeigt einen fließenden Übergang

Saltatorische Erregungsleitung. Die mittlere Leitungsgeschwindigkeit an myelinisierten Fasern kann, in Abhängigkeit vom Fasertyp, bis zu 100 m s^{-1} betragen. Die hohe Leitungsgeschwindigkeit ist dabei eine unmittelbare Konsequenz der Myelinisierung. Hat ein Aktionspotenzial einen Ranvier-Schnürring erreicht, dann bildet sich ein Stromfluss zum benachbarten Ranvier-Schnürring aus, der diesen depolarisiert. Durch die spezifischen Eigenschaften des internodalen Segmentes (hoher spezifischer Widerstand, geringe spezifische Kapazität) erfolgt die Depolarisation des benachbarten Schnürrings mit hoher Effizienz und Geschwindigkeit (die Erregung »springt« von Schnürring zu Schnürring). Daher bezeichnet man die Erregungsleitung an myelinisierten Axonen auch als **saltatorisch**. Eine quantitative Betrachtung zeigt, dass etwa 50% der Leitungszeit auf die aktiven Mechanismen am Ranvier-Schnürring entfallen (Umladung der Membran, Aktivierung der Na_v-Kanäle), während die

anderen etwa 50% durch die passive Leitung über die internodalen Segmente bedingt sind (Abb. 4.20).

Klassifikation der Nervenfasern. Nervenfasern werden nach ihrem Myelinisierungsgrad, ihrem Durchmesser und (damit eng korreliert) ihrer Leitungsgeschwindigkeit klassifiziert. Dabei sind die Klassifikation nach Erlanger-Gasser und Lloyd-Hunt (für sensorische Nerven) gebräuchlich (Tab. 4.2).

Die saltatorische Erregungsleitung an der myelinisierten Nervenfaser ist schnell und energetisch effizient. Grobe Abschätzungen zeigen, dass eine dicke marklose Faser eine wesentlich höhere Querschnittsfläche einnehmen und > 1000-mal mehr metabolische Energie pro Aktionspotenzial verbrauchen würde als eine myelinisierte Faser mit gleicher Leitungsgeschwindigkeit.

Sowohl bei der kontinuierlichen als auch bei der saltatorischen Leitung kennt das Axon bezüglich der Leitungsrichtung keinerlei Präferenz. Die physiologische Leitungsrichtung wird einzig und allein durch den Ort der Aktionspotenzialinitiation bestimmt. Leitung in physiologischer Richtung wird als orthodrom, Leitung in Gegenrichtung als antidrom bezeichnet. Antidrome Leitung kann u. a. nach elektrischer Stimulation auftreten.

4.5. Multiple Sklerose

Symptome. Die multiple Sklerose (MS) ist eine progrediente Erkrankung des Nervensystems, das u. a. durch Sensibilitätsstörungen (Kribbeln in Händen und Füßen, Taubheitsgefühl, Schmerz), Sehstörungen, Lähmungserscheinungen, Steigerung der Muskeldehnungsreflexe und Störung der Bewegungskoordination (Ataxie) gekennzeichnet ist.

Ursachen. Die Ursache für diese Erkrankung ist eine Zerstörung bzw. ein Umbau der Markscheiden myelinisierter Axone in Gehirn und Rückenmark. Durch die pathologische Zerstörung der Markscheide kommt es zu Störungen in der saltatorischen Erregungsleitung, wobei sowohl die Geschwindigkeit als auch die Zuverlässigkeit der Leitung beeinträchtigt ist. Da Demyelinisierungsherde in unterschiedlichen Gehirnregionen auftreten können, ist die Symptomatik der MS vielfältig.

In Kürze

Die Fortsätze einer Nervenzelle können als biologische »Kabel« aufgefasst werden, die aus **Kondensator-Widerstands-Elementen** bestehen. Im **Dendriten** bestimmen überwiegend **Membranzeitkonstante** und die **Membranlängskonstante** des Kabels die Integration und Leitung von synaptischen Potenzialen zum Soma. Im **Axon** sind dagegen **aktive Mechanismen** (Aktivierung der Na_v-Kanäle) an der Leitung beteiligt.

Ausgehend vom Initiationsort im Axon wird das Aktionspotenzial mit hoher Geschwindigkeit über das gesamte Axon des Neurons bis zu den synaptischen Endigungen geleitet. Diese Ausbreitung erfolgt an **marklosen Fasern kontinuierlich** (mit einer Leitungsgeschwindigkeit von ca. 1 m s^{-1}), an **myelinisierten Fasern dagegen saltatorisch** (mit hoher Leitungsgeschwindigkeit von bis zu 100 m s^{-1}).

Dabei sind die Konzentration der Na_v-Kanäle im Bereich des Ranvier-Schnürringes und die günstigen Leitungseigenschaften des internodalen Segmentes für die hohe Geschwindigkeit der saltatorischen Erregungsleitung entscheidend.

4.8 Repetitive Aktivität und Informationskodierung im Nervensystem

Repetitive Aktionspotenzialgenerierung in Nervenzellen

In Nervenzellen können langdauernde Depolarisationen Serien von Aktionspotenzialen auslösen. Dabei steigt die Aktionspotenzialfrequenz mit zunehmender Reizintensität.

Repetitive Aktivität versus Refraktärität. Nervenzellen generieren als Antwort auf einen kurzen Stromimpuls ein einzelnes Aktionspotenzial. Was geschieht nach Applikation eines langen Reizes, z. B. durch tonische Sensorpotenziale (▶ Kap. 13.3) oder summierte exzitatorische postsynaptische Signale? Die Initiation eines einzelnen Aktionspotenzials ist hier die Ausnahme. Sehr viel häufiger kommt es dagegen zur Generierung einer Aktionspotenzialserie (Abb. 4.21). Die maximale Aktionspotenzialfrequenz wird dabei durch die absolute Refraktärzeit bestimmt.

Adaptation. Im Hinblick auf die Aktionspotenzialfrequenz bestehen erhebliche Unterschiede zwischen verschiedenen Typen von Nervenzellen. In kortikalen Pyramidenzellen beispielsweise ist die maximale Aktionspotenzialfrequenz gering. Außerdem zeigen diese Zellen eine ausgeprägte »Adaptation«, d. h. eine Abnahme der Aktionspotenzialfrequenz bei konstantem Reizstrom. Applikation eines andauernden Reizes führt zur Generierung einer Aktionspotenzialserie, bei der das Intervall zwischen zwei benachbarten Aktionspotenzialen immer weiter zunimmt (Abb. 4.21). Der zugrundeliegende Mechanismus ist das Vorhandensein Ca^{2+}-aktivierter K^+-Kanäle (K_{Ca}) vom SK-Typ (Abb. 4.8). Diese Kanäle werden während einer Aktionspotenzialserie durch einströmende Ca^{2+}-Ionen zunehmend aktiviert,

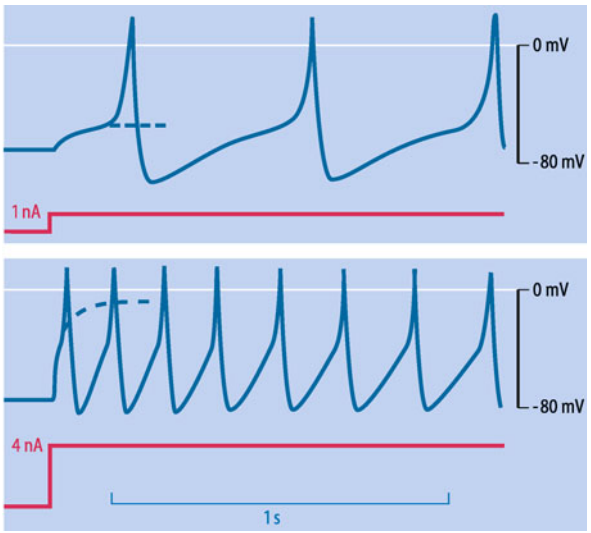


Abb. 4.21. Rhythmische Impulsbildung, ausgelöst durch einen andauernden Reizstrom. *Oben:* Ein depolarisierender Strom von 1 nA in ein Neuron erzeugt ein elektrotonisches Potenzial, das zu einer Dauerdepolarisation von etwa 20 mV führen würde *(gestrichelt)*, wenn nicht die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotenzials überschritten würde. Die Aktionspotenziale wiederholen sich rhythmisch, solange der Stromfluss anhält. *Unten:* Ein größerer Strom erzeugt ein elektrotonisches Potenzial, das fast 0 mV erreichen würde *(gestrichelt)*. Es wird jedoch eine hochfrequente Serie von Aktionspotenzialen ausgelöst

so dass die Amplitude der durch sie bedingten langsamen Nachhyperpolarisation immer weiter zunimmt. Neben der Aktivierung von SK-Kanälen spielt auch die kumulative Inaktivierung von Na_v-Kanälen bei der Adaptation eine Rolle.

Hochfrequente Aktionspotenzialgenerierung. In bestimmten Typen inhibitorischer Interneurone, den sog. schnell feuernden oder ***fast spiking*-Interneuronen**, die γ-Aminobutyrat (GABA) als Überträgerstoff freisetzen, ist die maximale Aktionspotenzialfrequenz wesentlich höher. Applikation eines andauernden Reizes kann zur Generierung von einigen Hundert Aktionspotenzialen pro Sekunde führen. Der Grund dafür besteht in der Expression spannungsabhängiger **K_v3-Kanäle** (Abb. 4.8). Diese Kanäle unterscheiden sich von anderen K_v-Kanälen durch eine hohe Schwelle der Aktivierung, eine fehlende Inaktivierung und eine schnelle Aktivierungs- und Deaktivierungskinetik. Aufgrund dieser Eigenschaften ist der K_v3-Kanal für die Generierung hochfrequenter Aktionspotenzialsalven besonders geeignet: Durch die schnelle Aktivierung beschleunigen K_v3-Kanäle die Repolarisation und tragen zur Verkürzung des Aktionspotenzials bei. Durch die schnelle Deaktivierung wird die Nachhyperpolarisation kurz gehalten. Damit liefern K_v3-Kanäle ein ideales Rückstellsignal, das einerseits die Na_v-Kanäle aus der Inaktivierung holt, andererseits die Schwelle für die Initiation des nächsten Aktionspotenzials niedrig hält.

Repetitive Spontanaktivität. Die meisten Nervenzelltypen (z. B. Motoneurone oder kortikale Pyramidenzellen) weisen in Abwesenheit synaptischer Eingangssignale ein stabiles Ruhepotenzial auf. Manche Zelltypen generieren aber auch in Abwesenheit synaptischer Eingangssignale spontan Aktionspotenziale. Ein solches elektrisches Verhalten findet man beispielsweise in Purkinje-Zellen im Kleinhirn und in Neuronen der Basalganglien. Die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen sind vielfältig:

- Spezialisierte Na_v-Kanäle, die nach einem Aktionspotenzial einen Na^+-Einstrom vermitteln und damit die Initiation des nächsten Aktionspotenzials begünstigen;
- inaktivierende K_v-Kanäle (z. B. K_v4), die sich nach einem Aktionspotenzial erst von der Inaktivierung erholen und dann wieder in die Inaktivierung eintreten; dies führt zu einer Verlängerung des Intervalls zwischen zwei aufeinanderfolgenden Aktionspotenzialen.
- Hyperpolarisationsaktivierte Kanäle (HCN-Kanäle) und
- T-Typ Ca_v-Kanäle (Ca_v3).

Im Hinblick auf die Beteiligung von HCN-Kanälen und Ca_v3-Kanälen bestehen Ähnlichkeiten zwischen den Mechanismen der Spontanaktivität in Nervenzellen und denen im erregungsbildenden System des Herzens.

Kodierung von Information im Nervensystem

Analoge Signale (z. B. graduelle Rezeptorpotenziale) werden im Nervensystem in digitale Signale (Alles-oder-Nichts-Aktionspotenziale) umkodiert. Aktionspotenziale sind somit Einheiten eines digitalen neuronalen Kodes, wobei sowohl Frequenz als auch der Zeitpunkt der Auftretens der Aktionspotenziale eine Rolle spielt.

Aktionspotenziale als Einheiten digitaler Kodierung. Signalübertragung im Nervensystem erfordert die Leitung von Aktionspotenzialen vom Initiationsort (in der Regel dem Axoninitialsegment) über das Axon zu den präsynaptischen Elementen der Ausgangssynapsen. Dies bedeutet, dass der gesamte Informationsfluss zwischen Nervenzellen über Aktionspotenziale erfolgen muss. Aufgrund ihres Alles-Oder-Nichts-Charakters können Aktionspotenziale als digitale Signale aufgefasst werden. Für die Informationskodierung sind sowohl die mittlere Frequenz (Rate) der Aktionspotenzialgenerierung als auch der genaue Zeitpunkt des Auftretens der Aktionspotenziale relevant. Man spricht auch von einer **Frequenzkodierung** (Ratenkodierung) und einer **Zeitkodierung**.

Frequenzkodierung im Nervensystem. Ein Beispiel für eine Frequenzkodierung im Nervensystem ist die Steuerung der Kontraktionskraft der Skelettmuskulatur bei der Willkürbewegung. Ist die Feuerfrequenz der α-Motoneurone gering, zeigen die zugehörigen motorischen Einheiten eine geringe Superposition ihrer kontraktilen Antworten (▶ Kap. 6.4). Daher ist die Kontraktionskraft niedrig. Ist die Feuerfrequenz der α-Motoneurone hoch, zeigen die zugehörigen motorischen Einheiten dagegen eine ausgeprägte Superposition bis hin zum Tetanus. Unter diesen Bedingungen ist die Kontraktionskraft gesteigert. Die Kontraktionkraft wird also über einen Frequenzkodierungs-basierten Mechanismus gesteuert.

Zeitkodierung im Nervensystem. Ein Beispiel für eine Zeitkodierung im Nervensystem ist die Lokalisation von Schallquellen

durch das auditorische System (**Richtungshören**; ▶ Kap. 16.6). Nervenzellen in der oberen Olive des Hirnstamms sind in der Lage, den Zeitpunkt von eintreffenden Aktionspotenzialen zwischen ipsilateralen und kontraleralen Eingängen mit Mikrosekunden-Genauigkeit zu vergleichen. Die Lokalisation der Schallquelle wird also über eine Zeitkodierungs-basierten Mechanismus bestimmt. Im Kortex der Säuger kommen Frequenzkodierung und Zeitkodierung vermutlich nebeneinander vor.

Konversion von analogen in digitale Signale. Damit Informationen im Nervensystem übertragen werden können, müssen analoge (graduelle) Signale in digitale (Alles-oder-Nichts-)Signale umkodiert werden. Ein Beispiel ist die Signalkonversion in Muskelspindelafferenzen vom Typ I_a (▶ Kap. 7.2). Wird die anulospiralige Endigung der Muskelspindel gedehnt, so kommt es zu einer tonischen Depolarisation der Endigung, einem graduellen Sensorpotenzial. Dies führt bei Überschreiten des Schwellenwertes dazu, dass in der zugehörigen afferenten Nervenfaser Aktionspotenzialserien ausgelöst werden, wobei die Aktionspotenzialfrequenz mit der Stärke der Depolarisation zunimmt. Die Konversion von analogen in digitale Signale ist eine Grundvoraussetzung dafür, dass Kommunikation im Nervensystem über lange Strecken erfolgen kann.

In Kürze

Nervenzellen feuern bei andauerndem Reiz in der Regel **repetitiv**. Dabei bestehen erhebliche Unterschiede zwischen verschiedenen Zelltypen. Pyramidenzellen generieren Aktionspotenziale mit niedriger Frequenz und ausgeprägter **Adaptation**, Subtypen von GABAergen Interneuronen feuern dagegen Aktionspotenziale mit hoher Frequenz und minimaler Adaptation. Die hochfrequente Aktionspotenzialgenerierung beruht auf der Expression von K_v3-Kanälen. Nervenzellen können auch spontan in Abwesenheit synaptischer Eingangssignale Aktionspotenziale generieren. Die Mechanismen einer solchen **Spontanaktivität** sind vielfältig; sie beinhalten die Expression von Na_v-, K_v4-, HCN-, und Ca_v3-Kanälen.

Analoge Signale (z. B. graduelle Rezeptorpotenziale) werden im Nervensystem in **digitale Signale** (Alles-oder-Nichts-Aktionspotenziale) umkodiert. Für die Kodierung von Information spielen sowohl die mittlere Aktionspotenzialfrequenz (**Ratenkodierung**) als auch der Zeitpunkt der Aktionspotenzialgenerierung eine Rolle (**Zeitkodierung**). Die Regulation der Kontraktionskraft des Skelettmuskels durch die Aktionspotenzialfrequenz im Motoneuron ist ein Beispiel für eine Ratenkodierung. Die Lokalisation von Schallquellen im auditorischen System des Hirnstamms (Richtungshören) ist ein Beispiel für eine Zeitkodierung.

Literatur

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2002) Molecular biology of the cell, 4th edn. Garland Science, New York

Ashcroft FM (2000) Ion channels and disease. Academic Press, London

David J, Aidley DJ, Stanfield PR (1996) Ion channels. Cambridge Univ Press, Cambridge

Häusser M, Raman IM, Otis T, Smith SL, Nelson A, du Lac S, Loewenstein Y, Mahon S, Pennartz C, Cohen I, Yarom Y (2004) The beat goes on: spontaneous firing in mammalian neuronal microcircuits. J Neurosci 24: 9215–9219

Hodgkin AL, Huxley AF (1952) Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol 117: 500–522

Hille B (2001) Ion channels of excitable membranes, 3rd ed. Sinauer, Sunderland

IUPHAR Compendium of voltage-gated ion channels 2005 (2005). Pharmacological Rev 57: 385–540

Jack JJB, Noble D, Tsien RW (1975) Electric current flow in excitable cells. Clarendon, Oxford

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (2000) Principles in neural science. McGraw-Hill, New York

Kapitel 5
Synaptische Übertragung

Manfred Heckmann, Josef Dudel

5.1 Chemische synaptische Übertragung, erregend und hemmend – 77

5.2 Synaptische Überträgerstoffe – 80

5.3 Interaktionen von Synapsen – 82

5.4 Mechanismus der Freisetzung der Überträgerstoffe, synaptische Bahnung – 86

5.5 Synaptische Rezeptoren – 89

5.6 Synaptische Plastizität – 93

5.7 Elektrische synaptische Übertragung – 95

Literatur – 97

Einleitung

Im Zusammenhang mit seinen Reisen in Guyana schreibt Waterton, ein britischer Entdecker, 1812: »Ein einheimischer Jäger schoss auf einen direkt über sich in einem Baum sitzenden Affen. Der Pfeil verfehlte das Tier und traf im Fallen den Arm des Jägers. Der Jäger, überzeugt sein Ende sei gekommen, legte sich nieder, verabschiedete sich von seinem Jagdgefährten und starb.« Waterton nahm das Pfeilgift »Wourali« (Kurare) mit nach England und berichtete einige Jahre später zusammen mit dem Arzt Brodie Folgendes: Einem jungen Esel wurde Kurare unter die Haut injiziert, worauf der Esel zusammenbrach. Daraufhin wurde der Esel über eine Trachealkanüle mit einem Blasebalg beatmet. Nach zwei Stunden erhob sich der Esel, brach ohne Beatmung aber wieder zusammen. Weiter beatmet, erholte sich der Esel schließlich ganz, wurde Wourali getauft und von Waterton noch Jahre gehalten.

Kurare blockiert kompetitiv nikotinische Azetylcholinrezeptoren neuromuskulärer Synapsen. Dadurch werden Motorik und Atmung unterbunden, Bewusstsein und Schmerzempfinden aber nicht verhindert! Kurareähnliche Substanzen werden heute routinemäßig bei Operationen zur Muskelrelaxation eingesetzt.

5.1 Chemische synaptische Übertragung, erregend und hemmend

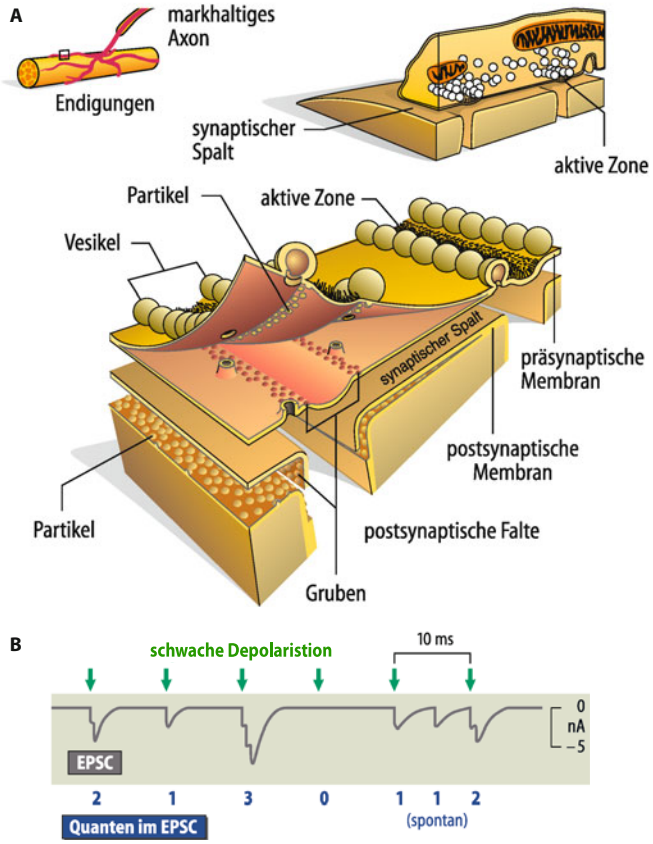
Erregende Synapsen

Bei der chemischen synaptischen Übertragung wird durch die Depolarisation der Nervenendigung ein Überträgerstoff freigesetzt, der an Rezeptoren der Membran der postsynaptischen Zelle bindet, worauf sich Ionenkanäle öffnen.

Synapsendefinition. Innerhalb der Nervenzellen wird Information durch Aktionspotenziale fortgeleitet. Ihre Weitergabe von einer Zelle zur nächsten geschieht an morphologisch speziell ausgestalteten Kontaktstellen, den **Synapsen**. Da, außer bei Synzytien, die Plasmamembranen und die Innenräume der aneinander stoßenden Zellen nicht unmittelbar ineinander übergehen, wird ein Aktionspotenzial nicht ohne weiteres elektrisch über eine Synapse geleitet. Es werden vielmehr spezielle Mechanismen der synaptischen Übertragung zwischengeschaltet, die an **chemischen** Synapsen einen Überträgerstoff, bei **elektrischen** Synapsen eine besondere Stromverteilung ausnutzen (▶ Abschn. 5.7).

Die **chemischen Synapsen** sind, auch medizinisch, von besonderem Interesse, weil sie sehr komplexe Interaktionen zwischen den Zellen ermöglichen, weil spezifische pathologische Prozesse an ihnen ablaufen können und Pharmaka bevorzugt angreifen. Die chemischen Synapsen sollen deshalb relativ ausführlich besprochen werden.

Die Struktur chemischer Synapsen. Ein Beispiel einer chemischen Synapse zeigt ◘ Abb. 5.1 A. Ein Aktionspotenzial depolarisiert die **präsynaptische** Endigung eines Axons. Die Endigung enthält Vesikel, die mit tausenden von Molekülen eines **Überträgerstoffes**, hier Azetylcholin, beladen sind. Die Depolarisation



◘ **Abb. 5.1. Aufbau und Funktion der Endplatte. A** Feinstruktur der neuromuskulären Synapse (Endplatte). *Oben links:* Endigungen auf einer Muskelfaser, daneben vergrößert der Bereich des Nervenendes mit der darunter liegenden gefalteten Muskelfasermembran. *Darunter:* Weiter vergrößert, die präsynaptische Nervenmembran mit den auseinander gefalteten inneren und äußeren Membranschichten *(innen rot)* und darunter die entsprechenden Schichten der postsynaptischen Muskelmembran. Die Partikel in der Membran entsprechen Azetylcholinrezeptoren und Cholinesterasemolekülen. (Nach Nicholls et al. 2001) **B** Freisetzung von Quanten von Überträgerstoff, sichtbar als »Quantelung« der EPSC. Bei den Pfeilen wurde jeweils kurz die Nervenendigung depolarisiert. Postsynaptisch werden daraufhin EPSC gemessen, die aus 2, 1, 3 ... Quanten, wie unter dem EPSC angegeben, bestehen. Zwischen den durch Depolarisation »evozierten« EPSC erscheint ein spontanes, das die gleiche Quantengröße hat

der präsynaptischen Membran löst Verschmelzung einiger in den aktiven Zonen aufgereihten Vesikel mit der Zellmembran aus, womit ihr Inhalt in den synaptischen Spalt entleert wird.

Der Überträgerstoff diffundiert zur postsynaptischen Zellmembran und findet dort spezifische Rezeptoren (»Partikel« in ◘ Abb. 5.1 A), an die er binden kann, worauf sich Membrankanäle öffnen. Durch diese fließen dann Ionenströme, die das **Membranpotenzial** der postsynaptischen Zelle beeinflussen, z. B. sie bis zur Schwelle depolarisieren und damit ein Aktionspotenzial auslösen.

Schwache Depolarisationspulse auf die Axonendigung lösen jeweils nur wenige Vesikelentleerungen aus, denen postsynaptisch Stromquanten entsprechen (◘ Abb. 5.1 B). Ein Aktionspotenzial an der Muskelendplatte setzt dagegen einige hundert Vesikel frei, und der Endplattenstrom (◘ Abb. 5.2) ist die Summe von hunderten von Stromquanten, die bei –90 mV Membranpotenzial –2 nA Amplitude haben.

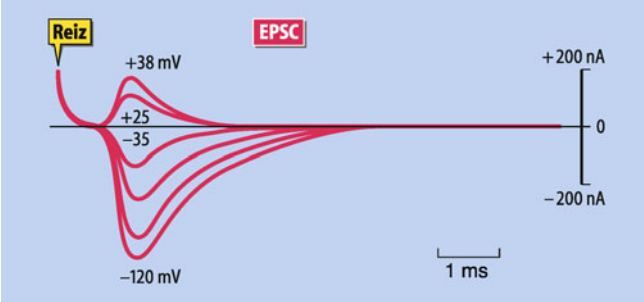


Abb. 5.2. Abhängigkeit des Endplattenstroms vom Membranpotenzial. Das Membranpotenzial wurde mit einer Spannungsklemme, durch Regelung des über eine Mikroelektrode in die Zelle injizierten elektrischen Stroms, jeweils auf ein konstantes Potenzial eingestellt. Das EPSC ist bei –120 mV Klemmspannung stark negativ, verkleinert sich bei Klemmspannungen von –90, –65 und –35 mV, und wird bei +25 bzw. +38 mV zunehmend positiver

5.1. Familiäre hemiplegische Migräne

Pathologie und Symptome. Bei der familiären hemiplegischen Migräne (FHM) treten meist einseitig Muskelschwäche oder -lähmungen bis zur generalisierten Halbseitenlähmung (Hemiplegie) und Bewusstseinsverlust auf. Gelegentlich weisen Gleichgewichtsstörungen auf Kleinhirnschäden hin, und es werden auch Degenerationen im Kleinhirn gefunden.

Ursachen. Mutiert ist das Gen der α_1-Untereinheit spannungsgesteuerter Kalziumkanäle vom P/Q-Typ (Ca_V 2.1), die **an aktiven Zonen von Präsynapsen** (Abb. 5.1) und in hoher Dichte auch in Purkinje-Zellen des Kleinhirns (Abb. 7.16) vorkommen.

Therapie. Die Beschwerden der Patienten scheinen sich bei Gabe von Verapamil, das Kalziumkanäle vom L-Typ blockiert, zu bessern.

Endplatte

An der neuromuskulären Endplatte setzt das erregte Motoneuron Azetylcholin frei, das in der Muskelmembran Kationenkanäle öffnet und ein Endplattenpotenzial hervorruft.

Endplattenpotenzial. Die Endigungsbereiche der motorischen Nervenfasern auf den Muskelfasern sind mit Lupenvergrößerung sichtbar und werden **Endplatten** genannt. Der Endplattenstrom depolarisiert die Zellmembran lokal zu einem **Endplattenpotenzial**, das 60 mV groß werden kann, die Reizschwelle weit überschreitet und ein Aktionspotenzial auslöst. Damit ist an dieser Synapse Erregung vom **motorischen Axon auf die Muskelfaser** übertragen worden. Endplattenstrom fließt nur an der Endplatte in die Faser ein. Das Endplattenpotenzial hat dort sein Maximum und breitet sich als elektrotonisches Potenzial mit zunehmend verminderten Amplituden über die Faser aus. Alle synaptischen Potenziale und Ströme sind derartige lokale Ereignisse.

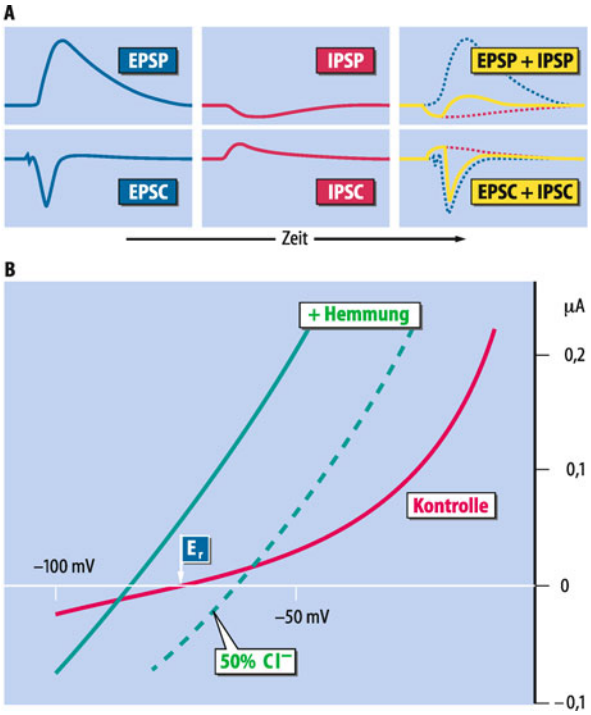


Abb. 5.3. Interaktion erregender und hemmender synaptischer Übertragung. A Erregende und hemmende postsynaptische Potenziale (EPSP bzw. IPSP) und Ströme (EPSC und IPSC) sowie deren Überlagerung, bei der sich EPSC und IPSC summieren, EPSP und IPSP zusammen jedoch eine kleinere Depolarisation, als ihrer Summe entspräche, erzeugen. **B** Wirkung von Hemmung auf Membranströme. Die Abhängigkeit des Membranstroms *(Ordinate)* von der Membranspannung *(Abszisse)* in Ruhe (Kontrolle); der Schnittpunkt mit der Abszisse ist das Ruhepotenzial E_r. Während Hemmung (*grün*, durch Superfusion von GABA in der Badelösung) hyperpolarisiert die Membran, und die Stromspannungskennlinie *(ausgezogene Kurve)* wird steiler (Widerstandsabnahme). Vermindert man die Chloridkonzentration in der Badelösung auf die Hälfte, so ändert das die Kontrolle unmerklich; Hemmung jedoch depolarisiert *(gestrichelte Kurve)*

Endplattenstrom. Um die Spannungsabhängigkeit des Endplattenstroms zu bestimmen, wurde im Experiment der Abb. 5.2 mit einer Spannungsklemme das Membranpotenzial auf Werte zwischen –120 mV und +38 mV eingestellt. Der Endplattenstrom kehrt bei etwa –10 mV seine Richtung um. Durch Variation der Ionenkonzentrationen kann gezeigt werden, dass dieser Strom durch eine relativ unspezifische **Erhöhung der Membranleitfähigkeit** für Na^+, Ca^{2+} und K^+ entsteht, sodass sich ein Gleichgewichtspotenzial von etwa –10 mV einstellt.

Der Endplattenstrom ist viel kürzer als das Endplattenpotenzial (vgl. EPSP und EPSC in Abb. 5.3): Er klingt innerhalb von wenigen Millisekunden ab, während die Endplattenpotenziale unter Aufladung der Membrankapazität langsamer ansteigen und mit der Membranzeitkonstante τ (Abb. 4.19) abfallen.

Synaptischer Überträgerstoff (Transmitter). Der Überträgerstoff an der Endplatte ist **Azetylcholin**. Lokal appliziert verursacht Azetylcholin eine Depolarisation der Endplatte; die Emp-

findlichkeit für Azetylcholin beschränkt sich jedoch auf die unmittelbare Umgebung der Nervenendigungen.

Hemmende Synapsen

Aktivierung hemmender Synapsen mindert oder blockiert Erregung in der postsynaptischen Zelle.

Im Organismus gibt es neben den erregenden Synapsen zumindest ebenso häufig Synapsen, an denen eine Hemmung übertragen wird. Das Prinzip zeigt die Abb. 5.3 A. Links wird ein erregendes synaptisches Potenzial (*excitatory postsynaptic potenzial*, EPSP) und der entsprechende Strom (*excitatory postsynaptic current*, EPSC) gezeigt. Wird eine hemmende Nervenfaser erregt, die an der gleichen postsynaptischen Zelle angreift wie die erregende, so ergibt sich ein **hemmendes postsynaptisches Potenzial**, meist eine kleine Hyperpolarisation (IPSP; I: **inhibitorisch**), und ein entsprechender Auswärtsstrom (IPSC). Werden nun Erregung und Hemmung annähernd gleichzeitig aktiviert, so summieren sich die Ströme EPSC und IPSC, die resultierende Spannungsänderung ist jedoch viel kleiner als die Summe EPSP + IPSP. Die Hemmung hat die Depolarisation im EPSP kräftig verkleinert und dadurch die Übertragung der Erregung an der Synapse vermindert oder verhindert (▶ Abschn. 5.3).

Ionenfluss während der Hemmung

An hemmenden Synapsen öffnet der Überträgerstoff K^+- oder Cl^--Kanäle, was den Membranwiderstand ohne größere Potenzialänderung herabsetzt und depolarisierende Erregungsprozesse behindert.

Identifikation der Ionenströme. Die Ionenströme, die während der Hemmung fließen, lassen sich identifizieren, indem das Membranpotenzial verschoben wird. In Abb. 5.3 B wurden Strom-Spannungs-Kennlinien der Membran gemessen. Die »Kontrolle« zeigt den Klemmstrom, der nötig ist, um die (unerregbare) Membran vom Ruhepotenzial E_r zu de- oder hyperpolarisieren. Die ausgezogene Kurve »+ Hemmung« wurde bestimmt, nachdem der an dieser Zelle hemmende Überträgerstoff γ-Amino-Buttersäure (GABA) zugegeben wurde. Diese Kurve kreuzt die Nulllinie des Potenzials 10 mV negativer als E_r; die Hemmung hat hyperpolarisiert. Die Ionenspezies, die während der Hemmung vermehrt geflossen ist, kann man erkennen, indem man das Konzentrationsverhältnis und damit das **Gleichgewichtspotenzial** des betreffenden Ions ändert. Änderungen der Na^+- oder K^+-Konzentrationen haben keine Wirkung. Halbiert man aber die Cl^--Konzentration, verschiebt sich die gestrichelte Kurve um fast 20 mV nach rechts, so wie wir dies aufgrund der Nernst-Gleichung erwarten würden. Damit ist eine **Erhöhung der Cl^--Leitfähigkeit** der Membran als Ursache für die Hemmung identifiziert.

Der in unserem zentralen Nervensystem häufigste hemmende Überträgerstoff GABA öffnet Membrankanäle für Cl^--Ionen ($GABA_A$-Rezeptoren) und K^+-Kanäle ($GABA_B$-Rezeptoren). Andere hemmende Überträgerstoffe, z. B. Azetylcholin am Herzsinus, öffnen auch K^+-Kanäle. **Hemmung** erfolgt also durch **Erhöhung der K^+- oder Cl^--Leitfähigkeiten**, welche das Membranpotenzial nahe dem Ruhepotenzial stabilisieren.

Abnahme des Membranwiderstandes bei Hemmung. Die erhöhte Cl^--Leitfähigkeit während der Hemmung zeigt sich in Abb. 5.3 B als Versteilerung der Strom-Spannungs-Kurven, eine Abnahme des Membranwiderstandes. Für einen mit der Hemmung konkurrierenden erregenden Strom von 0,1 µA, z. B. ein EPSC (Abb. 5.3 A), kann man in Abb. 5.3 B ablesen: In der Kontrolle depolarisieren 0,1 µA von –74 mV auf –24 mV, um 50 mV, aber während der Hemmung von –84 mV auf –66 mV, nur um 18 mV. Die **Widerstandsabnahme** schließt somit **erregende Ströme kurz** und verhindert dadurch Erregung. Dazu kommt der Effekt der **Hyperpolarisation**.

In Kürze

Synapsen

Synapsen sind morphologisch speziell ausgestaltete, der Informationsübertragung dienende Kontaktstellen zwischen zwei Zellen. Grundsätzlich unterscheidet man zwei Formen von Synapsen: **Chemische Synapsen** nutzen einen Überträgerstoff, **elektrische Synapsen** eine besondere Stromverteilung zwischen den Zellen (▶ Abschn. 5.7.1).

Chemische Synapsen

Nach der Depolarisation einer präsynaptischen Nervenendigung durch ein Aktionspotenzial werden dort Überträgerstoffe ausgeschüttet, die mit Rezeptoren der postsynaptischen Membran reagieren.

Im Falle einer **erregenden Übertragung** öffnet diese Reaktion unspezifische Kationenkanäle, was zur Depolarisation der postsynaptischen Zelle/Postsynapse führt. An der **Endplatte** wird z. B. Azetylcholin in den synaptischen Spalt freigesetzt, das über einen postsynaptischen Endplattenstrom ein Endplattenpotenzial auslöst. Das Endplattenpotenzial ist normalerweise immer überschwellig, einzelne EPSP an Neuronen sind es meistens nicht.

An **hemmenden Synapsen** führt die Reaktion des präsynaptisch freigesetzten Transmitters mit den postsynaptischen Rezeptoren zum Öffnen von K^+- und/oder Cl^--Kanälen. Die Öffnung dieser Ionenkanäle setzt den Membranwiderstand herab und der aus den Kanalöffnungen resultierende Ionenstrom bewirkt meist eine leichte Hyperpolarisation, genannt IPSP. Das Resultat ist eine verminderte Erregbarkeit der Zelle: Durch das IPSP wird das Membranpotenzial von der Schwelle entfernt, durch die Widerstandsabnahme werden die erregenden Depolarisationen »kurzgeschlossen« und damit das Membranpotenzial auf seinem Ruhewert stabilisiert, wobei der Kurzschluss für die Hemmung der wichtigere Mechanismus ist.

I

5.2 Synaptische Überträgerstoffe

Klassische Transmitter

Synaptische Überträgerstoffe sind meist kleine Moleküle, wie Azetylcholin, GABA oder Glutamat.

Kleinmolekulare Aminosäuren. Als Überträgerstoffe haben wir bisher Azetylcholin und GABA kennengelernt. Es gibt jedoch eine ganze Reihe solcher Stoffe. Die wichtigsten und bestbekannten sind in Abb. 5.4 oben zusammengestellt. Die Aminosäure **GABA** *(γ-amino-butyric acid)* ist der verbreitetste hemmende Überträgerstoff im ZNS, während die noch einfachere Aminosäure **Glyzin** z. B. die Hemmung von Motoneuronen vermittelt. Die saure Aminosäure **Glutamat** ist wohl der verbreitetste erregende Überträgerstoff im ZNS.

Monoamine. Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin bilden eine Familie von Überträgerstoffen, die zentral und peripher Erregung oder Hemmung vermitteln; man fasst sie unter der Bezeichnung **Katecholamine** zusammen. Ähnliche Wirkungen hat auch Serotonin (5-Hydroxytryptamin, **5-HT**), das zusammen mit den Katecholaminen die Gruppe der **Monoamine** bildet. Zu dieser Gruppe gehört auch Histamin, das ein Überträgerstoff an Gehirnzellen, aber auch im Magendarmkanal ist, hauptsächlich aber als **Gewebshormon** Entzündungsreaktionen vermittelt.

Alle diese »klassischen« Überträgerstoffe sind **kleine Moleküle**, die im Intermediärstoffwechsel häufig vorkommen. Sie binden jeweils an einen spezifischen Rezeptor in der postsynaptischen Membran, woraufhin sich die Leitfähigkeit für Na^+, Ca^{2+} und K^+ erhöht und Erregung übertragen wird oder die Leitfähigkeit für K^+ oder Cl^- ansteigt und Hemmung erfolgt.

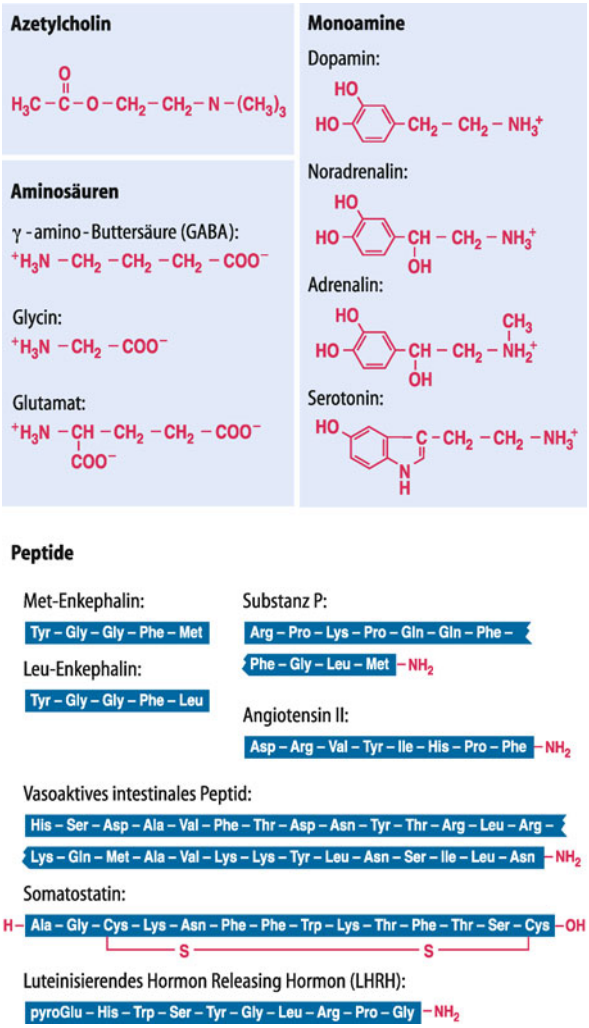


Abb. 5.4. Die wichtigeren synaptischen Überträgerstoffe. *Oben*: »Klassische« Überträgerstoffe, Azetylcholin, Aminosäuren und Monoamine. *Unten*: Peptide

Peptide und Kotransmitter

Peptide bewirken relativ langsame synaptische Effekte und sind meistens mit klassischen Transmittern kolokalisiert.

Peptidüberträgerstoffe. Neben den klassischen Überträgerstoffen sind in Abb. 5.4 unten auch eine Reihe von Peptidüberträgerstoffen aufgeführt. Diese Stoffe wirken im ZNS oder im vegetativen Nervensystem, wobei der Wirkungsmechanismus nicht immer klar ist. Häufig sind sie synaptische **Modulatoren**: Sie bewirken unmittelbar keine Leitfähigkeitsänderungen in den synaptischen Membranen, sondern beeinflussen Intensität und Dauer der Wirkung der klassischen Überträgerstoffe, und sie scheinen manchmal auch zusammen mit anderen Überträgerstoffen freigesetzt zu werden.

In Abb. 5.4 sind aus einer größeren Zahl von infrage kommenden Peptiden charakteristische Vertreter ausgewählt.

- Die **Enkephaline** binden an **Morphinrezeptoren** und spielen u. a. eine Rolle bei der Vermittlung der Schmerzempfindung.
- Die **Substanz P** ist ebenfalls ein Überträger in diesem Bereich, sie bringt jedoch auch glatte Muskulatur zur Kontraktion.
- **Angiotensin II** ist ein Hormon, das stark auf Blutgefäße, aber auch an zentralen Neuronen wirkt.
- Auch **vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Somatostatin** und **LHRH** (Luteotropes-Hormon-releasing-Hormon) sind an der Regulation der Hormonfreisetzung in der Hypophyse (▶ Kap. 21.2) beteiligt, wirken aber auch an Synapsen.

Kotransmitter. Lange Zeit hat man geglaubt, dass eine Nervenzelle an ihren Endigungen nur jeweils einen Überträgerstoff ausschüttet (Dale-Prinzip). Es gibt jedoch im vegetativen Nervensystem zumindest bei embryonalen Zellen Freisetzung von sowohl Azetylcholin wie auch Adrenalin aus derselben Zelle. An der motorischen Endplatte und im vegetativen Nervensystem wird zusammen mit Azetylcholin bzw. mit Katecholaminen auch Adenosintriphosphat freigesetzt, das nach Dephosphorylierung zu Adenosin und ebenfalls ein Überträgerstoff wird. Häufig wird auch an synaptischen Nervenendigungen neben einem klassischen Überträgerstoff wie Noradrenalin ein Peptid ausgeschüttet, das an der Übertragung mitwirkt. Die Einzelheiten des Zusammenwirkens von Überträgerstoffen, von Kotransmittern, sind noch weitgehend unklar, sie lassen sich wohl meist als **Modulation** auffassen.

Für transzellulär diffundierende Überträgerstoffe (z. B. NO) sei verwiesen auf ▶ Abschn. 5.5.1.

Agonisten und Antagonisten

Agonisten sind Stoffe, die an den synaptischen Rezeptoren die gleichen Wirkungen erzielen wie die Überträgerstoffe, während Antagonisten die Überträgerstoffwirkungen behindern.

Agonisten. Die Rezeptoren in der postsynaptischen Membran reagieren mit dem für sie spezifischen Überträgerstoff und erhöhen daraufhin die entsprechende Ionenleitfähigkeit. Die Spezifität für den Überträgerstoff ist jedoch nicht absolut, es gibt für praktisch alle Rezeptoren weitere Substanzen, die an sie binden. Folgt auf die Bindung auch die entsprechende Leitfähigkeitsänderung, so ersetzt die Substanz den Überträgerstoff völlig, solche Substanzen nennt man **Agonisten**.

Agonisten an der Endplatte sind z. B. **Carbamylcholin** oder **Suberyldicholin**. Andere Stoffe binden, aber sind wenig effektiv im Herbeiführen der Leitfähigkeitsänderung. Dies sind dann **partielle Agonisten**, an der Endplatte z. B. **Cholin** (s. auch Dauer und Abbau der Wirkung).

Antagonisten. Es gibt schließlich Substanzen, die an den synaptischen Rezeptor binden, aber keine Leitfähigkeitsänderung verursachen. Diese besetzen den Rezeptor und verhindern, dass Agonisten wirken können. Solche Stoffe heißen **Antagonisten**. Findet ein Wettbewerb um die Bindungsstelle zwischen Agonisten und Antagonisten statt, nennt man letztere **kompetitive Antagonisten**. Wird die Agonistenwirkung ohne Wettbewerb um die Bindungsstelle verhindert, spricht man von **nicht kompetitiven Antagonisten**.

Muskelrelaxation. Ein bekannter kompetitiver Antagonist des Azetylcholins an der Endplatte ist **Kurare (d-Tubo-Curarin)**, das indianische Pfeilgift (s. die Fallbeschreibung in der Einleitung). Kurare blockiert mit steigender Konzentration einen immer größeren Anteil der Rezeptoren, sodass durch Bindung an die verbleibenden Rezeptoren Azetylcholin nur noch eine abgeschwächte Wirkung hat. Unter Kurare wird damit das Endplattenpotenzial verkleinert (Abb. 5.5) und erreicht bei genügend hoher Dosis die Schwelle zur Auslösung von Aktionspotenzialen nicht mehr: Der Muskel wird gelähmt.

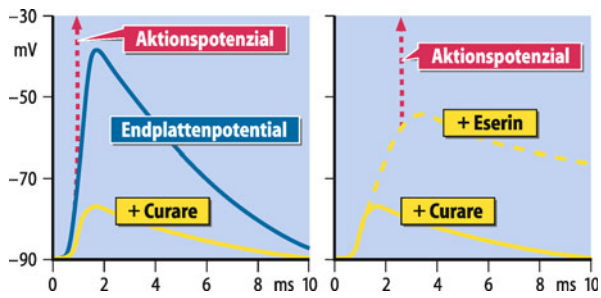


Abb. 5.5. Wirkung von Kurare und Eserin auf das Endplattenpotenzial. Das Endplattenpotenzial löst bei Depolarisation auf –60 mV ein Aktionspotenzial *(gestrichelt)* aus. In Gegenwart von Kurare wird das Endplattenpotenzial verkleinert und erreicht die Schwelle für die Auslösung von Aktionspotenzialen nicht mehr; der Muskel ist gelähmt. Wird zusätzlich zum Kurare der Cholinesterasehemmer Eserin gegeben, so wird das Endplattenpotenzial vergrößert und verlängert und erreicht wieder die Schwelle zur Auslösung von Aktionspotenzialen

Kurare-analoge Stoffe werden in der Anästhesie zur **Muskelrelaxation** eingesetzt. Bei voller Relaxation muss der Patient beatmet werden. Eine andere Form von Muskelrelaxation benutzt einen Agonisten wie **Succinylcholin**, das lang dauernd wirkt und an der Endplatte eine **Dauerdepolarisation** hervorruft. Die Depolarisation inaktiviert die Na^+-Kanäle der Muskelmembran und verhindert damit die Erregung des Muskels.

Pharmakologische Aspekte. Agonisten und Antagonisten werden in der Physiologie vielfach gebraucht, um die Übertragungsmechanismen zu studieren, und in der Klinik, um therapeutische Wirkungen zu erzielen. Sie sind jedoch eigentlich Thema der Pharmakologie; die Interaktionen der verschiedenen Agonisten und Antagonisten werden dort ausführlich behandelt. Durch Bestimmung der Effektivität verschiedener Agonisten und Antagonisten kann man auch unterschiedliche Typen von z. B. Azetylcholin- oder Adrenalinrezeptoren klassifizieren (▶ Kap. 20.2).

Dauer und Abbau der Wirkung

Die Wirkung der Überträgerstoffe wird durch spaltende Enzyme (z. B. Cholinesterase), durch aktiven Transport in umliegende Zellen und durch Wegdiffusion beendet.

Wirkungsdauer. Nachdem der Überträgerstoff in den synaptischen Spalt diffundiert ist (Abb. 5.1), würde seine Konzentration durch Diffusion aus dem engen Spalt relativ langsam abfallen. Die meisten Überträgerstoffe wirken jedoch sehr kurz, höchstens so lange, wie die synaptischen Ströme andauern. Die Wirkungsdauer des Überträgerstoffs wird also beschränkt. Dies geschieht im Wesentlichen durch zwei Mechanismen: **Abbau und Abtransport des Überträgerstoffs**.

Überträgerstoffabbau durch Enzyme. An der Endplatte ist ein sehr effektives Abbausystem für Azetylcholin wirksam; an die postsynaptische Membran assoziiert findet sich in hoher Konzentration **Cholinesterase**, ein Enzym, das Azetylcholin in **Azetat** und **Cholin** spaltet (Abb. 5.1). Ein beträchtlicher Teil des nach der Freisetzung über den synaptischen Spalt diffundierenden Azetylcholins wird schon gespalten, bevor es die Rezeptoren erreicht, und innerhalb von weniger als 0,1 ms wird praktisch alles Azetylcholin von der Cholinesterase zerlegt. Damit wird die Synapse schnell wieder für eine neue Übertragung einsetzbar.

5.2. Myasthenia gravis

Pathologie und Symptome. Bei der Myasthenia gravis handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung mit Befall neuromuskulärer Synapsen, gekennzeichnet durch **leichte Ermüdbarkeit, Muskelschwäche und Lähmungserscheinungen**. Erste Symptome treten häufig an äußeren Augenmuskeln (Doppelbilder) auf. Typisch ist weiter, dass kleine Dosen Kurare (ähnlich wie körperliche Anstrengung) eine Zunahme der Symptome hervorrufen, während Esteraseblocker (Eserin oder Physostigmin) eine vorübergehende Linderung der Symptome bewirken.

▼

Ursachen. Bei manchen Patienten finden sich Thymustumoren, deren Entfernung eine Besserung bewirkt. Bei Versuchstieren, die mit nikotinischen Azetylcholinrezeptoren immunisiert worden waren, wurden Myasthenia-gravis-typische Symptome beobachtet. Durch Transfusion der Antikörper konnten die typischen Symptome auf gesunde Tiere übertragen werden. Auch bei vielen Myasthenia-gravis-Patienten findet man Antikörper gegen nikotinische Azetylcholinrezeptoren. Die **Antikörper stören die Rezeptorfunktion** und rufen lokale Umbauvorgänge der Endplatten hervor, infolge deren es zur weiteren Rezeptorverarmung kommt. Autoantikörper gegen glutamaterge Rezeptorkanäle findet man bei einer seltenen Epilepsieform, der Rasmussen-Enzephalitis.

Therapie. Neben Cholinesterasehemmern wie Neostigmin oder Pyridostigmin werden bei Myasthenia gravis zusätzlich bei Bedarf immunsuppressive Substanzen (z. B. Glukokortikoide) gegeben.

Cholinesterase. Die Bedeutung der Cholinesterase für die Übertragung an der Endplatte wird sichtbar, wenn man diese durch einen **Cholinesterasehemmer** ausschaltet. ◘ Abb. 5.5 zeigt die Wirkung eines solchen, nämlich des **Eserins (oder Physostigmins)**: Das Endplattenpotenzial dauert länger als normal und wird vergrößert, weil Azetylcholin in höherer Konzentration und für längere Zeit mit den Rezeptoren reagieren kann. Im Falle der ◘ Abb. 5.5 ist dies ein »therapeutischer Effekt«, denn das Eserin wurde auf den kuraregelähmten Muskel appliziert. Die resultierende Vergrößerung des Endplattenpotenzials ließ dieses die Erregungsschwelle wieder erreichen und hob damit die Lähmung auf.

Entsprechend werden Cholinesterasehemmer zur Aufhebung der Muskelrelaxation in der Anästhesie eingesetzt, aber auch bei Krankheitsbildern wie der **Myasthenia gravis**. Cholinesterasehemmer werden jedoch auch vielfach als **Insektizide** verwendet und geben Anlass zu Vergiftungen. Einige für militärische Zwecke entwickelte **Kampfstoffe** sind Cholinesterasehemmer; der Kontakt führt zu krampfartig verlängerten cholinergen synaptischen Übertragungen, vor allem im vegetativen Bereich.

Abtransport des Überträgerstoffes. An vielen Synapsen wird der Überträgerstoff durch **Transportmechanismen** in den Membranen der umliegenden Zellen aus dem synaptischen Spalt entfernt. Transportmechanismen sind besonders wichtig bei Adrenalin, Noradrenalin, GABA und Glutamat. An azetylcholinergen Synapsen wird zwar nicht das Azetylcholin transportiert, aber das Abbauprodukt Cholin. Dieser Transport zurück in die Nervenendigung verringert den Bedarf an Resynthese des Überträgerstoffs. Wie das abbauende Enzym Cholinesterase sind die **Aufnahmemechanismen** für Überträgerstoffe in die Zellen **Angriffspunkte für wichtige pharmakologische Beeinflussungen** der synaptischen Übertragung.

Überträgerstoffdiffusion. Freigesetzter Überträgerstoff diffundiert mit Zeitkonstanten im Bereich von 100 µs aus dem synaptischen Bereich. Auch die Diffusion beendet also die synaptische Übertragung relativ schnell. Der Aufwand für zusätzliche Abbau- und Transportmechanismen deutet die Wichtigkeit der Kontrolle der Überträgerstoffkonzentration an.

In Kürze

Synaptische Überträgerstoffe

Klassische Überträgerstoffe (Neurotransmitter) sind Azetylcholin, γ-Amino-Buttersäure (GABA), Glyzin, Glutamat, Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Serotonin und andere kleine Moleküle.

Daneben gibt es **Peptidüberträgerstoffe** wie z. B. Enkephaline oder Substanz P, die als synaptische Modulatoren relativ langsame synaptische Effekte bewirken. Sie beeinflussen Intensität und Dauer der Wirkung der klassischen Überträgerstoffe und sind meistens mit klassischen Transmittern in den präsynaptischen Endigungen kolokalisiert.

Die Spezifität der Rezeptoren für den Überträgerstoff ist nicht absolut, es gibt für praktisch alle Rezeptoren weitere Substanzen, die an sie binden und beispielsweise als Pharmaka Einsatz finden:

- **Agonisten** wirken wie die Überträgerstoffe.
- **Antagonisten** behindern die Wirkung der betreffenden Überträgerstoffe.

Abbau und Aufnahme von Überträgerstoffen

Die Wirkung der Überträgerstoffe an den Rezeptoren wird zeitlich begrenzt durch spaltende Enzyme (wie z. B. Cholinesterase an der Endplatte), durch aktiven Transport entweder in die präsynaptische Nervenendigung (Wiederaufnahme des Transmitters) oder in benachbarte Gliazellen sowie durch Diffusion in das Interstitium.

5.3 Interaktionen von Synapsen

Räumliche und zeitliche Summation

Synaptische Ströme und Potenziale mehrerer Synapsen an einer Nervenzelle summieren sich, wenn sie gleichzeitig an verschiedenen Synapsen oder wenn sie nacheinander während der Dauer eines synaptischen Potenzials entstehen.

Die Endplatte ist ein extremer Synapsentyp. Jede Muskelfaser hat in der Regel nur eine Endplatte, und die Erregung des motorischen Axons erzeugt jeweils ein überschwelliges Endplattenpotenzial, sodass auf jedes Aktionspotenzial im motorischen Axon eine Muskelzuckung folgt. An den meisten Synapsen, vor allem des ZNS, sind dagegen die einzelnen synaptischen Potenziale weit unterschwellig, oft kleiner als 1 mV. Dafür haben die postsynaptischen Zellen viele, oft viele tausend erregende Synapsen, deren Effekte sich **summieren**, und ebenso zahlreiche hemmende Synapsen, die der Erregung entgegenwirken. Diese Synapsen stammen von einer Vielzahl

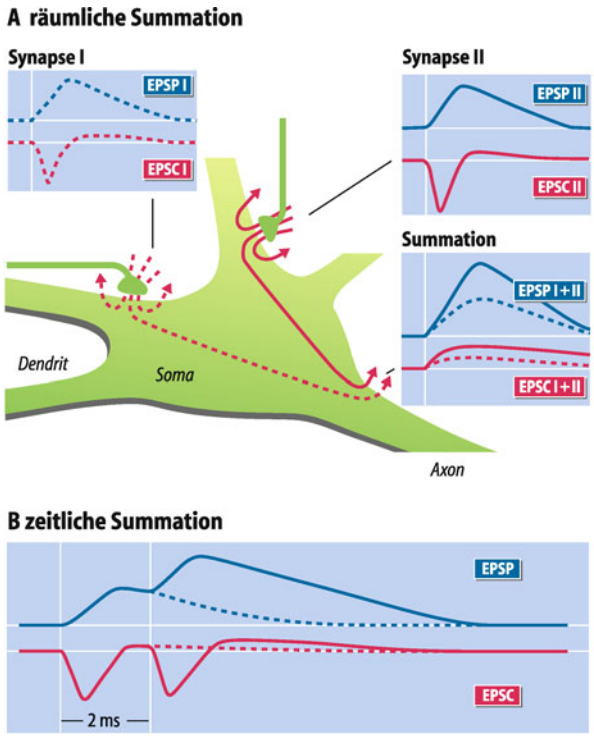


Abb. 5.6. Räumliche und zeitliche Summation an einem Neuron. **A** Räumliche Summation: An zwei Dendriten einer Nervenzelle liegen die Synapsen I und II, die jeweils erregende synaptische Ströme bzw. Potenziale, EPSC bzw. EPSP, erzeugen. Die jeweiligen Ströme *(rot)* breiten sich elektrotonisch aus und treten u. a. am Axonhügel aus. Bei gleichzeitiger Aktivierung von Synapse I und Synapse II summieren sie sich, z. B. am Axonhügel, zu »Summen-EPSC I + II« und »Summen-EPSP I + II«. **B** Zeitliche Summation: Erfolgen EPSC an einer Synapse mit kurzem Abstand, summieren sich die EPSP teilweise. Ein erstes EPSC bzw. EPSP würde sich wie *gestrichelt gezeichnet* fortsetzen. Ein mit 1 ms Verzögerung ausgelöstes zweites EPSC und EPSP an der gleichen Stelle addiert sich zum ersten, und beide EPSP zusammen erreichen eine fast doppelt so große Depolarisation wie das erste EPSP alleine

anderer Neurone, deren Axone auf die betrachtete Zelle konvergieren.

Räumliche Summation. In Abb. 5.6 A sind aus tausenden von erregenden Synapsen auf einer Nervenzelle zwei herausgezeichnet worden, um ihr Zusammenwirken zu demonstrieren. An den beiden Synapsen fließt kurz Strom in die Zelle ein, das EPSC, welches eine lokale Potenzialänderung, das EPSP, erzeugt (Abb. 5.3 A). Ein Teil des Stroms fließt erst in einiger Entfernung von den Synapsen aus, z. B. am Übergang des Zellkörpers zum Axon, am Axonhügel, wie in Abb. 5.6 A dargestellt. Das einzelne EPSP ist als elektrotonisches Potenzial am Axonhügel etwas kleiner, die von den beiden gleichzeitig aktivierten Synapsen ausgehenden **Ströme summieren** sich jedoch und erzeugen zusammen ein vergrößertes EPSP. Weil sich hier die gleichzeitige Aktivierung von räumlich getrennten Synapsen addiert, wird der Vorgang auch als **räumliche Summation** bezeichnet.

Axonhügel als Summationsort. Die Summation von EPSP findet natürlich an jeder Stelle der Zelle nach den Gesetzen der elektrotonischen Ausbreitung von Potenzialänderungen statt. Der Beginn des efferenten Axons wurde in Abb. 5.6 A als Summationsort jedoch nicht willkürlich ausgewählt. Bei den meisten Nervenzellen sind nämlich Zellkörper und Dendriten unerregbar, oder sie haben eine hohe Erregungsschwelle. Das Axon ist dagegen gut erregbar, sodass am Ausgang des Axons (**Axonhügel** genannt) in der Regel zuerst Aktionspotenziale ausgelöst werden. Aufgrund der relativ hohen Na^+-Kanaldichte am Axonhügel entscheidet also die Summation von Potenzialänderungen an dieser Stelle, ob aus den lokalen synaptischen Potenzialen eine fortgeleitete Erregung wird.

Zeitliche Summation. Eine weitere Form der synaptischen Summation ist in . Abb. 5.6 B verdeutlicht. Hier handelt es sich um Aktivität von räumlich beieinander liegenden Synapsen oder auch der gleichen Synapse, wenn diese mit einem geringen zeitlichen Abstand, bis zu einigen Millisekunden (ms), erregt werden. In diesem Fall sind die synaptischen Ströme praktisch abgelaufen, bis die zweite Erregung beginnt. Die synaptischen Potenziale haben jedoch einen langsameren Verlauf, nach der Aufladung durch den synaptischen Strom wird die Membrankapazität mit der Zeitkonstante des Elektrotonus (Abb. 4.21) entladen. Beginnt vor voller Entladung ein neuer synaptischer Strom, so **addiert** sich die durch ihn verursachte **Depolarisation** auf die noch bestehende auf. Dies wird **zeitliche Summation** genannt. An einer realen Nervenzelle mit vielen Synapsen und hochfrequenter Aktivierung werden beide Prozesse, räumliche und zeitliche Summation, gleichzeitig ablaufen und ein schwankendes Depolarisationsniveau aufbauen, das die Frequenz der Bildung von Aktionspotenzialen im Axon bestimmt.

Aktionspotenziale in Dendriten

Dendriten können auch aktiv, durch Öffnen von Na^+- oder Ca^{2+}-Kanälen, auf Depolarisation antworten und dadurch lokal Potenzialänderungen modifizieren oder an Synapsen plastische Änderungen auslösen.

Retrograde Aktionspotenzialleitung. Im vorigen Kapitel haben wir den Axonhügel als den Ort kennengelernt, an dem in der Regel zuerst Aktionspotenziale ausgelöst werden. Vom Axonhügel aus werden die Aktionspotenziale, wie besprochen, über das Axon aktiv weitergeleitet. Gleichzeitig erfolgt aber vom Axonhügel aus auch eine sog. **retrograde Leitung** der Aktionspotenziale in den Dendritenbaum. Die in Abb. 5.6 gezeigten Dendriten können mehrere Millimeter lang und stark verzweigt sein (Abb. 5.7 B). In Abb. 5.7 A wurde an einer Pyramidenzelle des ZNS im Soma durch einen Strompuls ein Aktionspotenzial ausgelöst. Es erscheint etwas verzögert und verkleinert auch im Dendriten. Werden die Na^+-Kanäle im Dendriten ausgeschaltet, so ist die Antwort auf das Soma-Aktionspotenzial im Dendriten stark verkleinert. Dieser **Dendrit** war also **erregbar** und hat die Leitung des Aktionspotenzials, ähnlich wie ein Axon, aktiv unterstützt. Die retrograde Leitung der Aktionspotenziale in den Dendritenbaum spielt bei **plastischen Veränderungen** von Synapsen eine Rolle (Abb. 5.18 und dazugehöriger Text).

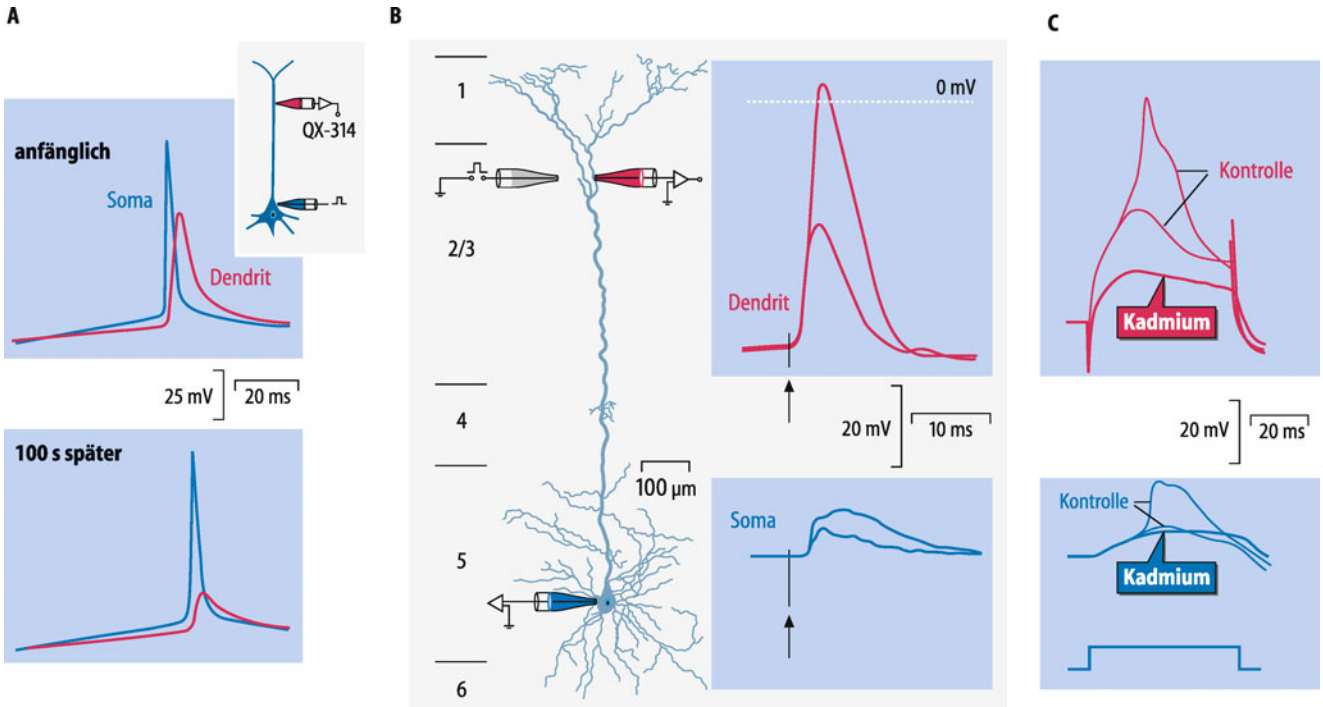


Abb. 5.7. Aktive Dendriten. A *Links*: Somatisch (*blau*) und dendritisch (*rot*) abgeleitete Aktionspotenziale einer neokortikalen Pyramidenzelle ausgelöst durch einen Strompuls durch die Pipette am Soma. Die Aktionspotenziale werden vom Soma in den Dendriten geleitet und erscheinen daher dort mit einer gewissen Verzögerung. *Rechts*: Nach Einwaschen eines Na^+-Kanal-Blockers (QX-314) über die dendritische Pipette (100 s später) ist die Amplitude des Aktionspotenzials am Soma unverändert, am Dendriten aber reduziert. Folglich wurde die Leitung des Aktionspotenzials zum Dendriten durch Na^+-Kanäle unterstützt. (Mod. nach Stuart u. Sakmann 1994) **B** *Oben*: Neokortikale Pyramidenzelle mit einer Ableitpipette am Soma (*blau*), einer 920 µm apikal am Dendriten (*rot*) und einer Stimulationspipette in der Schicht 2/3. *Darunter*: Bei Stimulation werden am Dendriten unterschwellige EPSP mit einer Amplitude von etwa 20 mV gemessen, die stark verkleinert im Soma erscheinen. Nur geringfügig stärkere Stimulation ruft am Dendriten deutlich größere, 0 mV überschreitende Potenzialänderungen hervor. **C** Auch bei direkter Strominjektion über die Ableitpipette am Dendriten erscheinen bei Überschreiten einer Schwelle Aktionspotenziale die durch Kadmium (Block der Ca^{2+}-Kanäle) blockiert werden. Folglich wurden im Dendriten Ca^{2+}-Aktionspotenziale ausgelöst. (Mod. nach Schiller et al. 1997)

Ca^{2+}-Aktionspotenziale. Abb. 5.7 B und C belegen, dass auch in Dendriten Aktionspotenziale ausgelöst werden können. Reizpulse wurden am Dendriten eingespeist und bei Überschreiten einer Schwelle relativ lange Aktionspotenziale ausgelöst. Diese erscheinen im Soma als unterschwellige langsame Depolarisationen (Abb. 5.7 B). Werden dendritische **Ca^{2+}-Kanäle durch Kadmiumionen blockiert** (Abb. 5.7 C) wird die Reaktion des Dendriten auf den Depolarisationspuls fast elektrotonisch, und entsprechend ist das zum Soma geleitete Signal gegenüber der Kontrolle stark verkleinert und verlangsamt – dieser Dendrit konnte also Ca^{2+}-Aktionspotenziale bilden.

Was im Experiment durch Strompulse ausgelöst wird, passiert entsprechend auch bei synaptischer Aktivität z. B. auch durch Zusammentreffen von EPSP und retrograd geleiteten Aktionspotenzialen. Dadurch können massive **lokale Erhöhungen der Ca^{2+}-Konzentration** in Dendriten entstehen und Umbauvorgänge hervorgerufen werden (▶ Abschn. 5.6). Wie ein Dendrit auf Depolarisation reagiert, hängt von der lokalen Ausstattung mit Na^+-, Ca^{2+}- oder K^+-Kanälen ab. Variable lokale Kanalexpression ermöglicht Neuronen des ZNS, auf verschiedene synaptische Eingänge angepasst zu reagieren.

Post- und präsynaptische Hemmung

Post- und präsynaptische Hemmung behindern Erregungen, letztere auch die Überträgerstoffausschüttung.

Postsynaptische Hemmung. Zu den Interaktionen von Synapsen an einer Zelle gehört auch die synaptische Hemmung. Abb. 5.3 B zeigte, dass während der Hemmung erregende **synaptische Potenziale kurzgeschlossen** werden. Die hemmenden synaptischen Potenziale **(IPSP) hyperpolarisieren** häufig zusätzlich die Membran und behindern damit eine Depolarisation zur Erregungsschwelle.

Dichte hemmender Synapsen am Zellkörper. Auch die IPSP und die IPSC an einer Nervenzelle summieren sich untereinander und mit den EPSP räumlich und zeitlich, und die komplexe Summe aus vielen EPSP und IPSP bestimmt schließlich die Frequenz der Aktionspotenziale im Axon. Dabei kann auch die räumliche Verteilung der erregenden und hemmenden Synapsen wichtig sein. Häufig liegen in hoher Dichte hemmende Synapsen am Zellkörper, nahe dem Ausgang des Axons, und können dort kontrollieren, in welchem Ausmaß die hauptsächlich an den Dendriten lokalisierten EPSP depolarisierend auf das Axon einwirken.

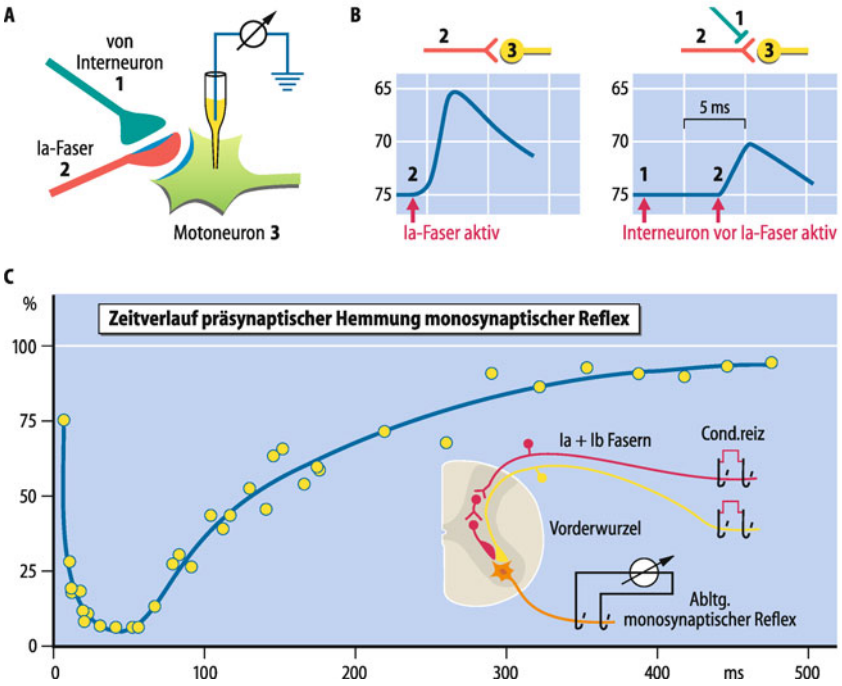


Abb. 5.8. Präsynaptische Hemmung. A Versuchsanordnung zum Nachweis präsynaptischer Hemmung eines monosynaptischen EPSP eines Motoneurons. **B** EPSP nach Reizung der homonymen Ia-Fasern ohne *(links)* und mit vorhergehender Aktivierung präsynaptisch hemmender Interneurone. **C** Zeitverlauf der präsynaptischen Hemmung eines monosynaptischen Reflexes. Die Einsatzfigur zeigt den Versuchsaufbau und den Reflexweg der präsynaptischen Hemmung, der mindestens zwei Interneurone besitzt. (Nach Schmidt 1971)

Präsynaptische Hemmung. Bei dieser komplexeren Form der Hemmung besteht ein direkter Kontakt zwischen einer erregenden Synapse und einer **hemmenden axoaxonalen Synapse**. Abb. 5.8 zeigt eine solche Hemmung am Motoneuron. Das **Motoneuron** bekommt einen wichtigen synaptischen erregenden Zufluss von den Muskelspindeln über die **Ia-Fasern der Muskelspindeln** (▶ Kap. 7.4). An den Endigungen der Ia-Fasern liegen **axoaxonale Synapsen** mit den Endigungen von **Interneuronen**. Werden diese Interneurone einige Millisekunden vor den Ia-Fasern erregt, so wird das von den Ia-Fasern im Motoneuron ausgelöste EPSP gehemmt (Abb. 5.8 A und B). Der Zeitverlauf der Hemmung über einige 100 ms wird deutlich, wenn man die durch präsynaptische Hemmung induzierte Depression eines monosynaptischen Eigenreflexes betrachtet (Abb. 5.8 C).

Die präsynaptische Hemmung ist für die Motorik des Rückenmarks ein wirkungsvoller Kontrollmechanismus. Sie hat den besonderen Vorteil, dass **gezielt einzelne synaptische Eingänge gehemmt** werden können, ohne dass die Gesamterregbarkeit der Zelle beeinflusst wird. Damit können »unerwünschte« Informationen schon vor Erreichen des Integrationsortes »Nervenzellkörper« unterdrückt werden. Die funktionelle Bedeutung der präsynaptischen Hemmung im Rückenmark wird offenbar, wenn man die GABAergen Synapsen durch den GABA-Antagonisten **Bicucullin** hemmt: In der Muskulatur treten Krämpfe auf.

Als **Ursache** für die Hemmung der Endigungen der Ia-Fasern hat man in ihnen beträchtliche **Depolarisationen** gemessen, die durch eine chemische GABAerge Synapse mit der Endigung der Interneuronen erzeugt werden. Die **primäre afferente Depolarisation (PAD) inaktiviert** die erregenden Na^+-Kanäle in den Endigungen der Ia-Fasern und blockiert damit dort die Fortleitung der Aktionspotenziale.

Heterosynaptische Bahnung

Bei heterosynaptischer Bahnung verstärken sich zwei synaptische Eingänge an einer Zelle gegenseitig.

Interaktionen von synaptischen Eingängen. Ähnlich wie bei der präsynaptischen Hemmung können auch Interaktionen von zwei unterschiedlichen synaptischen Eingängen an einer Gesamtsynapse eine Bahnung, eine Verstärkung der Erregung, hervorrufen, die **heterosynaptische Bahnung** genannt wird. Sie soll in zwei Beispielen vorgestellt werden.

- Der erste Typ ist eine **postsynaptischen Bahnung** an Neuronen aus sympathischen Ganglien. Es gibt dort neben anderen synaptischen Potenzialen langsame EPSP, die durch Azetylcholin vermittelt werden. Diese s-EPSP (s für *slow*) können bis zu 100 ms lang sein. Die Ganglienzelle empfängt nun weiter Synapsen von einem dopaminergen Neuron. Das **freigesetzte Dopamin** hat selbst keinen Effekt auf Ionenleitfähigkeiten der postsynaptischen Membran. Es verursacht jedoch **für mehrere Stunden als Modulator eine vergrößerte Amplitude der s-EPSP**. Dabei wird postsynaptisch die Reaktion auf Azetylcholin verstärkt.

Dopaminrezeptoren. Es gibt fünf Rezeptoren für **Dopamin**, die über G-Proteine die Aktivität der Adenylatzyklase entweder stimulieren ($D_{1,5}$) oder hemmen (D_{2-4}). Dopamin kann Symptome der **Schizophrenie** auslösen und Dopaminrezeptorblocker werden bei Schizophrenie therapeutisch eingesetzt. Im nigrostriatalen System spielt Dopamin eine zentrale Rolle bei der Regulation der Motorik (▶ Kap. 7.9).

- Die **präsynaptische Bahnung** ist ein anderer Typ der heterosynaptischen Bahnung. Sie wurde bei Mollusken und Insekten gefunden, ist aber wahrscheinlich auch für die Humanphysiologie relevant. Dabei wirkt Aktivierung von Serotonin ausschüttenden Nervenfasern auf präsynaptische Nerven-

endigungen, indem dort ein K^+-Kanal der Membran blockiert wird. Die Ausschaltung der K^+-Kanäle verzögert die Repolarisation der Aktionspotenziale (▶ Kap. 4.6) und verlängert sie damit. Die so **verlängerten Depolarisationen** der Nervenendigungen führen zu **vermehrter Überträgerstoffausschüttung** und damit zu einer präsynaptischen Bahnung. Auch hier wird also durch Koaktivierung zweier Synapsen die Effektivität eines synaptischen Übertragungsweges erhöht (■ Abb. 5.16; Langzeitpotenzierung).

- Serotonin wird in unserem ZNS in **Neuronen der Nuclei raphe** gebildet, die in Rückenmark, Kleinhirn, Thalamus, Hypothalamus, Basalganglien, limbisches System und Großhirnrinde projizieren. Es gibt metabotrope Rezeptoren und Rezeptorkanäle für **Serotonin**. Eine herabgesetzte Verfügbarkeit oder Wirkung von Serotonin scheint die Entwicklung einer **Depression** zu begünstigen. Bei Steigerung der Serotoninwirkung bzw. Stimulation der Serotoninrezeptoren wird eine antidepressive Wirkung beobachtet.

In Kürze

Summation

Die meisten Nervenzellen haben eine Vielzahl von Synapsen deren synaptischen Potenziale und Ströme sich **summieren** können. **Räumliche Summation** beschreibt die Addition zum gleichen Zeitraum an verschiedenen Orten einer Zelle, **zeitliche Summation** den Vorgang bei einem geringen zeitlichen Abstand an räumlich beieinander liegenden Synapsen oder auch der gleichen Synapse.

Erregungen am Axonhügel können auch **retrograd** in Dendriten geleitet werden, wo in der Folge potenzialabhängige Na^+- oder Ca^{2+}-Ströme ausgelöst werden können. Die aktive Reaktion von Dendriten spielt bei plastischen Veränderungen von Synapsen eine Rolle.

Hemmung

Zu den Interaktionen von Synapsen an einer Zelle gehört auch die synaptische Hemmung. Bei der **postsynaptischen Hemmung** hyperpolarisieren die hemmenden synaptischen Potenziale (IPSP) die Membran und behindern damit eine Depolarisation zur Erregungsschwelle. Bei **präsynaptischer Hemmung** wirkt eine axoaxonale Synapse hemmend auf die Überträgerstofffreisetzung der erregenden Nervenendigung.

Heterosynaptische Bahnung

Bei heterosynaptischer Bahnung steigert eine axoaxonale Synapse die Freisetzung erregenden Überträgerstoffes, oder die Effektivität der postsynaptischen Wirkung einer Synapse wird durch eine andere Synapse verstärkt.

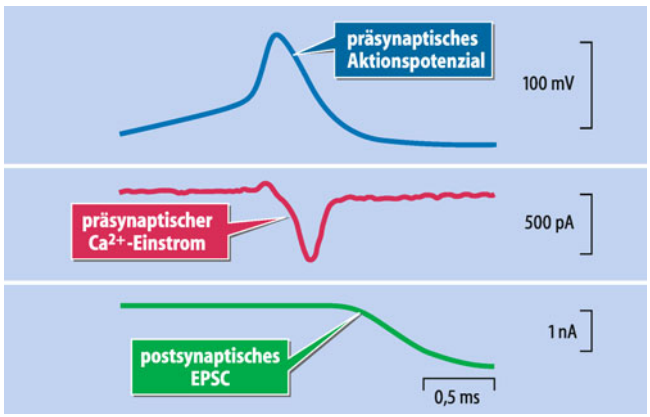
5.4 Mechanismus der Freisetzung der Überträgerstoffe, synaptische Bahnung

Mechanismus der Freisetzung

Überträgerstoffe werden in »Quanten«, die dem Inhalt präsynaptischer Vesikeln entsprechen, bei Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration durch Exozytose freigesetzt.

Transmitterquanten. Die für die Endplatte in ■ Abb. 5.1 dargestellte Bereitstellung und Freisetzung von Überträgerstoffen in Vesikeln gilt für **alle bekannten chemischen Synapsen**. Vesikel können also die verschiedenen Überträgerstoffe der ■ Abb. 5.4 enthalten, wobei meist nur jeweils ein Überträgerstoff an einer Synapse vorliegt. Vesikel können aber auch neben einem der klassischen Überträgerstoffe, wie z. B. GABA, auch ein Peptid enthalten, das modulierend wirkt. Die Entleerung eines Vesikels erzeugt einen Quantenstrom oder Quantenpotenzial (■ Abb. 5.1 und dazugehöriger Text).

Ca^{2+}-Einstrom und Überträgerstofffreisetzung. Ein Aktionspotenzial in der präsynaptischen Nervenendigung verursacht, mit einer kleinen synaptischen Verzögerung, die fast synchrone Ausschüttung von Überträgerstoffquanten, die in der postsynaptischen Membran z. B. ein EPSP erzeugen. Die Zeitverhältnisse sind in ■ Abb. 5.9 dargestellt, und zwar für eine Pyramidenzelle des Gehirns, an der man sowohl prä- wie postsynaptisch die Potenzialänderungen und die Ströme messen konnte. In ■ Abb. 5.9 ist neben dem präsynaptischen Aktionspotenzial und dem postsynaptischen glutamatergen EPSC auch der durch Blockade der Na^+- und K^+-Ströme pharmakologisch isolierte präsynaptische Ca^{2+}-Einstrom eingetragen. Dieser **Ca^{2+}-Einstrom** spielt eine Schlüsselrolle bei der Überträgerstofffreisetzung.



■ Abb. 5.9. Übertragung an einer kortikalen erregenden Synapse. Zeitverlauf des präsynaptischen Aktionspotenzials *(blau)*, des präsynaptischen Ca^{2+}-Einstroms *(rot)* und des glutamatergen postsynaptischen Stroms, EPSC *(grün)*, an einer hippokampalen Synapse einer Moosfaser und einer CA3-Pyramidenzelle. Die Verzögerung zwischen Ca^{2+}-Einstrom und EPSC beträgt bei 34°C nur etwa 0,5 ms

Vesikelverschmelzung. Es ist bekannt, dass bei starker **Erniedrigung der extrazellulären Ca^{2+}-Konzentration $[Ca^{2+}]_a$** die chemische synaptische Übertragung unterbrochen wird, und sie hängt bei der Endplatte etwa von der 4. Potenz von $[Ca^{2+}]_a$ ab. Diese Abhängigkeit wird mit einer Reaktionskinetik beschrieben, bei der die Kombination von 4 Ca^{2+} mit einem Aktivator an der Innenseite der Membran die Quantenfreisetzung auslöst. Der **Aktivator** scheint allerdings auch noch **potenzialabhängig** zu sein, d. h., auch bei ausreichend hoher intrazellulärer Ca^{2+}-Konzentration muss zur synchronen Überträgerstoffausschüttung die Membran depolarisiert werden.

5.3. Botulismus

Symptome. Beim Botulismus handelt es sich um eine Lebensmittelvergiftung durch Toxine des anaeroben sporenbildenden Bakteriums Clostridium botulinum. 24 Stunden nach Aufnahme vergifteter Nahrung treten Sehstörungen, Schwindel und Muskelschwäche auf. Bei schweren Vergiftungen fallen, bei intakter Sensibilität, die Muskeleigenreflexe aus und es kommt zum Atemstillstand (infolge Muskelschwäche).

Pathobiochemie. Botulinustoxine sind relativ große Proteine mit schweren und leichten Ketten. Die leichten Ketten **spalten Komponenten der Exozytosemaschinerie** wie SNAP-25 oder Synaptobrevin spezifisch an bestimmten Positionen. Die Toxine sind sehr wirksam und Nanogrammmengen reichen aus, um bei oraler Aufnahme massive Symptome hervorzurufen. Bei Injektion in kleinen Dosen wirken die Toxine lediglich lokal. Dies wird in der Klinik z. B. bei Torticollis (muskulärer Schiefhals) oder bei pathologischer Schweiß- oder Speichelbildung und zur Schmerzbekämpfung (experimentell) genutzt. Populär ist die kosmetische Nutzung (zur vorübergehenden Faltenreduktion durch Relaxation mimischer Muskeln).

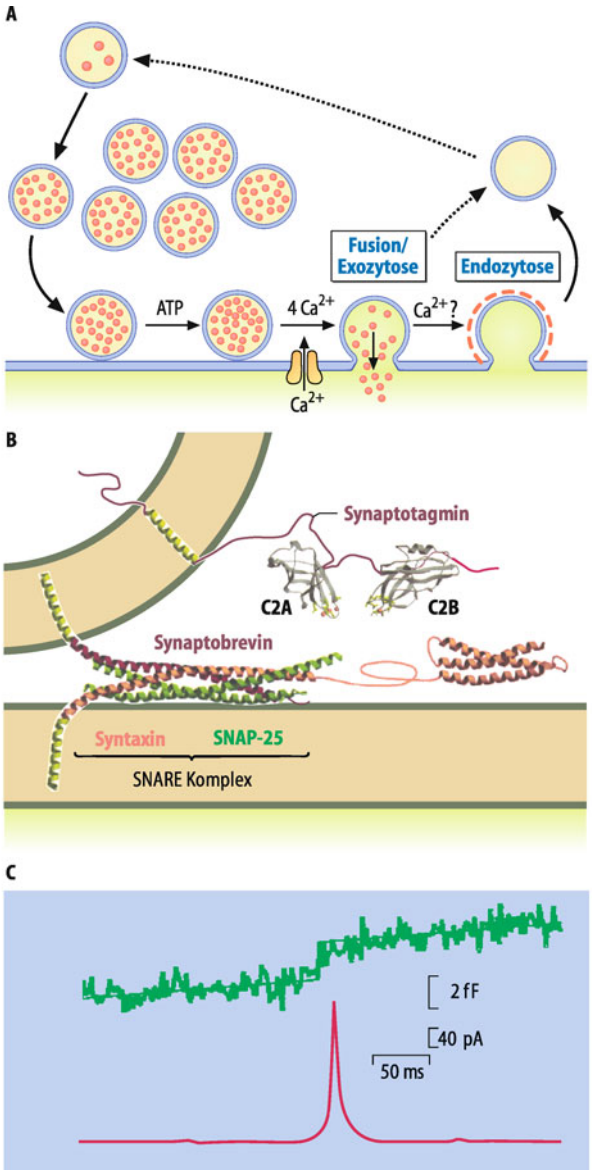


Abb. 5.10. Vesikel-Exo- und -Endozytose. A Kreislauf der Vesikel an der präsynaptischen Membran. Die *roten Punkte* symbolisieren die Überträgerstoffbeladung. Die Vesikel lagern sich vor der durch Ca^{2+}-Einstrom getriggerten Fusion dicht an die Membran an. **B** Das Vesikelprotein Synaptobrevin bildet mit zwei Proteinen der präsynaptischen Membran (Syntaxin und SNAP-25) den Core- oder SNARE-Komplex. Synaptotagmin ist wahrscheinlich der Ca^{2+}-Sensor. **C** *Oben:* Bei Fusion eines Vesikels steigt die Kapazität einer Nebennierenmarkzelle sprunghaft um den Wert, der der Membranfläche des Vesikels entspricht. *Unten:* Parallel kann Transmitterfreisetzung registriert werden

Die **Vesikel** durchlaufen einen **Kreislauf** (Abb. 5.10 A). Von den Überträgerstoff-beladenen Vesikeln können einige an **»aktiven Zonen«**, geordnet an die Innenseite der präsynaptischen Membran andocken (Abb. 5.1). Unter Mitwirkung zytosolischer und membranständiger Proteine kommt es zur Bildung des **Core- oder SNARE-Komplexes**, an dem das Vesikelprotein Synaptobrevin und zwei Proteine der präsynaptischen Membran (Syntaxin und SNAP-25) beteiligt sind (Abb. 5.10 B). Das Vesikelprotein **Synaptotagmin**, selbst nicht Teil des SNARE-Komplexes, kann **Ca^{2+} binden** und wahrscheinlich durch Interaktion mit dem SNARE-Komplex oder den Lipiden der präsynaptischen Membran Fusion und Exozytose auslösen.

Die Zelle kann als ein Kondensator-Widerstands-Element betrachtet werden (Abb. 4.19 und dazugehöriger Text), dessen Kapazität proportional zur Membranfläche ist. **Vesikelfusion** erhöht die Zellmembranfläche und damit die **Membrankapazität, die gemessen werden kann** (Abb. 5.10 C). Bei Fusion eines Vesikels steigt die Kapazität einer Nebennierenmarkzelle sprunghaft um den Wert, der der Membranfläche des Vesikels entspricht. Parallel kann Transmitterfreisetzung registriert werden. Entleerte Vesikel werden unter Mitwirkung von zytosolischen Proteinen, z. B. Dynamin und Clathrin, endozytiert und in der Endigung wieder mit Überträgerstoff gefüllt.

I

5.4. Tetanus (Wundstarrkrampf)

Pathologie. Der Wundstarrkrampf wird durch ein Toxin anaerober sporenbildender Bakterien (Clostridium tetani) hervorgerufen. Tetanustoxin wird in infizierten Wunden von Motoneuronen aufgenommen, retrograd axonal transportiert und gelangt nach Transzytose in hemmende Interneurone. Das Toxin **spaltet** dort präsynaptisch **Synaptobrevin** (◘ Abb. 5.10 C) und **blockiert** dadurch die **Glyzinfreisetzung**.

Symptome. Es kommt zu zunehmender Muskelsteifigkeit mit Muskelkrämpfen bis hin zum Opisthotonus (Streckkrampf) bei erhaltenem Bewusstsein. Die Symptome gleichen in gewissem Sinn denen bei einer Vergiftung mit Strychnin, das Glyzinrezeptoren blockiert.

Therapie. Sie zielt darauf ab, durch chirurgische Wundbehandlung und Antibiotikagabe (Penizilin oder Tetrazyklin), vegetative Clostridien zu beseitigen. Zusätzlich wird Antitoxin (humanes Tetanusimmunoglobulin) gegeben und mit Toxoid (inaktiviertem Toxin) immunisiert. Bei schweren Verläufen ist Sedation, Muskelrelaxation und Beatmung notwendig. Die Impfung mit Toxoid wirkt prophylaktisch.

Quantenstrom. Für die Endplatte wird angenommen, dass Vesikel mit der präsynaptischen Membran verschmelzen und ihren Inhalt schnell und vollständig entleeren. Die Dauer des Quantenstroms wird durch die mittlere Dauer des Kanalbursts bestimmt (◘ Abb. 5.12 und Legende). Besonders glutamaterge Quantenströme können jedoch vielfach länger sein als die Kanalbursts, was eine lang anhaltende hohe synaptische Transmitterkonzentration erfordert. Neue Befunde zeigen, dass an gewissen Synapsen der **Vesikelinhalt nicht auf einmal freigesetzt wird**, sondern dass eine Pore über mehrere Millisekunden intermittierend öffnet und schließt, analog einem postsynaptischem Ionenkanal. So kann ein Vesikel über Millisekunden eine hohe Transmitterkonzentration erzeugen und dadurch den Abfall des EPSC verzögern.

Synaptische Bahnung und Depression

Wird eine synaptische Nervenendigung kurz nacheinander mehrfach depolarisiert, so kann Bahnung oder Depression auftreten: Die Überträgerstofffreisetzung steigt oder fällt.

Die synaptische Bahnung. Im Zusammenhang mit der Quantenausschüttung können wir jetzt einen ähnlich wichtigen synaptischen Mechanismus wie **Summation und Hemmung** besprechen: die **synaptische Bahnung** (◘ Abb. 5.11). Wurde die präsynaptische Nervenendigung zweimal mit 5 ms Abstand depolarisiert, so ist das zweite postsynaptische EPSC fast zweimal so groß wie das erste (◘ Abb. 5.11 A). Der bahnende Effekt der Vorpulse summiert sich in einer Pulsserie (◘ Abb. 5.11 B), und er hält nach der Serie an: Eine kleine Testdepolarisation, oben ohne Vorpulse, löst die Freisetzung von durchschnittlich 0,23 Quanten/Puls aus; darunter, 20 ms nach der Pulsserie, war die durchschnittliche Freisetzung 1,03 Quanten/Puls, eine **posttetanische Potenzierung** um das 4,5-fache. Mit Verlängerung des Pulsintervalls nahm die Potenzierung ab, war aber nach 50 ms immer noch mehr als zweifach.

Da die **Bahnung** die Ausschüttung von Überträgerstoffquanten erhöht, ist sie ein **präsynaptischer Prozess**. Nach fast allge-

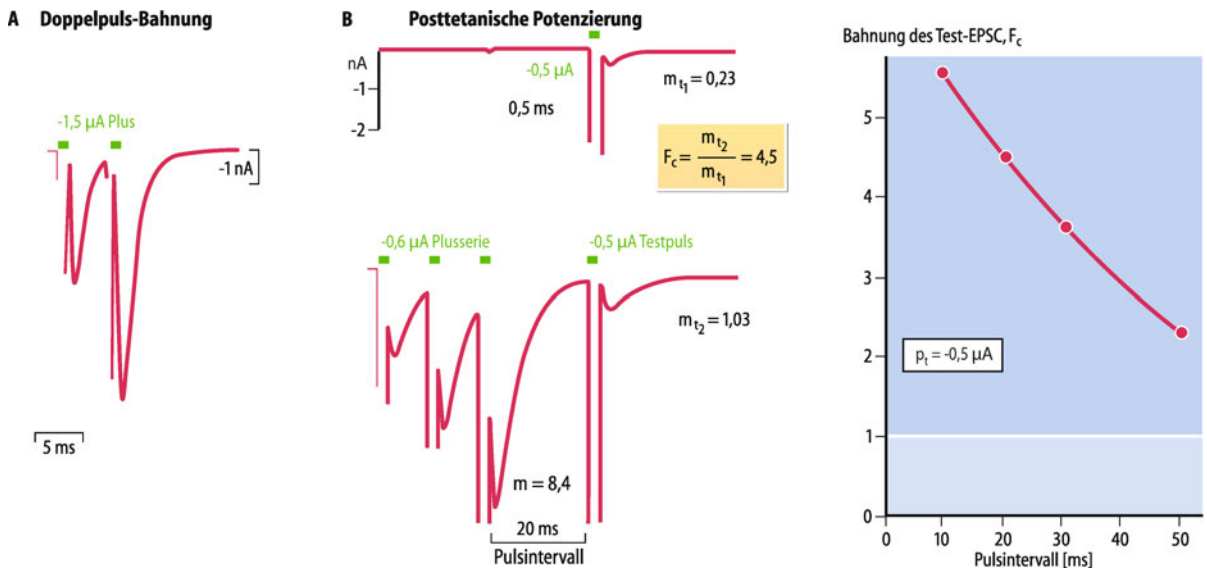


Abb. 5.11. Synaptische Bahnung. A Doppelpulsbahnung. Ein erster Depolarisationspuls an der Nervenendigung (Endplatte des Frosches) löst ein EPSC von etwa –3,5 nA Amplitude aus; 5 ms nach dem ersten Puls löst ein zweiter gleicher Größe ein 2-mal größeres EPSC aus. **B** Posttetanische Potenzierung. *Oben:* Ein Strompuls (Amplitude p_t) löst ein Test-EPSC mit durchschnittlich 0,23 Quanten-EPSC aus.Die grün markierten µA-Strompulse übersteuern den nA-registrierneden Verstärker und erzeugen Artefakte (Ab- und Aufstriche). *Darunter:* Wird dem Test-EPSC eine Pulsserie von drei Pulsen vorausgeschickt, so löst der Testpuls, der hier dem letzten Puls der Serie mit 20 ms Abstand nachfolgt, ein Test-EPSC mit 1,03 Quantengehalt aus. Die Bahnung des Test-EPSC beträgt F_c = 1,03/0,23 = 4,5. Im Diagramm *rechts* ist die Bahnung F_c in Abhängigkeit vom Pulsintervall aufgetragen. (Nach Dudel et al. 2001)

meiner Ansicht wird sie durch »**Restkalzium**« erzeugt: Während einer Depolarisation der Endigung strömt Ca^{2+} ein und erhöht die Innenkonzentration $[Ca^{2+}]_i$ (Abb. 5.10), die sich danach durch Transport und Austauschprozesse zum Ruhewert zurückbildet. Solange $[Ca^{2+}]_i$ jedoch noch über dem Ruhewert liegt, startet bei einer neuen Depolarisation die Zunahme der $[Ca^{2+}]_i$ von einem erhöhten Ausgangswert und wird damit größer als nach der ersten Depolarisation. Wegen der Abhängigkeit der Überträgerstoffausschüttung von der 4. Potenz von $[Ca^{2+}]_i$ erbringen schon sehr kleine relative Erhöhungen von $[Ca^{2+}]_i$ eine beträchtliche Bahnung.

Bahnung, ein möglicher Mechanismus von Kurzzeitgedächtnis. Verschiedene Synapsen zeigen unterschiedlich stark ausgeprägte Bahnungen. Kräftige Bahnungen kommen an zentralen Synapsen häufig vor; bei diesen löst ein einzelnes Aktionspotenzial in der präsynaptischen Endigung kaum eine Quantenausschüttung aus, während mehrere kurz aufeinander folgende Impulse sehr viel effektiver sind. Mit der Bahnung hat die Nervenendigung eine Form von **Gedächtnis:** Für einige 100 ms wird sie vom vorhergehenden Ereignis beeinflusst. Es gibt auch Synapsen, bei denen die Bahnung Minuten fortdauert. Wahrscheinlich ist die synaptische Bahnung der Mechanismus einer ersten Stufe des Kurzzeitgedächtnisses, aus der dann langfristigere Gedächtnisprozesse entstehen können (▶ Kap. 10.3).

Synaptische Depression. Lange Serien hochfrequenter Erregungen der Nervenendigungen können schließlich das Gegenteil von Bahnung, eine Depression, hervorrufen. Bei einer solchen Depression ist die Zahl der **pro Aktionspotenzial** ausgeschütteten **Überträgerstoffquanten vermindert**. Die Ursachen sind im Einzelnen unklar: Erschöpfung des Vorrats an Überträgerstoffvesikeln ist eine Möglichkeit. Bei hoher Frequenz der Aktionspotenziale kann an Axonverzweigungen die **Erregungsfortleitung** intermittierend **blockiert** werden. An vielen Synapsen wirkt der ausgeschüttete Überträgerstoff hemmend zurück auf die Nervenendigung, was bei hohen Frequenzen Depression der Freisetzung hervorruft. Die durch wiederholte Aktivierungen eines synaptischen Übertragungsweges ausgelöste Depression kann **Schutzfunktionen** haben, könnte auch als »**Habituation**« (Gewöhnung, ein aus der Verhaltensforschung entlehnter Begriff) Grundlage für Lern- und Gedächtnisprozesse sein (▶ Kap. 10.1).

In Kürze

Quantale Freisetzung der Überträgerstoffe
Überträgerstoffe werden in der Nervenendigung in Vesikeln gespeichert und bei Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration in »Quanten«, die dem Inhalt dieser präsynaptischen Vesikel entsprechen, durch Exozytose freigesetzt. Postsynaptisch erscheint dadurch ein »Potenzialquant«. Die Freisetzung erfolgt innerhalb etwa 1 ms nach Depolarisation der Nervenendigung. Durch Endozytose entleerter Vesikel und nachfolgende Befüllung mit Überträgerstoff in der Endigung ergibt sich ein Vesikelkreislauf.

Bahnung und Depression
Bei kurz aufeinander folgenden Depolarisationen tritt **Bahnung** ein: Die erste Depolarisation öffnet Ca^{2+}-Kanäle und hinterlässt eine noch erhöhte Ca^{2+}-Konzentration, worauf bei der nächsten Depolarisation die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration erhöhte Werte erreicht und damit die Überträgerstofffreisetzung verbessert wird. Längere hochfrequente Serien von Depolarisationen können auch das Gegenteil von Bahnung, nämlich synaptische **Depression** auslösen.

5.5 Synaptische Rezeptoren

Ionotrope Rezeptoren

Bei direkt ligandengekoppelten Kanälen (ionotropen Rezeptoren) sind Rezeptor und Ionenkanal in einem Molekül vereinigt.

Rezeptorkanäle oder ionotrope Rezeptoren. Bei diesem Typ Rezeptoren sind die Agonistenbindungs- und die Ionenkanalfunktion in einem Makromolekül vereinigt. Derartige »schnelle« synaptische Rezeptoren finden sich an der Endplatte (Abb. 5.1), an den meisten glutamatergen Synapsen sowie an hemmenden Synapsen mit Glyzin oder GABA als Überträgerstoff.

Nikotinische Rezeptorkanäle der Endplatte. Am genauesten ist die Reaktion des Rezeptors mit Agonistenmolekülen (A) wiederum an den Azetylcholin-(Ach-)gesteuerten Kanälen der Endplatte bekannt, die 2 ACh binden. Für diesen Kanal wurde folgendes Schema abgeleitet:

Die obere Zeile des Schemas beschreibt die Kanalöffnung, A_2O, aufgrund Bindung von 2 A. Die Kanalöffnungen treten in **Gruppen *(bursts)*** mit kurzen Intervallen, durch **schnelle Konformationsänderungen des Moleküls** vom offenen Zustand A_2O zum geschlossenen Zustand A_2R und zurück, auf (Abb. 5.12 A). Derartige Gruppen sind typisch für alle direkt ligandengesteuerten Kanäle, aber z. B. auch für spannungsgesteuerte K^+-Kanäle.

Desensitisierung

Direkt ligandengekoppelte Rezeptorkanäle desensitisieren in Anwesenheit des Liganden: Die Öffnungswahrscheinlichkeit nimmt mit der Zeit ab.

Desensitisierung des ACh-Rezeptors. Wird ACh schnell appliziert, so ist die Öffnungswahrscheinlichkeit der Rezeptoren nur bis zu Konzentrationen von 2 µmol/l zeitlich konstant; bei hohen ACh-Konzentrationen werden die Öffnungen nach einem anfänglichen Maximum schnell seltener, es tritt **Desensitisierung** ein. Die De-

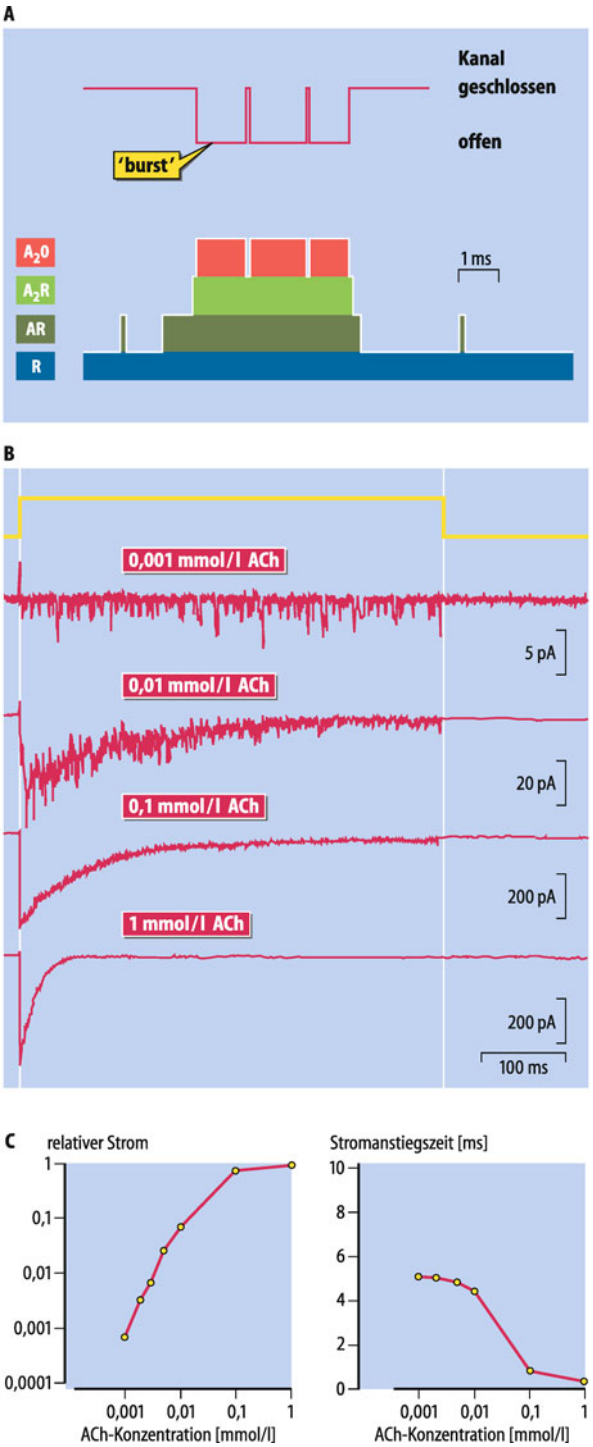


Abb. 5.12. Kinetik nikotinischer Rezeptorkanäle. A Zustände eines nikotinischen Rezeptorkanals. Vom Ruhezustand R ausgehend bindet der Kanal erst ein ACh-Molekül A, dann ein zweites und erreicht von A_2R den Offenzustand A_2O *(rot)*, wonach er zwischen A_2R und A_2O oszilliert. Nur während A_2O werden Kanalöffnungen *(oben)* gesehen, die in Gruppen, sog. *bursts,* erscheinen. Die Übergänge zwischen den Zuständen und deren Dauer haben jeweils spezifische Wahrscheinlichkeiten. **B** Aktivierung nikotinischer Rezeptoren/Kanäle auf einem Membranfleck *(outside-out patch)* aus Mausmuskel. Die Membran wurde für 0,5 s mit ACh-Konzentrationen von 0,001–1 mmol/l überspült. Bei 0,001 mmol/l ACh öffnet meist nur ein Kanal (maximal drei gleichzeitig); bei 1 mmol/l ACh öffnen alle etwa 250 Kanäle des Membranflecks innerhalb von weniger als 1 ms. **C** Dosiswirkungskurven des relativen Stroms *(links)* und der Stromanstiegszeit *(rechts)*

sensitisierung ist eine Schließung des Kanals, im Schema der Abb. 5.12 A der Übergang vom Offenzustand A_2O in den (nicht eingezeichneten) Zustand A_2D. Der Übergang erfolgt bei 1 mmol/l ACh mit einer Zeitkonstante von 20–50 ms (Abb. 5.12 B).

5.5. Nächtliche Frontallappenepilepsie

Pathologie und Symptome. Die familiäre nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE; *autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy*) ist eine seltene Erkrankung. Überwiegend während Non-REM-Schlafphasen (Abb. 9.4) treten Serien von kurzen motorischen Krampfanfällen auf. Die Erkrankung kann vom frühen Kindesalter bis zum späten Erwachsenenalter beginnen. Gelegentlich kann der Krampfanfall generalisieren und zu Bewusstseinsverlust führen.

Ursachen. Charakteristisch für das Krankheitsbild sind **Mutationen in neuronalen nikotinischen Azetylcholinrezeptoren**. Die mutierten Gene kodieren für den häufigsten Typ nikotinischer Azetylcholinrezeptoren in Neuronen. Einige der Mutationen lösen beschleunigte Desensitisierung (Abb. 5.12) der Rezeptoren aus, wobei im Einzelnen unklar ist, wie dadurch Krampfanfälle ausgelöst werden.

Therapie. Ein Teil der Patienten spricht gut auf das Antiepileptikum Carbamazepin an, wobei der Wirkmechanismus letztlich unklar ist.

Die **Öffnungswahrscheinlichkeit des Kanals** erreicht bei hohen ACh-Konzentrationen (1 mmol/l) fast den **Wert 1** und fällt für kleinere Konzentrationen steil ab (Abb. 5.12 B). Für kleine ACh-Konzentrationen ist dieser Abfall mehr als proportional zur ACh-Konzentration, was durch Bindung von 2 ACh vor der Kanalöffnung erklärt wird (Abb. 5.12 C). Die Zeit bis zum Erreichen des anfänglichen Maximums ist abhängig von der ACh-Konzentration.

Desensitisierung anderer Kanäle. Desensitisierung ist ein Charakteristikum aller ligandengesteuerten Kanäle; sie kann bei verschiedenen Kanaltypen mit sehr verschiedenen Geschwindigkeiten ablaufen. Desensitisierung scheint ein **Sicherheitsmechanismus der Synapsen** zu sein, der zu große und lang dauernde Aktivierungen verhindert. Die Desensitisierung ist ein Analogon der **Inaktivierung** der Na^+-Kanäle.

Die **Aminosäuresequenz des ACh-gesteuerten Kanals** der Endplatte, der nach einem spezifischen Agonisten auch **nikotinischer Rezeptor** genannt wird, ist bekannt. Er hat ein Molekulargewicht von 268.000 und besteht aus fünf etwa gleich großen und weitgehend analogen Untereinheiten, die sich um den zentralen Kanal lagern. Auch die Strukturen einiger anderer direkt ligandengesteuerter Kanäle ähneln denen des nikotinischen Rezeptors, und es ist wahrscheinlich, dass diese Moleküle miteinander verwandt sind. Von den verschiedenen Kanaltypen gibt es jeweils eine große Zahl von Strukturvarianten, die unterschiedliche Kanaleigenschaften, besonders aber auch unterschiedliche Spektren von Agonisten und Antagonisten, bedingen.

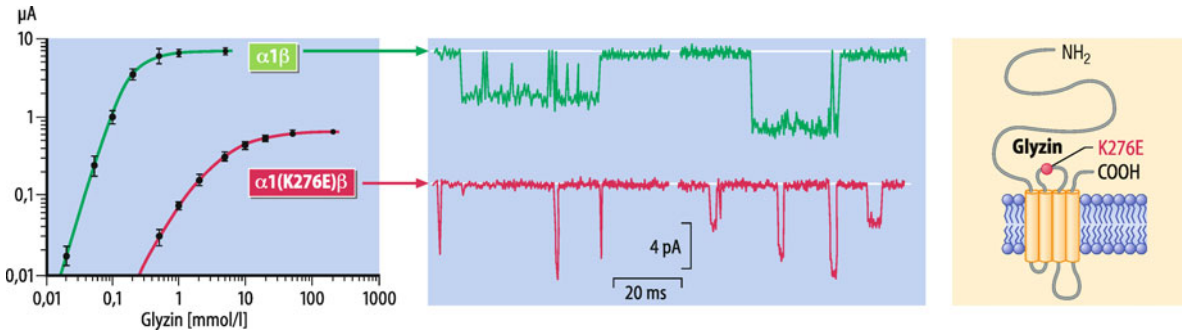


Abb. 5.13. Funktionsstörung glyzinerger Rezeptorkanäle durch den Austausch einer Aminosäure. Dosiswirkungskurven und Einzelkanalstromspuren normaler *(grün)* und mutierter *(rot)* glyzinerger Rezeptorkanäle. Der Austausch einer Aminosäure an Position 276 reduziert die Wirkung des Glyzins. Infolgedessen ist die spinale Hemmung vermindert und es treten übersteigerte Schreckreaktionen auf

Ligandenaktivierte Anionenkanäle

! $GABA_A$- und Glyzinrezeptorkanäle sind für Cl^- und HCO_3^- permeabel und vermitteln gewöhnlich Hemmung.

$GABA_A$- und Glyzinrezeptorkanäle. Diese Rezeptoren gehören zur selben Familie wie die ACh-gesteuerten Kanäle, sind aber nicht für Kationen, sondern für Anionen (wie Cl^- und HCO_3^-) permeabel und deren Öffnung wirkt gewöhnlich hemmend. Glyzinrezeptorkanäle vermitteln u. a. die **rekurrente Hemmung** zwischen Renshaw-Zellen und α-Motoneuronen im Rückenmark. Die Rezeptorkanäle bestehen aus α- und β-Untereinheiten.

Beim Austausch einer bestimmten Aminosäure in der α-Untereinheit in der Nähe der Bindungsstelle ist die Funktion der Glyzinrezeptorkanäle gestört. Die **Mutation αK276E** vermindert die Steilheit, verschiebt die Dosiswirkungskurve nach rechts (Abb. 5.13, links) und verkürzt die Dauer der Kanalöffnungen (Abb. 5.13, Mitte). Die Mutation scheint also sowohl die Bindung als auch die Kanalkinetik zu verändern. Durch Anpassen kinetischer Reaktionsschemata an solche Daten ist es eventuell möglich, Effekte einem bestimmten funktionellen Bereich des Rezeptorkanals (z. B. der Bindungsstelle oder der Pore) zuzuordnen. In unserem Beispiel zeigt sich dabei, dass durch die Mutation trotz der Nähe zur Bindungsstelle (Abb. 5.13, rechts) in erster Linie das Kanalöffnungsverhaltens, also die Kinetik der Pore verändert wird. Gefunden wurde diese Mutation bei Patienten mit der sog. ***startle disease*** oder **Hyperekplexie**. Dies ist eine seltene erbliche neurologische Erkrankung, bei der der Muskeltonus erhöht ist und Schreckreaktionen infolge unzureichender spinaler Hemmung übersteigert sind.

Glutamaterge Rezeptorkanäle

! An vielen glutamatergen Synapsen kommen zwei Sorten von Rezeptorkanälen nebeneinander vor.

NMDA- und AMPA/Kainat-Rezeptoren. Glutamaterge Rezeptorkanäle werden nach spezifischen Agonisten als **N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Typ)** und **AMPA/Kainat-Rezeptoren (A/K- bzw. Non-NMDA-Typ)** bezeichnet (Abb. 5.14 A). NMDA-Rezeptoren öffnen bei negativen Potenzialen nicht, weil ihre Poren durch Mg^{2+} blockiert werden. NMDA-Rezeptoren haben

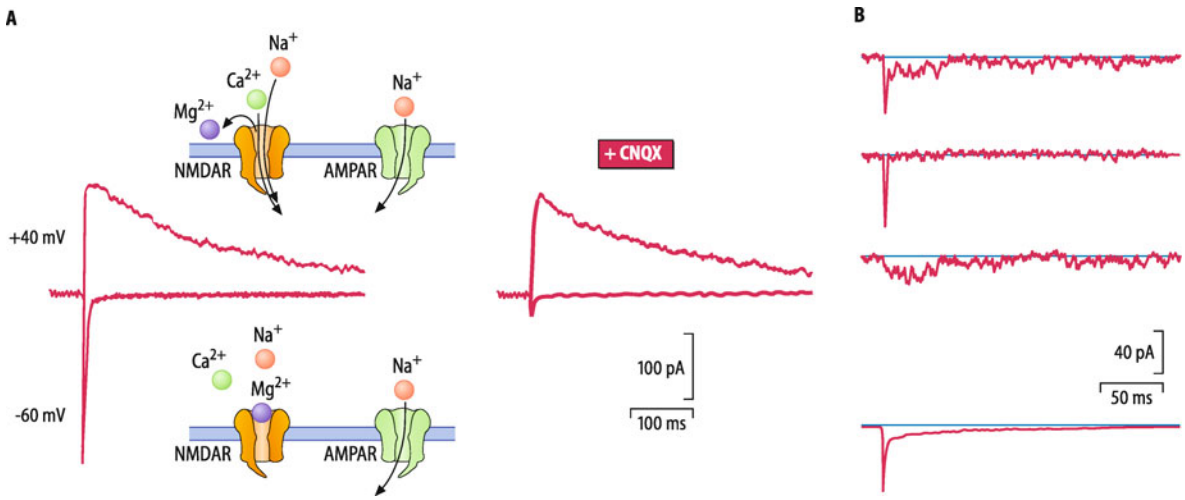


Abb. 5.14. Zwei Komponenten glutamaterger EPSC. A *Links*: Bei –60 mV ist nur die schnelle negative non-NMDA-Komponente sichtbar und die Pore der NMDA-Rezeptoren durch Mg^{2+} blockiert. Bei positiver Klemmspannung tragen auch die NMDA-Rezeptoren zum EPSC bei. *Rechts*: CNQX blockiert Glutamatrezeptoren vom Non-NMDA-Typ. (Mod. nach Hestrin 1992). **B** Quantenströme einer hippokampalen Pyramidenzelle ohne Mg^{2+} im Bad. *Oben*: Einzelereignisse. *Unten*: Mittelwert

eine höhere Affinität für Glutamat und reagieren bei Änderungen der Glutamatkonzentration langsamer als AMPA/Kainat-Rezeptoren. Wird die Membran bis nahe zum Nullpotenzial oder darüber hinaus depolarisiert, **treibt** diese Potenzialverschiebung **Mg^{2+}** aus den NMDA-Rezeptorkanälen, Letztere **öffnen**. Dies erklärt warum der Zeitverlauf der EPSC in ◘ Abb. 5.14 A bei +40 und –60 mV unterschiedlich ist. Mit dem Non-NMDA-Rezeptor-Antagonisten CNQX, kann die schnelle EPSC-Komponente blockiert werden (◘ Abb. 5.14 A, rechts).

5.6. Exzitotoxizität

Ursachen. Bei der Exzitotoxizität handelt es sich um eine Gewebeschädigung bis zum Zelltod in Reaktion auf hohe Glutamatkonzentrationen. Übermäßige Glutamatfreisetzung kann bei Epilepsie, Schädel-Hirn-Trauma, Hypoxie oder Ischämie des Gehirns erfolgen. Exzitotoxizität kann aber auch durch mit der Nahrung aufgenommenes Glutamat ausgelöst werden, wenn Lebensmitteln Glutamat zum Würzen zugesetzt wird *(chinese-restaurant-syndrome)*. Schließlich können Glutamat-ähnliche Substanzen, wie Domoat, Exzitotoxizität hevorrufen *(amnestic shellfish poisoning)*.

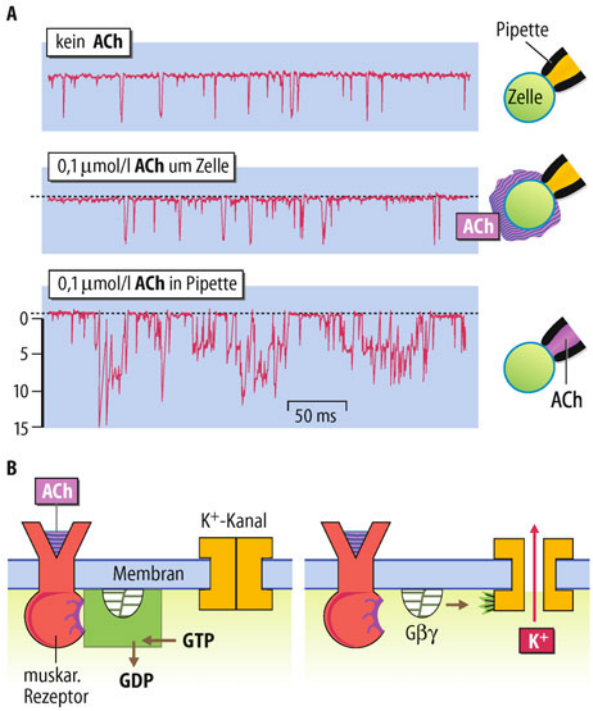
Pathologie. Die für Exzitotoxizität empfindlichste Region unseres Gehirns ist der Hippokampus. Gewebeschädigung und Zelltod bei der Exzitotoxizität werden wahrscheinlich durch übermäßigen Ca^{2+}-Einstrom **bei überschießender Glutamatrezeptoraktivierung** ausgelöst. Im Tierversuch kann Exzitotoxizität durch Glutamatrezeptorantagonisten reduziert werden.

Stille Synapsen. Nur mit NMDA-Rezeptoren ausgestattete Synapsen können wegen des Mg^{2+}-Blocks bei negativen Membranpotenzialen keine EPSC erzeugen. Solche sog. stillen Synapsen können, bei Bedarf (s. Langzeitpotenzierung), durch Einbau von Non-NMDA-Rezeptoren »geweckt« werden. Wie unterschiedlich Synapsen eines Neurons mit Rezeptoren ausgestattet sein können, verdeutlicht die Variabilität der relativen Anteile der NMDA- und Non-NMDA-Komponenten der Quantenströme in ◘ Abb. 5.14 B. Die Ströme wurden in Abwesenheit von Mg^{2+} registriert.

Indirekt ligandengekoppelte Rezeptoren

Bei indirekt ligandengekoppelten Kanälen führt die Bindung von Überträgerstoffmolekülen an das Rezeptormolekül zur Aktivierung eines G-Proteins der Membraninnenseite, das entweder direkt Kanäle öffnet oder über *second messenger* auf Membrankanäle oder metabotrop auf Stoffwechselvorgänge wirkt.

Muskarinischer ACh-Rezeptor. Dieser Rezeptor reagiert auf vom Herzvagus freigesetztes ACh, worauf sich K^+-Kanäle öffnen und vor allem die spontane Erregungsbildung im Sinusknoten hemmen. Der Rezeptor heißt muskarinisch, weil hier, wie in vielen cholinergen Synapsen des vegetativen Nervensystems, Muskarin ein spezifischer Agonist ist (im Unterschied zu den nikotinischen Rezeptoren der Endplatte). Misst man Membranströme an isolierten Herzmuskelzellen, so werden K^+-Ströme ausgelöst, wenn ACh appliziert wird (◘ Abb. 5.15 A).



◘ **Abb. 5.15. Muskarinische ACh-Wirkung am Herzen. A** Die Ströme werden nur vom Membranstück in der Pipette gemessen. Wird ACh außerhalb der Pipette appliziert, so hat dies keinen Effekt. Wird ACh in der Pipette an die Membran gebracht, so erhöht sich drastisch die Zahl der K^+-Kanalöffnungen. **B** Wirkungsschema des ACh an diesem Rezeptor. Der aktivierte muskarinische Rezeptor aktiviert ein G-Protein, dessen βγ-Anteil an der Membraninnenseite zu einem K^+-Kanal diffundiert und dessen Öffnung auslöst

ACh bindet an einen **muskarinischen Rezeptor**, der ein **G-Protein** an der Innenseite der Membran aktivieren kann. Hierbei wird intrazelluläres GTP in GDP und Phosphat gespalten. Das G-Protein zerfällt in einen βγ- und einen α-Anteil. Die **βγ-Untereinheit** diffundiert in der intrazellulären Schicht der Zellmembran und bindet schließlich an einen K^+-Kanal, der sich daraufhin **öffnet**. Die K^+-Kanäle öffnen 30–100 ms nach der Bindung von ACh an den Rezeptor; die Verzögerung wird durch die Diffusion der βγ-Untereinheit zum Kanal verursacht.

Kopplung über sekundäre Botenstoffe. Bei dem muskarinischen Rezeptor in ◘ Abb. 5.15 wurde die Öffnung des K^+-Kanals direkt durch $G_{\beta\gamma}$ vermittelt. G-Protein-gekoppelte synaptische Rezeptoren können ihre Wirkungen auch über die Einschaltung von zytosolischen sekundären Botenstoffen ***(second messengers)***, wie **cAMP** oder **IP_3**, vermitteln (▶ Kap. 2.3).

Als spezifisches Beispiel sei die **β-adrenerge synaptische Übertragung** durch Noradrenalin, z. B. am Sympathikus des Herzmuskels, genannt. Nach Bindung des Noradrenalins an den β-Rezeptor wird die **cAMP-Kaskade** ausgelöst. Die cAMP-aktivierte **Proteinkinase A** phosphoryliert Ca^{2+}-Kanäle der Membran und erhöht damit die Wahrscheinlichkeit der Kanalöffnung. Der so erhöhte Ca^{2+}-Einstrom lässt die Schrittmacherpotenziale

des Herzmuskelaktionspotenzials schneller ansteigen und dadurch nimmt die Herzfrequenz zu.

Ionotrope und metabotrope Ligandenwirkungen. Die durch Ca^{2+}-Einstrom und -Ausschüttung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum erhöhte intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration steigert die Kontraktionskraft der Myofibrillen. Eine durch G-Proteine vermittelte postsynaptische Wirkung kann so multiple Angriffspunkte haben: Membrankanäle werden geöffnet und die Kraftentwicklung von Myofibrillen wird gesteigert. Man nennt Wirkungen durch Kanalöffnung **ionotrop**, solche auf intrazelluläre Funktionen **metabotrop**.

Gasförmige Überträgerstoffe

Als Mittler zwischen synaptischen Rezeptoren und Kanälen oder anderen Funktionsträgern wirkt auch Stickoxid (NO).

An den glatten Muskeln der Gefäße wird durch gelöstes **Stickoxid** (NO), das von Endothelzellen gebildet wird, **Relaxation** vermittelt (▶ Kap. 28.5). NO tritt auch an neuralen Synapsen als Mittlerstoff auf. Ausgelöst wird die **NO-Bildung durch Ca^{2+}-Einstrom**, z. B. durch glutamatgesteuerte erregende synaptische Kanäle an Zellen des Zentralnervensystems oder durch IP_3-vermittelte Ca^{2+}-Ausschüttung aus intrazellulären Speichern. Die erhöhte intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration aktiviert die **NO-Synthase**, ein Ca^{2+}-Calmodulin-reguliertes Enzym, das aus Arginin NO abspaltet. NO kann sehr schnell innerhalb der Zellen, aber auch über die Zellmembran und im Extrazellulärraum **diffundieren**, in 5 s erreicht es über 100 µm entfernt ausreichende Konzentrationen. Es aktiviert in benachbarten Zellen die **Guanylatzyklase**, die aus GTP den Botenstoff cGMP synthetisiert. **cGMP** kann die Öffnung oder Schließung von Membrankanälen veranlassen, kann aber auch cGMP-abhängige Proteinkinasen aktivieren (analog zur cAMP-Wirkung). In Nervenendigungen kann cGMP die Ausschüttung von Überträgerstoffquanten erleichtern. NO dürfte auch in aktivierten Bereichen erweiternd auf Hirngefäße wirken: Grundlage für die Aktivitätsdarstellung in der funktionellen Kernspintomographie.

In Kürze

Ligandengesteuerte Membrankanäle

Es gibt verschiedene Typen ligandengesteuerter Membrankanäle: Bei **direkt ligandengekoppelten Kanälen** führt die Bindung des Überträgerstoffes an den postsynaptischen Rezeptor zu Öffnungen des Ionenkanals eben dieses Rezeptormoleküls (Beispiel: nikotinischer ACh-Rezeptor). Bei **indirekt ligandengekoppelten Kanälen** erzielt die Bindung von Überträgerstoff an den Rezeptor die Aktivierung eines G-Proteins. Das G-Protein bindet entweder an ein Kanalmolekül (Beispiel: muskarinischer ACh-Rezeptor), oder das G-Protein wirkt über Enzymketten und sekundäre Botenstoffe wie cAMP oder Stickoxid auf Kanalmoleküle (Beispiel: adrenerge Übertragung). Neben ionotropen Wirkungen (Kanalöffnung) können über sekundäre Botenstoffe auch intrazelluläre Funktionen metabotrop gesteuert werden.

5.6 Synaptische Plastizität

Langzeitpotenzierung

Unter Langzeitpotenzierung versteht man eine lang andauernde Verstärkung der Effizienz der synaptischen Übertragung.

Mögliche Mechanismen des Lernens. Eine grundlegende Fähigkeit selbst schon primitiver Nervensysteme ist das Lernen, d. h. die Änderung der Reaktionsweise des Systems aufgrund von Erfahrungen. Lernen wird in Kap. 10 eingehender besprochen. Hier sollen zwei zelluläre synaptische Reaktionsweisen vorgestellt werden, die **Langzeitpotenzierung (*long term potentiation;* LTP)** und die **Langzeitdepression (LTD)**, die als zelluläre Substrate von Lernvorgängen diskutiert werden. LTP wird z. B. an Pyramidenzellen des Hippokampus beobachtet. LTP wird ausgelöst, wenn ein synaptischer Eingang in diese Zellen durch eine hochfrequente Serie von Aktionspotenzialen stark aktiviert wird. Danach wird die Übertragung an diesem Eingang eventuell tagelang beträchtlich potenziert gefunden.

Langzeitpotenzierungen (LTP). Die LTP findet an glutamatergen Synapsen, z. B. an Dornfortsätzen der Dendriten von Pyramidenzellen, statt. An diesen Dornfortsätzen gibt es Glutamatrezeptoren vom **NMDA**- und vom **AMPA/Kainat**- bzw. **Non-NMDA-Typ**. Ein einzelnes Aktionspotenzial im afferenten Nerven verursacht die Ausschüttung einer Glutamatmenge, die zur Öffnung einiger Kanäle vom A/K-Typ ausreicht (◘ Abb. 5.16, links). Die NMDA-Kanäle öffnen nicht, weil sie durch Mg^{2+} blockiert sind (◘ Abb. 5.14). Es ergibt sich ein relativ kleines EPSP. Wird nun in den afferenten Axonen eine längere Impulsserie ausgelöst (◘ Abb. 5.16, rechts), so steigt die Glutamatkonzentration am Dornfortsatz stark an, und mehr AMPA/Kainat-Kanäle öffnen. Dadurch wird die Membran so weit depolarisiert, dass der spannungsabhängige Block der Pore der NMDA-Kanäle aufgehoben und ein großes EPSP erzeugt wird. Die für ein Öffnen der NMDA-Kanäle notwendige Depolarisation kann auch durch ein retrograd geleitetes Aktionspotenzial hervorgerufen werden (◘ Abb. 5.7 und dazugehöriger Text).

Wichtig ist nun, dass bei **Öffnung der NMDA-Kanäle** relativ **viel Ca^{2+}** in die Zelle einfließt und dies wiederum verschiedene Enzymsysteme aktiviert. In der Folge kann z. B. durch den Einbau von Rezeptoren postsynaptisch die Empfindlichkeit für Glutamat heraufgesetzt werden und/oder durch eine Aktivierung der **NO-Synthase NO** gebildet werden, das zur präsynaptischen Seite diffundieren und dort die Überträgerstoffausschüttung verbessern kann. Man findet also neben **postsynaptischen** auch **präsynaptische Mechanismen** der LTP.

LTP kann 1–2 Stunden, aber auch sehr viel länger währen (◘ Abb. 5.17 A). Späte LTP kann durch Blockade der Proteinbiosynthese verhindert werden und greift wohl in die Gentranskription ein (◘ Abb. 5.17 B). Dabei können auch Strukturänderungen eintreten, z. B. Größe und Anzahl der Synapsen zunehmen, wie Änderungen der synaptischen *spines* andeuten (◘ Abb. 5.17 C).

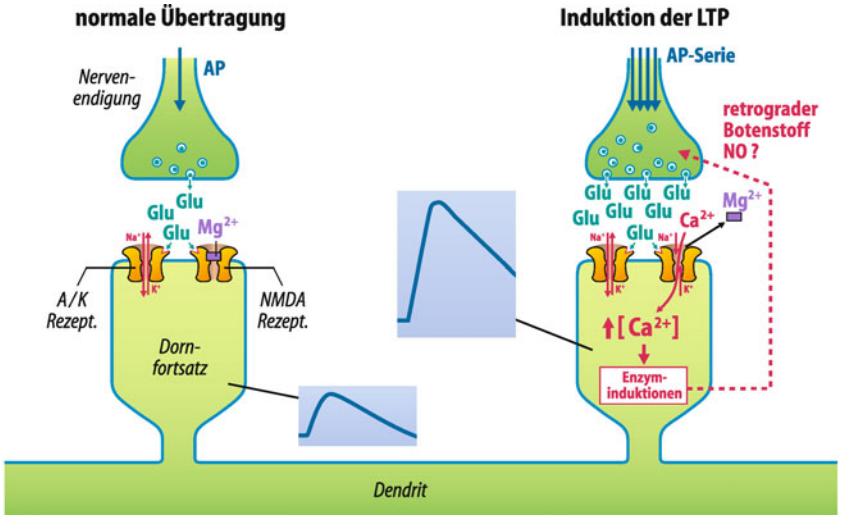


Abb. 5.16. Langzeitpotenzierung (LTP). *Links*: »Normale« synaptische Übertragung an einem Dornfortsatz eines Neurons im Hippokampus. Ein Aktionspotenzial (AP) in der Nervenendigung löst mäßige Freisetzung von Glutamat (Glu) aus. Bei stark negativen Membranpotenzialen ist der NMDA-Rezeptor durch ein Mg^{2+}-Ion im Kanal blockiert. *Rechts*: Bei einer Serie von AP erzeugt die erhöhte Glutamatfreisetzung ein vergrößertes EPSP; Mg^{2+} wird aus dem NMDA-Kanal getrieben und vor allem Ca^{2+}-Ionen strömen in den Dornfortsatz. Dort löst die Erhöhung der $[Ca]_i$ Enzyminduktionen aus, die die postsynaptische Empfindlichkeit für Glutamat heraufsetzen oder über NO die präsynaptische Überträgerstofffreisetzung langfristig erhöhen

Langzeitdepression

Unter Langzeitdepression versteht man eine lang andauernde Depression der Effizienz der synaptischen Übertragung.

Der entgegengesetzte Vorgang, die Langzeitdepression (LTD), kann z. B. an Purkinje-Zellen des Kleinhirns beobachtet werden. Diese Zellen, von denen die Efferenzen des Kleinhirns ausgehen, werden durch drei Eingänge angesteuert (▶ Kap. 7.5). Wenn zwei dieser Eingänge, die **Kletterfasern** und die **Parallelfasern, gleichzeitig** erregt werden, so wird danach die Übertragung zwischen den Parallelfasern und Purkinje-Zellen für Stunden gehemmt, es tritt **LTD** ein.

LTD wird ausgelöst durch gleichzeitige Aktivierung von zwei glutamatgesteuerten Rezeptorkanaltypen. Der erste ist vom klassischen **AMPA/Kainat-Typ**, er wird von den Kletterfasern angesteuert und löst eine große Depolarisation mit Ca^{2+}-Einstrom aus. Werden auch die Parallelfasereingänge stimuliert, so aktivieren die ausgeschütteten hohen Glutamatkonzentrationen auch einen **metabotropen Glutamatrezeptor**. Dies ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der die IP_3-Kaskade aktiviert. IP_3 löst Ca^{2+}-Freisetzung aus intrazellulären Speichern aus, und die gemeinsame Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration führt ebenso wie bei der LTP zur Produktion von **NO** und dies über **cGMP**-Bildung zur langfristigen **Desensitisierung der AMPA/Kainat-Rezeptoren**, was LTD verursacht.

Dynamik und Plastizität

An manchen Synapsen wird bei hochfrequenten Pulsserien LTP und bei niederfrequenten Pulsserien LTD beobachtet.

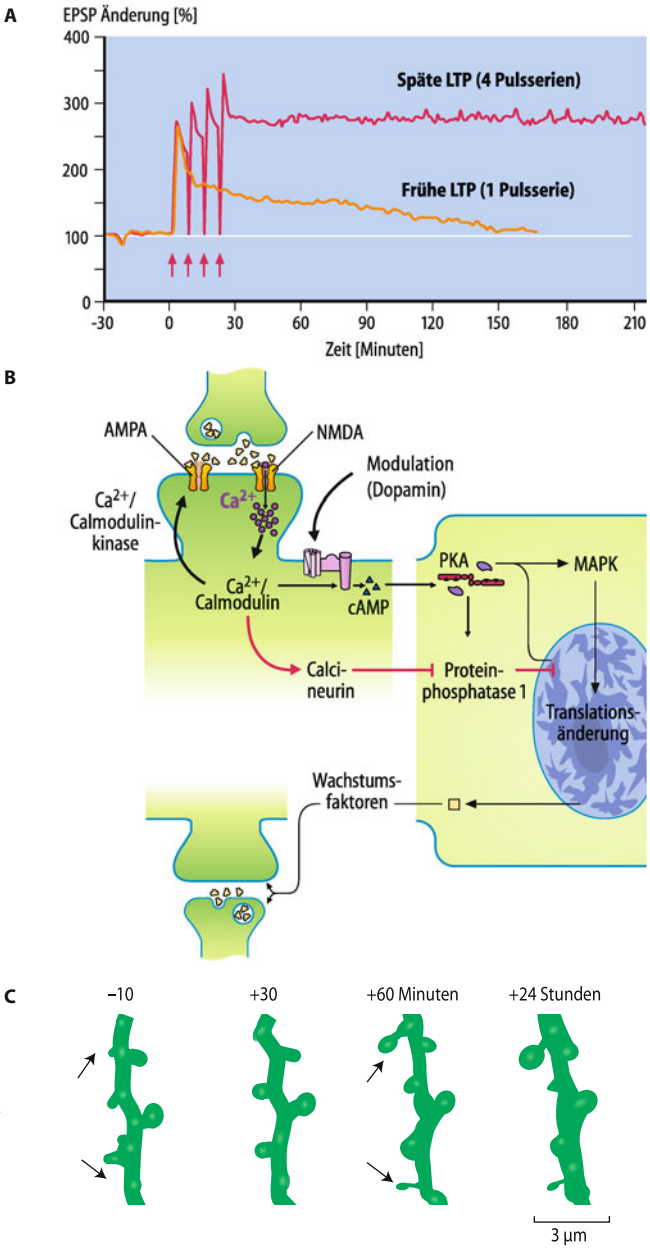


Abb. 5.17. Von der Langzeitpotenzierung zu einem morphologischen Korrelat synaptischer Plastizität. A Zeitverlauf früher und später Langzeitpotenzierung (LTP). **B** Späte LTP erfordert Proteinbiosynthese und Transkriptionsänderungen im Zellkern. (Mod. nach Kandel et al. 2001). **C** 60 Minuten nach LTP-Auslösung ist bei einer hippokampalen Pyramidenzelle Wachstum dendritischer Dornfortsätze sichtbar

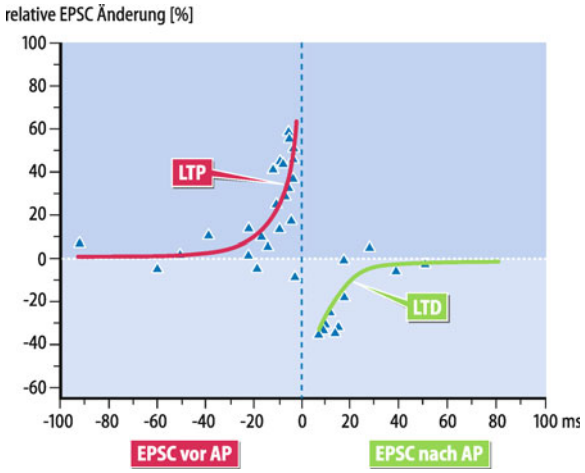


Abb. 5.18. Zentrale Erfolgskontrolle. Relative EPSC-Änderung *(Ordinate)* in Abhängigkeit vom Abstand zwischen EPSC und Aktionspotenzial *(Abszisse)*. *Links:* Stimulation eines unterschwelligen Eingangs kurz vor einem überschwelligen (ein Aktionspotenzial auslösenden Eingang; EPSC vor AP), bewirkt LTP des unterschwelligen Eingangs. *Rechts:* Stimulation des überschwelligen vor dem unterschwelligen Eingang (AP vor EPSC) bewirkt LTD des unterschwelligen Eingangs

Relevanz der Sequenz. Die Form der Plastizität (LTP oder LTD) kann aber auch vom Zusammenhang zwischen der Aktivität des synaptischen Eingangs und der Aktivität der postsynaptischen Zelle abhängig sein (▶ Kap. 10.2, Begriff der Hebb-Synapse). Aktive retrograde Aktionspotenzialleitung (◘ Abb. 5.7 und dazugehöriger Text) ermöglicht eine »**Erfolgskontrolle**« selbst in distalen Dendriten.

Wird ein schwacher Eingang (der selbst postsynaptisch kein AP auslöst) wiederholt kurz vor einem starken (AP auslösenden) Eingang stimuliert, dann kann LTP beobachtet werden (◘ Abb. 5.18, links). Bei umgekehrter Reihenfolge wird am schwachen Eingang LTD beobachtet (◘ Abb. 5.18, rechts). An anderen Synapsen kann der Effekt (LTP oder LTD) umgekehrt sein. Bemerkenswert ist die Relevanz der Sequenz für die Plastizität.

Plastizität und Entwicklung. Die Plastizität von Synapsen ist unterschiedlich und abhängig vom Entwicklungsstadium. Für gewöhnlich sind unreife Eingänge plastischer als reife Eingänge. Während der **Reifung** von Nervensystemen werden viele Synapsen eliminiert, wie in ◘ Abb. 5.19 am Beispiel der Endplatte einer Maus gezeigt. Zum Zeitpunkt der Geburt enden zwei Axone auf der Skelettmuskelfaser. Im Verlauf von wenigen Tagen wächst die eine Endigung, während die andere abgebaut wird. Auch bei Reifungsprozessen von synaptischen Verbindungen scheint der Zusammenhang zwischen Aktivität der Eingänge und dem Feuerverhalten der postsynaptischen Zelle eine Rolle zu spielen.

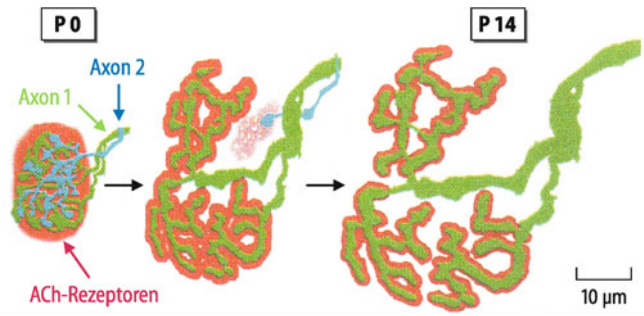


Abb. 5.19. Synapsenelimination. *Links:* Endplatte einer Maus am Tag der Geburt (P0) mit zwei Axonen in *blau* und *grün*. Die postsynaptischen nikotinischen Rezeptoren *(rot)* sind in einem ovalen Feld angeordnet. *Mitte:* Im Verlauf von Tagen übernimmt das *grüne* Axon die Innervation der Muskelfaser. *Rechts:* Nach 2 Wochen (P14) ist die Endigung des *blauen* Axons abgebaut

In Kürze

Synaptische Plastizität

Zwei Formen längerfristiger Veränderungen der Effizienz synaptischer Übertragung gelten als mögliche Mechanismen des Lernens: **Langzeitpotenzierung** (LTP) kann ausgelöst werden, wenn ein synaptischer Eingang durch eine hochfrequente Serie von Aktionspotenzialen stark aktiviert wird. Danach wird die Übertragung an diesem Eingang eventuell tagelang beträchtlich potenziert gefunden. Unter **Langzeitdepression** (LTD) versteht man eine lang andauernde Depression der Effizienz der synaptischen Übertragung. An manchen Synapsen wird bei hochfrequenten Pulsserien LTP und bei niederfrequenten Pulsserien LTD beobachtet. LTP und LTD können somit zentralnervöse Synapsen langfristig im Sinne eines Lerneffektes in ihrer Effektivität verstärken oder vermindern

5.7 Elektrische synaptische Übertragung

Elektrische Synapsen

An elektrischen Synapsen fließt Strom über Nexus *(gap junctions)* direkt von der prä- in die postsynaptische Zelle und erzeugt dort ein postsynaptisches Potenzial.

Elektrische Koppelung. Das Prinzip der elektrischen Übertragung zeigt ◘ Abb. 5.20 A. Wird über eine Pipette 1 der Zelle 1 eine Depolarisation aufgeprägt, so fließt über die Zell-Zell-Kontakte ein **Koppelungsstrom** i_{ko}, und auch die Zelle 2 wird depolarisiert, wenn auch im geringerem Ausmaß als Zelle 1. Die Kopplung kann linear sein, d. h., i_{ko} ist ΔE proportional ◘ Abb. 5.20 B) oder beinhaltet eine Gleichrichtung, es fließt z. B. viel Strom bei Depolarisation, aber wenig bei Hyperpolarisation (◘ Abb. 5.20 C).

Eine solche elektrisch übertragene Depolarisation kann überschwellig sein und in Zelle 2 ein Aktionspotenzial auslösen. Häufig ist die elektrisch übertragene Depolarisation unterschwellig und Zelle 2 kann dann nur durch Summation von synaptischen Potenzialen, die mit chemischer oder elektrischer Übertragung von weiteren Zellen vermittelt werden, erregt werden.

Unterscheidungsmerkmale. Bei der **chemischen synaptischen Übertragung** wird der postsynaptische Strom durch das Öffnen von Kanälen in der **postsynaptischen** Membran erzeugt, und der Strom wird durch die Ionengradienten der postsynaptischen Zelle angetrieben. Dagegen liegt bei der **elektrischen synap-**

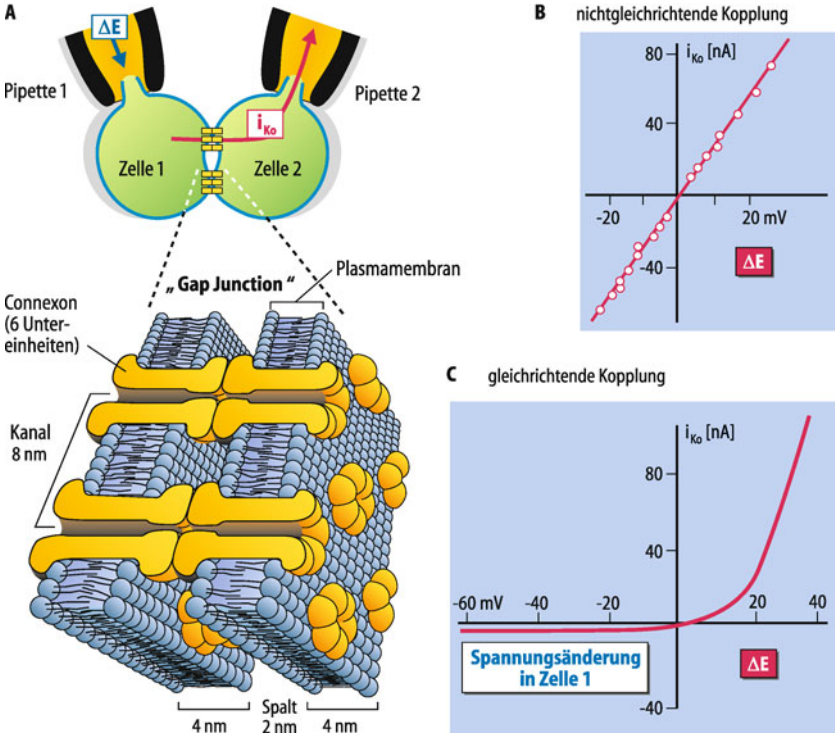


Abb. 5.20. Elektrische Synapsen. A *Oben:* Zwei Nervenzellen sind durch *gap junctions* gekoppelt, sodass eine Depolarisation ΔE von Zelle 1 über Pipette 1 Kopplungsstrom i_{Ko} in Zelle 2 treibt und diese ebenfalls depolarisiert. *Unten:* Detailzeichnung von *gap junctions*. **B** Abhängigkeit des Kopplungsstroms i_{Ko} von ΔE bei linearer Kopplung, **C** bei gleichrichtender Kopplung. (Nach Dudel et al. 2001)

tischen Übertragung die **Stromquelle** für den postsynaptischen Strom in der Membran der **präsynaptischen Zelle**. Der elektrischen synaptischen Übertragung fehlt ein Überträgerstoff, und alle Maßnahmen, die die Ausschüttung und die Wirkung des chemischen Überträgerstoffs beeinflussen, z. B. Erniedrigung der extrazellulären Ca^{2+}-Konzentration oder Block der abbauenden Enzyme, beeinflussen die elektrische Übertragung nicht.

Gap junctions. Ionenströme fließen an den »Membrankontakten« zwischen elektrisch gekoppelten Zellen durch Kanalproteine. Diese engen Verbindungen zwischen den Zellen sind die **Nexus** oder ***gap junctions*** (Abb. 5.20 A). In ihnen liegen mit geringem Abstand und regelmäßiger Anordnung **Konnexone**, von denen jedes eine der Membranen durchsetzt; zwei solcher Konnexone liegen jeweils einander gegenüber, und ihre Lumina stoßen aneinander. Die Kanäle durch die Konnexone haben große Öffnungen, also hohe Einzelkanalleitfähigkeiten für kleine Ionen, und lassen auch relativ große Moleküle bis etwa zu einem Molekulargewicht von 1.000 (Durchmesser etwa 1,5 nm) passieren. Jedes der Konnexone ist aus sechs Untereinheiten mit jeweils einem Molekulargewicht von etwa 25.000 aufgebaut.

Koppelung außerhalb des Nervensystems

Gap junctions verbinden auch außerhalb des Nervensystems funktionelle Synzytien.

Funktionelle Synzytien. Auch außerhalb des Nervensystems finden sich Zellkopplungen über *gap junctions* sehr häufig. Im Rahmen der Erregungsübertragung ist hier vor allem der **Herzmuskel** und die **glatte Muskulatur** anzusprechen, die durch *gap junctions* zu funktionellen Synzytien verknüpft sind. In diesen Zellverbänden läuft die Erregung von Zelle zu Zelle, ohne dass an den Zellgrenzen ein Aufenthalt oder eine Verkleinerung des Aktionspotenzials sichtbar wäre. Für diese Organe ist eine Steuerungsmöglichkeit für die *gap junctions* wichtig: Die Kanäle schließen, wenn der **pH** abfällt oder die intrazelluläre **Ca^{2+}-Konzentration** ansteigt. Dies geschieht immer dann, wenn Zellen verletzt werden oder starke Stoffwechselstörungen eintreten. An solchen Stellen kann sich folglich das funktionelle Synzytium vom beschädigten Bezirk abtrennen, wodurch z. B. bei einem Herzinfarkt die Ausbreitung des Schadens begrenzt wird.

Neben diesen erregbaren Zellen sind auch viele andere Zellverbände durch *gap junctions* verknüpft, so alle **Epithelien** oder z. B. die **Leberzellen**. Die Verknüpfung der Zellen ist eigentlich der originäre Zustand; in frühen Embryonen sind alle Zellen durch *gap junctions* verbunden, und erst wenn sich Organverbände differenzieren, gehen die Verbindungen zwischen diesen verloren.

Gap junctions. Es ist unklar, welche Rolle die *gap junctions* in nicht erregbaren Zellen spielen. Sie erlauben den Austausch vieler kleiner Moleküle und dies könnte für den Stoffwechsel von Bedeutung sein. Auch intrazelluläre Botenstoffe, *second messengers* (▶ Kap. 2.3), könnten durch die *gap junctions* diffundieren und die Steuerung von Zellprozessen der Zellen des Verbandes verknüpfen. Unter dem Gesichtspunkt der weiten Verbreitung der *gap junctions* ist es eigentlich eher verwunderlich, dass sie nicht auch im Nervensystem viel weitgehender für die synaptische Übertragung eingesetzt werden. Offenbar ermöglichen chemische Synapsen viel spezifischere und besser regulierbare synaptische Verknüpfungen, sodass die chemischen Synapsen die elektrischen weitgehend verdrängten.

Koppelung bei defekten Myelinscheiden

In Axonbündeln, in denen die Myelinscheiden mangelhaft sind, kann Erregung von Axon zu Axon überspringen: ephaptische Übertragung.

Bei Durchtrennung von Axonen wird nicht nur das periphere Stück des Axons aufgelöst, sondern auch der proximale Axonstumpf bildet sich zurück, er **degeneriert**. Nach Wochen **regeneriert** dann im peripheren Nervensystem das Axon wieder, es sprosst als zunächst markloses Axon aus. Axone verlieren auch bei Neuropathien verschiedenen Ursprungs ihre Markscheide, sie **demyelinisieren**.

Außerdem gibt es **axonale Neuropathien**, bei denen wahrscheinlich hauptsächlich der axonale Transport geschädigt ist. Besonders bei demyelisierten Axonen kommen anormale Wechselwirkungen vor. Erregungen, die in Gruppen von Nervenfasern geleitet werden, induzieren Erregungen auch in parallel verlaufenden Axonen. Dieses **Übersprechen** zwischen benachbarten Axonen wird als **ephaptische Übertragung** bezeichnet. Sie führt in sensorischen Nervenfasern zu anormalen Erregungen, die den Patienten als anormale Empfindungen bemerkbar werden.

Solche **Parästhesien** können sehr quälend sein, besonders wenn sie nozizeptive Fasern betreffen und Schmerzzustände (Neuralgie, Kausalgie, Neuromschmerz) hervorrufen. Das Überspringen zwischen den Axonen kann auf mangelnde Isolation, d. h. **fehlende Myelinscheiden**, zwischen den Axonen sowie auf eine Übererregbarkeit der Axone zurückgeführt werden.

5.7. Guillain-Barré-Syndrom

Symptome und Pathologie. Die Genese dieser Autoimmunkrankheit ist unklar. Charakteristisch ist eine akut einsetzende, distal beginnende Muskelschwäche, mit variablen sensorischen Funktionsstörungen, meist 1–3 Wochen nach einem Infekt. Im weiteren Verlauf kommt es zu Lähmungen und bei schweren Verläufen zum Tod. Histologisch finden sich **entzündliche Demyelinisierungen** peripherer Nerven.

Verlauf und Therapie. Die Remission erfolgt meist spontan innerhalb von Wochen bis Monaten und kann durch Plasmatausch (Plasmapherese) und Gabe von Immunglobulinen beschleunigt werden.

In Kürze

Elektrische synaptische Übertragung

Elektrische Synapsen leiten Strom durch Nexus *(gap junctions)*, die die Membran beider Zellen überbrücken, und sie koppeln damit die Potenziale der prä- und postsynaptischen Zellen. Im Gegensatz zur chemischen synaptischen Übertragung, bei der der postsynaptische Strom durch das Öffnen von Kanälen in der postsynaptischen Membran erzeugt wird, liegt bei der elektrischen synaptischen Übertragung die Stromquelle für den postsynaptischen Strom in der Membran der Präsynapse. Mit vielfachen elektrischen Synapsen zu benachbarten Zellen werden z. B. Herzmuskel und glatter Muskel zu funktionellen Synzytien. Unter pathologischen Bedingungen können auch ohne *gap junctions* Erregungen ephaptisch in Faserbündeln von einem Axon zum anderen überspringen.

Literatur

Breidenbach MA, Brunger AT (2005) New insights into clostridial neurotoxin-SNARE interactions. Trends Mol Med. 11: 377-381

Colquhoun D, Sakmann B (1998) From muscle endplate to brain synapses: a short history of synapses and agonist-activated ion channels. Neuron 20: 381–387

Dudel J, Menzel R, Schmidt RF (Hrsg) (2001) Neurowissenschaft vom Molekül zur Kognition, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Dittman J, Ryan TA (2009) Molecular circuitry of endocytosis at nerve terminals. Annu Rev Cell Dev Biol. 25: 133-160

Hestrin S, Galarreta M (2005) Electrical synapses define networks of neocortical GABAergic neurons. Trends Neurosci. 28: 304-309

Hille B (2001) Ionic channels of excitable membranes, 3rd edn. Sinauer, Sunderland

Kandel ER (2001) The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science 294: 1030–1038

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds) (2006) Principles of neural science, 5th edn. Elsevier, New York

Lendvai B, Vizi ES (2008) Nonsynaptic chemical transmission through nicotinic acetylcholine receptors. Physiol Rev. 88: 333-349

Neher E (1992) Ion channels for communication between and within cells. Science 256: 498–502

Neher E, Sakaba T (2008) Multiple roles of calcium ions in the regulation of neurotransmitter release. Neuron 59: 861–872

Nicholls JG, Martin AR, Fuchs PA, Wallace BG (2001) From neuron to brain, 4th edn. Sinauer, Sunderland

Silva AJ, Zhou Y, Rogerson T, Shobe J, Balaji J (2009) Molecular and cellular approaches to memory allocation in neural circuits. Science 326: 391–395

Südhof TC, Rothman JE (2009) Membrane fusion: grappling with SNARE and SM proteins. Science 323: 474–477

Kapitel 6
Kontraktionsmechanismen

Wolfgang Linke, Gabriele Pfitzer

6.1 Muskelarten und Feinbau der Muskelfasern – 99

6.2 Molekulare Mechanismen der Kontraktion quergestreifter Muskeln – 102

6.3 Kontraktionsaktivierung im quergestreiften Muskel – 104

6.4 Zentralnervöse Kontrolle der Skelettmuskelkraft – 107

6.5 Skelettmuskelmechanik – 110

6.6 Energetik der Skelettmuskelkontraktion – 114

6.7 Bau, Funktion und Kontraktion der glatten Muskulatur – 116

6.8 Regulation der Kontraktion der glatten Muskulatur – 118

Literatur – 124

Einleitung

Eine 45-jährige Frau bemerkt seit einiger Zeit eine Müdigkeit der oberen Augenlider und Sehstörungen (Doppelbilder), vor allem bei emotionalem Stress und Schlafmangel. Vor ihrer nächsten Regelblutung kommen Probleme beim Schlucken und Sprechen und mit der mimischen Muskulatur hinzu. Da diese Symptome nach der Monatsblutung größtenteils wieder verschwinden, sucht die Frau zunächst keine ärztliche Beratung. Als sich aber mehrere Monate danach eine Schwäche weiterer Skelettmuskeln einstellt, die schließlich sogar die Atemmuskulatur betrifft, erfährt die Patientin beim Arztbesuch, dass sie an Myasthenia gravis erkrankt ist.

Bei dieser schweren Muskelschwäche handelt es sich um eine progressive Myopathie (Muskelerkrankung, deren Ursache im Muskel selbst und nicht im Nervensystem liegt), hervorgerufen durch die Bildung von Autoantikörpern gegen körpereigene Muskeleiweiße, insbesondere an der Übergangsstelle Nerv–Muskel (nikotinischer Azetylcholinrezeptor). Die Erregungs-Kontraktions-Kopplung ist gestört, weil die Zahl aktiver Rezeptoren drastisch verringert ist. Typisch für die Myasthenie sind eine Fluktuation der Muskelschwächesymptome über Stunden, Tage oder Wochen, eine Erholung in Ruhe sowie eine Verschlechterung durch Infekte, emotionale Belastung, grelles Licht, Medikamente oder auch hormonelle Umstellung (Periode). Diagnose und Behandlung der Erkrankung erfolgen durch Substanzen, die den Abbau des Überträgerstoffes Azetylcholin hemmen und die Kontraktionsantwort des Muskels auf einen Nervenimpuls verstärken.

6.1 Muskelarten und Feinbau der Muskelfasern

Die Muskulatur – ein hoch spezialisiertes kontraktiles Gewebe

Die Muskulatur ist ein für Kraftentwicklung und Bewegung zuständiges kontraktiles Gewebe; man unterscheidet die quergestreifte Skelett- und Herzmuskulatur von der glatten Muskulatur.

Kontraktile Zellen. Die Fähigkeit zur Kontraktion, die Kontraktilität, ist eine Eigenschaft, die man vor allem mit **Muskelzellen** verbindet. Allerdings kennt man derzeit mindestens fünf weitere Arten kontraktiler Zellen:

- Perizyten,
- Myoepithelzellen in exokrinen Drüsen,
- Myofibroblasten,
- Endothelzellen und
- die äußeren Haarzellen des Innenohres.

In der Vielfalt ihrer Spezialisierungen auf kontraktiles Verhalten sind die in diesem Kapitel behandelten Muskelzellen jedoch einzigartig. Viele uns vertraute physiologische Bewegungsvorgänge, wie die Lokomotion, die Herztätigkeit oder die Peristaltik des Verdauungstraktes, beruhen auf der Wirkungsweise von Muskeln.

Muskelarten. Die **Skelettmuskulatur** ist das am stärksten ausgebildete Organ des Menschen mit einem Anteil am Gesamtkörpergewicht von über 40%. Die Skelettmuskeln werden zusammen mit dem Hohlmuskel **Herz** (▶ Kap. 25–27) als **quergestreifte Muskulatur** bezeichnet, da die geordnete Struktur ihrer kontraktilen Einheiten zu einem im Lichtmikroskop sichtbaren Bandmuster führt (◘ Abb. 6.1). Ein dritter Muskeltyp, die Wandmuskulatur der inneren Organe und Gefäße, zeigt keine Querstreifung und unterscheidet sich strukturell und funktionell deutlich von den anderen Muskelarten. Diese **glatte Muskulatur** wird in den ▶ Abschn. 6.7 und ▶ Abschn. 6.8 separat behandelt.

Organisationsschema und kontraktile Einheiten des quergestreiften Muskels

Ein Skelettmuskel ist hierarchisch aufgebaut; die Muskelzellen (Fasern) enthalten Hunderte von kontraktilen Schläuchen, die Myofibrillen, deren Bausteine, die Sarkomere, aus dicken und dünnen Filamenten sowie Titinsträngen bestehen.

Strukturelle Organisation des Skelettmuskels. Ein Skelettmuskel setzt sich aus zahlreichen Muskelfaserbündeln (Faszikeln) zusammen, die die **Muskelfasern** (Durchmesser 10–80 µm) enthalten (◘ Abb. 6.1 A). Die Skelettmuskelfaser ist eine vielkernige (die Kardiomyozyte hingegen einkernige!), nicht mehr teilungsfähige Zelle, die in der Embryonalentwicklung durch Fusion von einkernigen Vorläuferzellen, den **Myoblasten**, entsteht. Auf der untersten Stufe der hierarchischen Organisationsstruktur eines Skelettmuskels stehen die parallel zur Muskellängsachse verlaufenden, 1–2 µm dicken **Myofibrillen**. Diese dünnen, zylindrischen Strukturen werden durch Zwischenwände, die **Z-Scheiben**, in hunderte, 2–2,5 µm lange Fächer, die **Sarkomere**, unterteilt (◘ Abb. 6.1). In Serie geschaltete Sarkomere bilden auch in der Herzmuskelzelle den kontraktilen Apparat (▶ Kap. 26); allerdings sind die Myofibrillen der Kardiomyozyten weniger parallel als die der Skelettmuskelfasern angeordnet.

▪▪▪ **Muskelregeneration.** Nach Verletzung von Skelettmuskelgewebe werden die adulten Stammzellen des Muskels – einkernige, spindelförmige **Satellitenzellen** – zur Teilung angeregt. Diese aus der Embryonalentwicklung »übriggebliebenen« Myoblasten fusionieren und differenzieren wieder zu vielkernigen Muskelfasern. Skelettmuskulatur ist dadurch, im Gegensatz zur Herzmuskulatur, begrenzt regenerierbar.

Sarkomerbau. ◘ Abb. 6.1 A zeigt ein elektronenmikroskopisch aufgenommenes Bild eines Sarkomers sowie schematisiert die Sarkomerstruktur. Im mittleren Teil jedes Sarkomers liegen an die tausend dicke Filamente (Hauptbestandteil: Myosin) mit einer Länge von 1,6 µm und einem Durchmesser von 13–14 nm. Die **dicken Filamente** interdigitieren auf beiden Seiten des Sarkomers mit je etwa 2.000 dünnen Filamenten (Hauptbestandteil: Aktin) mit einem Durchmesser von 8 nm. Auf Querschnitten durch die Aktin-Myosin-Überlappungszone ist zu erkennen, dass ein dickes Filament von sechs **dünnen Filamenten** in hexagonaler Anordnung umgeben ist. Die dünnen Filamente sind, wie auch ein drittes Filamentsystem im Sarkomer, die **Titinstränge**, an den Z-Scheiben befestigt (◘ Abb. 6.1 A). Die riesigen Titinmoleküle assoziieren nahe der Z-Scheibe mit den dünnen Fi-

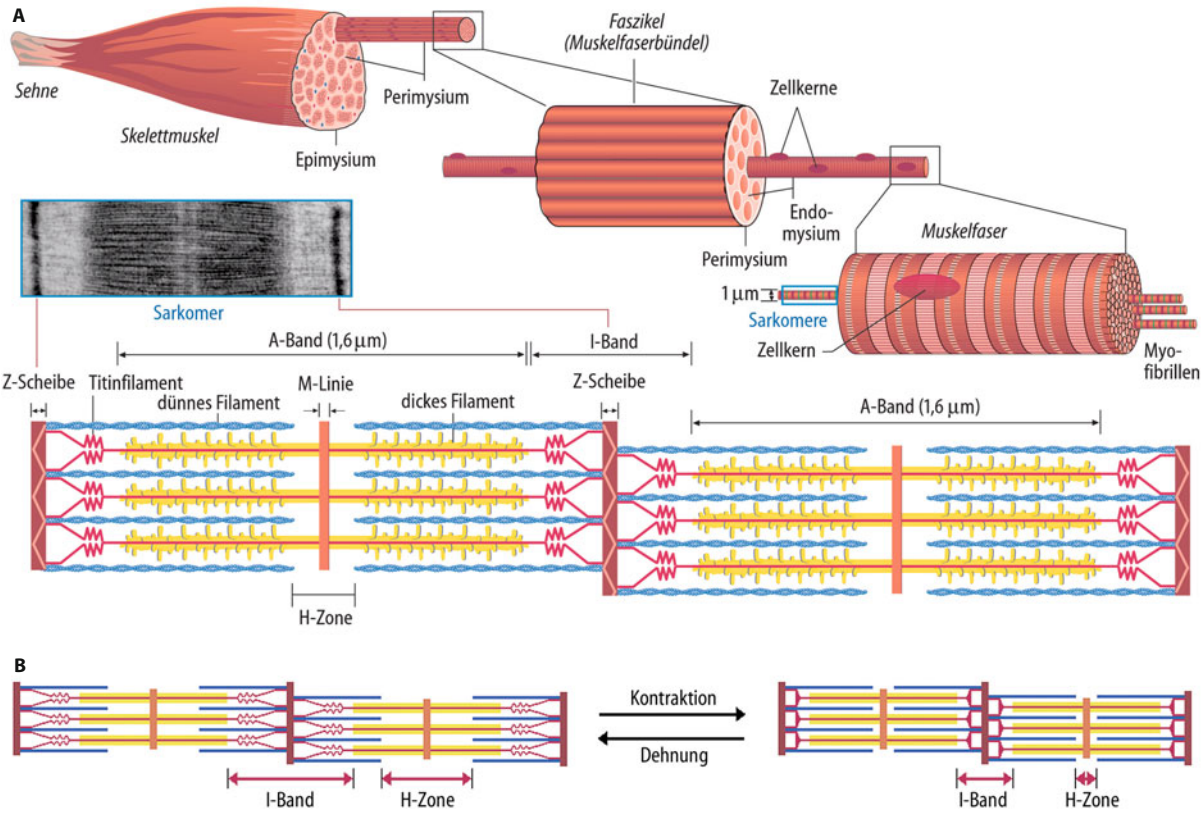


Abb. 6.1. Hierarchische Organisation im Bauplan von Skelettmuskeln. A Kleinste kontraktile Einheiten der quergestreiften Muskulatur (Skelett- und Herzmuskel) sind die Sarkomere, die sich zu Myofibrillen zusammensetzen. **B** Bei Kontraktion bzw. Dehnung des Muskels verändern die I-Banden und die H-Zonen der Sarkomere entsprechend dem Gleitfilamentmechanismus ihre Länge *(rote Pfeile)*

lamenten, überspannen dann als elastische Federn den Abstand zu den dicken Filamenten und verlaufen gebunden an Myosin bis zur Sarkomermitte.

Sarkomerbanden. In einem lichtmikroskopisch betrachteten Längsschnitt von Myofibrillen erkennt man die Bündel der dicken Filamente als dunkle, im polarisierten Licht doppelbrechende, d. h. anisotrope **A-Banden**. Demgegenüber erscheinen die myosinfreien Abschnitte des Sarkomers hell; man nennt sie isotrope **I-Banden**. Die Hell-Dunkel-Bänderung einer Muskelfaser (Abb. 6.1 A) beruht letztendlich auf der (in geringerem Maße auch in Herzmuskelzellen) genau aufeinander ausgerichteten Lage der A-Banden und I-Banden vieler paralleler Myofibrillen. Weitere Sarkomerbanden werden unterschieden: Die Zone der Überlappung von dicken und dünnen Filamenten erscheint deutlich dunkler als die von Aktinfilamenten freie Mittelzone des A-Bandes, die **H-Zone**. In der Mitte der H-Zone erkennt man außerdem eine dunkle **M-Linie**, die wie die Z-Scheibe ein Maschenwerk von Gerüsteiweißen ist.

Proteinzusammensetzung des kontraktilen Apparats

Das Sarkomer enthält neben Myosin, Aktin und Titin viele weitere Eiweiße, die regulatorische und Stützfunktionen haben; mutationsbedingte Störung der Funktion eines Sarkomerproteins kann muskuläre Dysfunktion nach sich ziehen (Beispiel: familiäre hypertrophische Kardiomyopathie).

Myofilamentäre Hauptproteine. Ein Gramm Skelettmuskel enthält etwa 100 mg der Proteine **Myosin** (70 mg) und **Aktin** (30 mg), die zusammen mit **Titin**, dem dritthäufigsten Muskeleiweiß, etwa drei Viertel des Gesamtproteingehalts ausmachen (Tab. 6.1). Aktin ist ein globuläres Protein (Molekülmasse 42 kDa), das in Salzlösung zu fibrillärem Aktin (F-Aktin) polymerisiert. Im Zytoplasma (im Muskel: **Sarkoplasma**) liegt das F-Aktin als spiralförmig gewundener Doppelstrang vor (Abb. 6.4). Titin ist mit 3.000–3.800 kDa Molekulargewicht das größte bekannte Molekül überhaupt. Es besteht zu 90% aus immunglobulin- und fibronektinartigen Modulen und enthält auch eine Kinasedomäne.

Größenunterschiede des Titins. Das Titin kommt, wie u. a. auch Aktin und Myosin, in muskeltypspezifischen **Isoformen** vor. Die Titinisoformen unterscheiden sich beträchtlich in ihrer Größe (um bis zu 800 kDa), da der I-Band-Anteil des Moleküls verschieden lang ist. Das elastische I-Band-Titin besteht aus zwei Hauptelementen, Abfolgen immunglobulinartiger Domänen und einer wenig strukturierten Sequenzinsertion (PEVK-Region); beide Elemente variieren in ihrer Länge in verschiedenen Muskeln.

Molekularer Motor Myosin. Das Muskelmyosin (Myosin II) gehört zu einer größeren Gruppe von Mechanoenzymen, die als **ATPasen** aus der Spaltung von ATP Energie gewinnen und in mechanische Energie umwandeln. Myosin II (Abb. 6.2) hat ein Molekulargewicht von etwa 490 kDa und besteht aus zwei schweren Peptidketten (je 205 kDa) sowie 2-mal zwei leichten Peptidketten (je etwa 20 kDa; Abb. 6.1 B). Die Schaftregion des Myosins (leichtes Meromyosin) aggregiert mit dem Schaft von

Tab. 6.1. Wichtige Sarkomerproteine (alphabetische Reihung)

Protein	Molekülmasse (kDa)	Lokalisation
Aktin	42 (G-Aktin)	Hauptbestandteil der dünnen Filamente, ca. 22% des Gesamtproteingehalts
α-Aktinin	190 (2 UE)	Aktin bindendes Strukturprotein in den Z-Scheiben
Myomesin	185	M-Linien-Protein, bindet an Myosin und Titin
Myosin	490 (6 UE; 2 schwere und 4 leichte Ketten)	molekularer Motor und Hauptbestandteil der dicken Filamente, ca. 44% des Gesamtproteingehalts
Myosinbindungsprotein-C (C-Protein)	140	Strukturprotein der dicken Filamente, bindet an Titin, Myosin; eventuell auch Regulatorfunktion
Nebulin	600–900 (Isoformen)	bindet entlang der Aktinfilamente (nur Skelettmuskel)
Titin	3.000–3.800 (Isoformen)	elastische Feder und Gerüstprotein, ca. 10% des Gesamtproteingehalts
Tropomyosin	64 (2 UE)	Regulatorprotein an den dünnen Filamenten
Troponin	78 (3 UE: TnC, TnI, TnT)	regulatorischer Proteinkomplex an den dünnen Filamenten
UE = Untereinheit		

etwa 150 weiteren Myosinmolekülen zum Myosinfilament; daraus ragt der schwere Meromyosinanteil seitlich heraus (Abb. 6.2 A). Im Sarkomer findet man eine **bipolare Anordnung** der Myosinmoleküle im Myosinfilament, symmetrisch zur M-Linie (Abb. 6.1 A).

Jede schwere Myosinkette bildet an einem Ende eine **Kopfregion (S-1)**, die Bindungsstellen für Aktin, ATP und zwei leichte Ketten hat (Abb. 6.1 C). Die S-1-Struktur ist bis ins atomare Detail aufgeklärt. Röntgenkristallographische Untersuchungen haben gezeigt, dass die mit den leichten Ketten bestückte **Hebelarmregion** des Myosinkopfes in der Lage ist, relativ zum Aktin bindenden globulären S-1-Bereich eine Rotation von etwa 60° durchzuführen (Abb. 6.2 C).

Motorproteine. Die Myosine sind eine Superfamilie aus mindestens 18 Klassen, deren funktionelle Vielfalt auch daran zu erkennen ist, dass Mutationen in Myosingenen Ursache für bestimmte Formen von vererbter Taubheit, Albinismus oder für Störungen bei der Wundheilung sind. Neben den Myosinen gibt es mannigfaltige andere **molekulare Motoren**. Sie sind für viele der unter dem Begriff »Zellmotilität« zusammengefassten Bewegungsvorgänge verantwortlich. Zu den bekanntesten Motorproteinen zählen Kinesine und Dyneine, die sich entlang von Mikrotubuli fortbewegen und für den Vesikeltransport in Neuronen sowie für die Chromosomenbewegung bei Zellteilung verantwortlich sind. Ein effizienter ATP-getriebener Rotationsmotor mit einer wichtigen Rolle in der Atmungskette ist die F_1/F_0-ATPase (ATP-Synthase). Die Kraftentwicklung selbst eines einzelnen molekularen Motors ist heute mit hochsensitiven biophysikalischen Methoden (z. B. »Laserpinzette«) direkt messbar.

Vielfalt der Sarkomerproteine. Das Sarkomer besteht aus einer großen Zahl (über 30) verschiedener Eiweiße, von denen nur die häufigsten in Tab. 6.1 aufgeführt sind. Diese Proteine übernehmen regulatorische Aufgaben bei der Muskelkontraktion (Abb. 6.4), haben wichtige Gerüst- und Strukturfunktionen oder sind für eine Transmission der entwickelten Kräfte hin zu den Zellenden mitverantwortlich.

»Erkrankung des Sarkomers«. Ist die Funktion eines Sarkomerproteins pathologisch verändert, z. B. als Folge einer Genmutati-

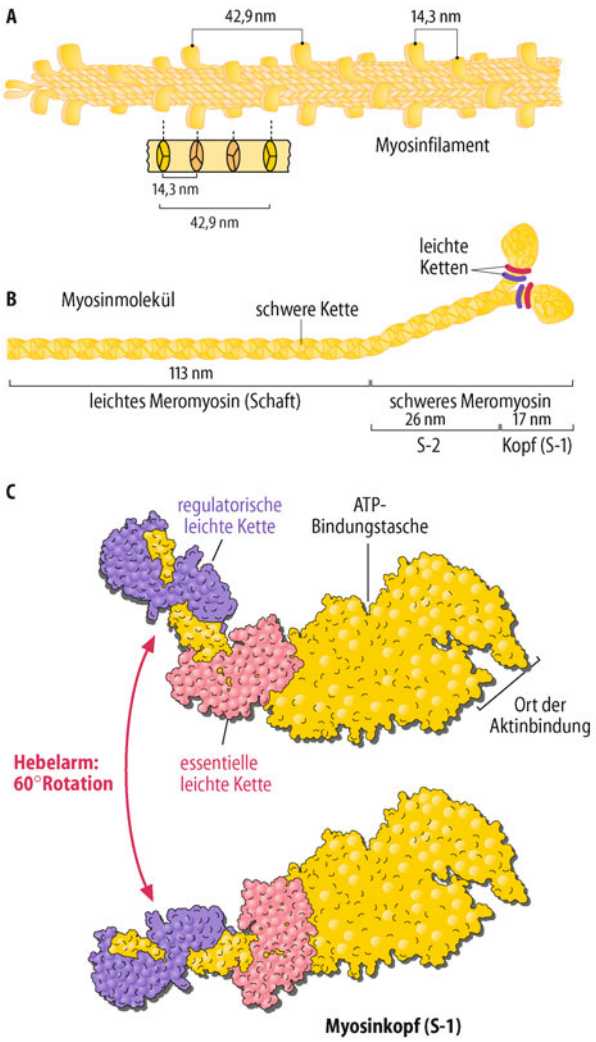


Abb. 6.2. Feinstruktur von Myosinfilament (A) und Myosinmolekül (B, C). Die Anordnung der vom Filament abstehenden Myosinkopfpaare ist schematisch in Teilabb. A gezeigt. Anhand der röntgenkristallographisch aufgeklärten atomaren Myosinkopfstruktur kann eine Rotationsbewegung der S-1-Hebelarmregion vorausgesagt werden **(C)**

on, kann es zu drastischen Störungen der Muskeltätigkeit kommen. So hat man als Ursache einer vererbbaren Herzerkrankung (▶ Kap. 26), der **familiären hypertrophischen Kardiomyopathie**, Mutationen fast ausnahmslos in solchen Genen festgestellt, die für Sarkomerproteine kodieren. Die häufigsten Mutationen liegen im Myosin-Bindungsprotein C und in der schweren Kette des Myosins. Seltener betroffen sind Troponin T und I, Tropomyosin, die leichten Myosinketten, Aktin und Titin.

6.1. Duchenne- und Becker-Muskeldystrophien

Ursachen. Bestimmte progressive Erkrankungen der Skelettmuskulatur werden durch Defekte in einem membranassoziierten Zytoskelettprotein, dem Dystrophin, hervorgerufen. Es handelt sich um Muskeldystrophien vom Duchenne- bzw. Becker-Typ, bei denen das **Dystrophingen deletiert bzw. mutiert** ist.

Pathologie. Die krankheitsbedingte Proteinfunktionsstörung verändert die Stabilität der muskulären Zellmembranen, was Veränderungen in den kontraktilen Strukturen nach sich zieht; langfristig wird Muskel- durch Bindegewebe ersetzt. Die Patienten (wegen X-chromosomalen Erbgangs nur männlichen Geschlechts) leiden an dramatischen Paralysesymptomen der Muskulatur. Eine sichere Diagnosestellung erlaubt die Dystrophinanalyse einer **Muskelbiopsie**.

In Kürze

Muskelarten

Im Muskelgewebe gibt es zahllose kontraktile Zellen, die auf Kraftentwicklung spezialisiert sind. Man unterteilt die Muskulatur grob in **quergestreifte Skelett- und Herzmuskulatur** sowie **glatte Muskulatur** der inneren Organe und Blutgefäße.

Feinbau der Muskelzellen

Der kontraktile Apparat quergestreifter Muskelzellen liegt in den parallel angeordneten Myofibrillen, die aus hunderten aneinander gereihter Sarkomere bestehen. Entlang der Myofibrillen findet man eine Abfolge von dunklen **A-Banden** und hellen **I-Banden**.

Die **Querstreifung** entsteht durch die nahezu kristalline Ordnung des Sarkomers, das aus den interdigitierenden Filamentsystemen **Aktin** und **Myosin** aufgebaut ist, die durch elastische Titinstränge miteinander verbunden sind.

Die **Kraftentwicklung** beruht auf dem Zusammenspiel vieler Sarkomerproteine; den weitaus größten Anteil am Gesamtproteingehalt des Herz- und Skelettmuskels haben der molekulare Motor Myosin, Aktin und Titin.

6.2 Molekulare Mechanismen der Kontraktion quergestreifter Muskeln

Gleitfilamentmechanismus

Ein Muskel verkürzt sich durch teleskopartiges Ineinanderschieben von Bündeln dünner und dicker Filamente; bei Verlängerung einer Muskelfaser wird die Titinfeder gedehnt.

Verkürzung der Sarkomere. Die Muskelverkürzung resultiert aus der Längenveränderung unzähliger Sarkomere, die in den Myofibrillen »in Serie« hintereinander geschaltet sind (Abb. 6.1 B). Bei der Verkürzung schieben sich die dünnen Filamente – ganz nach dem Prinzip eines Teleskops – tief in das Bündel der Myosinfilamente, also in Richtung zur M-Linie **(Gleitfilamentmechanismus)**. Wesentlich ist, dass die dicken und dünnen Filamente bei der Sarkomerverkürzung ihre Länge beibehalten. Deshalb bleibt bei mikroskopischer Beobachtung der Sarkomere die **Breite der A-Banden bei der Kontraktion konstant** (1,6 µm), während die Breite der I-Banden und H-Zonen abnimmt (Abb. 6.1 B).

Dehnung der Sarkomere. Auch Dehnung der Myofibrillen ändert die Länge der Aktin- und Myosinfilamente nicht. Vielmehr wird das Bündel der dünnen Filamente aus der Anordnung der dicken Filamente herausgezogen, wodurch das Ausmaß der Filamentüberlappung abnimmt; I-Band und H-Zone werden breiter (Abb. 6.1 B). Der Zusammenhalt von dicken und dünnen Filamenten wird vor allem durch Titin gewährleistet, das auch zur **Elastizität** des Muskels beiträgt. Bei **Dehnung der Titinfeder** entsteht dadurch eine passive Kraft, die einen Teil der passiven Spannung des Muskels ausmacht.

Molekularer Kontraktionsprozess

Die bei der Kontraktion aufgebrachte Kraft entsteht bei der zyklischen Bindung des Myosinkopfes an Aktin, während energiereiches ATP gespalten wird.

Funktionsweise der Querbrücken. Ein jeder Myosinkopf kann sich als **Querbrücke** im Kontraktionsprozess mit einem benachbarten Aktinfilament verbinden. Das Anheften bzw. Loslassen der Querbrücken am Aktin ist ein **zyklischer Prozess**. Dieser wird mit der Energie angetrieben, die bei der Spaltung von am Myosinkopf gebundenem ATP freigesetzt wird. In jedem Arbeitszyklus einer Querbrücke wird vermutlich **ein Molekül ATP gespalten**. In welcher Weise der Energiedonator ATP die rudernden Querbrücken antreibt, ist schematisch in Abb. 6.3 gezeigt.

Querbrückenzyklus. Man nimmt an, dass nach erfolgtem Kraftschlag (Abb. 6.3 A) ein Molekül ATP (als **Mg-ATP-Komplex**) an den Myosinkopf gebunden wird. Unmittelbar danach löst sich der Myosinkopf vom Aktin (Abb. 6.3 B). Jetzt wird ATP in ADP und Phosphat (P_i) gespalten; diese Produkte verbleiben nach der Hydrolyse jedoch noch eine Weile am katalytischen Zentrum (Abb. 6.3 C). Die **Hydrolyse von ATP** geht einher mit der Aus-

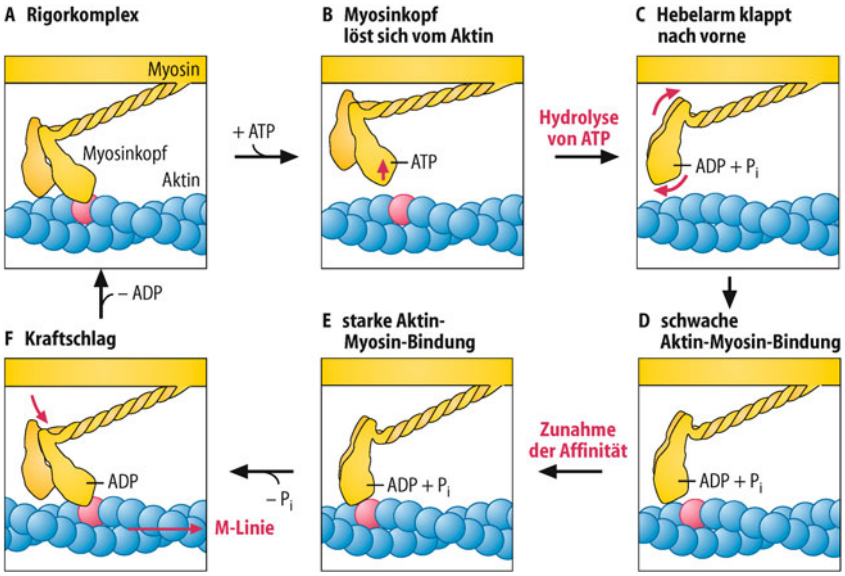


Abb. 6.3. Schematische Darstellung des ATP-getriebenen Querbrückenzyklus (A–F). Die Ausrichtung des aktiven Myosinkopfes erfolgt in **C** *(roter Pfeil)*, der Kraftschlag in **F**. Weitere Erklärungen im Text

richtung des Hebelarms als Voraussetzung für die erneute Anlagerung des Myosinkopfes an Aktin. Die Anlagerung erfolgt zunächst mit geringer Affinität (Abb. 6.3 D), bevor es zur Zunahme der Aktin-Myosin-Affinität (Abb. 6.3 E) und zur Abspaltung von P_i kommt. Nun folgt der Kraftschlag, bei dem es wohl die Hebelarmrotation im S-1-Molekül ist, die zu einer **5–10 nm großen Schrittbewegung** der Aktinfilamente in Richtung zur M-Linie führt (Abb. 6.3 F). Dabei wird eine Kraft von etwa 4 pN entwickelt. Nach Ablösung von ADP ist der Ausgangszustand wieder erreicht, der Querbrückenzyklus ist einmal durchlaufen worden.

Totenstarre. Sinkt der ATP-Spiegel der Muskelzelle auf Null (nach dem Eintritt des Todes), so können die gebundenen Querbrücken nicht mehr abgelöst werden; sie verharren im angehefteten Zustand, dem sog. »Rigorkomplex« (Abb. 6.3 A). Diese starre, permanente Verankerung der Aktin- und Myosinfilamente (bis zur Autolyse) äußert sich in der Totenstarre, dem **Rigor mortis**. Da ATP die Starre verhindert oder löst, hat sich auch der Begriff »Weichmacherwirkung des ATP« eingebürgert.

▪▪▪ **Zyklusfrequenz und Myosin-ATPase.** Querbrückenzyklen wiederholen sich etwa **10- bis 100-mal pro Sekunde**, je nach der ATPase-Aktivität (ATP-Spaltungsrate pro Zeiteinheit) des Myosins (▶ Abschn. 6.6). In der quergestreiften Muskulatur existiert die schwere Myosinkette in mindestens sieben verschiedenen Isoformen, die sich vor allem in ihrer ATPase-Aktivität unterscheiden. Je höher die Aktivität, desto mehr Querbrücken sind pro Zeiteinheit tätig und Muskelkraft sowie Verkürzungsgeschwindigkeit (▶ Abschn. 6.5) sind erhöht. Daher ist die **ATP-Spaltungsrate mit der Verkürzungsgeschwindigkeit gekoppelt**.

Umsetzung der Querbrückenaktivität in makroskopische Bewegung. Bei einmaligem Kraftschlag der Querbrücken würde sich ein einzelnes Sarkomer nur um den Betrag von maximal 2-mal 10 nm verkürzen, also um rund 1% seiner Länge. Indessen kann sich ein Sarkomer sehr schnell um bis zu 0,4 µm oder um 20% seiner Länge verkürzen. Dies ist möglich, weil die Querbrücken die **Ruderbewegung** viele Male hintereinander ausführen, und zwar an einer **immer neuen Stelle entlang des Aktinfilaments**. Daraus folgt ein auf die M-Linie gerichtetes gegensinniges Gleiten der Aktinfilamente aus linker und rechter Sarkomerhälfte (wegen der bipolaren Anordnung der Myosinmoleküle; Abb. 6.1 A).

Durch Verwirklichung dieses Prinzips in Tausenden von Sarkomeren werden die wiederholten Aktivitäten der Querbrücken (die im Übrigen nicht synchron schlagen) in makroskopische Bewegung umgesetzt. Eine Weiterleitung der Kräfte erfolgt über die Z-Scheiben und Zellenden, im Skelettmuskel letztendlich bis zu Sehnen und Skelett.

Querbrückenzyklus bei Kraftentwicklung ohne Muskelverkürzung. Wenn sich bei einer isometrischen Kontraktion (▶ Abschn. 6.5) die Muskellänge nicht verändert, obwohl gleichzeitig Kraft entwickelt wird, wird trotzdem der Querbrückenzyklus durchlaufen. Der Myosinkopf greift in diesem Fall immer an derselben Stelle am Aktinfilament an. Man nimmt an, dass die S-2-Region des Myosins einen Großteil der mechanischen Energie aufgrund (serienelastischer) Federeigenschaften speichert.

Regulation der Aktin-Myosin-Interaktion

! Troponin und Tropomyosin regulieren die Aktivität der Querbrücken Ca^{2+}-abhängig: Bei niedriger Ca^{2+}-Konzentration wird die Aktin-Myosin-Interaktion gehemmt, bei erhöhter Ca^{2+}-Konzentration aktiviert.

Wirkung von Ca^{2+}. Natürlich darf der Querbrückenzyklus auch bei ausreichendem ATP-Angebot nicht ständig ablaufen, sonst würden die Muskeln permanent kontrahieren. Deshalb wird die zyklische Aktivität der Myosinquerbrücken in den Myofibrillen durch die Ca^{2+}-Konzentration im Sarkoplasma reguliert. Bei sehr niedriger Ca^{2+}-Konzentration (etwa 10^{-7} mol/l) verhindern **Regulatorproteine** am dünnen Filament, das Troponin und das Tropomyosin (Abb. 6.4), den Querbrückenkraftschlag, indem sie eine feste Anheftung der zunächst nur lose gebundenen Myo-

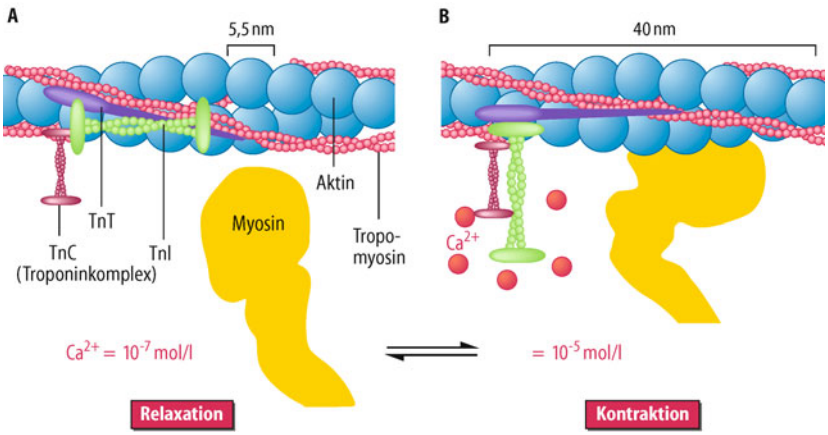


Abb. 6.4. Regulation der Aktin-Myosin-Wechselwirkung. Ein- und Ausschalten des Querbrückenzyklus im quergestreiften Muskel durch regulatorische Proteine am dünnen Filament. **A** »Aus«-Stellung der Regulatorproteine bei geringer Ca^{2+}-Konzentration im relaxierten Muskel. **B** Konformationsänderungen in den Regulatorproteinen bei Erhöhung der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration; der Querbrückenzyklus ist angeschaltet, der Muskel kontrahiert

sinköpfe (Abb. 6.3 D) an Aktin verhindern. Da nun alle Querbrücken nur lose oder überhaupt nicht gebunden sind, ist der Muskel relaxiert; er ist kraftlos und sein Dehnungswiderstand ist sehr gering. Wird jedoch die Ca^{2+}-Konzentration auf 10^{-6}–10^{-5} mol/l erhöht, so können sich die Myosinquerbrücken fest an Aktin anheften und Kraft entwickeln.

Troponin als Ca^{2+}-Schalter. Ein tieferes Verständnis vom Aktivierungsmechanismus der Ca^{2+}-Ionen vermittelt die Struktur des dünnen Filaments (Abb. 6.4). Das etwa 1 µm lange Filament besteht aus zwei umeinander gewundenen Ketten von perlförmigen, 5,5 nm dicken Aktinmonomeren; auf jede Windung der Spirale kommen 2-mal sieben »Perlen« zu liegen. In regelmäßigen Abständen von fast 40 nm sind die Aktinketten mit einem **Komplex aus drei Troponin-Untereinheiten** (TnC, TnI, TnT) besetzt. Zudem verläuft ein fadenförmiger, helikal gewundener Doppelstrang, das **Tropomyosin**, spiralförmig um die Aktindoppelhelix.

Bei sehr niedriger Ca^{2+}-Konzentration fungieren TnI und TnT im Zusammenspiel mit Tropomyosin als Inhibitoren des Querbrückenzyklus (Abb. 6.4 A). Eine Erhöhung der Ca^{2+}-Konzentration um das 10- bis 100-fache führt zur verstärkten **Bindung von Ca^{2+} an TnC** (Abb. 6.4 B). Nun kommt es zur Umlagerung der TnI-Untereinheit, welche wiederum eine Konformationsänderung im Tropomyosin bindenden TnT hervorruft. Die Folge ist ein Wegdrücken des Tropomyosindoppelstranges in die Längsrinne der Aktindoppelhelix; die Bindungsstellen am Aktin für den Myosinkopf werden freigegeben (Abb. 6.4 B). Die Regulatorproteine am dünnen Filament sind jetzt in einer Stellung, die die Bildung stark gebundener kraftgenerierender Querbrücken begünstigt und beschleunigt. Unter fortwährender ATP-Spaltung wird der Querbrückenzyklus repetitiv durchlaufen. Der **Muskel ist aktiviert**.

Der beschriebene Vorgang ist **reversibel**, d. h., bei Absenkung der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration auf etwa 10^{-7} mol/l wird der Querbrückenzyklus wieder gehemmt. Die Querbrücken werden zwar durch ATP abgelöst, können jedoch nicht neu geschlagen werden. Der **Muskel erschlafft**.

In Kürze

Kontraktionsmechanismus

Bei der **Muskelverkürzung** gleiten die dünnen Filamente an den dicken Filamenten vorbei in Richtung zur Sarkomermitte; die Filamentlängen bleiben dabei konstant (Gleitfilamentmechanismus). Die Muskelkraft entsteht, indem die Myosinköpfchen mit den Aktinfilamenten in einem zyklischen Prozess Querbrücken bilden und einen Kraftschlag ausführen. Bei der **Verlängerung des Muskels** werden die Filamente wieder auseinander gezogen wie die Hülsen eines Teleskops und Titin wird gedehnt.

Molekulare Grundlagen

Die aktive Kraftentwicklung im Sarkomer ist eine Leistung des molekularen Motors Myosin II, der ATP als Energiequelle benötigt und selbst eine ATPase ist. Um die Aktin-Myosin-Querbrücken zu lösen, ist die Bindung von ATP an den Myosinkopf notwendig (verhindert Totenstarre).

Die Interaktion von Aktin und Myosin wird kalziumabhängig reguliert. Bei **niedriger zytosolischer Ca^{2+}-Konzentration** (10^{-7} mol/l) im relaxierten Muskel hemmen die Regulatorproteine Troponin und Tropomyosin den Querbrückenzyklus. Bei **erhöhter Ca^{2+}-Konzentration** (10^{-6}–10^{-5} mol/l) bindet Ca^{2+} verstärkt an Troponin C und es kommt zu Konformationsänderungen im Troponin-Tropomyosin-Komplex, wodurch die Querbrücken aktiviert werden.

6.3 Kontraktionsaktivierung im quergestreiften Muskel

Membransysteme der Muskelzelle

Am Sarkolemm kommt es zu charakteristischen Ionenströmen; die Membran bildet schlauchförmige Einstülpungen, das transversale Tubulus-(T-)System, das an ein intrazelluläres Ca^{2+}-speicherndes Membransystem, das sarkoplasmatische Retikulum (SR), gekoppelt ist.

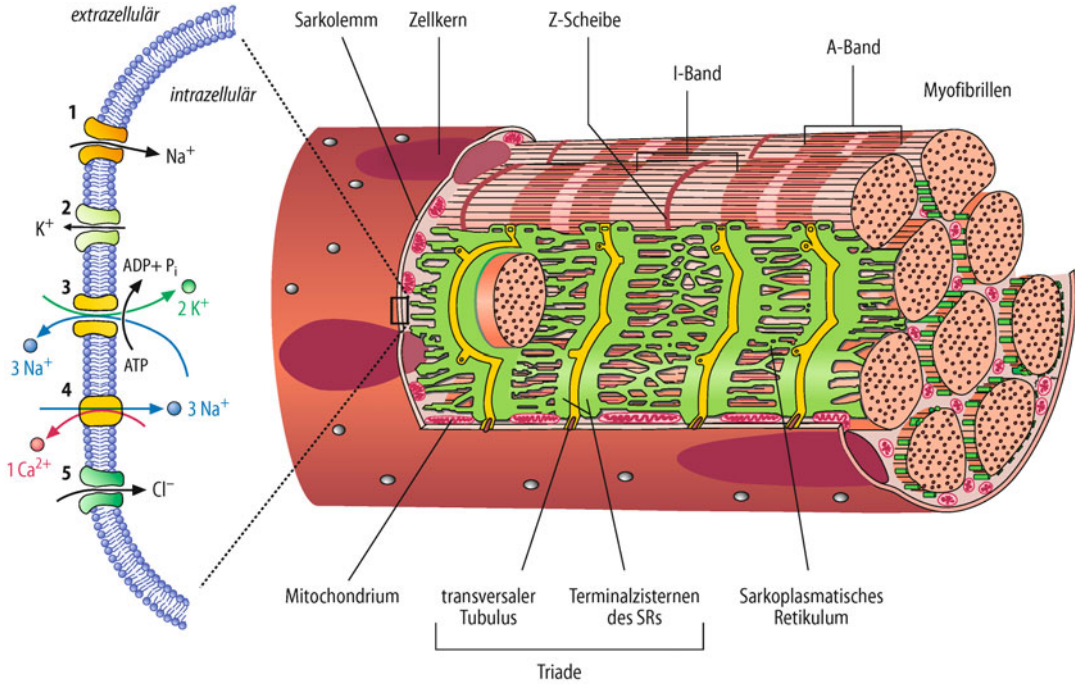


Abb. 6.5. Schema eines Ausschnitts aus einer menschlichen Skelettmuskelfaser. Auf der *linken Seite* sind wichtige Ionenkanäle bzw. -ströme am Sarkolemm aufgeführt: **1** spannungsgesteuerter Natriumkanal; **2** Kalium-Auswärtsstrom; **3** Na^+/K^+-ATPase; **4** Na^+/Ca^{2+}-Austauscher (Na^+/Ca^{2+}-Antiport); **5** Chlorid-Einwärtsstrom

Ionenströme. Beim Aktionspotenzial am **Sarkolemm**, der Plasmamembran der Muskelzelle (Abb. 6.5, links), öffnen sich spannungsgesteuerte Na^+-Kanäle, im Myokard zusätzlich spannungsgesteuerte Ca^{2+}-Kanäle (Abb. 6.7 D). Bei der Repolarisation strömen K^+-Ionen aus der Zelle heraus (▶ Kap. 4). Bei der **Repolarisation** von Skelettmuskelzellen kommt es außerdem zu einem Cl^--Einwärtsstrom, der mithilft, das Ruhemembranpotenzial zu stabilisieren. Die Aufrechterhaltung des **Ruhepotenzials** (–80 mV) wird durch eine ATP-getriebene Na^+-K^+-Pumpe (Na^+/K^+-ATPase) unterstützt. Diese treibt gleichzeitig den Na^+/Ca^{2+}-Austauscher an, der vor allem bei der Relaxation von Herzmuskelzellen aktiv ist und Ca^{2+}-Ionen aus der Myozyte befördert. Partielle Hemmung der Na^+/K^+-Pumpe und folglich auch des Na^+/Ca^{2+}-Austauschers, z. B. durch Herzglykoside (Ouabain, Digoxin, Digitoxin), führt deshalb zu erhöhter kontraktiler Aktivität des Myokards.

6.2. Myotonieerkrankungen

Symptome. Symptomatisch für eine **Myotonie** ist ein erhöhter Spannungszustand willkürlich innervierter Skelettmuskeln; die Erschlaffung der Muskeln ist verlangsamt. Zum Beispiel können betroffene Patienten einen umklammerten Gegenstand nicht sofort wieder loslassen, selbst wenn sie sich alle Mühe geben.

Ursachen. Myotonien werden durch eine Dysfunktion der Muskelzellmembran (z. B. defekte Ionenkanäle) hervorgerufen; man beobachtet verstärkte Nachpotenzialaktivität. Es treten verschiedene Formen auf, die durch Mutationen in unterschiedlichen Genen bedingt sind:

- Die häufigste Form einer Myotonie ist die **myotone Dystrophie**, bei der aufgrund einer Vervielfältigung von CTG-Triplets in einem Serin-Threonin-Kinase-Gen auf Chromosom 19q Schäden am Sarkolemm entstehen. Die autosomal dominant vererbte Krankheit betrifft etwa 5 von 100.000 Personen.
- Die ebenfalls vererbbare **Myotonia congenita** beruht auf einer Mutation im Cl^--Kanal, dessen verringerte Leitfähigkeit die Repolarisation beeinträchtigt.
- Im Gegensatz dazu ist bei der seltenen **Paramyotonia congenita** der Na^+-Kanal im Sarkolemm mutiert.

Transversal- und Longitudinalsystem. Ein Ausschnitt aus einer Skelettmuskelfaser ist in Abb. 6.5 schematisch dargestellt. Man erkennt zwischen den Myofibrillen außer zahlreichen Mitochondrien ein weitverzweigtes Kanalsystem aus transversalen und longitudinalen Membranschläuchen (Tubuli). Indem sich die Membran der Muskelzelle an vielen Orten in das Faserinnere einstülpt, entsteht das **transversale Röhrensystem** (T-System) aus 50–80 nm dicken Schläuchen. Senkrecht dazu, also parallel

zu den Myofibrillen, schließt sich intrazellulär das longitudinale System (L-System) an, das **sarkoplasmatische Retikulum (SR)**. Das SR liegt mit seinen terminalen Bläschen (Zisternen) den Membranen des T-Systems eng an und bildet so eine **Triadenstruktur** (◘ Abb. 6.5).

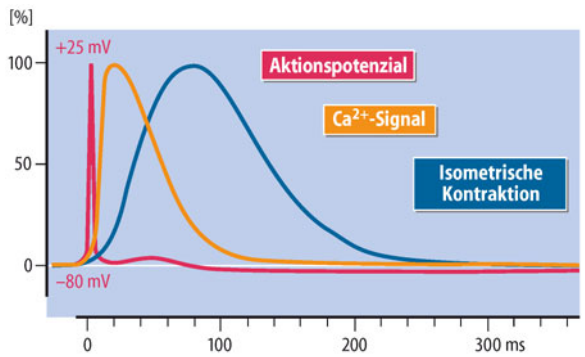
Ca^{2+}-Speicherung im SR. Das sarkoplasmatische Retikulum hat eine wichtige Funktion als Speichersystem für Ca^{2+}-Ionen. Könnten diese Ionen nicht im SR unter Verschluss gehalten werden, so müssten die Ca^{2+}-reichen Muskelfasern dauernd kontrahieren. In der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums befindet sich eine ATP-getriebene **Kalziumpumpe (Ca^{2+}-ATPase)**, die Ca^{2+}-Ionen aus dem Myoplasma aktiv in das Innere des L-Systems transportiert; die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration im ruhenden Muskel wird dadurch auf etwa 10^{-7} mol/l gesenkt.

Elektromechanische Kopplung

Elektromechanische Kopplung beinhaltet die Prozesse, die von der Erregung der Muskelzellmembran zur Freisetzung von Ca^{2+} im Sarkoplasma und zur Kraftentwicklung führen.

Erregung der Muskelfasern. Nach der Generierung eines Aktionspotenzials an der postsynaptischen Membran der **motorischen Endplatte** (▶ Kap. 5.4) breitet sich die Depolarisation mit einer Geschwindigkeit von 3–5 m/s über die Skelettmuskelfaser aus. Folge der Erregung ist eine Erhöhung der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration als Voraussetzung für die Aktivierung der Myofibrillen. Nach einer **Latenzzeit** von etwa 10–15 ms kommt es zur Kontraktionsantwort des Skelettmuskels auf das etwa 1–3 ms andauernde Aktionspotenzial (◘ Abb. 6.6).

Die Dauer der Abfolge von Aktionspotenzial, Ca^{2+}-Freisetzung und **Einzelzuckung** (Kontraktionsantwort auf einen Einzelreiz) ist in verschiedenen Muskeln unterschiedlich. Eine sehr rasche Kontraktionsantwort auf ein Muskelaktionspotenzial findet man z. B. in den schnellen Augenmuskeln, während die Zeitspanne von der Depolarisation bis zum (isometrischen) Kraftmaximum in langsamen Zuckungsfasern deutlich länger ist (◘ Abb. 6.6).



◘ **Abb. 6.6. Kontraktion als Folge elektrischer Erregung.** Zeitverlauf von Muskelaktionspotenzial, zytosolischer Ca^{2+}-Konzentration und isometrischer Einzelzuckung beim quergestreiften Muskel (Adductor pollicis des Menschen)

Ablauf der elektromechanischen Kopplung. Das Aktionspotenzial am Sarkolemm breitet sich entlang der Schläuche des T-Systems auch in das Innere der Zellen aus (◘ Abb. 6.7 A). Die Depolarisation der Membran der T-Tubuli beeinflusst die Konformation eines modifizierten Kalziumkanalproteins, des **Dihydropyridinrezeptors** (DHPR), der als Sensor für die Veränderung der elektrischen Spannung fungiert (aber im Skelettmuskel kaum kalziumdurchlässig ist; ◘ Abb. 6.7 B). Durch die Konformationsänderung wird über direkten mechanischen Kontakt ein in nächster Nähe befindliches Ca^{2+}-Kanalprotein in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums, der **Ryanodinrezeptor** (Skelettmuskel: RyR1), geöffnet. Die Öffnung dieses Kanals bewirkt innerhalb weniger Millisekunden (◘ Abb. 6.6, »Ca^{2+}-Signal«) eine Erhöhung der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration bis auf etwa 10^{-5} mol/l (◘ Abb. 6.7 B). Nach Diffusion des *second messengers* Ca^{2+} zu Troponin C an den dünnen Filamenten setzt die Querbrückenaktivität ein; die Myofibrillen kontrahieren.

Muskelrelaxation. Der Muskel erschlafft, sobald die Ca^{2+}-Ionen durch die **Tätigkeit der Kalziumpumpe** wieder in das sarkoplasmatische Retikulum zurückgepumpt werden (◘ Abb. 6.7 C). Sinkt die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration auf etwa 10^{-7} mol/l, werden Aktin-Myosin-Interaktion und Myosin-ATPase gehemmt, sodass sich die Querbrücken vom Aktin ablösen; die Kraftentwicklung hört auf.

6.3. Maligne Hyperthermie

Symptome. Eine Muskelerkrankung (Myopathie), bei der es zu Störungen im Ablauf der Erregungs-Kontraktions-Kopplung kommt, ist neben der im einleitenden klinischen Fall dargestellten **Myasthenia gravis** die maligne Hyperthermie. Diese seltene Erkrankung führt bei den Betroffenen zu Komplikationen bei Allgemeinnarkosen, vorwiegend bei Anwendung von Inhalationsanästhetika (z. B. Halothan).

Ursachen. Der Krankheit liegt zumeist eine **Mutation in den Ryanodinrezeptoren** der SR-Membran zugrunde, was unter der Narkose zu einem unkontrollierten Anstieg der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration führt. Die Folge sind starke spontane Skelettmuskelkontraktionen, begleitet von übermäßiger Wärmebildung (erhöhte ATP-Spaltungsrate!), die schnell zum Tode führen kann.

Elektromechanische Kopplung im Herzmuskel. Anders als in Skelettmuskelfasern kommt in Herzmuskelzellen bei jeder Kontraktion ein Teil der Ca^{2+}-Ionen aus dem Extrazellulärraum (◘ Abb. 6.7 D). Beim Aktionspotenzial öffnen sich in der T-Tubulus-Membran der Kardiomyozyte **spannungsgesteuerte Ca^{2+}-Kanäle**, die den Dihydropyridinrezeptoren entsprechen; man bezeichnet sie auch als L-Typ-Ca^{2+}-Kanäle. Die eingeströmten Ca^{2+}-Ionen diffundieren die kurze Entfernung zum Ryanodinrezeptor (Herzmuskel: RyR2) und bewirken eine Öffnung dieses intrazellulären Ca^{2+}-Kanals (◘ Abb. 6.7 D). Die zytoso-

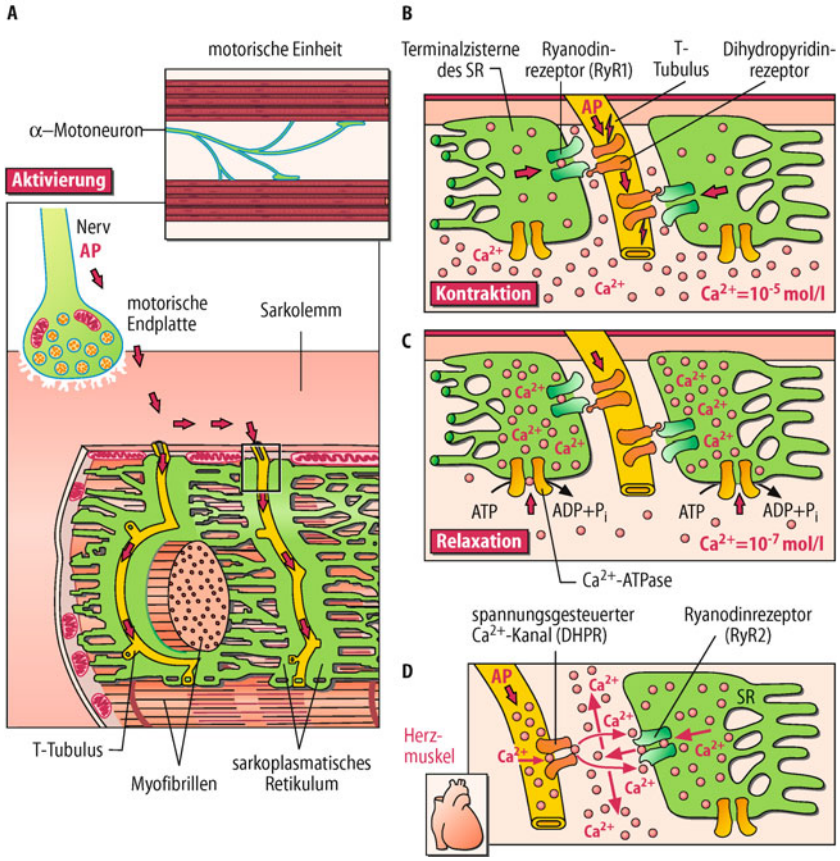


Abb. 6.7. Elektromechanische Kopplung. A Aktivierung an einer motorischen Einheit (Einsatzbild; vereinfachend mit nur zwei Skelettmuskelfasern) durch Aktionspotenziale (AP). Nach der neuromuskulären Übertragung depolarisiert das in Ruhe innen negative Sarkolemm *(Pfeile)*; die Erregung breitet sich auch entlang der T-Tubuli aus. **B** Zusammenspiel von Dihydropyridin- und Ryanodinrezeptor: Der RyR1 öffnet und Ca^{2+}-Ionen strömen ins Zytosol; die Myofibrillen kontrahieren. **C** Muskelerschlaffung beim Aufhören der elektrischen Signale: Die Tätigkeit einer ATP-getriebenen Ca^{2+}-Pumpe (Ca^{2+}-ATPase) in der SR-Membran senkt die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration auf 10^{-7} mol/l ab. **D** Prinzip der Ca^{2+}-induzierten Ca^{2+}-Freisetzung in Herzmuskelzellen

lische Ca^{2+}-Konzentration steigt auf Werte um 10^{-6} mol/l und nach kurzer Zeit setzt die Kontraktion ein. Man spricht hier von **Ca^{2+}-induzierter Ca^{2+}-Freisetzung** (▶ Kap. 2). (Diese ist in geringem Maße auch in Skelettmuskelzellen nachweisbar.)

In Kürze

Kontraktionsaktivierung

Beim Aktionspotenzial und der anschließenden Repolarisation quergestreifter Muskelzellen kommt es am Sarkolemm, der Plasmamembran der Muskelzelle, zu den aus der Membranphysiologie bekannten Ionenströmen. Beim **Aktionspotenzial** öffnen sich spannungsgesteuerte Na^+-Kanäle, im Myokard zusätzlich spannungsgesteuerte Ca^{2+}-Kanäle. Bei der **Repolarisation** strömen K^+-Ionen aus der Zelle heraus; bei Skelettmuskelzellen kommt es außerdem zu einem Cl^--Einwärtsstrom, der mithilft, das Ruhemembranpotenzial zu stabilisieren. Die Aufrechterhaltung des Ruhepotenzials wird durch eine ATP-getriebene Na^+-K^+-Pumpe (Na^+/K^+-ATPase) unterstützt.

Die Membran der Muskelzellen bildet schlauchförmige Einstülpungen, das Tubulus-(T-)System, das an ein intrazelluläres Ca^{2+}-speicherndes Membransystem, das sarkoplasmatische Retikulum, gekoppelt ist.

Bei der **elektromechanischen Kopplung** laufen die Muskelaktionspotenziale über das T-System ins Innere der Faser und bewirken die Freisetzung von Ca^{2+} aus den terminalen Zisternen des sarkoplasmatischen Retikulums, worauf die Querbrückentätigkeit (**Kontraktion**) einsetzt. Werden die Ca^{2+}-Ionen durch eine ATP-getriebene Kalziumpumpe wieder in das sarkoplasmatische Retikulum zurückgepumpt, hört die Aktivität der Querbrücken auf und der Muskel erschlafft. ▼

6.4 Zentralnervöse Kontrolle der Skelettmuskelkraft

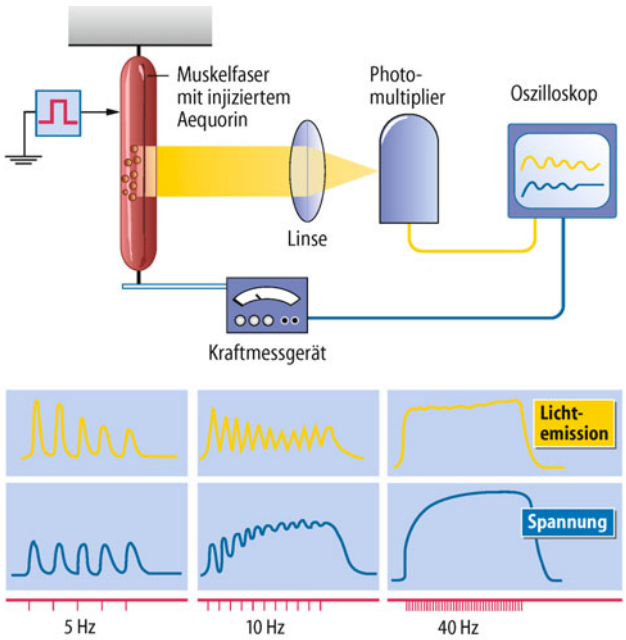
Aktionspotenzialfrequenz und tetanische Kontraktion

Schnellere Abfolgen von Aktionspotenzialen führen zu einer Dauerkontraktion, dem Tetanus; während dieser tetanischen Kontraktion ist die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration dauerhaft erhöht.

Willkürliche Kontraktionen. Unsere Skelettmuskelkraft können wir willentlich beeinflussen. Zur Abstufung der Kraft sind Mechanismen wirksam, die unter **zentralnervöser Kontrolle** stehen. Zum besseren Verständnis dieser Mechanismen führen wir uns zunächst vor Augen, welchen Einfluss die Reizfrequenz auf die sarkoplasmatische Ca^{2+}-Konzentration und die Kontraktion des Skelettmuskels hat.

Ca^{2+}-Signale bei Einzelzuckung und Tetanus. An einer isolierten Skelettmuskelfaser kann man die Lichtemission Ca^{2+}-sensitiver Farbstoffe als Maß für die Ca^{2+}-Konzentration zusammen mit der Kraftentwicklung bestimmen (◘ Abb. 6.8). Stimuliert man die Faser mit einer Reizfrequenz von 5 Hz, dann sind die Lichtemissionen flüchtig, weil das freigesetzte Kalzium alsbald in das SR zurückgepumpt wird; man beobachtet Einzelzuckungen. Bei einer Reizfrequenz von etwa 10 Hz überlagern sich die Kontraktionsantworten und die Spannungsmaxima in den aufeinanderfolgenden Zuckungen nehmen zu: **Superposition** bzw. **Summation der Einzelzuckungen**. Die Ca^{2+}-Konzentration im Zytosol fällt jedoch nach jeder Zuckung fast wieder auf den Ruhewert ab. Erst bei noch schnelleren Reiz- (bzw. Aktionspotenzial-) Folgen von 20 Hz oder mehr **bleibt** die **Ca^{2+}-Konzentration** auch zwischen den elektrischen Stimuli **erhöht**, weil die Ca^{2+}-ATPase die Ca^{2+}-Ionen nicht schnell genug in das SR zurückpumpen kann. Die Zuckungen verschmelzen jetzt zunächst unvollständig und schließlich vollständig (◘ Abb. 6.8) zu einer Dauerkontraktion, dem **Tetanus**.

Tetanusverschmelzungsfrequenz. Repetitive Zuckungen verschmelzen zum vollständigen (glatten) Tetanus, wenn das Reiz- (Aktionspotenzial-)Intervall weniger als ein Drittel bis ein Viertel der für die Einzelzuckung benötigten Zeit beträgt. Also ist die Tetanusverschmelzungsfrequenz umso niedriger, je länger die Einzelzuckung dauert. Langsame Zuckungsfasern zeigen daher eine geringere Verschmelzungsfrequenz als schnelle Zuckungsfasern. Der minimale zeitliche Abstand zwischen aufeinanderfolgenden effektiven Reizen im Tetanus kann aber nicht kleiner als die **Refraktärzeit** sein, die in etwa der Dauer eines Aktionspotenzials entspricht (2–3 ms).



◘ **Abb. 6.8. Ca^{2+}-Signale und tetanische Kontraktionen.** *Oben:* Versuchsanordnung zum Nachweis der Ca^{2+}-Freisetzung in Muskelfasern. Lichtemission *(gelbe Kurven)* und isometrische Spannung *(blaue Kurven)* einer isolierten, mit Ca^{2+}-sensitivem Leuchtfarbstoff (Aequorin) injizierten Muskelfaser. *Unten:* Die Faser wurde mit einer Frequenz von 5, 10 und 40 Hz gereizt (0,5 ms dauernde Stromimpulse). Bei Erhöhung der Reizfrequenz verschmelzen die Einzelzuckungen erst zum unvollständigen, dann zum vollständigen (glatten) Tetanus

▪▪▪ **Tetanus-Kontraktur-Tetanie.** Wird eine Dauerkontraktion ohne Aktionspotenziale ausgelöst (z. B. experimentell durch Koffein), spricht man von **Kontraktur**. Sie ist vom Tetanus ebenso zu unterscheiden wie die **Tetanie**, eine durch Ca^{2+}-Mangel begünstigte Störung der Membranerregbarkeit. Beim **Wundstarrkrampf**, der ebenfalls Tetanus genannt wird, handelt es sich um eine völlig andere Erscheinung: Hier kommt es zu lebensbedrohlichen Krämpfen, die durch Wirkung des Tetanusbakteriotoxins hervorgerufen werden.

Abstufung der Kontraktionskraft in den motorischen Einheiten

Die zentralnervöse Regulation der Muskelkraft erfolgt durch Variation der Erregungsrate der Motoneurone und durch Rekrutierung von mehr oder weniger motorischen Einheiten.

Kontraktionskraft und Frequenz der Aktionspotenziale. Wie aus ◘ Abb. 6.8 ersichtlich ist, beeinflusst die Frequenz der elektrischen Signale die Kontraktionskraft im Tetanus. Diese Tatsache macht sich der Organismus zunutze, denn unsere **willkürlichen Kontraktionen** sind zumeist tetanischer Natur: Durch Steigerung der Impulsrate der Motoneurone von 10 auf 50 Aktionspotenziale/s (in manchen schnellen Muskeln bis auf einige 100 Hz) wird aus einem unvollständigen ein glatter Tetanus, wodurch sich die **Kontraktionskraft** auf den 2- bis 8-fachen Wert erhöht. Auch bei niedriger Aktionspotenzialfrequenz unduliert die Gesamtspannung des Muskels nicht, da die motorischen Einheiten die Zuckungsmaxima asynchron (zeitlich versetzt) produzieren. **Gründe** für die erhöhte Spannung im glatten Tetanus könnten sein:

- eine ausreichend lange Dauer der Kontraktion, um serienelastische Elemente (▶ Abschn. 6.5) soweit anzuspannen, dass die maximale Muskelkraft auch auf die Sehnen übertragen werden kann;
- eine vollständige Ca^{2+}-Sättigung von Troponin C nur bei hoher Erregungsrate.

Rekrutierung motorischer Einheiten. Die Kraft einer motorischen Einheit variiert bei Einzelzuckungen kaum: Alle Fasern der Einheit sind entweder kontrahiert oder erschlafft (**Alles-oder-Nichts-Gesetz**; ▶ Kap. 4.6). Jedoch können Skelettmuskeln ihre Kontraktionsstärke (und auch ihre Verkürzungsgeschwindigkeit; ▶ Abschn. 6.5) sehr effektiv einstellen, indem sie eine **variable Anzahl** motorischer Einheiten aktivieren. Bei geringer willkürlicher Anspannung eines Muskels werden Aktionspotenziale nur in wenigen motorischen Einheiten beobachtet (bei Elektromyographie mittels Nadelelektroden; ◘ Abb. 6.9). Bei starker Willküranspannung feuern dagegen sehr viele Einheiten. Aufgrund der Rekrutierung nimmt auch die von der Hautoberfläche ableitbare integrierte elektrische Aktivität umso mehr zu, je kraftvoller die darunter liegenden Muskelpartien kontrahieren. Die Feinregulierung der Kraft ist umso besser abstufbar, je geringer die Größe und damit die Kraft einer motorischen Einheit ist.

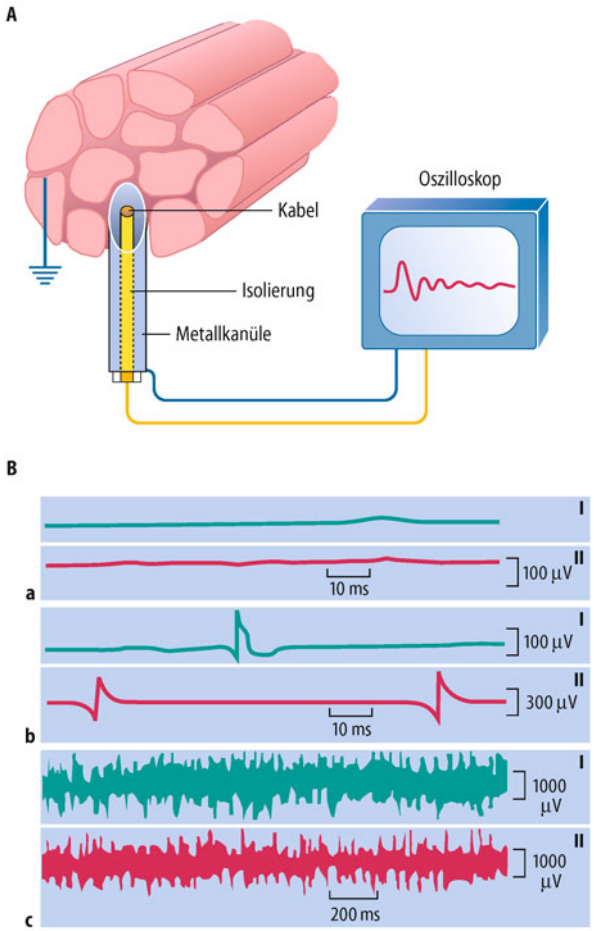


Abb. 6.9. Elektromyographie. A Extrazelluläre Ableitung mit einer konzentrischen Nadelelektrode, die zwischen die Fasern einer motorischen Einheit des Muskels (extrazellulär) gestochen wird. **B** Registrierungen extrazellulärer Aktionspotenziale, die mit zwei Elektroden gleichzeitig von zwei verschiedenen motorischen Einheiten (I und II) eines Muskels abgeleitet wurden. **a** Erschlaffter Muskel, **b** schwache willkürliche Kontraktion (asynchrone Aktivität der beiden motorischen Einheiten!), **c** maximale willkürliche Kontraktion

Reflextonus. Selbst bei scheinbarer Ruhe ist in manchen Muskeln die elektromyographisch feststellbare Aktivität nicht immer ganz erloschen: Niederfrequente Entladungen in nur wenigen motorischen Einheiten können in Haltemuskeln zu einem unwillkürlichen, reflexogenen Spannungszustand führen. Dieser **neurogene Tonus** ist über das γ-Fasersystem der Muskelspindeln (▶ Kap. 7.4) beeinflussbar. Er wird durch geistige Anspannung oder Erregung unwillkürlich noch verstärkt und erlischt nur bei tiefer Entspannung vollständig.

Diagnostik mittels Elektromyographie

Das Elektromyogramm (EMG) wird bei Verdacht auf neuromuskuläre Erkrankungen als ein diagnostisches Hilfsmittel eingesetzt.

Klinische Elektromyographie. Mittels Elektromyographie kann man die Aktionspotenziale von motorischen Einheiten während der Muskeltätigkeit ableiten (Abb. 6.9). Die Ableitung kann von der Hautoberfläche über einem Muskel (größeres Muskelgebiet erfasst) oder mit eingestochenen Nadelelektroden (liefern stärkere elektrische Signale) aus dem Muskel erfolgen. Man registriert Frequenz und Amplitude der in beiden Methoden extrazellulär abgeleiteten Potenziale. Die Amplitude hängt von der Anzahl der »feuernden« motorischen Einheiten bzw. Muskelfasern in unmittelbarer Nähe der Elektrode ab. Sind viele benachbarte motorische Einheiten aktiv, registriert man aufgrund der nicht synchronen elektrischen Aktivität aber auch eine erhöhte Potenzialfrequenz. Das **Elektromyogramm** gibt u. a. Aufschluss über die Anzahl funktionsfähiger motorischer Einheiten des im Bereich der Elektroden liegenden Muskels.

Elektromyographische Signale bei neuromuskulären Funktionsstörungen einer Myotonie (▶ Box 6.2) ist das Sarkolemm so erregbar, dass schon das Einstechen der Nadelelektroden in den Muskel starke spontane Entladungen auslöst. Bei willkürlicher Anspannung nach einer Ruhepause kommt es zu lang andauernden Nachentladungen. Veränderungen der im EMG erfassbaren Signale findet man u. a. auch bei Störungen der Innervation. Im ersten Stadium nach **Denervierung** eines Muskels (vor der Inaktivitätsatrophie) treten noch spontane Aktionspotenziale (Fibrillationspotenziale) auf. Nach längerer vollständiger Denervierung, etwa bei **Poliomyelitis**, werden atrophierte Muskelfasern durch Bindegewebe ersetzt; die elektromyographisch ableitbaren Signale sind sehr klein.

Muskelhypertrophie und -atrophie

Langfristig kann die Kraft eines Muskels durch Hypertrophie bzw. Atrophie moduliert werden.

Muskelhypertrophie. Je dicker ein Muskel bzw. je größer die Summe der Querschnitte der einzelnen Muskelfasern ist, desto höhere Kräfte können entwickelt werden. Durch **Muskeltraining** kann man bekannterweise eine Muskelhypertrophie erreichen; dabei nimmt die Dicke der Muskelfasern zu, während sich die Faserzahl im Muskel nicht verändert (dagegen nimmt die Zellzahl bei **Hyperplasie** zu!). Der hypertrophe Muskel synthetisiert mehr Proteine in den Zellen als er abbaut.

Muskelatrophie. Übersteigt im umgekehrten Fall der Abbau an Muskeleiweißen die Protein-Neusynthese über einen längeren Zeitraum, tritt Muskelatrophie ein; die entwickelten Muskelkräfte sind kleiner als normal. Zunehmende Atrophierung findet man bei Ruhigstellung des Muskels, Denervierung oder auch bei Alterungsprozessen.

In Kürze

Kontrolle der Muskelkraft

Höhere Erregungsraten im Skelettmuskel führen zur **Summation** der Zuckungen im unvollständigen Tetanus (physiologische Kontraktionsform!) bis hin zum vollständigen (glatten) Tetanus. Bei **tetanischen Kontraktionen** bleibt die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration auch zwischen den Impulsen erhöht. Beim Übergang niederfrequenter Tetani in glatte ▼

Tetani erhöht sich die Muskelkraft um einen Faktor von 2 bis 8. Die **willkürliche Muskelkraft** kann durch das ZNS über zwei prinzipielle Mechanismen reguliert werden, nämlich durch Variation der Erregungsrate der Motoneurone und durch Rekrutierung motorischer Einheiten.

Die **Elektromyographie** wird als diagnostische Hilfe zur Analyse neuromuskulärer Funktionsausfälle eingesetzt.

Längerfristige Anpassungen der Muskelkraft können durch **Muskelhypertrophie bzw. -atrophie** erfolgen.

6.5 Skelettmuskelmechanik

Parametrisierung von Muskelkontraktionen und Muskelkräften

Zur Beschreibung von Muskelkontraktionen verwendet man die Parameter Kraft, Länge und Zeit sowie davon abgeleitet Geschwindigkeit, Arbeit und Leistung; in der Muskelmechanik unterscheidet man passive und aktive Kräfte sowie elastische und kontraktile Elemente.

Mechanische Parameter der Muskelkontraktion. Um die mechanische Funktion eines Muskels zu beschreiben, benötigt man nur drei Variablen: **Kraft, Länge und Zeit**. Aus diesen lassen sich die funktional wichtigen Parameter **Arbeit, Verkürzungsgeschwindigkeit und Leistung** ableiten. Im Folgenden sollen diese Parameter näher erläutert werden.

Passive und aktive Kraft. Die **mechanischen Eigenschaften** eines Skelettmuskels lassen sich gut am isolierten Präparat untersuchen (Abb. 6.10 A). Der ruhende (nicht stimulierte) Muskel wird zunächst an seinen Enden festgeklemmt. Er übt in diesem Zustand keine aktive Kraft aus, entwickelt jedoch bei Dehnung über seine Ruhelänge hinaus eine **passive Kraft**. Erfolgt nun eine Aktivierung durch einen elektrischen Reiz, so kann sich der Muskel wegen der Fixierung seiner Enden zwar unter Kraftentwicklung anspannen, jedoch nicht verkürzen; er kontrahiert **isometrisch** (Abb. 6.10). Bei dieser Kontraktionsform übertragen die kontraktilen Elemente der Muskelfasern die entwickelte Kraft über **intramuskuläre elastische Strukturen** auf die Messvorrichtung (bzw. in vivo auf die Sehnen). Die in Serie zum kontraktilen Apparat geschalteten elastischen Strukturen sind einerseits in den Querbrücken selbst lokalisiert, andererseits aber auch in den Z-Scheiben und Sehnenansätzen.

Analogmodell. Man kann den Muskel vereinfacht als ein System aus drei verschiedenen Elementen modellieren (Abb. 6.10 A):

- dem kontraktilen Element (CE),
- dem serienelastischen Element (SE) und
- dem parallelelastischen Element (PE; parallel zum CE angeordnet und für die passive Kraftgenerierung zuständig).

Dieses **mechanische Analogmodell** wird ungeachtet der Kenntnis vieler molekularer Details zur Muskelkontraktion nach wie vor erfolgreich und verbreitet von Biomechanikern verwendet, um z. B. orthopädische Prothesen für Patienten mit neuromuskulären Funktionsstörungen zu entwickeln.

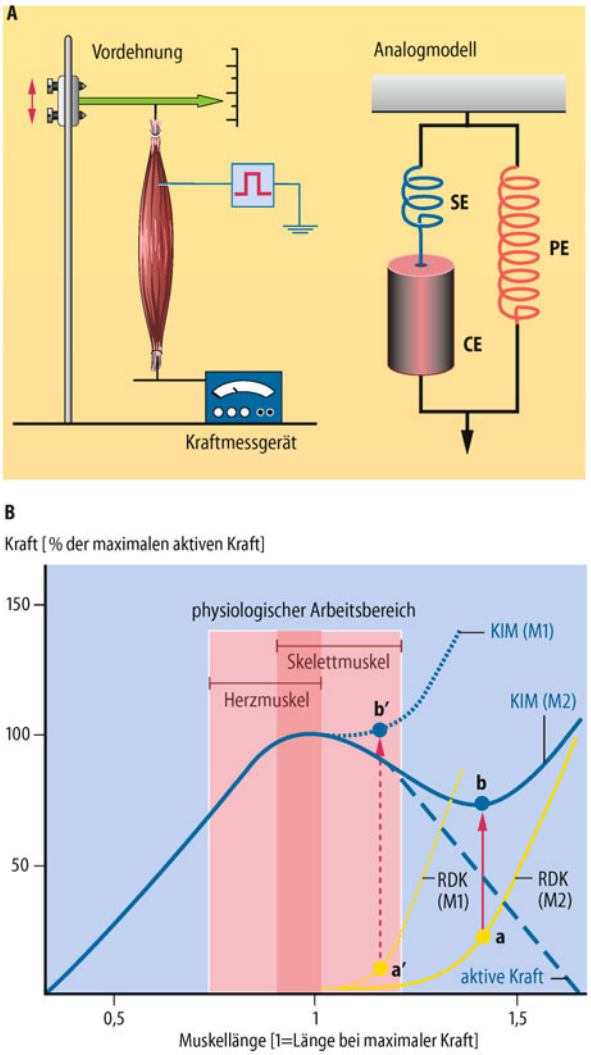


Abb. 6.10. Beziehung zwischen Kraft und Muskellänge. A Isometrische Versuchsanordnung *(links)*, bei der ein Muskel zwischen Kraftfühler und positionierbarer Aufhängung eingespannt wird. Der Muskel kann durch ein mechanisches Analogmodell *(rechts)* beschrieben werden, das ein kontraktiles (CE), serienelastisches (SE) und parallelelastisches (PE) Element enthält. **B** Kraft-Längen-Diagramm mit der Ruhedehnungskurve (RDK) und der Kurve der isometrischen Maxima (KIM) von zwei verschiedenen Skelettmuskeln mit hoher (Muskel M1) bzw. niedriger (Muskel M2) passiver Spannung. Die totale Kraft bei einer bestimmten Vordehnung (z. B. bei *b* oder *b*‹) setzt sich aus der passiven Kraft (*a* bzw. *a'*) und der aktiven isometrischen Kontraktionskraft (*a*–*b* bzw. *a'*–*b'*) zusammen. Die gestrichelte blaue Linie gibt die rein aktive Kraft an. Die *roten Flächen* bezeichnen den normalen Arbeitsbereich menschlicher Skelettmuskeln bzw. vom Myokard

Kraft-Längen-Diagramm

Passive und aktive Kraft variieren mit dem Dehnungsgrad des Muskels.

Ruhedehnungskurve. Die Beziehung zwischen Länge und passiver Kraft wird durch die Ruhedehnungskurve beschrieben

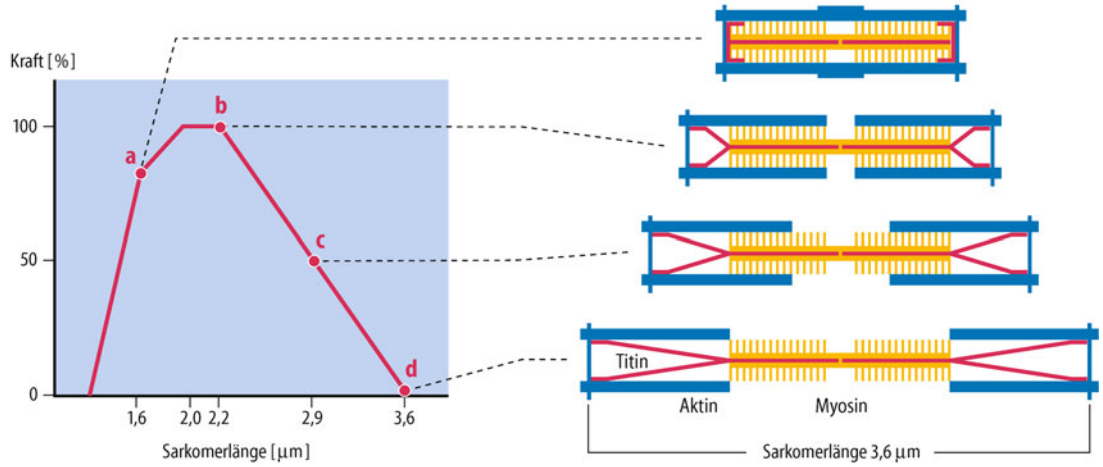


Abb. 6.11. Beziehung zwischen Kontraktionskraft, Sarkomerlänge und Filamentüberlappung. *Links:* Die im Tetanus entwickelte isometrische Maximalkraft einer Einzelfaser bei verschiedenen Sarkomerlängen. *Rechts:* Überlappung von Aktin- und Myosinfilamenten in Sarkomeren mit einer Länge von 1,6, 2,2, 2,9 und 3,6 µm

(Abb. 6.10 B). Anders als bei einer Feder nimmt die Kraft mit der Dehnung nicht linear zu: Der gekrümmte Verlauf der Ruhedehnungskurve ist umso steiler, je stärker der Muskel gedehnt wird. Das **Elastizitätsmodul** des ruhenden Muskels nimmt also mit der Dehnung zu. Elastizität und passive Kraftentwicklung kommen teils durch die Titinfeder, teils durch andere parallelelastische Elemente wie bindegewebige Strukturen zwischen den Muskelfasern zustande. Abb. 6.10 B zeigt, dass verschiedene Skelettmuskeln eine sehr **unterschiedliche passive Steifigkeit** aufweisen: Die Ruhedehnungskurve kann in manchen Muskeln steil ansteigen (M1), in anderen flacher verlaufen (M2).

Aktive Kraft-Längen-Beziehung. Die Vordehnung bestimmt auch das Ausmaß an aktiver Kraft, welches der Muskel bei der jeweiligen Länge maximal entwickeln kann. Die aktive Kraft während der Kontraktion überlagert sich (additiv) der passiven Kraft des Muskels (Abb. 6.10 B, a–b und a′–b′). Trägt man die bei isometrischen Kontraktionen maximal erreichbaren Kräfte gegen die Muskellänge auf, so erhält man die **Kurve der isometrischen Maxima** (Abb. 6.10 B). Die Form dieser Kurve kann in verschiedenen Muskeln unterschiedlich sein, wobei die Unterschiede nur in demjenigen Abschnitt der Kurve auftreten, der die Kräfte bei größeren Muskellängen anzeigt. Beispielsweise zeigt die am Muskel M2 registrierte Kurve (Abb. 6.10 B) ein lokales Minimum im Punkt b. Im Gegensatz dazu hat die Kurve der isometrischen Maxima von Muskel M1 kein solches Minimum.

Diese Unterschiede entstehen einzig wegen des **unterschiedlichen Verlaufs der Ruhedehnungskurve**, denn die Abhängigkeit der aktiven Kontraktionskraft von der Muskellänge ist in beiden Muskeln gleich (Abb. 6.10 B). Die aktive Kraft erhält man, indem man die Ruhedehnungskurve von der Kurve der isometrischen Maxima wieder subtrahiert. Man erkennt, dass die **aktive Muskelkraft** bei mittleren Muskellängen am größten ist. Skelettmuskeln arbeiten in situ bei Längen nahe dieses charakteristischen Kraftoptimums oder am Beginn des absteigenden Astes; der Herzmuskel operiert dagegen im aufsteigenden Ast, bis zum Optimum, der aktiven Kraft-Längen-Kurve (Abb. 6.10 B).

Aktive Kraft und Aktin-Myosin-Überlappungsgrad. Das »glockenförmige« Aussehen der aktiven Kraft-Längen-Kurve (Abb. 6.10 B) ist durch unterschiedliche Überlappungsgrade von Aktin- und Myosinfilamenten erklärbar (Abb. 6.11). Registriert man anstelle der Muskellänge die Sarkomerlänge einer sich isometrisch kontrahierenden Einzelfaser, dann zeigt die aktive Kraft-Sarkomerlängen-Kurve ein **Maximum** (Abb. 6.11, Punkt b) in Form eines schmalen Plateaus bei einer **Sarkomerlänge zwischen 2,0 und 2,2 µm** (entspricht in etwa der Muskelruhelänge). Bei kürzeren Längen ist die Kraft geringer, weil die gegensinnig gepolten Aktinfilamente aus den zwei Sarkomerhälften überlappen und die dicken Filamente an die Z-Scheiben gepresst werden (Abb. 6.11, Punkt a). Außerdem wird der Abstand zwischen parallelen Myofilamenten größer, was die Ausbildung aktiver Querbrücken erschwert. In situ verkürzen sich die meisten Muskeln nur auf 50–70% ihrer Ruhelänge. Werden Muskelfasern über ihre Ruhelänge hinaus gedehnt, so fällt die Kontraktionskraft ab, weil dann die Aktinfilamente aus der Anordnung der Myosinfilamente herausrutschen. Erreicht die Sarkomerlänge etwa 3,6 µm, kann keine aktive Kraft mehr entwickelt werden (Abb. 6.11, Punkt d). Das Diagramm in Abb. 6.11 wurde durch Untersuchungen an Frosch-Skelettmuskeln gewonnen; in menschlichen Muskeln sind sowohl die optimale Sarkomerlänge (Plateau) als auch die Sarkomerlänge, bei der keine aktive Kraft mehr auftreten kann, zu größeren Werten hin verschoben. Im Extensor digitorum Muskel des Menschen wurden beispielsweise in vivo Sarkomerlängen von über 3 µm gemessen.

Kontraktionsformen und Muskelarbeit

Rein isometrische und isotonische Kontraktionen treten in vivo fast nie auf; man findet Mischformen dieser Kontraktionsarten; verkürzt sich der belastete Muskel, verrichtet er eine äußere Arbeit.

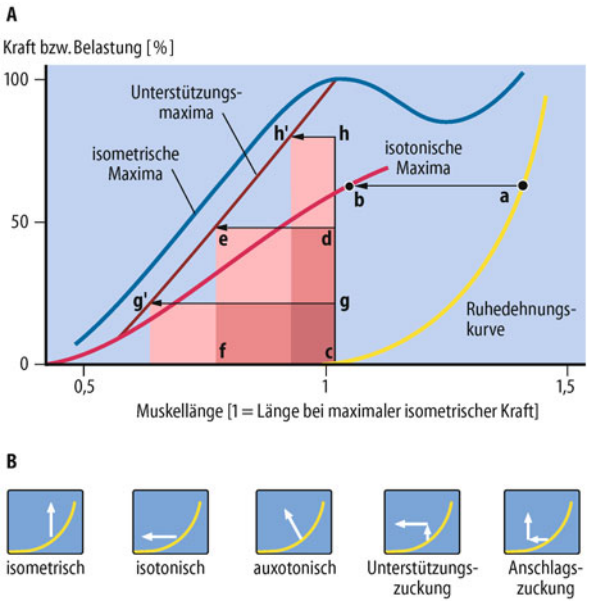


Abb. 6.12. Beziehung zwischen Kraft (Belastung) und Verkürzung bei verschiedenen Formen der Kontraktion. A Wird die maximale isotonische Verkürzung eines tetanisierten Muskels (z. B. *a–b*) von verschiedenen Punkten auf der Ruhedehnungskurve aus registriert, erhält man die Kurve der isotonischen Maxima. Kontrahiert der Muskel zunächst isometrisch und dann isotonisch (z. B. *c–d–e* oder *c–g–g'* oder *c–h–h'*), liegt eine Unterstützungszuckung vor. Die dabei vollbrachte Arbeit des Muskels ist bei mittlerer Belastung am größten (Fläche *c-d-e-f*), bei geringer (*c–g–g'*) oder großer (*c–h–h'*) Belastung kleiner. Die auf dem Höhepunkt der Unterstützungszuckungen gemessenen Datenpunkte ergeben die Kurve der Unterstützungsmaxima. **B** Kontraktionsformen

Grundformen. Es gibt zwei Kontraktionsformen:

- die bereits erwähnte **isometrische Kontraktion**, eine Kraftentwicklung ohne Verkürzung des Muskels (Abb. 6.10 B) und
- die **isotonische Kontraktion**; hierbei verkürzt sich der Muskel bei konstanter Kraft (Abb. 6.12, Punkte a–b). Registriert man die maximalen isotonischen Kontraktionen bei verschiedenen Ausgangslängen, dann kann man – analog zum sich isometrisch kontrahierenden Muskel – die **Kurve der isotonischen Maxima** konstruieren; sie liegt im Kraft-Längen-Diagramm generell unterhalb der Kurve der isometrischen Maxima (Abb. 6.12 A).

Mischformen. Rein isometrische oder isotonische Kontraktionen gibt es in vivo allerdings kaum, da unsere Muskeln Kombinationen aus diesen beiden Grundformen (Abb. 6.12 B) benutzen.

- So kontrahieren sich Muskeln bei einer **Anschlagszuckung** erst isotonisch, dann isometrisch – wie z. B. beim Aufeinanderbeißen der Zähne.
- Eine **auxotonische Kontraktion** liegt vor, wenn der Muskel gleichzeitig Kraft entwickelt und sich verkürzt. Als Beispiel gilt die Austreibungsphase im Herzzyklus (▶ Kap. 26), die genau genommen eine auxobare Kontraktion darstellt.
- Als **Unterstützungszuckung** bezeichnet man eine Kontraktion, bei der ein Muskel zunächst isometrisch Kraft entwickelt und sich danach isotonisch verkürzt. Dies ist z. B. der Fall beim Anheben eines Gewichts.

Unterstützungsmaxima. Abb. 6.12 A verdeutlicht die im Experiment an einem isolierten, tetanisch stimulierten Muskel ermittelten Kontraktionsverläufe beim Anheben eines leichten (c–g–g'), mittelschweren (c–d–e) und schweren (c–h–h') Gewichts, und zwar von derselben Ausgangslänge des Muskels. Verbindet man die auf dem Höhepunkt einer jeden Unterstützungszuckung gemessenen Datenpunkte, so erhält man die **Kurve der Unterstützungsmaxima**. Man erkennt, dass sich der Muskel bei stärkerer Belastung weitaus weniger verkürzen kann als bei geringer Belastung.

Muskelarbeit. Hebt ein Muskel eine Last um einen bestimmten Betrag (Hubhöhe), so verrichtet er eine äußere Arbeit. Man kann die Muskelarbeit errechnen als **Produkt aus Hubhöhe** (Muskelverkürzung) und **Last** (Kraft); im Kraft-Längen-Diagramm (Abb. 6.12 A) entspricht dies der Fläche eines Rechtecks, dessen Seiten aus Kraftkomponente und Verkürzungsweg gebildet werden. Die rötlichen Flächen in Abb. 6.12 A verdeutlichen, dass die Arbeit bei mittlerer Belastung größer ist (Fläche c–d–e–f) als bei starker (h–h') oder geringer (g–g') Belastung. Die äußere Arbeit ist null, wenn die Last gleich der isometrischen Maximalkraft ist oder wenn sich der Muskel unbelastet verkürzt.

Verkürzungsgeschwindigkeit und Muskelleistung

Die Verkürzungsgeschwindigkeit ist unbelastet am höchsten und nimmt mit zunehmender Belastung ab; das Produkt aus Verkürzungsgeschwindigkeit und Kraft, die Muskelleistung, ist bei mittleren Belastungen maximal.

Beziehung zwischen Last (Kraft) und muskulärer Verkürzungsgeschwindigkeit. Verkürzt sich ein Muskel bei der Kontraktion, hängt die Verkürzungsgeschwindigkeit von der Belastung ab (Abb. 6.13 A). Die vom Muskel während der Verkürzung aufzubringende Kraft entspricht genau der Belastung. **Unbelastet** verkürzt sich der Muskel mit **maximaler Geschwindigkeit** (V_{max}). Mit zunehmender Last nimmt (nach Untersuchungen von Hill bereits 1938) die Kontraktionsgeschwindigkeit in hyperbolischer Weise ab (Abb. 6.13 A). Umgekehrt kann ein Muskel bei sehr schneller Verkürzung viel weniger Kraft generieren als bei langsamer Verkürzung. Gewichtheber stoßen deshalb schwerere Gewichte als sie »reißen« können.

Determinanten der Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung. V_{max} entspricht der maximalen Geschwindigkeit des Übereinandergleitens der Aktin- und Myosinfilamente. Je schneller die Myosinköpfe ATP spalten und mit Aktin in Wechselwirkung treten (d. h., je höher die **Myosin-ATPase-Aktivität** ist), umso größer ist die Geschwindigkeit des elementaren Gleitprozesses. Schnelle Zuckungsfasern haben eine hohe ATPase-Aktivität und können daher besonders schnell kontrahieren (Tab. 6.3). Allerdings kann selbst bei gleicher ATP-Spaltungsrate der Myosine zweier Muskeln die Verkürzungsgeschwindigkeit dieser Muskeln variieren: **Lange Muskeln kontrahieren** nämlich **schneller als kurze Muskeln**, weil sich die Verkürzungen vieler hintereinander geschalteter Sarkomere in den Myofibrillen addieren. Darüber hi-

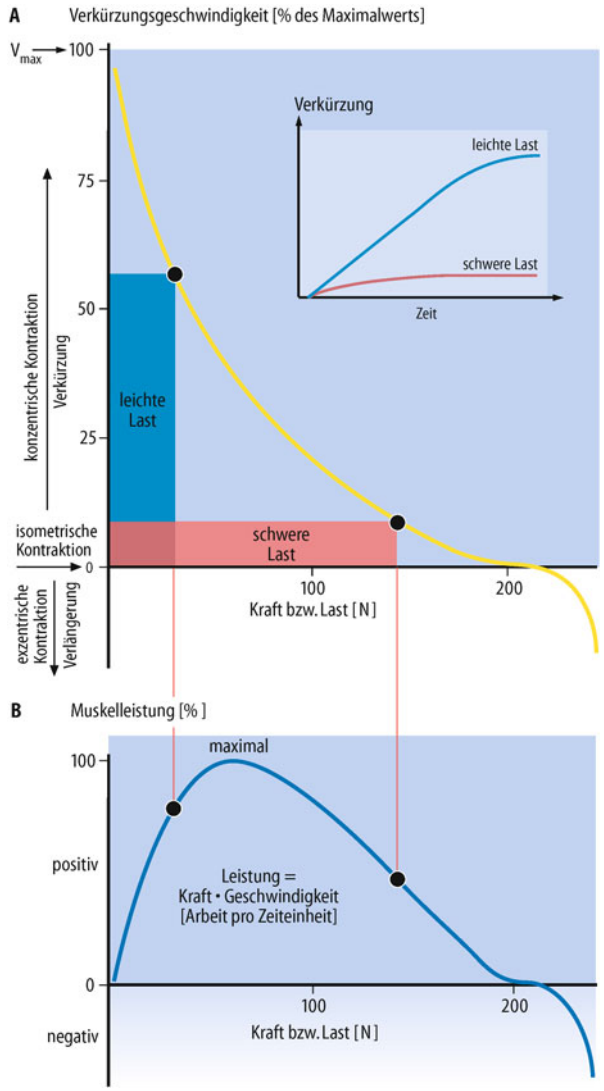


Abb. 6.13. Beziehung zwischen Kraft (Last) und Kontraktionsgeschwindigkeit bzw. Muskelleistung. A Hyperbolisch verlaufende HILL-Kurve. *Abszisse:* Belastung bzw. wirkende Gegenkraft eines menschlichen Armmuskels in Newton (N). *Ordinate:* Verkürzungsgeschwindigkeit in % der maximalen unbelasteten Geschwindigkeit (V_{max}). Die Rechteckflächen zeigen die Muskelleistung bei geringer *(blau)* bzw. großer *(rot)* Belastung. *Einsatzbild:* Zeitlicher Verlauf der Unterstützungskontraktion bei leichter bzw. schwerer Last. **B** Muskelleistung in Abhängigkeit von der Belastung

naus ist die Verkürzungsgeschwindigkeit eines Muskels zentralnervös kontrolliert: Ebenso wie die Kraft kann auch die Verkürzungsgeschwindigkeit (bei gleichbleibender Muskelbelastung) durch **Rekrutierung motorischer Einheiten** im Muskel gesteigert werden.

Konzentrische und exzentrische Kontraktionen. Verkürzt sich der aktivierte Muskel, so spricht man auch von **konzentrischer Kontraktion** (Abb. 6.13 A). Ist die Belastung gerade so groß wie die isometrisch mögliche Kraft, verkürzt sich der Muskel nicht mehr (isometrische Kontraktion). Bei noch größerer Belastung werden aktivierte Muskeln gedehnt; es kommt zur **exzentrischen Kontraktion** (Abb. 6.13 A). Diese Art von Kontraktion ist wahrscheinlich Teil des normalen Bewegungsablaufs mancher lokomotorischer Muskeln, bekannt ist sie aber vor allem wegen ihrer schmerzhaften Auswirkungen. So haben die **exzentrischen Kontraktionen** einiger Beinmuskeln beim Bergabgehen einer untrainierten Person zwar eine sehr nützliche **Bremswirkung**, jedoch kommt es durch die Dehnung oft zu schmerzhaften Mikroläsionen in den Muskelfasern, die sich bald darauf in **Muskelkater** (▶ Box 6.4) äußern.

Muskelleistung. Das **Produkt von Muskelkraft und Verkürzungsgeschwindigkeit** ist die Muskelleistung (auch: Arbeit pro Zeiteinheit). Sie entspricht im Diagramm der Abb. 6.13 A der Fläche von Rechtecken, deren Seiten aus Kraft- und Geschwindigkeitskomponente gebildet werden. Man erkennt, dass die Leistung bei leichter und bei schwerer Last submaximal ist (Abb. 6.13 B). Bei einer Belastung, die etwa einem Drittel der maximalen isometrischen Kraft entspricht – bzw. bei etwa einem Drittel V_{max} – ist die Leistung maximal. Optimale Fahrradübersetzung oder Zick-Zack-Weg beim Bergsteigen sind Beispiele einer zumeist unbewussten Nutzanwendung.

6.4. Muskelkater

Symptome. Verzögert einsetzender Muskelschmerz von bis zu einwöchiger Dauer, der bevorzugt nach exzentrischen Kontraktionen bei ungewohnten Abbremsbewegungen auftritt. Er ist in ungeübten Muskeln am stärksten, möglicherweise aufgrund mangelnder zeitlicher Koordination zwischen motorischen Einheiten, wodurch einzelne Fasergruppen besonders belastet werden. Muskelkater (nach dem Wort »Katarrh«) hinterlässt keine bleibenden Schäden. Er ist durch die gleiche Bewegung für mehrere Wochen nicht erneut auslösbar.

Ursachen. Die auf den kontrahierenden Muskel wirkenden äußeren Dehnungskräfte führen zu Sarkomereinrissen vor allem im Bereich der Z-Scheiben (**Mikrotraumen**). Der Schmerz entsteht sekundär vermutlich wegen der Autolyse zerstörter Faserstrukturen und **Ödembildung** mit Schmerzstofffreisetzung (z. B. K^+-Ionen, Bradykinin). Auch lang andauernde intensive Stoffwechselaktivität (z. B. Marathonlauf) kann Muskelkater hervorrufen; hier sind Entzündungsreaktionen nachweisbar.

Therapie. Milderung erreicht man durch Dehnen und leichte dynamische Arbeit. Eine sicher wirksame medikamentöse Behandlung gibt es nicht. Die beste Prophylaxe ist ein Muskelkater, der kurze Zeit zurückliegt.

In Kürze

Skelettmuskelmechanik

Um Muskelkontraktionen zu parametrisieren, verwendet man Kraft, Länge und Zeit sowie Arbeit, Leistung und Geschwindigkeit.

Die mechanischen Eigenschaften eines Muskels beschreibt das **Kraft-Längen-Diagramm**; es zeigt passive (»Ruhedehnungskurve«) und aktive Kräfte. Die Kontraktionskraft hängt von der Vordehnung des Muskels bzw. von der aktuellen Sarkomerlänge ab; die aktive Kraft ist bei 2,0–2,2 µm Sarkomerlänge maximal. Die Längenabhängigkeit der aktiven Kraft ist durch den unterschiedlichen **Überlappungsgrad von Aktin- und Myosinfilamenten** erklärbar.

Man unterscheidet zwei Grundformen der **Kontraktion**, die isometrische (Kraftentwicklung ohne Verkürzung) und die isotonische (Verkürzung bei konstanter Kraft). Meist kommen allerdings Mischformen aus diesen beiden Grundformen vor.

Arbeit, Leistung und Verkürzungsgeschwindigkeit

Die Muskelarbeit ist das Produkt aus Muskelkraft (Last) und Muskelverkürzung (Hubhöhe). Die Muskelleistung (Kraft × Geschwindigkeit) ist, wie auch die Arbeit, bei mittlerer Belastung am größten. Die Verkürzungsgeschwindigkeit eines Muskels nimmt mit steigender Belastung ab; der unbelastete Muskel verkürzt sich mit maximaler Geschwindigkeit.

6.6 Energetik der Skelettmuskelkontraktion

Energiequellen der Muskelaktivität

Der Querbrückenzyklus benutzt ATP als unmittelbare Energiequelle; zur Auffrischung der ATP-Reserven im _Muskel dienen drei verschiedene Mechanismen: direkte Phosphorylierung, Glykolyse, oxidative Phosphorylierung.

ATP-Bereitstellung. Adenosintriphosphat wird im Muskel durch die Myosin-ATPase in ADP und Phosphat gespalten. Das in den Muskelzellen gespeicherte ATP würde nur für einige wenige Kontraktionen ausreichen. Um die ATP-Reserven wieder aufzufrischen, nutzt der Muskel **drei verschiedene Regenerationsmechanismen** (Tab. 6.2):

- die direkte Phosphorylierung von ADP in der Kreatinphosphatreaktion;
- die anaerobe ATP-Gewinnung in der Glykolyse (2–3 Mol ATP pro Mol Glukose);
- die aerobe ATP-Gewinnung durch oxidative Phosphorylierung (etwa 30 Mol ATP pro Mol Glukose) in den Mitochondrien.

Kreatinphosphatreaktion. Der extrem schnell ablaufende Prozess der ATP-Regeneration aus Kreatinphosphat (Lohmann-Reaktion) dient als eine Art »**Puffer**« für den ATP-Gehalt der Zelle zu Beginn einer kontraktilen Aktivität (Leistungsdauer 10–20 s).

Tab. 6.2. Unmittelbare und die mittelbare Energiequellen im Skelettmuskel des Menschen

Energiequelle	Gehalt (µMol/g Muskel)	Energieliefernde Reaktion
Adenosintriphosphat (ATP)	5	$ATP \rightarrow ADP + P_i$
Kreatinphosphat (KP)	25	$KP + ADP \rightarrow ATP + K$
Glukoseeinheiten im Glykogen	80–90	anaerob: Abbau über Pyruvat zu Laktat (Glykolyse) aerob: Abbau über Pyruvat zu CO_2 und H_2O
Triglyzeride	10	Oxidation zu CO_2 und H_2O

ADP = Adenosindiphosphat, K = Kreatin, P_i = Phosphat

Glykolyse. Für große und länger andauernde mechanische Leistungen muss eine echte ATP-Neusynthese stattfinden. Für eine begrenzte Zeit von wenigen Minuten kann ATP in der Glykolyse mit **hoher Syntheserate** aus Glukose bereit gestellt werden (Tab. 6.2). Jedoch sind die anaerob verfügbaren Energieressourcen beschränkt; nach etwa 30 s hat die anaerobe Glykolyse ihr Maximum bereits überschritten. In Folge der Glykolyse häuft sich in der Zellflüssigkeit und im Blut Milchsäure an, die schließlich zur metabolischen Azidose und damit zur Einschränkung der Leistungsfähigkeit, zur **Ermüdung**, führt.

Aerober Energiestoffwechsel. Bei andauernder Muskeltätigkeit läuft verzögert (etwa 30–60 s nach Beginn der Tätigkeit) die aerobe ATP-Bildung an. Sie erfolgt unter O_2-Verbrauch über **oxidative Phosphorylierung** (in der Atmungskette). Die zur ATP-Synthese notwendige Energie stammt aus der Oxidation von Kohlehydraten oder Fetten (Tab. 6.2). Wenn bei muskulärer Dauertätigkeit die Geschwindigkeit der ATP-Bildung gerade ebenso groß ist wie die Geschwindigkeit der ATP-Spaltung, befindet sich das System im **Fließgleichgewicht *(steady state)***; dann bleibt der Gehalt an zytosolischem ATP und an Kreatinphosphat auf einem konstanten Niveau. Bei sportlicher Dauerleistung findet man einen **Anstieg der ATP-Spaltungsrate** um einen Faktor von bis zu 100. Soll die Dauerleistung ein *steady state*-Prozess sein, muss auch die ATP-Neubildung durch oxidative Phosphorylierung gesteigert werden. Da die ATP-Synthese Sauerstoff benötigt (etwa 1/6 Mol O_2 für 1 Mol ATP), ist der O_2-Verbrauch also ebenfalls um bis zu 100-mal höher als in Ruhe. Entsprechend erhöht ist im arbeitenden Muskel dann auch die Abbaurate von Fettsäuren oder Glykogen.

Die **aerobe ATP-Synthese** liefert weitaus **mehr ATP** pro Mol Glukose, ist aber 2- bis 3-mal langsamer. Um einen Faktor von 2 bis 3 kleiner als bei glykolytischem Energiestoffwechsel sind im aerob arbeitenden Muskel auch die ATP-Spaltungsrate sowie die mechanische Leistung. Deshalb erreicht ein Dauerläufer mit durchschnittlich etwa 5 m/s auf der Langstrecke kaum mehr als die halbe Durchschnittsgeschwindigkeit eines Sprinters beim Kurzstreckenlauf. Andererseits kann auch der Langstreckenläufer die **Dauerleistungsgrenze kurzfristig durchbrechen** (z. B.

im Endspurt), wenn Glykogen zusätzlich durch Glykolyse abgebaut wird. ATP-Bildung und ATP-Spaltung sind jetzt zusätzlich erhöht.

Abtragen des O_2-Defizits. Solange bei einer Dauerleistung die aerobe ATP-Bildung noch nicht angelaufen ist, um den laufenden ATP-Verbrauch zu decken, fällt der zytosolische Gehalt an Kreatinphosphat aufgrund der Lohmann-Reaktion ab. Der Kreatinphosphatpool wird durch Umkehr der Lohmann-Reaktion meist erst nach Aufhören der Kontraktion wieder aufgefüllt. Das hierfür benötigte ATP wird in den ersten Minuten der Erholung durch oxidative Phosphorylierung, also unter Verbrauch von O_2, gebildet. Der dabei verbrauchte Sauerstoff ist gewissermaßen eine zurückbezahlte **O_2-Schuld**, die das – auch durch anaerobe Glykolyse – eingegangene O_2-Defizit nachträglich ausgleicht.

ATPase-Aktivität und Muskelfasertypen

Die ATPase-Aktivität des Myosins ist für das Kontraktionsverhalten eines Muskels entscheidend; rote Muskeln sind myoglobinreich und langsam, weiße Muskeln myoglobinarm und schnell, aber rasch ermüdend-

ATP-Spaltungsrate. Muskeln können umso schneller kontrahieren, je häufiger der Querbrückenzyklus pro Zeiteinheit durchlaufen wird. Die Zyklusgeschwindigkeit hängt von der ATPase-Aktivität der **Myosinisoformen** ab (▶ Abschn. 6.2). Die Myosine schneller Muskeln spalten mehr ATP pro Zeiteinheit als die Myosine langsamer Muskeln.

Muskelfasertypen. Es sind also die Isoformen des Myosins (vor allem deren ATPase-Aktivitäten), die das kontraktile Verhalten eines Muskels wesentlich mitbestimmen. Die meisten Muskeln, insbesondere die menschlichen, enthalten eine **Mischung aus zwei oder mehr Muskelfasertypen**, die sich in ihren Myosinisoformen unterscheiden. Man unterscheidet drei Haupttypen, die langsamen Typ-I-, die schnellen Typ-IIA- und die am schnellsten kontrahierenden Typ-IIX-Fasern; Letztere heißen auch IID-Fasern und entsprechen den in kleineren Säugetieren vorkommenden IIB-Fasern, die im Menschen nicht nachweisbar sind. Die Kontraktionsgeschwindigkeit der IIX-Muskelfasern ist allerdings etwas geringer als die der IIB-Fasern.

Einzelne Muskelfasern des Menschen enthalten z. T. eine einzige Myosinisoform, z. T. zwei bis drei verschiedene Myosinisoformen (Hybridfasern). Die Muskelfasertypen differieren nicht nur in ihrer ATPase-Aktivität, sondern auch in anderer funktioneller, struktureller und biochemischer Hinsicht, z. B. im Gehalt an Enzymen des oxidativen bzw. glykolytischen Energiestoffwechsels und in der Menge an gespeichertem **Myoglobin** – einem dem Hämoglobin verwandten Protein, das der O_2-Aufnahme in die Myozyten dient (Tab. 6.3). Der unterschiedliche Myoglobingehalt bestimmt die Farbgebung der Muskeln: **Myoglobinarme** Muskeln sehen weiß aus, **myoglobinreiche** rot, wobei viele Mischformen existieren.

Rote Muskeln, wie z. B. die Rumpfmuskulatur oder der Soleusmuskel der Waden, enthalten hauptsächlich langsame Typ-I-Fasern mit niedriger Myosin-ATPase-Aktivität (Tab. 6.3). Sie sind aus diesem Grunde besonders für energiesparende unermüdliche Halteleistungen geeignet. Schnelle, **weiß oder rosa aussehende Muskeln** (z. B. Psoasmuskel, M. vastus lateralis) bestehen überwiegend aus Typ-IIA- und Typ-IIX-Fasern, deren Myosin eine höhere ATPase-Aktivität aufweist. Während die Typ-IIA-Fasern ebenso wie die Typ-I-Fasern metabolisch für ausdauernde Aktivität programmiert sind, ermüden die glykolytischen weißen Typ-IIX-Fasern rasch und sind für andauernde Halteleistungen oder kontinuierliche Muskelarbeit ungeeignet. Typ-IIX-Fasern werden nur bei schnellen und kraftvollen Bewegungen zugeschaltet und gewinnen dann ATP hauptsächlich auf anaerobem Wege, wobei sie Laktat akkumulieren.

Tab. 6.3. Einteilung der Skelettmuskelfasertypen beim Menschen

Fasertyp	I	IIA	IIX (IID)
Farbe	rot	rot	weiß
Myoglobingehalt	hoch	mittel	niedrig
Kontraktionsgeschwindigkeit	langsam	schnell	am schnellsten
Ermüdbarkeit	gering	gering bis mittel	rasch
Stoffwechsel	oxidativ	oxidativ, begrenzt glykolytisch	glykolytisch
Myosin-ATPase-Aktivität	niedrig	mittel bis hoch	hoch
Laktatdehydrogenase-Aktivität	niedrig	mittel oder hoch	hoch

Ermüdung. Die muskuläre Ermüdung bei lang andauernden oder häufigen, starken Kontraktionen hat verschiedene Ursachen und kann ganz allgemein als eine Verminderung der Fähigkeit zur Aufrechterhaltung einer gewünschten Kraft beschrieben werden. Ein ermüdeter Muskel entwickelt nur wenig Kraft, u. a. weil weniger Ca^{2+} als normal aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzt wird und weil die intrazelluläre Azidose (Milchsäure!) und die Ansammlung von Phosphat die Kalziumansprechbarkeit der Myofibrillen reduzieren. Ermüdungsbedingte intrazelluläre pH-Änderung und **Anhäufung von Metaboliten** wie Phosphat und ADP in den Muskelzellen können durch die Kernresonanztechnik (NMR-Spektroskopie) in situ nachgewiesen werden. Dagegen ist die Anhäufung von Metaboliten (vor allem Laktat) nicht, wie früher angenommen, die Ursache für **Muskelkater.** Dieser verzögert einsetzende Muskelschmerz entsteht in Folge von **Mikrotraumen** an myozytären Strukturen (s. Box 6.4).

Muskelwärme und Energieumsatz

Die Muskelmaschine transformiert mit gutem Wirkungsgrad chemische Energie in mechanische Energie und Wärme.

Energieumsatz und Wärmeentwicklung. Bei der Aktivierung des Muskels führt die vermehrte ATP-Spaltung zur 100- bis

1.000-fachen Erhöhung des muskulären Energieumsatzes. Nach dem ersten Hauptsatz der Thermodynamik muss die umgesetzte chemische Energie gleich der Summe von mechanischer Energie (Muskelarbeit) und Wärmeproduktion sein. Auch wenn keine physikalisch messbare Muskelarbeit geleistet wird, etwa bei isometrischer tetanischer Kontraktion (z. B. beim Stehen), wird im Muskel fortwährend chemische Energie in Wärme **(Erhaltungswärme)** transformiert; die zyklisch am Aktin angreifenden Querbrücken verrichten eine beträchtliche »innere« Haltearbeit. Länger andauernde Halteleistungen sind deshalb ermüdend. Eine zusätzliche Menge ATP wird dann umgesetzt, wenn ein Muskel eine Last hebt, dabei arbeitet und Verkürzungswärme produziert. Der Extraenergieumsatz ist dann der Arbeit proportional (sog. **FENN-Effekt**). Muskelwärme dient im übrigen auch der Temperaturregulation, man denke z. B. an das Kältezittern (Schüttelfrost!).

Wirkungsgrad. Ein Mol ATP liefert bei seiner Hydrolyse etwa 60 kJ Energie. Diese Energie wird vom kontraktilen Apparat zu maximal 40–50% in mechanische Energie oder Arbeit umgewandelt; der Rest verpufft als Wärme zu Beginn und während der Kontraktion des Muskels, der sich dabei etwas erwärmt. Die Energietransformation in den Myofibrillen erfolgt also mit einem Wirkungsgrad von 40–50%. Der **mechanische Nutzeffekt** des gesamten Muskels liegt jedoch meist nur bei **20–30%**, da während und nach der Kontraktion energetisch aufwändige zelluläre Erholungsprozesse außerhalb der Myofibrillen ablaufen, die mit beträchtlicher Wärmebildung **(Erholungswärme)** einhergehen; zu diesen Prozessen zählen die Tätigkeit von Ionenpumpen und die oxidative Regeneration von ATP. Mit steigender Arbeitsleistung erhöht sich die Wärmeproduktion und mithin auch der Verbrauch an Energiequellen und O_2.

In Kürze

Energetik der Skelettmuskelkontraktion
ATP dient als unmittelbare Energiequelle der Muskelkontraktion; zur **Auffrischung der ATP-Reserven** im Muskel dienen drei verschiedene Mechanismen, der Abbau von energiereichem Kreatinphosphat, die Glykolyse und die Oxidation von Fettsäuren und Kohlehydraten. Bei aerober ATP-Synthese hängt der O_2-Verbrauch von der Muskelleistung ab; bei hoher Dauerleistung im *steady state* ist er bis zu 100-mal größer als in Ruhe.

Kontraktionsverhalten verschiedener Muskeltypen
Entscheidend für das Kontraktionsverhalten eines Muskels ist seine Zusammensetzung aus schnellen (Typ IIA, IIX) bzw. langsamen (Typ I) Muskelfasertypen. Dauerleistungen und Haltearbeit werden am effektivsten durch **langsame Muskeln** (rot aussehend, da reich an Myoglobin) bewerkstelligt. Dagegen sind **schnelle, weiße Muskeln** (enthalten wenig Myoglobin) auf rasche Zuckungen mit hoher Kraftentwicklung spezialisiert.

Wärmeentwicklung und Wirkungsgrad
Die Wärmeentwicklung eines Muskels ist proportional zur Kraft und Dauer einer isometrischen tetanischen Kontraktion; zusätzliche Wärme wird produziert, wenn sich der Muskel verkürzt und dabei Arbeit leistet. Der **Wirkungsgrad** des gesamten Muskels beträgt 20–30%, der des kontraktilen Apparats sogar 40–50%.

6.7 Bau, Funktion und Kontraktion der glatten Muskulatur

Aufgaben der glatten Muskulatur

Glatte Muskelzellen sind Bestandteil der Wände der inneren Organe, mit Ausnahme des Herzens; ihre mechanischen Eigenschaften sind angepasst an die Erfordernisse, die durch die Aufgaben des jeweiligen Organs an sie gestellt werden.

Histologie. Die glatte Muskulatur wird als »glatt« bezeichnet, weil bei lichtmikroskopischer Betrachtung keine Querstreifung zu beobachten ist. Glatte Muskeln bestehen aus spindelförmigen, etwa 50–400 µm langen und 2–10 µm dicken Zellen mit einem zentralen Kern (Abb. 6.14). Verknüpft durch besondere Zellkontakte **(Desmosomen)**, die die einzelnen Muskelzellen mechanisch koppeln, bilden sie ein mit den elastischen und kollagenen Fasern der extrazellulären Matrix vermaschtes Netzwerk.

Organspezifische Aufgaben. An das Kontraktionsverhalten der glatten Muskulatur werden organspezifische Anforderungen gestellt. Man denke an die **Peristaltik** des Magen-Darm-Traktes und an die Wehentätigkeit des Uterus bei der Geburt, denen **phasisch-rhythmische Kontraktionen** zugrunde liegen, oder an die lang anhaltenden **tonischen Dauerkontraktionen** in den Blutgefäßen. Für die Kontinenz der Harnblase und des Darmes sind die ebenfalls tonisch kontrahierenden internen Sphinkteren mit verantwortlich. Aus diesen wenigen Beispielen wird die Bedeutung, die der glatten Muskulatur zukommt, deutlich.

So ist es auch verständlich, dass es »den« glatten Muskel nicht gibt. Im Folgenden werden die Grundprinzipien seiner Funktionsweise und Regulation erläutert. Für die organspezifischen Details wird auf die entsprechenden Kapitel verwiesen.

Struktur der glatten Muskulatur

Glatte Muskeln werden strukturell und funktionell zwei Haupttypen zugeordnet, nämlich dem *single unit*-Typ und dem *multi unit*-Typ; die glatten Muskelzellen enthalten ein Netzwerk aus Aktin- und Myosinfilamenten und ein variabel ausgeprägtes sarkoplasmatisches Retikulum

Single unit*-Typ.** Beim *single unit*-Typ sind die Muskelzellen durch niederohmige Kontaktstellen, sog. **Nexus** oder ***gap junctions, elektrisch miteinander gekoppelt, sodass dadurch eine funktionelle Einheit entsteht, vergleichbar einem funktionellen Synzytium wie im Herzmuskel. Zu dieser Art glatter Muskeln gehören u. a. die Darmmuskulatur, die Muskulatur von Uterus und Ureter und gewisse Gefäßmuskeln. Sie sind spontan **phasisch-rhyth-**

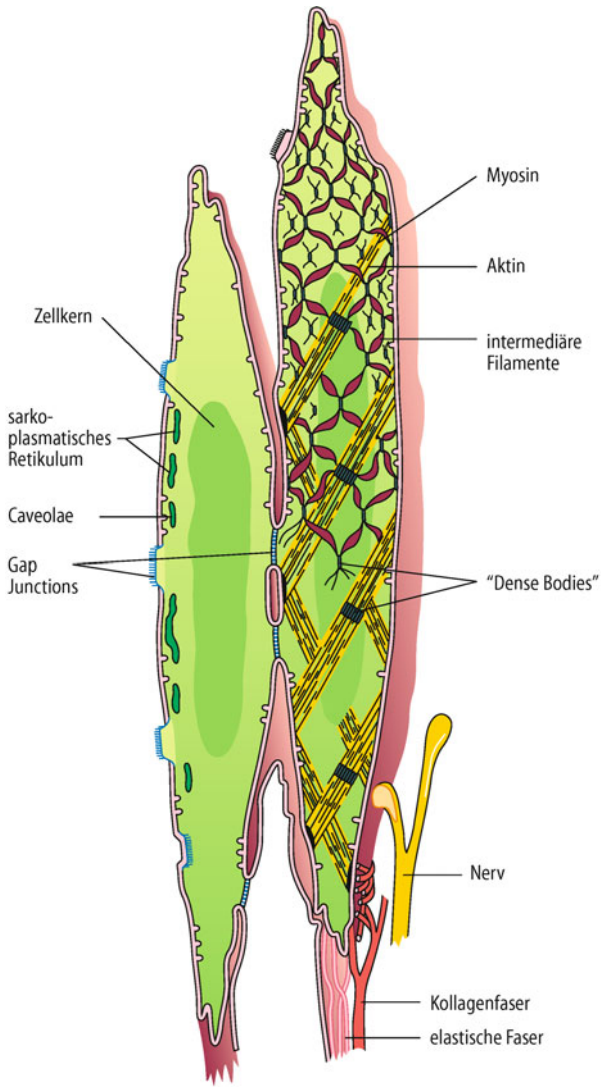


Abb. 6.14. Struktur der glatten Muskelzelle. (Mod. nach Siegel aus Greger und Windhorst 1996)

misch aktiv (▶ Abschn. 6.8). Diese myogene Spontanaktivität wird durch Schrittmacherzellen ausgelöst und durch vegetative Nervenfasern moduliert.

***Multi unit*-Typ.** Beim *multi unit*-Typ kontrahiert jede glatte Muskelzelle unabhängig von der anderen. Zu diesem Typ zählen die Irismuskeln, die Ziliarmuskulatur, der Samenleiter und die Pilomotoren. Manchmal sind kleinere Gruppen von Muskelzellen miteinander durch **Nexus** (*gap junctions*, s. oben) verbunden, die dann als funktionelle Einheiten fungieren. Die Myozyten bzw. die kleineren funktionellen Einheiten werden direkt von den **vegetativen Nervenfasern** innerviert, die an den Muskelzellen mehr oder weniger kontaktierend vorbeilaufen und aus sog. **Varikositäten** erregende oder hemmende Neurotransmitter abgeben (▶ Kap. 5). Innervationsdichte und Verkabelung durch *gap junctions* sind sehr unterschiedlich ausgeprägt. Die glatte Muskulatur des *multi unit*-Typs ist nicht oder nur wenig spontan aktiv: Der **Muskeltonus** ist also **neurogen**.

Mischformen. Bei vielen glatten Muskeln – etwa den Gefäßmuskeln – lässt sich eine strenge Zuordnung zum *single unit*- oder *multi unit*-Typ nicht vornehmen, weil der neurogene Muskeltonus den spontanen myogenen Tonus (Basistonus; ▶ Abschn. 6.8) überlagern kann.

Ultrastruktur der glatten Muskelzellen. Neben den Aktin- und Myosinfilamenten enthalten die glatten Muskelzellen noch ein drittes Filamentsystem, die intermediären Filamente mit einem Durchmesser von 10 nm (◘ Abb. 6.14). Die Aktinfilamente sind an den zahlreichen intrazellulären ***dense bodies*** (dichte Körperchen), die den Z-Scheiben der quergestreiften Muskulatur analog sind, sowie an Anheftungsstellen an der Zellmembran befestigt. Sie bilden zusammen mit den Myosinfilamenten eine Art **»Minisarkomer«**. An den *dense bodies* sind auch die intermediären Filamente miteinander zu einem elastischen Zytoskelettnetzwerk verbunden. Diese Strukturen laufen diagonal durch eine Muskelzelle (◘ Abb. 6.14).

Das Ca^{2+}-speichernde **sarkoplasmatische Retikulum** der glatten Muskulatur ist ein irreguläres, tubuläres Netzwerk, das oft spärlich, manchmal aber ebenso voluminös wie im Skelettmuskel angelegt ist. Es ist teils subsarkolemmal, teils in der Tiefe der Zellen lokalisiert. Der subsarkolemmale Anteil befindet sich oft in enger Nachbarschaft mit den sog. **Caveolae**, kleinen Einbuchtungen der Zellmembran, die analog zu den T-Tubuli der quergestreiften Muskulatur mit dem Extrazellulärraum kommunizieren (◘ Abb. 6.14). Allerdings ist ein typisches T-System nicht zu erkennen. Da Ca^{2+}-Transportproteine und Rezeptoren, deren Aktivierung zur Freisetzung von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum führt, im Bereich der Caveolae besonders zahlreich vorkommen, vermutet man, dass die Caveolae eine wichtige Rolle bei der Erregungs-Kontraktions-Kopplung spielen.

Kontraktionsprozess

Die Kontraktion erfolgt wie im Skelettmuskel durch den Gleitfilamentmechanismus, allerdings wesentlich langsamer und weniger energieaufwändig als im Skelettmuskel.

Kontraktiler Mechanismus. Nicht anders als bei der Skelettmuskulatur verkürzt sich auch die glatte Muskelzelle durch teleskopartiges Übereinanderschieben der Aktin- und Myosinfilamente durch die zyklische Querbrückentätigkeit des Myosins. Die **Verschiebung der Filamente** und ATP-Spaltung durch die Myosin-ATPase erfolgen jedoch **100- bis 1.000-mal langsamer** als bei der schnellen Skelettmuskulatur. Der ATP-Umsatz und der Sauerstoffverbrauch sind dementsprechend kleiner. Glatte Muskeln können bezogen auf einen einheitlichen Muskelquerschnitt sogar mehr Kraft entwickeln und aufrechterhalten als die Skelettmuskulatur, bei einem gleichzeitig 100- bis 500-mal geringeren Energieaufwand.

Glatte Muskeln sind deshalb besonders geeignet für eine unermüdliche, energiesparende **Haltefunktion**. Man denke etwa an die Muskeln der großen Arterien, die jahrein, jahraus dem Blutdruck standhalten müssen! Solche langsamen glatten Muskeln, die zu einer lang anhaltenden Dauerkontraktion befähigt sind, werden auch als **tonisch** bezeichnet, im Gegensatz zu **phasischen**

glatten Muskeln, wie die Muskeln des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts, die oft rhythmisch tätig sind. Zwischen rein tonischer und rein phasischer Aktivität gibt es jedoch alle denkbaren Übergänge.

Muskelproteine. Die Langsamkeit und Sparsamkeit im ATP-Verbrauch beruhen auf der extrem niedrigen ATPase-Aktivität und dem geringen Gehalt an Myosin in glatten Muskeln. Diese enthalten 5-mal weniger Myosin, jedoch mehr Aktin als quergestreifte Muskeln. Die Aktinfilamente enthalten Tropomyosin, jedoch bemerkenswerterweise **kein Troponin**. Dieses Ca^{2+}-bindende Protein ist durch **Calmodulin** ersetzt, das in der glatten Muskulatur als Ca^{2+}-Sensor fungiert.

Caldesmon und Calponin. An die Aktinfilamente gebunden findet man auch noch Caldesmon und Calponin, von denen vermutet wird, dass sie regulierend in den Kontraktionsprozess eingreifen. Beide Proteine hemmen nämlich in vitro die Aktomyosin-ATPase-Aktivität. Diese Hemmwirkung wird durch Ca^{2+}-Ionen aufgehoben.

In Kürze

Glatte Muskulatur

Der glatten Muskulatur fehlt die für Skelett- und Herzmuskulatur typische Querstreifung, denn die Aktin- und Myosinfilamente sind nicht regelmäßig angeordnet. Strukturell und funktionell werden glatte Muskeln zwei Haupttypen zugeordnet. Der ***single unit*-Typ** kontrahiert myogen ausgelöst phasisch-rhythmisch und die Muskelzellen sind durch niederohmige Kontaktstellen, sog. Nexus oder *gap junctions*, elektrisch miteinander gekoppelt. Beim ***multi unit*-Typ**, dessen Muskeltonus neurogen gesteuert wird, kontrahiert jede glatte Muskelzelle unabhängig von der anderen. Bei den tonisch kontrahierenden Blutgefäße ist eine strenge Zuordnung zum single unit bzw. multi unit-Typ nicht möglich.

Bei der **Kontraktion** gleiten die Aktin- und Myosinfilamente übereinander, jedoch erfolgt dieser Verschiebeprozess sowie die ATP-Spaltung sehr viel langsamer als bei der Skelettmuskulatur, so dass die Kontraktion unter sehr viel niedrigerem Energieaufwand erfolgen kann. Daher sind die glatten Muskeln besonders für unermüdliche Halteleistungen geeignet. Anstelle des Troponin-C fungiert Calmodulin als Ca^{2+}-Sensor.

6.8 Regulation der Kontraktion der glatten Muskulatur

Erregungs-Kontraktions-Kopplung

Der Tonus der glatten Muskulatur wird durch erregende und hemmende Signale, die myogen, mechanisch, neuronal und humoral sein können, gesteuert; diese extrazellulären Signale werden in der Zelle durch ein Netzwerk von Botenstoffen *(second messengers)* integriert.

Einstellung des Muskeltonus. Der Tonus der glatten Muskulatur wird über viele verschiedene Mechanismen reguliert:

- myogen durch Schrittmacherzellen (s. unten),
- durch mechanische Dehnung (s. unten),
- durch die Transmitter des vegetativen Nervensystems (▶ Kap. 20),
- durch zirkulierende Hormone und zahlreiche Gewebehormone,
- durch lokale Metabolite, vor allem der Blutgefäße (▶ Kap. 28) sowie
- durch vom Endothel freigesetzte Substanzen (▶ Kap. 28).

Die Neurotransmitter und Hormone binden an spezifische **Rezeptoren** – wobei jede glatte Muskelzelle sehr viele verschiedene Rezeptoren besitzt – und aktivieren dadurch intrazelluläre Signalkaskaden. Je nach Rezeptortyp und nachgeschalteter intrazellulärer Signalkaskade kann ein Hormon bzw. ein Neurotransmitter kontrahierend oder relaxierend wirken (z. B. wirkt Noradrenalin kontrahierend, wenn es an α_1-Adrenozeptoren bindet, und relaxierend, wenn es an β_2-Adrenozeptoren bindet).

Intrazelluläre Signalkaskaden. Wie bei der Erregung der Skelettmuskulatur ist auch für die Aktivierung des glatten Muskels der Anstieg der Ca^{2+}-Konzentration im Myoplasma entscheidend. Allerdings wird die zyklische Tätigkeit der Myosinquerbrücken und damit der Tonus der glatten Muskulatur nicht ausschließlich durch die Ca^{2+}-Konzentration im Myoplasma reguliert. Den inhibitorischen bzw. aktivierenden Eingangssignalen steht vielmehr ein intrazelluläres Signalnetz, bestehend aus den ***second messengers*** **Ca^{2+}, cAMP, cGMP** sowie einer Reihe von Proteinkinasen (u. a. Rho-Kinase und Proteinkinase C) gegenüber, mittels derer diese verschiedenen Eingangssignale verrechnet und integriert werden (▶ Kap. 2).

Aktivierung der Kontraktion

Die Aktivität der Myosinquerbrücken wird in der glatten Muskulatur durch die Phosphorylierung der leichten Ketten des Myosins angeschaltet; der Grad der Myosinphosphorylierung wird durch eine Ca^{2+}-aktivierte Myosin-leichte-Ketten-Kinase und eine Myosinphosphatase eingestellt

Myosin-leichte-Ketten-Phosphorylierung. Das Anschalten des Querbrückenzyklus erfolgt in der glatten Muskulatur, die kein Troponin enthält, nicht über einen allosterischen Mechanismus, sondern durch kovalente Modifikation, nämlich die **Ca^{2+}-abhängige Phosphorylierung** der regulatorischen leichten Ketten des Myosins (◘ Abb. 6.15). Diese sog. Myosinphosphorylierung wird durch zwei gegenläufige Enzyme reguliert: die **Ca^{2+}-aktivierte Myosin-leichte-Ketten-Kinase** (MLCK, *myosin light chain kinase*) und eine spezifische **Myosinphosphatase** (MLCP, *myosin light chain phosphatase*).

Die Anspannung der glatten Muskulatur (Tonus) hängt weitgehend vom Ausmaß der Phosphorylierung der leichten Ketten des Myosins ab (◘ Abb. 6.15). Dabei verharrt der glatte Muskel meist in einem intermediären Spannungs- und Phosphorylierungszustand, denn die phosphorylierenden und dephosphorylierenden Reaktionen befinden sich in einem dynamischen Gleichgewicht (◘ Abb. 6.16). Überwiegt die Aktivität der MLCK,

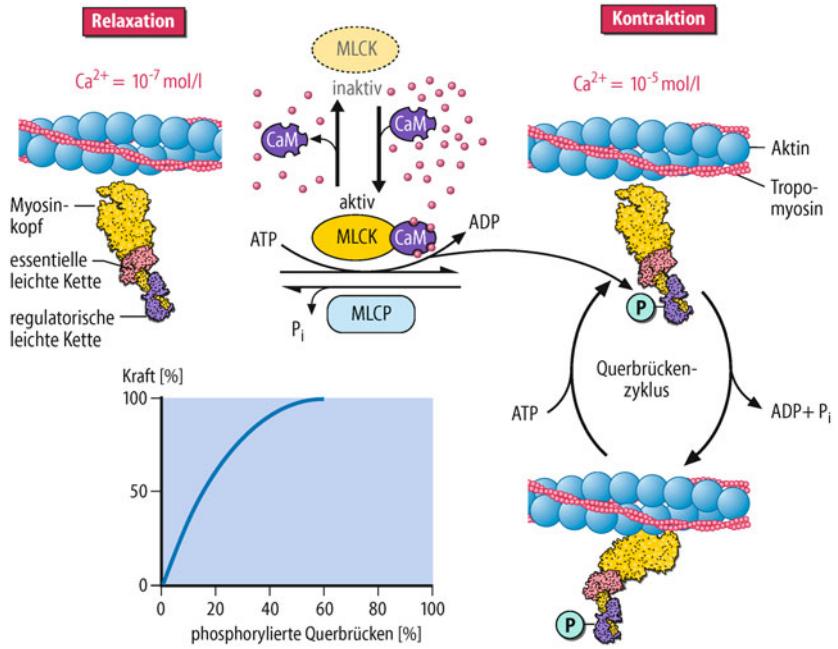


Abb. 6.15. Schema der Aktivierung der glatten Muskulatur. Ca^{2+}-Ionen (symbolisiert durch die *roten Punkte*) binden an Calmodulin, wenn die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration auf etwa 10^{-6} mol/l ansteigt. Der Ca^{2+}-Calmodulin-Komplex aktiviert die Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MLCK), die eine Phosphatgruppe von ATP auf die regulatorische leichte Kette des Myosins überträgt; der Querbrückenzyklus kann nun unter Spaltung von ATP ablaufen. Die glatte Muskulatur relaxiert, wenn die Ca^{2+}-Konzentration abfällt, wodurch die MLCK inaktiviert wird und die leichten Ketten des Myosins durch eine spezifische Myosinphosphatase (MLCP) dephosphoryliert werden. Die Kraft, die die glatte Muskulatur entwickelt, hängt vom Ausmaß der Phosphorylierung der leichten Ketten ab

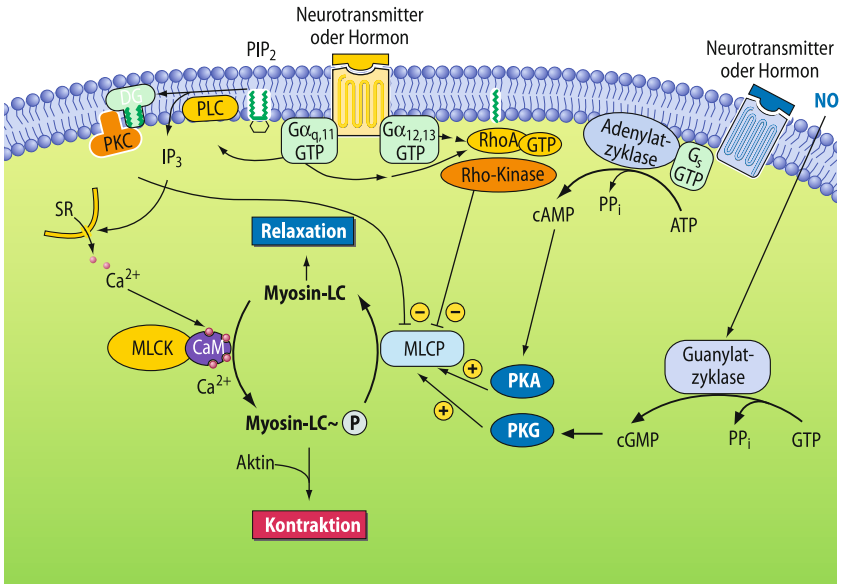


Abb. 6.16. Mechanismen der Modulation der Kalziumsensitivität. Die Ca^{2+}-Sensitivität ist hoch, wenn erregende Agonisten Rezeptoren aktivieren, die an bestimmte G-Proteine koppeln, welche zur Aktivierung entweder der monomeren GTPase Rho oder der Phospholipase C führen. Die Phospholipase C spaltet Phosphatidylinositoldiphosphat (PIP_2) in IP_3 und Diacylglycerol (DG), das die Proteinkinase C aktiviert, während Rho die Rho-Kinase aktiviert. Beide Proteinkinasen hemmen die MLCP, wodurch die Phosphorylierung der regulatorischen leichten Ketten des Myosins (Myosin-LC) und der Tonus der glatten Muskulatur zunehmen. Umgekehrt ist die Ca^{2+}-Sensitivität erniedrigt, wenn extrazelluläre Signale durch Bindung an spezifische Rezeptoren das G-Protein G_s stimulieren. Dies führt zum Anstieg des intrazellulären cAMP-Spiegels und Aktivierung der Proteinkinase A (PKA), die ihrerseits die MLCP aktiviert. Die MLCP wird auch durch die cGMP/Proteinkinase-G-Signalkaskade aktiviert. Die Bildung von cGMP aus GTP wird durch die NO-aktivierte lösliche Guanylatzyklase katalysiert

dann nehmen die Myosinphosphorylierung und der Muskeltonus zu; überwiegt die Aktivität der MLCP, dann kommt es zur Dephosphorylierung des Myosins und zur Abnahme des Muskeltonus bzw. zur Relaxation.

Aktivierung der MLCK durch Ca^{2+}-Ionen. Wenn bei der Erregung des glatten Muskels die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration auf etwa 10^{-6} mol/l ansteigt, dann reagieren die Ca^{2+}-Ionen mit **Calmodulin** (4 mol Ca^{2+}/mol Calmodulin), wodurch sich dessen Konformation ändert. Der Ca^{2+}-Calmodulin-Komplex bindet an die MLCK (Abb. 6.15), es entsteht der aktive **Ca^{2+}-Calmodulin-MLCK-Holoenzymkomplex**, der eine Phosphatgruppe von ATP auf die regulatorischen leichten Ketten des Myosins überträgt. Das phosphorylierte Myosin interagiert dann mit Aktin, wobei die so gebildeten Myosinquerbrücken unter ATP-Spaltung zyklisch tätig sind, genau wie beim Skelettmuskel, nur viel langsamer.

Tonische Kontraktionen. Bei sehr lang andauernden tonischen Kontraktionen sinkt die Myosinphosphorylierung etwas ab, d. h., ein Teil der Kraft wird jetzt durch dephosphorylierte Querbrücken aufrechterhalten. Gleichzeitig reduziert sich die Zyklusfrequenz der Querbrücken drastisch, wodurch ein dramatischer Energiespareffekt erzielt wird. Dieser halteökonomische Zustand wird als ***latch*** bezeichnet. Wie es zur protrahierten Verankerung der Querbrücken kommt, ist noch nicht geklärt. Möglicherweise regulieren **Caldesmon** und/oder **Calponin** die Bindung dieser dephosphorylierten Querbrücken an Aktin.

Modulation der Ca^{2+}-Sensitivität der Myofilamente

Die Aktivitäten der Myosinphosphatase (MLCP) und der Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MLCK) werden durch verschiedene Signalkaskaden Ca^{2+}-unabhängig reguliert; dadurch kommt es zur Modulation der Ca^{2+}-Sensitivität der Myofilamente.

Ca^{2+}-Sensitivität. Vor allem bei neurohumoraler Stimulation der glatten Muskulatur wird zusätzlich die Ansprechbarkeit der Myofilamente für Ca^{2+} (sog. Ca^{2+}-Sensitivität) reguliert. Als Maß für die **Ca^{2+}-Sensitivität** dient die Ca^{2+}-Ionenkonzentration, bei der die Aktivierung der Kontraktionskraft 50% der Maximalkraft beträgt. Dieser Wert wird bei hoher Ca^{2+}-Sensitivität schon bei einer viel geringeren Ca^{2+}-Konzentration erreicht als bei niedriger Ca^{2+}-Sensitivität. Ein Anstieg der Ca^{2+}-Sensitivität ist Folge einer Abnahme der MLCP-Aktivität, wodurch sich phosphoryliertes Myosin anreichert: Die kontraktilen Proteine kontrahieren deshalb schon bei einer viel geringeren myoplasmatischen Ca^{2+}-Konzentration als dies bei ungehemmter Phosphatase der Fall wäre; man spricht von **Ca^{2+}-Sensitivierung**. Umgekehrt führt die Aktivierung der MLCP durch **zyklische Nukleotide** oder die Hemmung der MLCK z. B. durch die CaM-Kinase-II zur **Ca^{2+}-Desensitivivierung**.

Ca^{2+}-sensitivierende Signalkaskaden. Die Mechanismen, die für die Abnahme der Aktivität der MLCP verantwortlich sind, sind noch nicht vollständig bekannt. Als relativ gesichert gilt, dass die Aktivität der MLCP durch die **Proteinkinase C** und die **Rho/Rho-Kinase**-Signalkaskade gehemmt wird (Abb. 6.16). Diese Signalkaskaden werden angeschaltet, wenn Transmitter des vegetativen Nervensystems, aber auch zirkulierende oder lokal gebildete Hormone wie Angiotensin II, Vasopressin, Oxytozin oder Serotonin, durch Bindung an ihre spezifischen, kontraktilen Rezeptoren der Zellmembran heterotrimere G-Proteine der $G\alpha_{q/11}$ oder $G\alpha_{12/13}$ Familie aktivieren. Diese G-Proteine aktivieren ihrerseits die Phospholipase C und/oder die monomere GTPase Rho (Abb. 6.16).

Die **Phospholipase C** spaltet ein Phospholipid der Zellmembran, das PIP_2, in **IP_3** und **Diacylglycerol** (DG). IP_3 setzt Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum frei, während DG die Proteinkinase C aktiviert. Proteinkinase C phosphorlyiert CPI-17, das als Phosphoprotein die MLCP hemmt.

Die monomere **Rho-GTPase** gehört zu der Superfamilie der Ras-GTPasen, die wie die heterotrimeren G-Proteine zwischen einem GDP-gebundenen, inaktiven, und einem GTP-gebundenen, aktiven Zustand zyklieren (s. Lehrbücher der Biochemie). Aktives Rho aktiviert seinerseits die **Rho-Kinase.** Diese phosphoryliert die regulatorische Untereinheit der MLCP, wodurch deren Aktivität abnimmt.

Über diese Prozesse lösen neurohumorale Agonisten nicht nur durch Ca^{2+}-Freisetzung und Aktivierung der MLCK, sondern zusätzlich durch Hemmung der MLCP eine Kontraktion der glatten Muskulatur aus.

Ca^{2+}-desensitivierende Signalkaskaden. Die Aktivierung von relaxierenden Signalkaskaden kann zum Anstieg entweder der **cAMP-Konzentration** (z. B. nach Stimulation der entsprechenden Rezeptoren mit Adrenalin, Prostazyklin oder Adenosin) oder der **cGMP-Konzentration** (NO-vermittelt) im Myoplasma führen. Die zyklischen Nukleotide aktivieren die entsprechenden Proteinkinasen (Proteinkinase A bzw. G) (Abb. 6.16). Dies hat in der Regel die Abnahme erstens der myoplasmatischen Ca^{2+}-Konzentration (s. u.) und zweitens der Ca^{2+}-Sensitivität zur Folge. Letzterer Effekt beruht darauf, dass **cGMP/PKG** und wahrscheinlich auch **cAMP/PKA** die Aktivität der MLCP steigern. Dadurch reichert sich dephosphoryliertes Myosin an: Selbst bei einer hohen zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration relaxiert die glatte Muskulatur.

Noch ist nicht genau bekannt, wie die zyklischen Nukleotide die Aktivität der MLCP steigern. Diskutiert wird, dass sie den Rho/Rho-Kinase-Weg inaktivieren. Andererseits wurde in vitro nachgewiesen, dass PKA auch durch Hemmung der **MLCK** die Ca^{2+}-Sensitivität reduzieren kann. Ob dieser Mechanismus jedoch in vivo relevant ist, ist neueren Forschungen zufolge fraglich. Er ist jedoch insofern von Interesse, da er historisch gesehen das erste Beispiel für die Regulation der Ca^{2+}-Sensitivität war. Die MLCK kann außerdem durch die Ca^{2+}-aktivierte CaM-Kinase-II gehemmt werden, wodurch möglicherweise die Aktivierung der MLCK durch Ca^{2+} limitiert wird.

6.5. Spastische Kontraktionen der Koronargefäße

Symptome. Spastische Kontraktionen der Koronargefäße, vor allem wenn diese bereits durch eine Arteriosklerose verengt sind, können eine Angina-pectoris-Attacke auslösen. Diese ist charakterisiert durch plötzliche, heftige substernale Schmerzen, die auch in den linken Arm ausstrahlen können.

▼

Therapie. Therapeutisch werden Medikamente gegeben, die die Gefäße erweitern: Ca^{2+}-Antagonisten, die die myoplasmatische Ca^{2+}-Konzentration senken, oder Nitrate, die zu einem Anstieg von cGMP führen. Es gibt neuerdings Hinweise, dass die Aktivität der Rho-Kinase pathologisch erhöht sein könnte. Ein neuer, noch in der klinischen Erprobung befindlicher Ansatz, ist daher die Therapie mit Inhibitoren der Rho-Kinase.

Ca^{2+}-Haushalt der glatten Muskelzelle

Die Ca^{2+}-Konzentration im Myoplasma wird durch Ionenflüsse am sarkoplasmatischen Retikulum und an der Zellmembran eingestellt.

Ca^{2+}-Transportmechanismen. An der Einstellung der Ca^{2+}-Konzentration im Myoplasma sind verschiedene Strukturen beteiligt. Abb. 6.17 illustriert die Ca^{2+}-Transportmechanismen, welche die myoplasmatische Ca^{2+}-Konzentration erhöhen oder absenken. Entscheidend sind **Ca^{2+}-Kanäle der Zellmembran** und des **sarkoplasmatischen Retikulums**, der **Na^+/Ca^{2+}-Austauscher**, sowie die ATP-getriebenen **Kalziumpumpen** der Zellmembran und des sarkoplasmatischen Retikulums. Indirekt beteiligt sind K^+-Kanäle und die Na^+/K^+-ATPase, da sie die Lage des Membranpotenzials und damit die Öffnung von spannungsabhängigen Ca^{2+}-Kanälen der Zellmembran beeinflussen.

In der ruhenden, relaxierten Muskelzelle liegt die Ca^{2+}-Konzentration bei etwa 10^{-7} mol/l. Bei Erregung der glatten Muskelzelle wird die Ca^{2+}-Konzentration im Myoplasma durch Ca^{2+}-Einstrom aus dem Extrazellulärraum und Ca^{2+}-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum auf etwa 10^{-6} mol/l erhöht. Mit einer **Latenzzeit** von etwa 300 ms kommt es dann zur Kontraktionsantwort. Die Latenzzeit ist sehr viel länger als im Skelettmuskel, da die Aktivierung des Querbrückenzyklus wie oben beschrieben in mehreren Schritten abläuft und dadurch deutlich langsamer ist.

Pharmako- und elektromechanische Kopplung

Man unterscheidet zwei sich überlappende Mechanismen der Erregungs-Kontraktions-Kopplung: die pharmakomechanische und die elektromechanische Kopplung.

Pharmakomechanische Kopplung. Sie wird durch Pharmaka, Neurotransmitter oder Hormone bewirkt, die primär keine oder nur eine ganz geringe Veränderung des Membranpotenzials auslösen. Die Reaktion des Agonisten mit dem Membranrezeptor führt jedoch über die Öffnung von **rezeptorgesteuerten Ca^{2+}-Kanälen** in der Zellmembran zum Einstrom von Ca^{2+} aus dem Extrazellulärraum in das Myoplasma. Außerdem wird der intrazelluläre Botenstoff **Inositoltrisphosphat** (IP_3) gebildet (s. oben), der aus dem sarkoplasmatischen Retikulum Ca^{2+} freisetzt (Abb. 6.17).

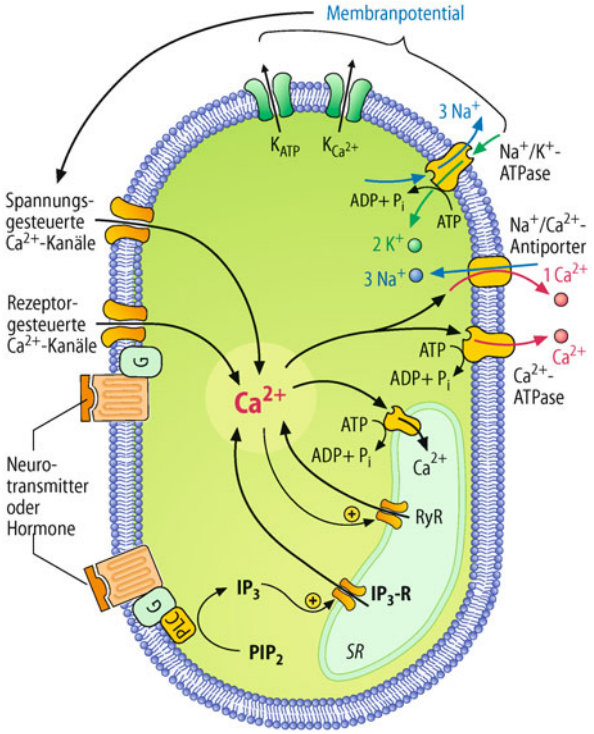


Abb. 6.17. Kalziumhomöostase der glatten Muskulatur. Die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration wird erhöht, wenn Spannungs- oder Rezeptor-gesteuerte Ca^{2+}-Kanäle der Zellmembran öffnen. Erregende Agonisten führen außerdem IP_3-vermittelt zur Freisetzung von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Zusätzlich kann Ca^{2+} über die Ca^{2+}-induzierte Ca^{2+}-Freisetzung über den Ryanodinrezeptor (RyR) zum Anstieg des Ca^{2+} im Myoplasma führen. Die Lage des Membranpotenzials wird durch verschiedene K^+-Kanäle und die elektrogene Na^+/K^+-Pumpe bestimmt. Ca^{2+}-Pumpen im sarkoplasmatischen Retikulum und in der Plasmamembran sowie der membranständige Na^+/Ca^{2+}-Austauscher entfernen Ca^{2+} aus dem Myoplasma. Ein Abfall der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration kann auch durch Öffnen von K^+-Kanälen, die die Membran hyperpolarisieren und dadurch zum Verschließen von spannungsgesteuerten Ca^{2+}-Kanälen führen, erfolgen

Bei der pharmakomechanischen Kopplung findet man häufig, dass der Anstieg der myoplasmatischen Ca^{2+}-Konzentration nur transient ist, d. h., nach einem IP_3-induzierten Anstieg fällt Ca^{2+} auf niedrigere Werte ab. Die Kraft fällt jedoch nicht oder nur wenig ab, die Kontraktion wird jetzt durch die zusätzlich wirkenden Prozesse der Ca^{2+}-Sensitivierung der Myofilamente aufrechterhalten (s. oben).

Elektromechanische Kopplung. Die treibende Kraft für den Ca^{2+}-Anstieg sind Aktionspotenziale oder auch nur eine lang andauernde Depolarisation der Zellmembran (Abb. 6.17), die zur **Öffnung von spannungsabhängigen Ca^{2+}-Kanälen** führen, sodass Ca^{2+}-Ionen vom Extrazellulärraum in das Myoplasma strömen. Die Potenzialänderungen können myogen (s. oben) oder neurogen ausgelöst werden, und sie können durch Ca^{2+}-Kanalblocker (Ca^{2+}-Antagonisten) oder durch K^+-Kanalöffner (K^+-Agonisten) gehemmt werden.

Bezüglich ihrer elektrischen Erregbarkeit unterscheiden sich glatte Muskelzellen erheblich. So findet man spontan aktive glatte Muskelzellen (Schrittmacherzellen) im Darm und in bestimmten Blutgefäßen, während andere glatte Muskelzellen überhaupt nicht elektrisch erregbar sind.

I

Beeinflussung des Membranpotenzials durch K^+-Kanäle. Das Membranpotenzial der glatten Muskelzellen von Widerstandsgefäßen, das zwischen –40 und –60 mV liegt, wird durch K^+-Kanäle reguliert. Die Öffnung von K^+-Kanälen führt zur Hyperpolarisation, wodurch spannungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle schließen. Dies führt zur Vasodilatation. Umgekehrt führt die Hemmung von K^+-Kanälen zur Depolarisation, Öffnung von spannungsabhängigen Ca^{2+}-Kanälen und Vasokonstriktion. Da eine Hyperpolarisation oder Depolarisation von nur 3 mV zu einer Abnahme bzw. Zunahme des Ca^{2+}-Einstroms durch spannungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle um etwa das 2-fache führt, haben bereits kleine Änderungen des Membranpotenzials einen erheblichen Einfluss auf die Gefäßweite und damit auf die Organdurchblutung und den Blutdruck.

▪▪▪ **Verschiedene K^+-Kanäle.** Bis jetzt wurden in den glatten Muskelzellen vier verschiedene Typen von K^+-Kanälen gefunden. Zwei davon, K_{Ca}- und K_{ATP}-Kanäle, werden durch Agonisten, die zu einem Anstieg von cAMP bzw. cGMP im Myoplasma führen, geöffnet. K_{Ca}-Kanäle, die auch durch hohe Ca^{2+}-Konzentrationen im Myoplasma aktiviert werden, begrenzen wahrscheinlich eine durch Dehnung ausgelöste Vasokonstriktion (**Bayliss-Effekt**). K_{ATP}-Kanäle sind an der metabolischen Vasodilatation beteiligt, die man bei verstärkter Tätigkeit der Organe beobachtet.

Relaxation der glatten Muskulatur

Glatte Muskeln erschlaffen, wenn Myosin dephosphoryliert wird; dies geschieht, wenn die elektrische oder neurohumorale Aktivität aufhört, oder aber inhibitorische Agonisten die Zellmembran hyperpolarisieren bzw. zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP- oder cGMP-Spiegels führen.

Myosindephosphorylierung. Voraussetzung für die Relaxation der glatten Muskulatur ist die Dephosphorylierung des Myosins. Wenn die **Ca^{2+}-Konzentration im Myoplasma sinkt**, dann dissoziiert der Ca^{2+}-Calmodulin-MLCK-Komplex in seine inaktiven Einzelkomponenten. Durch die Myosinphosphatase werden die regulatorischen leichten Ketten des Myosins dephosphoryliert. Der Querbrückenzyklus kann nun nicht mehr ablaufen. Die Ca^{2+}-Konzentration im Myoplasma sinkt immer dann ab, wenn entweder die erregende elektrische oder neurohumorale Aktivität aufhört oder aber die Zellmembran durch inhibitorische Agonisten hyperpolarisiert wird und Ca^{2+} über die in ◘ Abb. 6.17 illustrierten Transportprozesse aus dem Myoplasma entfernt wird.

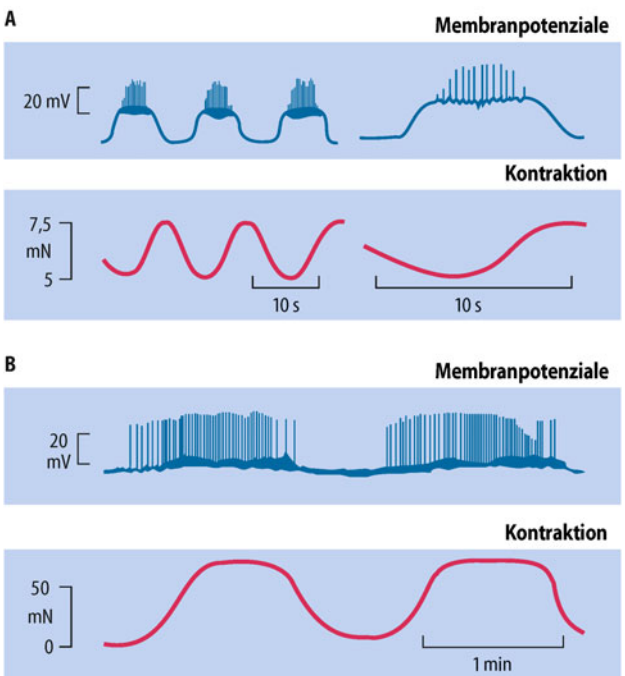
Zyklische Nukleotide. Hormone oder Neurotransmitter, die durch das G-Protein $G\alpha_s$ vermittelt das Enzym Adenylatzyklase aktivieren, oder aber das aus dem Endothel und bestimmten autonomen Nervenfasern freigesetzte Stickstoffmonoxid (NO) relaxieren die glatte Muskulatur, indem sie die Konzentration der zyklischen Nukleotide **cAMP** bzw. **cGMP** im Myoplasma erhöhen, sog. aktive Relaxation (▶ Kap. 2). Beide zyklischen Nukleotide führen zur Dephosphorylierung des Myosins und damit zur Relaxation der glatten Muskulatur durch die oben beschriebene **Ca^{2+}-Desensitivierung** und indem sie die **myoplasmatische Ca^{2+}-Konzentration** senken. Letzteres kann durch Wirkung auf verschiedene Angriffsorte geschehen – u. a. die K^+-Kanäle (s. oben und ▶ Kap. 6.3) und die Ca^{2+}-Pumpe des sarkoplasmatischen Retikulums, deren Aktivität sie durch Phosphorylierung des Regulatorproteins Phospholamban steigern.

Myogene Erregung

Viele glatte Muskelzellen sind spontan aktiv; die von Schrittmacherzellen ausgehende myogene Erregung wird über Nexus auch auf andere glatte Muskelzellen übertragen.

Schrittmacherpotenziale. Die **Aktionspotenziale** der glatten Muskeln vom *single unit*-Typ (s. oben) entstehen – ähnlich wie im Herzen – myogen in **Schrittmacherzellen**, die sich von anderen Muskelzellen nicht strukturell, aber durch elektrophysiologisch erkennbare Merkmale unterscheiden. Präpotenziale oder **Schrittmacherpotenziale** depolarisieren die Membran bis zum Schwellenpotenzial und lösen damit kurze Aktionspotenziale aus, sog. **Spikes**, die in der glatten Muskulatur jedoch nicht durch Na^+-, sondern durch Ca^{2+}-Ionen getragen werden.

Durch den Einstrom von Ca^{2+} wird die Membran erst depolarisiert und dann für wenige Millisekunden bis zu 20 mV umpolarisiert. Auf die Repolarisation folgt wiederum ein Präpotenzial, das erneut ein Aktionspotenzial auslöst. So entstehen ***spike*-Salven** (◘ Abb. 6.18). Durch sog. Kalziumantagonisten (Prototyp Nifedipin) können die für diese Aktionspotenziale verantwort-



◘ Abb. 6.18. Basale, organeigene Rhythmen der glatten Muskulatur im Minuten- und Sekundenbereich. A Magenantrummuskulatur. *Obere Spur:* Elektrische Aktivität, abgeleitet mit intrazellulären Elektroden; *untere Spur:* mechanische Aktivität unter isometrischen Kontraktionsbedingungen. Aktionspotenziale *(spikes)* sind den langsamen rhythmischen Depolarisationen *(slow waves)* überlagert und lösen, zeitlich verzögert, rhythmische Tonusschwankungen aus. **B** Taenia coli (Dickdarmmuskulatur). Elektrische Aktivität *(oben)* und mechanische Aktivität (Minutenrhythmen; *unten*). (Mod. nach Golenhofen 1978)

lichen L-Typ-Ca^{2+}-Kanäle gehemmt und damit die Kontraktionen unterdrückt werden.

Gap junctions. Über die *gap junctions* **(Nexus)** genannten niederohmigen Zellkontakte kann sich die Depolarisation einer bereits erregten Zelle elektrotonisch auf benachbarte Zellen übertragen. Sobald deren Membran durch den lokal über die *gap junctions* fließenden Strom bis zur Schwelle depolarisiert ist, erfolgt ein Aktionspotenzial, das daraufhin weitere elektrotonisch gekoppelte Muskelzellen erregt.

Myogener Tonus und myogene Rhythmen

Durch die *spike*-Salven wird eine Kontraktion ausgelöst, deren Stärke mit der Frequenz der Aktionspotenziale korreliert; dieser myogene Muskeltonus fluktuiert rhythmisch und wird durch das vegetative Nervensystem moduliert.

Myogener Tonus. Durch die Aktionspotenzialsalven wird eine Kontraktion ausgelöst (myogener Tonus), die einem Tetanus vergleichbar ist (Abb. 6.18). Die Stärke dieser Kontraktion ist mit der Aktionspotenzialfrequenz korreliert. Die spontane Aktivität der Schrittmacherzellen wird durch das vegetative Nervensystem moduliert. Im Darm bewirkt Azetylcholin eine Steigerung der Aktionspotenzialfrequenz, während Adrenalin oder Noradrenalin durch Hyperpolarisation der Zellmembran die Frequenz der Aktionspotenziale senken. Auf diese Weise modulieren die Neurotransmitter Azetylcholin und Noradrenalin den myogenen Tonus der Darmmuskulatur.

Periodische rhythmische Schwankungen. Spontane Aktivitätsänderungen der Schrittmacherzellen bewirken periodisch-rhythmische Schwankungen des myogenen Tonus. Eine viele Sekunden oder Minuten dauernde Depolarisierung der Membran der Schrittmacherzellen ***(slow wave)*** löst nämlich, wenn ihre Amplitude die Schwelle erreicht, durch Aktivierung von spannungsabhängigen Ca^{2+}-Kanälen eine Salve von Aktionspotenzialen **(Ca^{2+}-*spikes*)** aus, die zur Kontraktion führt. Es folgt eine Pause, bis schließlich die nächste Salve eine weitere Kontraktion auslöst (Abb. 6.18).

Basale organspezifische Rhythmen (BOR). Diese myogenen Rhythmen, deren Entstehungsmechanismus noch nicht genau bekannt ist, sind der spezifischen Organfunktion angepasst und verantwortlich für die Blutdruckrhythmik (Frequenz 6/min), die Magenperistaltik (3/min) und die Segmentationsrhythmik des Dünndarms (12/min im Duodenum).

6.6. Colon irritabile

Zu den häufigsten Störungen des Magen-Darm-Trakts gehört das Colon irritabile, bei dem eine **Motilitätsstörung** des Darmes vorliegt. Möglicherweise liegt dieser eine Fehlfunktion der Schrittmacherzellen des Darms, die für den myogenen Tonus verantwortlich sind, zugrunde.

Mechanische Beeinflussung des Tonus

Mechanische Dehnung kann in manchen glatten Muskeln zu einer aktiven Zunahme des Tonus führen; andere glatte Muskeln verhalten sich bei Dehnung passiv, d. h., nach einem initialen elastischen Spannungsanstieg nimmt die Spannung wieder ab

Mechanische Dehnung. Durch zunehmende Dehnung spontan aktiver Muskeln werden die Schrittmacherzellen stärker depolarisiert, wodurch sich die Frequenz der Aktionspotenziale erhöht. Wie oben schon dargelegt, bedingt eine erhöhte Erregungsfrequenz eine stärkere Kontraktion. Die dehnungsreaktive Kontraktion wird nach ihrem Entdecker auch als **Bayliss-Effekt** bezeichnet und ist von Bedeutung für die **Autoregulation der Arteriolen** (▶ Kap. 28).

Stressrelaxation. Andere glatte Muskeln verhalten sich jedoch bei Dehnung völlig passiv, wie ausgeprägte plastische oder viskoelastische Körper, d. h., nach einem initialen elastischen Spannungsanstieg nimmt die Spannung bei gleich bleibender Muskellänge wieder ab **(Stressrelaxation)**, und zwar zunächst rasch und dann zunehmend langsamer. Wegen seiner **Plastizität** kann der glatte Muskel sowohl im verkürzten als auch im gedehnten Zustand vollkommen entspannt sein. Denken Sie an die Harnblase, deren plastische Nachgiebigkeit beim Füllen einen übermäßigen Anstieg des Binnendruckes verhindert.

In Kürze

Regulation der Kontraktion der glatten Muskulatur

Der Tonus der glatten Muskulatur kann durch Aktionspotenziale (sog. **elektromechanische Kopplung**), die von Schrittmacherzellen ausgehen, von den Transmittern des vegetativen Nervensystems bzw. durch zirkulierende und zahlreiche Gewebehormone und ihre spezifischen, membranständigen Rezeptoren (sog. **pharmakomechanische Kopplung**) sowie durch mechanische Dehnung reguliert werden.

Bei der **kontraktilen Aktivierung** des glatten Muskels strömen Ca^{2+}-Ionen durch spannungs- und rezeptorgesteuerte Ca^{2+}-Kanäle der Zellmembran sowie durch Ca^{2+}-Kanäle aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Myoplasma. Ca^{2+} bindet an Calmodulin; der Ca^{2+}-Calmodulin-Komplex aktiviert die Myosin-leichte-Ketten-Kinase, die ihrerseits die leichten Ketten des Myosins phosphoryliert: der glatte Muskel kontrahiert. Parallel dazu wird bei der neurohumoralen Aktivierung via PKC und Rho-Kinase und Hemmung der MLCP die Ca^{2+}-Sensitivität erhöht.

Bei der **Muskelrelaxation** werden die leichten Ketten dephosphoryliert und die Ca^{2+}-Ionen durch Na^+/Ca^{2+}-Austauscher sowie durch Kalziumpumpen der Zellmembran und des sarkoplasmatischen Retikulums aus dem Myoplasma entfernt. Eine Muskelrelaxation kann auch aktiv durch relaxierend wirkende Agonisten ausgelöst werden, die entweder den cAMP oder cGMP Spiegel der Muskelzellen erhöhen. Folge ist eine Reduktion der myoplasmatischen Ca^{2+}-Konzentration und eine Abnahme der Ca^{2+}-Sensitivität.

Literatur

Berridge MJ (2008) Smooth muscle cell calcium activation mechanism. J Physiol 586: 5047–61

Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE (2002) Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. Physiol Rev 82: 291–329

Endo M (2009) Calcium-induced calcium release in skeletal muscle. Physiol Rev 89: 1153–1176

Geeves MA, Fedorov R, Manstein DJ (2005) Molecular mechanism of actomyosin-based motility. Cell Mol Life Sci 62: 1462–1477

Gordon AM, Homsher E, Regnier M (2000) Regulation of contraction in striated muscle. Physiol Rev 80: 853–924

Jurkat-Rott K, Fauler M, Lehmann-Horn F (2006) Ion channels and ion transporters of the transverse tubular system of skeletal muscle. J Muscle Res Cell Motil 27: 275–290

Kim HR, Appel S, Vetterkind S et al. (2008) Smooth muscle signalling pathways in health and disease. J Cell Mol Med 12(6A): 2165–80

Murthy KS (2006) Signalling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. Annu Rev Physiol 68: 345–374

Prado L, Makarenko I, Andresen C, Krüger M, Opitz CA, Linke WA (2005) Isoform diversity of giant proteins in relation to passive and active contractile properties of rabbit skeletal muscles. J Gen Physiol 126: 461–480

Puetz S, Lubomirov LT, Pfitzer G (2009) Regulation of smooth muscle contraction by small GTPases. Physiology (Bethesda) 24:342–56

Sanders KM, Koh SD, Ward SM (2006) Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. Annu Rev Physiol 68: 307–343

Schiaffino S, Sandri M, Murgia M (2007) Activity-dependent signaling pathways controlling muscle diversity and plasticity. Physiology (Bethesda) 22: 269–278

Somlyo AP, Somlyo AV (2003) Ca^{2+}-sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. Physiol Rev 83: 1325–1358

Takagi Y, Shuman H, Goldman YE (2004) Coupling between phosphate release and force generation in muscle actomyosin. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 359: 1913–1920

Integrative Leistungen des Nervensystems

Kapitel 7 Motorische Systeme

Kapitel 8 Allgemeine Physiologie der Großhirnrinde

Kapitel 9 Wachen, Aufmerksamkeit und Schlafen

Kapitel 10 Lernen und Gedächtnis

Kapitel 11 Motivation und Emotion

Kapitel 12 Kognitive Funktionen und Denken

Kapitel 7
Motorische Systeme

Frank Lehmann-Horn

7.1 Spinale Reflexe – 128

7.2 Spinale postsynaptische Hemm-Mechanismen – 136

7.3 Propriospinaler Apparat des Rückenmarks – 139

7.4 Reflektorische Kontrolle der Körperhaltung im Raum – 140

7.5 Optimierung von Stützmotorik und Zielbewegungen durch das Kleinhirn – 142

7.6 Optimierung von Zielbewegungen durch die Basalganglien – 148

7.7 Funktionelle Organisation der motorischen Rindenfelder – 152

7.8 Bereitschaft und Einstellung zum Handeln – 157

7.9 Kontrolle von Haltung und Bewegung im zusammenfassenden Überblick – 160

Literatur – 162

II

Einleitung

Wer die zielsicheren, eleganten Bewegungen einer springenden Katze oder die Fingerfertigkeit eines Klaviervirtuosen beobachtet, dem erscheint es wenig aussichtsreich, diese motorischen Glanzleistungen in einzelne neuronale Mechanismen aufzulösen. Erfolgreicher erscheint der pathophysiologische Ansatz, aus Läsionen, die mit der bildgebenden Diagnostik lokalisiert werden können, und den resultierenden motorischen Störungen Rückschlüsse auf die normale Funktion dieser Strukturen zu ziehen. Wenn es auch elektrophysiologische und modernste funktionelle Bildgebung gestatten, motorische und insbesondere kognitive Prozesse beim Gesunden zu untersuchen, resultiert das Verständnis der Funktion einzelner Komponenten der Motorik und deren Zusammenspiel doch überwiegend aus der Pathophysiologie.

Viele Vorstellungen über die Funktion der an der Motorik beteiligten Hirnstrukturen sind noch im Fluss. So lange es nicht gelingt, eine nachvollziehbare Kausalkette zu demonstrieren, müssen manche Aussagen notwendigerweise ungenau bleiben.

7.1 Spinale Reflexe

Aufgaben und Anteile einfacher Reflexe

Ein Reflex ist eine zweckgerichtete stereotype Antwort auf einen definierten Reiz unter gleich bleibenden Bedingungen. Reflexe dienen der Stabilisierung eines Zustands oder Vorgangs. Bei spinalen Reflexen liegt das Reflexzentrum im Rückenmark.

Definition. Spinale Reflexe sind unbedingte Reflexe, die im Gegensatz zu den erworbenen bedingten Reflexen genetisch determiniert sind. Der segmental organisierte Reflexbogen setzt sich zusammen aus einem oder mehreren Rezeptortypen (Sensoren), einem afferenten Schenkel (zuführende sensible Fasern zum ZNS), einem Reflexzentrum (Interneurone und Somata der Motoneurone) und einem efferenten Schenkel zum Effektor. Die **Zahl der Interneurone** ist sehr unterschiedlich; nur beim monosynaptischen Dehnungsreflex (s. unten) ist der afferente Schenkel direkt mit dem efferenten Schenkel gekoppelt. Die **Latenzzeit** des Reflexes hängt von der Leitungsstrecke im afferenten und efferenten Schenkel, der Anzahl der involvierten Synapsen und der Zahl der Interneurone im Reflexzentrum ab. Spinale Reflexe dienen der Einstellung und Stabilisierung der Länge und Kraft des Muskels.

Sensoren der spinalen Motorik

Die Muskelspindeln und die Sehnenorgane sind Mechanosensoren des Muskels. Sie messen Länge, Längenänderung und Spannung des Muskels.

Aufbau der Muskelspindeln. In jedem Muskel liegen eine Anzahl Muskelfasern, die dünner und kürzer als die gewöhnlichen Muskelfasern sind. Jeweils einige von ihnen liegen zusammen und sind von einer bindegewebigen Kapsel umgeben. Dieses Gebilde

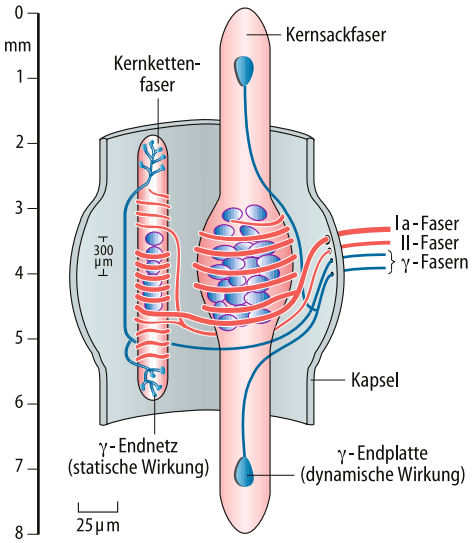


Abb. 7.1. Aufbau und Funktion von Muskelspindeln. Schematischer Überblick über den Aufbau einer Muskelspindel. Die zwei Typen von intrafusalen Muskelfasern, die Kernketten- und Kernsackfasern, bedingen die statische und dynamische Dehnungsempfindlichkeit der Muskelspindel. Die Kernkettenfasern generieren eine statische Antwort in Ia- und II-Muskelspindelafferenzen *(rot)*. Die Kernsackfasern sind über Ia-Afferenzen vor allem für die dynamische Antwort bei Dehnungsreiz verantwortlich. So weisen die Ia-Spindelafferenzen eine dynamische und statische Empfindlichkeit auf, während die II-Spindelafferenzen eine vorwiegend statische Dehnungsempfindlichkeit haben. Die efferente γ-Innervation *(blau)* an den quergestreiften Polregionen der Muskelspindel lässt sich ebenfalls in zwei Typen unterscheiden: die »statischen γ-Motoneurone« erhöhen die statische, die »dynamischen γ-Motoneurone« die dynamische Empfindlichkeit der Muskelspindel

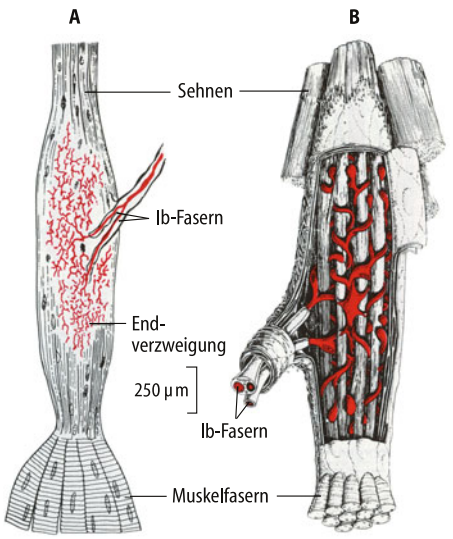


Abb. 7.2. Aufbau und Funktion von Sehnenorganen. **A** Lichtmikroskopische Zeichnung eines Golgi-Sehnenorgans durch Ramon y Cajal (1906). Das Golgi-Organ besteht aus marklosen Nervenendigungen *(rot)*, die zwischen Kollagensträngen liegen und sich zu myelinisierten Ib-Fasern vereinen. **B** Rekonstruktion der zwischen Kollagensträngen entspringenden Endverzweigungen *(rot)*, die eine Ib-Nervenfaser bilden. (Nach Birbaumer u. Schmidt 2006)

wird seiner Form wegen Muskelspindel (lat. »fusus« = Spindel) genannt (◘ Abb. 7.1). Die in der Kapsel liegenden Muskelfasern werden als **intrafusale Muskelfasern** bezeichnet, während die gewöhnlichen Muskelfasern, die als eigentliche Arbeitsmuskulatur den Großteil des Muskels ausmachen, **extrafusale Muskelfasern** genannt werden. Aufgrund der Kernanordnung lassen sich zwei Typen intrafusaler Muskelfasern unterscheiden, die Kernkettenfasern, bei denen die Kerne in den mittleren Faserabschnitten geldrollen- bzw. kettenförmig hintereinander angeordnet sind und die Kernsackfasern, bei denen die Kerne über eine kurze Strecke den gesamten Querschnitt in dichter Anhäufung ausfüllen. Die Kernsackfasern sind durchweg doppelt so lang und ihr Durchmesser ist doppelt so groß, wie der der Kernkettenfasern. Die Muskelspindeln setzen an beiden Enden über 0,5–1 mm lange, sehnenartige Bindegewebszüge am Perimysium extrafusaler Faszikel an.

Sensible Innervation der Muskelspindeln. Kernsack- und Kernkettenfasern werden im Zentrum auf etwa 500 µm Länge von einer annulospiralen Endigung umschlungen, die zu einer markhaltigen Nervenfaser mit einem Durchmesser von 10–20 µm wird. Man bezeichnet die annulospirale Endigung auch als **primär sensible Endigung**, die afferenten Nervenfasern auch als **Ia-Fasern oder Ia-Afferenzen** (◘ Abb. 7.1, ◘ Tab. 7.1). Jede Ia-Faser versorgt nur eine Muskelspindel. Ia-Afferenzen phasischer Spindeln sind im weiteren Verlauf großkalibrig (15 µm Durchmesser) und myelinisiert, weshalb ihre Aktionspotenziale mit hoher Leitungsgeschwindigkeit fortgeleitet werden (beim Menschen bis zu 80 m/s).

Viele Muskelspindeln besitzen eine weitere sensible Innervation durch eine oder mehrere **afferente Fasern der Gruppe II** (Durchmesser 5–6 µm, Leitungsgeschwindigkeit etwa 40 m/s). Diese beginnen peripher von den primär sensiblen Endigungen nahezu ausschließlich an den Kernkettenfasern. Man bezeichnet diese Sensorstrukturen als **sekundär sensible Endigungen**. Sie ähneln den primären Endigungen in Form und Ausdehnung und werden oft als spiralig, manchmal auch als blütendoldenartig beschrieben. Im Gegensatz zu den Ia-Fasern verzweigen sich die Gruppe-II-Fasern oft auf zwei oder mehr Spindeln.

Efferente Innervation der Muskelspindeln. Die intrafusalen Muskelfasern besitzen wie die extrafusalen eine motorische Innervation (◘ Abb. 7.1). Die efferenten fusimotorischen γ-Motoaxone stammen aus den γ-Zellsomata, die wie die α-Zellsomata im Vorderhorn des Rückenmarks liegen, aber wesentlich kleiner sind als diese. Entsprechend ist auch der Durchmesser der γ-Motoaxone geringer (2–8 µm) als der der α-Motoaxone (Durchmesser 12–21 µm) der extrafusalen Muskulatur. Die γ-Motoaxone verzweigen sich innerhalb des Muskels auf mehrere Muskelspindeln und dort auf mehrere intrafusale Muskelfasern. Die γ-Motoaxone bilden auf den polaren (peripheren) Abschnitten der intrafusalen Muskelfasern zwei Typen von Endigungen aus: γ-Endplatten (vorwiegend auf Kern-Ketten-Fasern) und γ-Endnetze (vorwiegend auf extrafusalen Muskelfasern).

Auswirkung der γ-Motoneuronenaktivität auf die Spindelaktivität. Schwelle und Empfindlichkeit der Muskelspindeln können über die Aktivität efferenter fusimotorischer Fasern verstellt werden. Im Vergleich zu den Muskelspindeln mit Ia-Afferenzen und dynamischer Empfindlichkeit haben die Muskelspindeln mit Sekundärafferenzen eine höhere Schwelle und eine statische Empfindlichkeit. Die Entladungsfrequenz der γ-Motoneurone bestimmt in beiden Fällen den Dehnungszustand und damit die Empfindlichkeit der Sensoren. Daneben gibt es weitere kleine Motoneurone, deren Axone sowohl extra- als auch intrafusale Muskelfasern innervieren: β-Motoneurone (in ◘ Abb. 7.1 und ◘ Abb. 7.2 nicht gezeigt). Wichtig ist, dass die γ-Aktivität die polaren Regionen kontrahiert und damit den zentralen Bereich dehnt. Als Folge erhöht sich die Entladungsfrequenz der Muskelspindeln.

Aufbau der Sehnenorgane. In den Sehnen liegen nahe dem muskulären Ursprung reich verzweigt marklose Nervenendigungen, die zwischen Kollagensträngen liegen und von einer bindegewebigen, etwa 1 mm langen und 0,1 mm dicken Kapsel

◘ **Tab. 7.1.** I-IV-Nomenklatur der Nerven nach Lloyd & Chang sowie die allgemeinere A-B-C Klassifikation nach Erlanger & Gasser

Rezeptortyp	Afferenter Fasertyp	Vorkommen	Adäquater Reiz	Reiz-antwort	Zentrale Effekte	Funktion
Primäre MS-Endigung	Ia (Aα)	Parallel zum extrafusalen Muskel	Dynamisch (dL/dt), weniger tonisch (L)	Phasisch + statisch	Monosynaptisch exzitatorisch zum MN des Agonisten, disynaptisch hemmend zum MN der Antagonisten	Phasischer MDR, Kompensation von Störungen, Tonusregulation zusammen mit Golgi-Rezeptoren
Sekundäre MS-Endigung	II (Aβ)	Parallel zum extrafusalen Muskel	Tonisch (L)	Statisch	Polysynaptisch zum MN des gedehnten Muskels	Tonischer MDR, Flexorreflex, beteiligt am Positionssinn
Golgi-Sehnenorgan	Ib (Aα)	Übergang Muskel–Sehne (in Serie zum Muskel)	Änderung der aktiven Muskelspannung	Phasisch + statisch	Disynaptisch inhibitorisch zum MN des Agonisten und exzitatorisch zum MN des Antagonisten	Spannungsservo, zusammen mit Ia-Afferenzen
Vor allem freie Endigungen	Aβ (II), Aδ (III), C (IV) »Flexorreflex-Afferenzen«	Haut, Muskel, Periost, Ligament, Gelenkkapsel	Nozizeptive und unerwartete Einwirkung, Muskelischämie	Phasisch + statisch	Exzitatorisch auf Flexor-MN und inhibitorisch auf Extensor-MN, beides polysynaptisch	Flexorreflex und andere Schutzreflexe

MS Muskelspindel; *L* Muskellänge; *dL/dt* Muskellängenänderung; *MN* Motoneuron; *MDR* Muskeldehnungsreflex; *zsm* zusammen

II

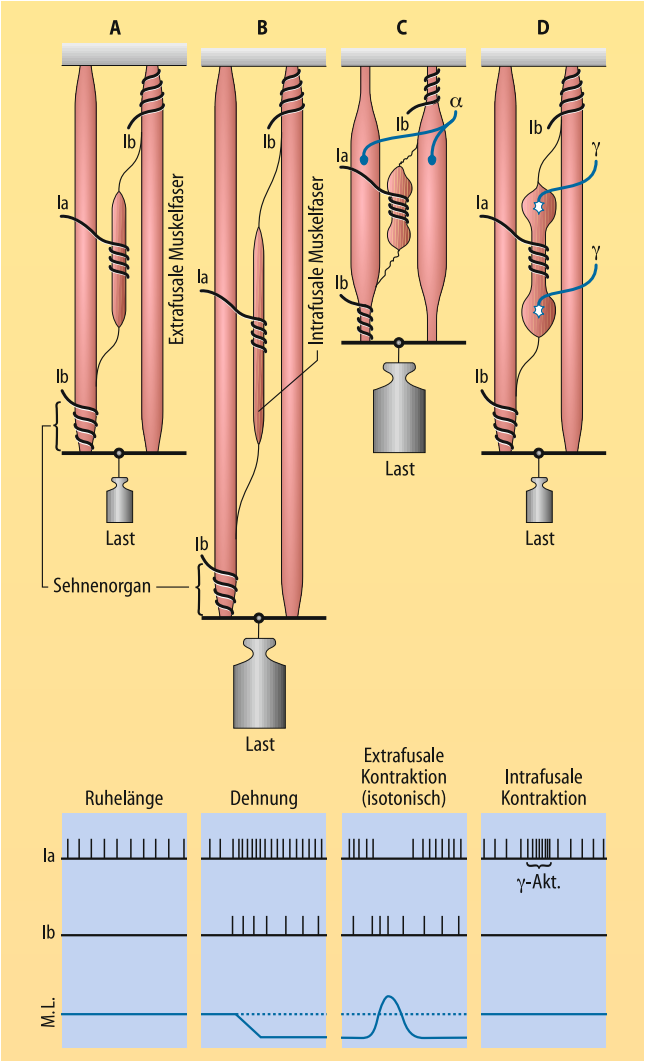


Abb. 7.3. Lage *(oben)* und Entladungsmuster *(unten, blau hinterlegt)* der Muskelspindeln und Sehnenorgane. A Lage im Muskel in Ruhe, **B** Formveränderungen bei passiver Dehnung, **C** bei isotonischer Kontraktion der extrafusalen Muskelfasern, **D** bei alleiniger Kontraktion der intrafusalen Muskelfasern (γ-Aktivierung). Eine Kombination von **B** mit **D** führte zu besonders starker Aktivierung der Spindelafferenzen. *Ia* Entladungsmuster der primären Muskelspindelafferenzen über Ia-Fasern; *Ib* Entladungsmuster der Sehnenorgane über Ib-Fasern; *M.L.* Muskellänge. (Nach Birbaumer u. Schmidt 2006)

umhüllt sind. Das sind die **Sehnenorgane** (syn. Golgi-Sehnenorgane; Abb. 7.2, Tab. 7.1), deren Sehnenstränge von jeweils 10–20 extrafusalen Muskelfasern stammen. Die Nervenendigungen werden durch Zug der extrafusalen Muskelfasern an den Sehnensträngen durch Querkräfte gequetscht und dadurch aktiviert. Die Nervenendigungen vereinen sich zu wenigen dicken myelinisierten Nervenfasern von 10–20 µm Durchmesser, die als Ib-Fasern bezeichnet werden.

Lage der Muskelspindeln und Sehnenorgane. Die Muskelspindeln liegen parallel, die Sehnenorgane in Serie zur extrafusalen Muskulatur. Daraus ergeben sich charakteristische Unterschiede der Entladungsmuster vor allem bei der Kontraktion des Muskels, die in Abb. 7.3 gezeigt werden.

Entladungsmuster der Muskelspindeln und Sehnenorgane bei Dehnung und extrafusaler Kontraktion. Ist ein Muskel etwa auf seine Ruhelänge gedehnt (Abb. 7.3 A), entladen die primären Muskelspindelendigungen, während die Sehnenorgane stumm sind. Bei Dehnung (Abb. 7.3 B) nimmt die Impulsfrequenz der Ia-Fasern auf eine der Dehnung proportionale Impulsfrequenz zu und auch die Sehnenorgane beginnen zu feuern. Folgt der Dehnung, z. B. aufgrund eines phasischen Reflexes, eine rein extrafusale Kontraktion (Abb. 7.3 C), wird die **Muskelspindel** entlastet und die Rezeptorenentladungen hören daher auf. Das **Sehnenorgan** bleibt dagegen gedehnt, seine Entladungsfrequenz nimmt während der Kontraktion sogar vorübergehend zu, da die Beschleunigung der Last zu einer kurzzeitigen stärkeren Dehnung des Sehnenorgans führt.

Die **Muskelspindeln** messen demzufolge die Länge und Längenänderung des Muskels, während die **Sehnenorgane** die Spannung registrieren. Bei isometrischer Kontraktion nimmt die Entladungsfrequenz der Sehnenorgane stark zu, während die der Muskelspindeln etwa gleich bleiben sollte. Tatsächlich nimmt die Entladungsrate der Muskelspindeln sogar ab, da es trotz konstanter äußerer Länge des Muskels zu einer Verkürzung der kontraktilen auf Kosten der elastischen Elemente kommt, wodurch die Muskelspindeln entspannt werden.

Aktivierung der Muskelspindeln durch intrafusale Kontraktion. Außer durch Dehnung des Muskels gibt es eine zweite Möglichkeit, die primären Afferenzen zu erregen, nämlich durch Kontraktion der intrafusalen Muskelfasern über eine **Aktivierung der fusimotorischen γ-Motoneurone**. Eine isolierte Kontraktion der intrafusalen Muskelfasern ändert zwar nicht Länge und Spannung des gesamten Muskels, reicht aber aus, den zentralen Anteil der intrafusalen Fasern zu dehnen und damit Erregungen in den primär sensiblen Anteilen zu induzieren (Abb. 7.3 D). Die beiden Wege der Spindelaktivierung – Dehnung des Muskels und intrafusale Kontraktion – können sich auch in ihrer Wirkung addieren. Andererseits kann durch intrafusale Kontraktion die Wirkung extrafusaler Kontraktion mehr oder weniger kompensiert werden. Damit kann der mögliche **Messbereich** vergrößert werden (s. auch unten).

In Kürze

Spinale Reflexe und ihre Sensoren

Spinale Reflexe sind **unbedingte Reflexe**. Ihr Reflexbogen aus Sensor, afferentem Schenkel, spinalem Reflexzentrum und efferentem Schenkel zum Effektor (Skelettmuskel) ist segmental organisiert. Die wichtigsten Sensoren sind die **Muskelspindeln** und die **Golgi-Sehnenorgane**. Die Muskelspindeln sind sowohl motorisch (zu den intrafusalen Muskelfasern) wie sensibel (zu den primären und sekundären Endigungen) innerviert.

Funktionell gesehen messen die Muskelspindeln Länge und Längenänderung der Muskeln, die Sehnenorgane dagegen die Muskelspannung. Die Muskelspindeln können auf zwei Wegen aktiviert werden, durch Dehnung des Muskels und durch intrafusale Kontraktion.

Muskeldehnungsreflexe

Muskeldehnungsreflexe sind Eigenreflexe, die der Lagestabilisierung dienen. Die Muskeldehnungsreflexe sind teils phasischer (monosynaptisch verschaltet), teils tonischer Natur (meist di-, aber auch polysynaptisch verschaltet).

Reflexarten. Muskeldehnungsreflexe sind die einfachsten spinalen Reflexe. Da Sensor und Effektor den gleichen Muskel betreffen, bezeichnet man die Dehnungsreflexe auch als **Eigenreflexe**. Sie umfassen einen tonischen Teil, der die Muskellänge regelt, und einen phasischen Teil, der auf plötzliche Längenänderung reagiert.

Phasischer Dehnungsreflex. Dieser (Abb. 7.4) benutzt einen Reflexbogen, der sich aus den Sensoren in den Muskelspindeln (Kernsackfasern), den schnellen Ia-Spindelafferenzen, den Synapsen zwischen den Nervenendigungen der Ia-Afferenzen und den großen Vorderhornzellkörpern homonymer α-Motoneurone sowie den großen motorischen Einheiten mit Muskelfasern vom Typ II (Tab. 6.3; Muskelfasertypen) zusammensetzt. Da die durch das Hinterhorn laufenden Ia-Afferenzen monosynaptisch mit den im Vorderhorn liegenden Zellkörpern der α-Motoneurone verschaltet werden, ist der phasische Dehnungsreflex ein **monosynaptischer Reflex**. Monosynaptisch deshalb, weil die motorische Endplatte beim Zählen der Synapsen vernachlässigt wird.

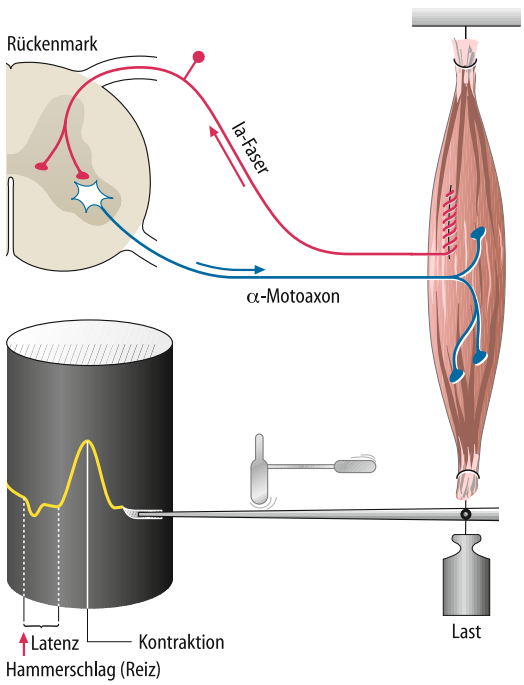


Abb. 7.4. Arbeitsweise des phasischen Dehnungsreflexes. Impulsförmige passive Muskeldehnung, wie z. B. infolge eines Schlags mit dem Reflexhammer, führt nach kurzer Latenz zu einer ungeregelten Verkürzung des Muskels (T-Reflex), wie auf dem Kymographen abzulesen ist. Zusätzlich ist der Reflexbogen von den Muskelspindeln (Sensor) über die primären Spindelafferenzen monosynaptisch zu homonymen α-Motoneuronen (Efferenz) und zurück zum Muskel (Effektor) eingezeichnet. Die hier gezeigten Verhältnisse sind denen beim Schlag mit dem Reflexhammer auf eine Muskelsehne analog. (Nach Birbaumer u. Schmidt 2006)

Eben wurde betont, dass von allen Afferenzen nur die **Ia-Fasern monosynaptische Kontakte mit den α-Motoneuronen** bilden. Das bedeutet aber nicht, dass primäre Spindelafferenzen durchweg monosynaptisch verschaltet sein müssen. Tatsächlich sind die monosynaptisch verschalteten Spindelafferenzen sogar in der Minderheit. Nur wenn diese Afferenzen synchron gereizt werden – sei es durch elektrische Einzelreize (H-Reflex, s. unten) oder durch kurze aufgezwungene Muskeldehnungen (phasischer Dehnungsreflex, auch **T-Reflex** genannt, entsprechend engl. *tendon* = Sehne) – dominiert die Wirkung des monosynaptischen Reflexbogens.

▪▪▪ **Der Reflexbogen als Teil eines Regelkreises.** Bei impulsförmiger passiver Muskeldehnung, wie z. B. infolge **Schlag mit dem Reflexhammer** auf die Muskelsehne (wie in Abb. 7.4 schematisch illustriert), werden die intrafusalen Muskelfasern samt Sensoren kurz gedehnt. Die abrupte Dehnung löst über eine Membrandepolarisation der Endigungen der Muskelspindelafferenzen eine **Entladungssalve in den Ia-Afferenzen** aus, die zur **Aktivierung der α-Motoneurone** und einer ungeregelten Verkürzung des Muskels führt (**T-Reflex**). Die Rolle der phasischen Afferenz besteht in diesem Geschehen darin, die Längenänderung (also das differenzierte Signal) in das rückgekoppelte Signal des Regelkreises einzuspeisen. Dadurch wird das Ansprechverhalten des Regelkreises beschleunigt und damit die Wirkung dieser proportional-differenzialen Regelung (PD-Regelung) verbessert.

Tonischer Dehnungsreflex. Dieser unterscheidet sich vom phasischen dadurch, dass er sich vor allem der Kernkettenfasern in den Muskelspindeln und damit der sekundären Spindelafferenzen bedient. Er wird über segmentale Interneurone auf homonyme α-Motoneurone weiterverschaltet und ist deshalb vor allem ein **disynaptischer Reflex**. Für die Steuerung synergistischer Haltemuskeln existieren auch polysynaptische Verschaltungen.

Der tonische Dehnungsreflex reagiert auf rampenförmige Abweichungen der voreingestellten Muskellänge und ist wichtigster Bestandteil des Regelkreises zur **Stabilisierung der Muskellänge.** Trotz seiner Bedeutung wird er klinisch kaum zur Diagnostik herangezogen, weil die Auslösung schwierig zu standardisieren ist und die Reflexantwort daher nur schwer beurteilt werden kann.

▪▪▪ **Dehnungsreflexbögen als Halteregler.** Eine konstante Muskellänge eignet sich für isometrische Haltungen, z. B. bei der Stabilisierung von Gelenken als Stütze für weiter distal initiierte Zielbewegungen. Um dies zu gewährleisten, müssen Haltemuskeln auch bei wechselnder Belastung eine konstante Länge einnehmen (Halteregelung). Diese wäre, in der Terminologie der Kybernetik, die Regelstrecke. Würde der Muskel (z. B. durch Gewichtsverlagerung) belastet, so muss, um die Regelstrecke konstant zu halten, die durch Gewichtsverlagerung ausgelöste Regelabweichung mithilfe der Muskelspindel durch die dafür zuständige Kernkettenfaser (Fühler oder Sensor) gemessen werden. Diese meldet über ihre afferenten Ia- und II-Fasern die Länge (Ist-Wert) an das Rückenmark. Dort werden Soll- und Ist-Wert (der von zentral vorgegeben ist) miteinander verglichen (Regler) und über das efferente Stellglied (α-Motoneuron) die Muskulatur so gesteuert, dass die Regelabweichung minimiert wird.

Das γ-System und die α-γ-Koaktivierung

Isolierte Erregung der γ-Motoneurone kann reflektorisch die extrafusale Muskulatur zur Kontraktion bringen (γ-Schleife). Physiologischerweise werden die α- und γ-Motoneurone aber gleichzeitig aktiviert.

II

Kontraktionssteuerung des Skelettmuskels. Nach dem bisher Gesagten gibt es zwei Möglichkeiten, eine Kontraktion der extrafusalen Muskulatur auszulösen: Erstens durch direkte Erregung der α-Motoneurone, zweitens über eine Erregung der γ-Motoneurone, die ihrerseits über eine intrafusale Kontraktion die primären Muskelspindeln aktivieren und über die α-Motoneurone die extrafusale Muskulatur zur Kontraktion bringen. Letztere Möglichkeit wird als **γ-Schleife** bezeichnet. Allerdings würde die γ-Schleife die willkürliche Verstellung der Muskellänge genau so behindern wie eine äußere Störung. Das γ-System wird deshalb durch die **α-γ-Koaktivierung** funktionell stillgelegt. Dadurch sind willkürliche Verstellbarkeit der Muskellänge und optimale Empfindlichkeit der Muskelspindeln gewährleistet.

In Kürze

Muskeldehnungsreflexe

Muskeldehnungsreflexe dienen der Lagestabilisierung. Unterschieden werden:

- **Phasische Dehnungsreflexe**: Plötzliche Dehnung eines Muskels durch Beklopfen der Sehne mit dem Reflexhammer führt einer synchronen Aktivierung der Ia-Afferenzen und bewirkt eine phasische Verkürzung des Muskels über monosynaptische Aktivierung der α-Motoneurone.
- **Tonische Dehnungsreflexe**: Die tonische Innervation zur Überwindung der Schwerkraft oder eines zusätzlichen Widerstandes wird durch die Aktivität der Gruppe-II-Afferenzen der Muskelspindeln über di- und polysynaptische Reflexwege unterstützt.

Die **α-Motoneurone** bilden den efferenten Schenkel des Reflexbogens für phasische und tonische Muskeldehnungsreflexe. Sie aktivieren die extrafusalen Muskelfasern, mit denen sie motorische Einheiten bilden. Die **γ-Motoneurone** aktivieren intrafusale Muskelfasern und passen den Arbeitsbereich der Muskelspindeln der jeweiligen Aufgabe an. Die **α-γ-Kopplung** ermöglicht durch funktionelle Ausschaltung des Dehnungsreflexes eine willkürliche Änderung der Muskellänge.

Die Ausprägung der Reflexantwort hängt nicht nur von der Aktivität der Sensoren, sondern auch von dem Einfluss übergeordneter motorischer Zentren ab. Die **klinische Bedeutung** insbesondere des phasischen Muskeldehnungsreflexes liegt im Nachweis und in der Lokalisierbarkeit pathologischer Veränderungen.

Modulation und Quantifizierung von Dehnungsreflexen (Eigenreflexen)

Mono- und disynaptische Dehnungsreflexe (Eigenreflexe) können in ihrer Intensität, nicht aber in ihrer Latenz moduliert werden.

Während die Latenzzeit konstant ist, weil die Zahl der beteiligten Synapsen klein ist, kann die **Stärke der Reflexantwort moduliert** werden (Abb. 7.8) durch

- die Reizstärke und damit die Zahl der aktivierten Muskelspindeln und die Frequenz der Entladungen aus den einzelnen Spindeln,
- die Aktivität der γ-Motoneurone auf die intrafusalen Muskelfasern,
- die Hemmung der α-Motoneurone (durch Golgi-Sehnenorgane),
- durch absteigende Bahnen im Rückenmark übermittelte hemmende (inhibierende) und bahnende (fazilitierende) supraspinale Einflüsse auf α- und γ-Motoneurone,
- die Vordehnung des Muskels, die für die Aktivität der Spindelafferenzen und damit für die Reflexantwort bedeutsam ist (Abb. 7.3 B),
- die Stärke der Vorinnervation.

Daher nimmt die Reflexantwort bei zunehmender Stärke des äußeren Reizes über dem Schwellenwert zunächst zu, bis der Maximalwert (Sättigung) erreicht ist. Eigenreflexe sind konstant auslösbar und nur bei Maximierung zentraler Zuflüsse unterdrückbar (z. B. durch willentliche **Versteifung**). Sie stehen allerdings unter einer hemmenden supraspinalen Kontrolle (s. unten).

Klinische Prüfung der Dehnungsreflexe durch Auslösen von T- und H-Reflexen

Unter standardisierten Bedingungen ermöglicht die klinische Routineuntersuchung eine Einschätzung des Reflexstatus; für genauere quantitative Aussagen stehen neurophysiologische Untersuchungen wie der H-Reflex zur Verfügung

Auslösbarkeit und Stärke von Eigenreflexen. Bei der klinischen Untersuchung wird geprüft, ob die **Schwelle** für die Auslösung des Dehnungsreflexes **seitengleich** ist und – was noch schwieriger ist – ob die Schwelle **absolut** betrachtet pathologisch erhöht oder erniedrigt ist. Da die Reflexantwort von der Gelenkstellung (Muskellänge) und von der aktiven Spannung des gedehnten Muskels und anderer Muskeln abhängig ist, muss auf symmetrische Gelenkstellungen und symmetrische Vorinnervation (am besten völlige **Entspannung**) geachtet werden (▶ Box 7.1).

Der **Einfluss der willkürlichen Vorinnervation** kann daran beobachtet werden, dass Auf-die-Zähne-Beißen oder ein kraftvolles Verhaken und Auseinanderziehen der Hände **(Jendrassik-Handgriff)** die Reflexantwort verstärkt. Die Erregbarkeit der motorischen Einheiten rückt durch die so ausgelöste willentlich herbeigeführte Vorerregung näher zum Schwellenwert. Durch Ablenkung kann die supraspinale Hemmung herabgesetzt werden, mit dem gleichen Effekt. Bei konstitutionell schwach auslösbaren Dehnungsreflexen (z. B. bei Hypothyreose) kann dadurch die Reflexantwort sichtbar gemacht und eine Nervenstörung ggf. ausgeschlossen werden.

Durch die zusätzlichen Signale aus benachbarten Segmenten des Rückenmarks und von höheren motorischen Zentren kann die Aktivierungsschwelle herauf- bzw. herabgesetzt werden, wobei es bei *overflow* zur **Okklusion** kommen kann. Diese ist dadurch gekennzeichnet, dass Erregungszuwachs an der zentralen Synapse keinen Zuwachs an Reaktion auslöst.

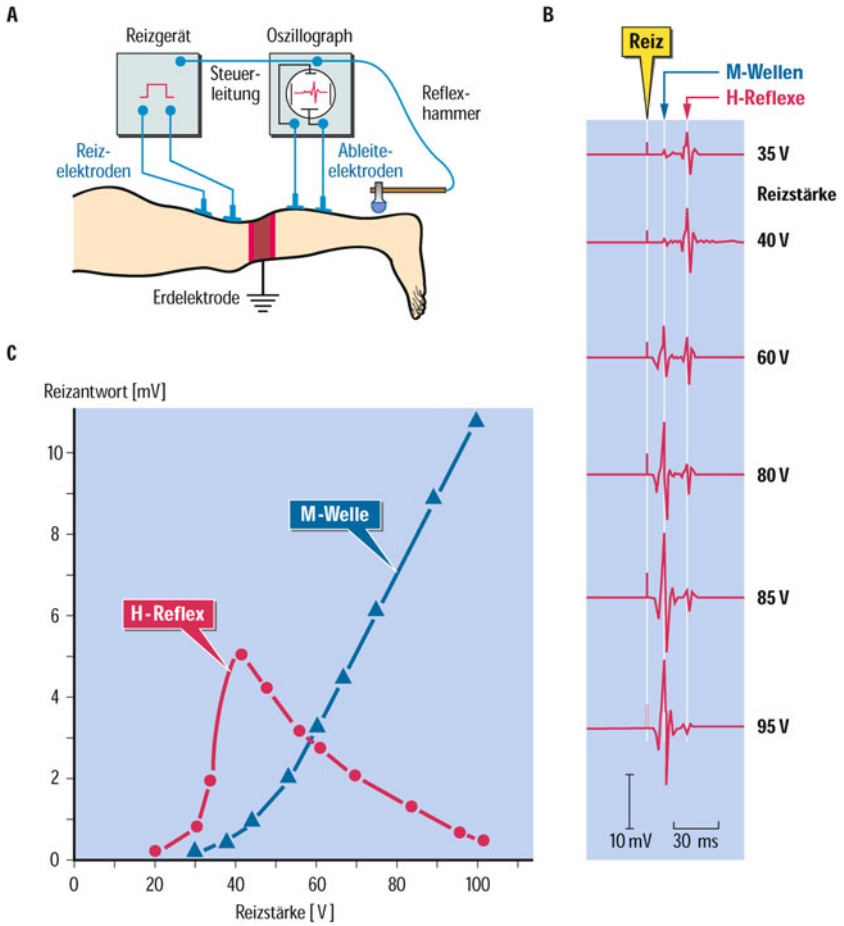


Abb. 7.5. Auslösung und Registrierung von T- und H-Reflexen am Menschen. A Versuchsanordnung. Zum Auslösen eines T-Reflexes des M. triceps surae wird ein Reflexhammer mit Kontaktschalter benutzt. Durch diesen Schalter wird bei Beklopfen der Sehne die Ablenkung des Elektronenstrahls des Oszillographen ausgelöst. Die Reflexantwort kann auf diese Weise elektromyographisch sichtbar gemacht werden. Für die Auslösung der H-Reflexe wird der N. tibialis mit 1 ms langen Rechteckimpulsen durch die Haut gereizt. Reiz und Ablenkung des Oszillographenstrahls sind miteinander synchronisiert. **B** H- und M-Antworten bei zunehmender Reizstärke. **C** Amplituden der H- und M-Antworten *(Ordinate)* in Abhängigkeit von der Reizstärke *(Abszisse)* bei einer gesunden Versuchsperson

Auslösen und Registrieren von H-Reflexen. Nachteile der klinischen Reflexprüfung mittels des Reflexhammers (T-Reflex; Abb. 7.4) sind die subjektive, qualitative Beurteilung sowie die nicht standardisierte durch den Reflexhammer vermittelte Reizintensität. Für klinisch-neurophysiologische Zwecke sind jedoch standardisierte und quantitative Untersuchungsmöglichkeiten erwünscht, um z. B. den Verlauf einer Erkrankung über längere Zeit hinweg zu kontrollieren. Dazu leistet die Methode der elektrischen Nervenreizung und der elektromyographischen Registrierung der **H-Reflexe** hervorragende Dienste (Abb. 7.5).

Der Physiologe **Paul Hoffmann** entwickelte 1918 dazu die geeignete Methode der elektrischen Reflexauslösung im Soleusmuskel mittels elektrischer Reizung des Nervus tibialis in der Kniekehle, wodurch der Erregungsablauf eines Muskeldehnungsreflexes reproduzierbar nachgeahmt werden kann. Da die **Ia-Spindelafferenzen für eine transkutane** Erregung eine etwas niedrigere Schwelle haben als die Axone der **α-Motoneurone**, gelingt es bei geringer Reizstärke, die Ia-Afferenzen selektiv zu erregen. Die elektrische Reizstärke kann fein dosiert und konstant gehalten werden, und die Größe der Reflexantwort kann anhand des elektromyographisch registrierten Summenaktionspotenzials des Muskels genau gemessen werden. Heute hat die Methode in der klinischen Neurophysiologie und in der Grundlagenforschung beim Menschen eine weite Verbreitung gefunden. Die Bezeichnung **H-Reflex** (im Unterschied zum T-Reflex) erfolgte zu Ehren Paul Hoffmanns; sie hat sich allgemein eingebürgert.

Grundlegend für die Anwendung des H-Reflexes ist die Erstellung der **Rekrutierungskurve als Funktion verschiedener Reizstärken**. Wie in Abb. 7.5 B gezeigt, erscheint bei zunehmender Reizstärke zuerst die reflektorische **H-Welle** mit einer Latenzzeit von 30–40 ms; bei höherer Reizintensität nimmt die Amplitude der H-Welle zunächst zu, jedoch erscheint schon bald mit einer kurzen Latenz von 5–10 ms die **M-Welle**. Während die Letztere mit der Reizstärke weiter stark zunimmt, vermindert sich die Amplitude der H-Welle wieder.

Auswertung des Hoffmann-Reflexes. Die **H-Welle** ist Folge der reflektorischen Erregung der efferenten α-Motoneurone, die durch Reizung der primären Spindelafferenzen (Ia-Fasern) indirekt ausgelöst wird. Sie tritt mit einer durch den längeren Weg und die synaptische Umschaltung bedingten zeitlichen Verzögerung später als die M-Welle auf. Die **M-Welle** ist Ausdruck der direkten Erregung der höherschwelligen motorischen Axone un-

ter der Reizelektrode. Die erzeugten Aktionspotenziale in den Motoaxonen werden bei der künstlichen Reizung sowohl »**orthodrom**« in die Peripherie als auch »**antidrom**« nach zentral geleitet. Im Motoneuron kommt es dadurch zu einer »Kollision« zwischen direkten antidromen und indirekt ausgelösten Impulsen die sich mit zunehmender Reizstärke immer effizienter gegenseitig supprimieren. Dadurch erklärt sich das Phänomen, dass mit zunehmender überschwelliger Erregung motorischer Axone im gemischten Nerven die Amplitude der H-Welle des Muskels wieder abnimmt, während die Amplitude der M-Welle zunimmt.

7.1. Pathologische Veränderungen des phasischen Muskeldehnungsreflexes

Bei einer neurologischen Untersuchung weisen Seitenunterschiede der Schwelle für die Reflexauslösung sowie erloschene oder lokal abgeschwächte oder gesteigerte phasische Dehnungsreflexe auf eine Störung der Sensomotorik hin (z. B. spinale gesteigert im Vergleich zu supraspinalen Dehnungsreflexen wie Masseterreflex). **Reflexbefunde und mögliche Ursachen (zusätzliche sensible und/oder motorische Ausfälle) engen die Lokalisation der Schädigung weiter ein;** ▶ Box 7.2:

- **Segmentale Hypo- oder Areflexie:** Schädigung der Afferenz (am häufigsten Bandscheibenvorfall mit Kompression der Hinterwurzel), oder der Zellkörper von Vorderhornzellen (Poliomyelitis, spinale Muskelatrophie, Querschnittssymptomatik in Höhe der Schädigung); wenn nur ein einzelnes Rückenmarkssegment betroffen ist, kommt es aufgrund der Plexusbildung der Spinalnerven jedoch nur zu partiellen Ausfallserscheinungen.
- **Nicht segmental organisierte Hypo- oder Areflexie:** bei entsprechendem Verteilungsmuster auf einen Nervenplexus oder einen Stammnerven hinweisend (Tumorkompression, Kompartmentsyndrom, Trauma, Mononeuritis); bei symmetrischem Befall rein motorische (Muskelkrankheit) oder sensomotorische Störung (Polyneuropathie); die Muskelspindeln sind praktisch nie betroffen.
- **Hyperreflexie:** Physiologischerweise stehen die phasischen Dehnungsreflexe unter dem Einfluss hemmender Bahnen, die mit der (fördernden) Pyramidenbahn zum Vorderhorn ziehen. Da eine isolierte Pyramidenbahnschädigung nicht möglich ist (außer in der Pyramide selbst), führt eine **Funktionsstörung in absteigenden Bahnen** wegen fehlender Hemmung praktisch immer zur **Steigerung der Eigenreflexe**. Eine **Hyperreflexie** findet sich am ehesten paraspinal unterhalb einer chronischen Querschnittsschädigung oder halbseitig nach kontralateraler supraspinaler Schädigung, z. B. Infarkt der Arteria cerebri media (■ Abb. 7.24). Die Reflexenthemmung geht praktisch immer mit einer pathologischen Erhöhung des Muskeltonus (»Spastizität«) einher. Die Reflexerregbarkeit steigert sich im Verlauf zu **Massenreflexen** (Beugereflexe und gekreuzte Streckreflexe). Typisch für eine Hyperreflexie sind **unerschöpfliche Kloni**, eine dauerhafte Folge von Eigenreflexen, die sich im monosynaptischen Reflexbogen selbst unterhalten.
- **Spastizität** beschreibt einen geschwindigkeitsabhängig gesteigerten Dehnungswiderstand der Muskulatur, verbunden mit einer zentralen Parese oder Paralyse und pathologischen Fremdreflexen (s. unten).

Beim tief bewusstlosen (komatösen), beatmeten und kreislaufstabilen Patienten können die spinalen Muskeldehnungsreflexe (und generell die spinalen Reflexe) trotz **Hirntod** noch Stunden bis Tage auslösbar sein. Das Vorhandensein supraspinaler Reflexe belegt dagegen Hirnstammaktivität, wodurch der Hirntod widerlegbar ist.

Eigenschaften von Fremdreflexen

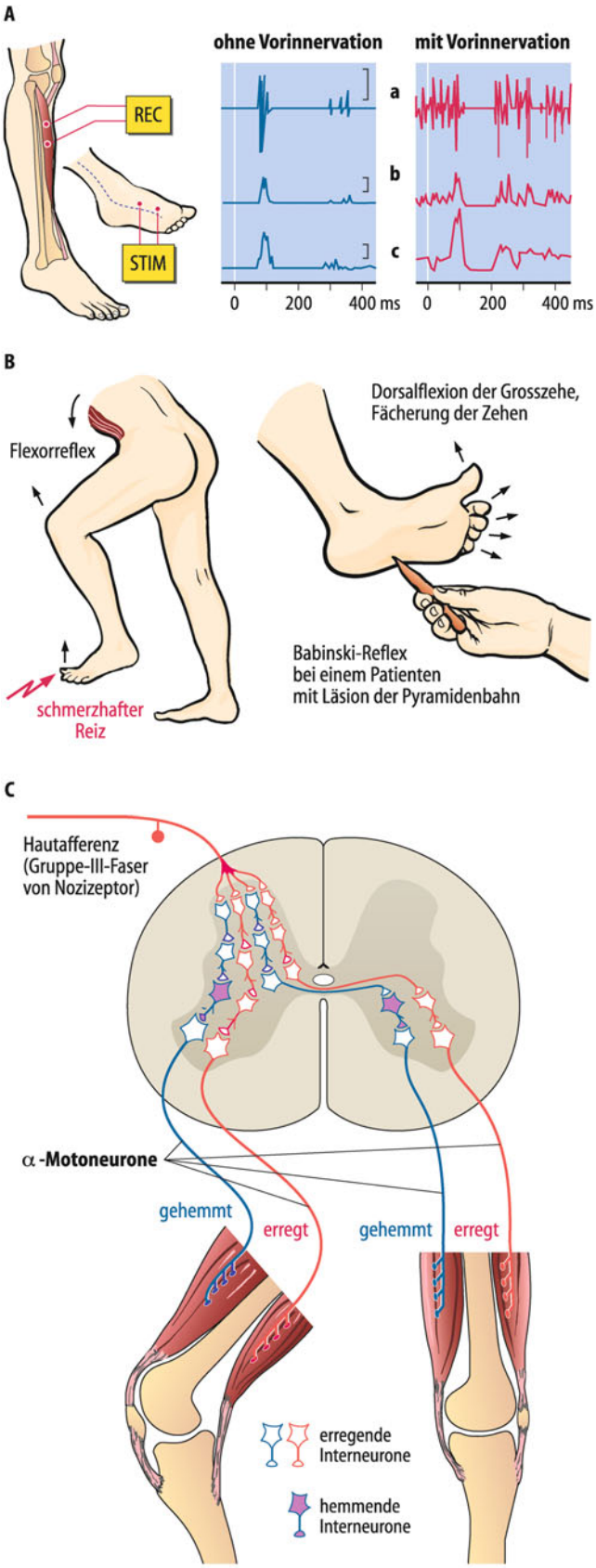
Bei Fremdreflexen liegen Sensor und Effektor nicht im gleichen Organ; polysynaptische Reflexe sind über spinale Interneuronenketten mit den motorischen Einheiten verknüpft.

Bauplan der Fremdreflexe. Sind Interneurone zwischen Afferenz und Efferenz geschaltet, spricht man entsprechend ihrer Zahl von **di-, oligo- oder polysynaptischen Reflexen**. Dazu kommt, dass die Sensoren in der Regel nicht im Muskel selbst, sondern in anderen Geweben (z. B. Sehnen, Haut, Gelenken) liegen. Daher auch ihr Name **Fremdreflexe**.

Funktion der Fremdreflexe. Fremdreflexe sind Schutzreflexe. So führen z. B. Reizungen im Gesichtsbereich zum Schutz der Augen zu einem beidseitigen **Lidschluss**. Häufig sind Fremdreflexe der erste (unbewusste) Anteil einer Fluchtreaktion, weshalb sie auch **Fluchtreflexe** genannt werden. Dazu gehören die weiter unten besprochenen Flexorreflexe.

Habituation von Fremdreflexen. Nicht schmerzhafte Reize können, falls sie unerwartet sind, ebenfalls zu Reflexantworten führen. So kann man sich z. B. leicht davon überzeugen, dass bei sanfter und kurzer Berührung der Pfote einer Katze diese reflektorisch zurückgezogen wird; d. h., potenziell schmerzhafte und unerwartete Reize bewirken ebenfalls einen Fremdreflex, allerdings mit sukzessiver Abnahme der Reflexantwort bei regelmäßiger Reizwiederholung. Dieses für Fremdreflexe typische Phänomen nennt man **Habituation**.

Variabilität polysynaptischer Reflexe. Die Fremdreflexe sind in der Latenzzeit, Dauer, Amplitude und Ausbreitung der Antwort variabel, auch bei gleich bleibender Reizung. Verschiedene Einflüsse, wie Vorinnervation, Erwartung, vorbestehende Entzündungen etc., haben einen stark modulierenden Effekt. Dies ist der polysynaptischen Übertragung (■ Abb. 7.6 C) zuzuschreiben, denn mit jeder zusätzlichen Synapse im Reflexbogen steigt die Variabilität und die Unsicherheit in der Übertragung. Bei elektromyographischer Registrierung sieht man (im Unterschied



◀ **Abb. 7.6. Normale und pathologische Flexorreflexe des Beins.** **A** Elektromyographische Analyse des Flexorreflexes, der durch elektrische Reizung von plantaren Hautnerven ausgelöst wird *(links)*. Die von den Fußhebern (M. tibialis ant.) ausgelöste Aktivität besteht aus einer ersten polyphasischen Antwort und einer kleinen späten Antwort (*blaues* EMG *rechts* in A). Bei einer Vorinnervation erfolgt eine starke Bahnung (Fazilitiation) beider Komponenten (*rotes* EMG in *a*). In *b* wird das gleichgerichtete EMG gezeigt (negative Amplituden werden in positive umgewandelt), in *c* die über 32 Reizfolgen gemittelte Antwort. **B** Beugesynergie des linken Beines bei einem schmerzhaften Reiz der Fußsohle mit Dorsalflexion der Großzehe; das rechte Bein wird kompensatorisch gestreckt. *Rechts* positives Babinski-Phänomen nach Bestreichen der Plantarfläche bei einem erwachsenen Patienten mit Läsion der Pyramidenbahn: tonische Dorsalflexion der Großzehe, die so lange anhält, wie der Reiz, der mehrmals wiederholt werden muss, ausgeübt wird. Dieses Phänomen ist im Säuglingsalter wegen der noch mangelhaften Myelinisierung der Pyramidenbahn normal. **C** Intrasegmentale Verschaltung einer afferenten Faser von einem Nozizeptor der Haut des Fußes. Die Gruppe-III-Afferenz (Aδ-Afferenz) und die Reflexwege des ipsilateralen Flexorreflexes und des kontralateralen Extensorreflexes sind *rot* eingetragen

zum monosynaptischen Dehnungsreflex) auch die stärkere Variabilität der Reflexlatenzzeit.

Klinisch relevante Fremdreflexe

Zu den klinisch wichtigen Fremdreflexen zählen Flexorreflexe (z. B. Fußsohlenreflex), Lidschlussreflex, Bauchhautreflex und Kremasterreflex; ein positives Babinski-Phänomen beim Fußsohlenreflex nach dem 1. Lebensjahr weist auf eine Pyramidenbahndysfunktion hin.

Flexorreflex. Der Flexorreflex ist der wichtigste und bekannteste Fremdreflex (◘ Abb. 7.6). Dabei kommt es, z. B. durch eine schmerzhafte Reizung, zum Wegziehen der betroffenen Extremität durch Beugung (Flexion) der entsprechenden Gelenke. Klinisch wird ein Flexorreflex durch mittelstarkes Bestreichen der Fußsohle mit einem spitzen Gegenstand geprüft **(Fußsohlenreflex).** Die Reaktion besteht aus einer Plantarflexion aller Zehen, einer Dorsalflexion des Fußes und, bei starker Reizung, einer Flexion im Knie- und Hüftgelenk (▶ Box 7.2).

Die Flexorreflex-Afferenzen bilden **keine homogene** Fasergruppe; neben den kutanen Nozizeptoren der Körperoberfläche sind auch die **hochschwelligen Afferenzen der Tiefensensibilität** beteiligt sowie die **dünnen sekundären Muskelspindelafferenzen** (II-Afferenzen) mit ihren spiraligen und blütendoldenartigen Endigungen (◘ Abb. 7.2 A und ◘ Tab. 7.1).

Ipsi- und kontralaterale Begleitreflexe des Flexorreflexes. Bei der Aktivierung der Flexoren werden **gleichzeitig die ipsilateralen Extensoren gehemmt**. Dies wird elektromyographisch durch die abrupte Abnahme eines vorbestehenden Extensorentonus sichtbar. Diese **reziproke antagonistische Hemmung** (◘ Abb. 7.6 C) zwischen Beugern und Streckern findet sich auch beim monosynaptischen Dehnungsreflex und erfolgt dort über eine disynaptische Hemmung der Motoneurone über »Ia-Interneurone« (◘ Tab. 7.1 und ▶ Abschn. 7.2).

Im Gegensatz zum Dehnungsreflex wirkt der Flexorreflex **bei starker Reizung** zusätzlich **auch reziprok auf die Beuger**

II

und Strecker der kontralateralen Extremität (Abb. 7.5 C). Tritt man z. B. mit der Fußsohle in eine Scherbe, hat dieser gekreuzte Reflex den Vorteil, dass sich das andere Bein reflektorisch streckt und damit das Körpergewicht übernehmen kann (und den verletzten Fuß noch weiter vom schädigenden Agens wegzieht).

Bauchhautreflex. Dieser Fremdreflex wird durch Bestreichen der Bauchhaut in drei Etagen von lateral bis zur Mittellinie ausgelöst, während der Bauchdeckenreflex (monosynaptischer Reflex) durch Dehnung der Bauchdeckenmuskulatur mit dem Reflexhammer entsteht. Die Reflexantwort besteht bei den beiden unterschiedlichen Reflexen in einer Anspannung der Bauchmuskulatur, die den Nabel zur ipsilateralen Seite verzieht. Bei einer Schädigung der **Pyramidenbahn** kann dieser Reflex abgeschwächt sein (**Reflexirradiation**) oder völlig fehlen. Bei schlaffen Bauchdecken und in der Nähe großer Narben ist der Bauchhautreflex nur schwach oder gar nicht auszulösen, ohne dass dies verwertbar wäre. Dann ist die folgende Prüfung beim Mann indiziert:

Kremasterreflex. Der Reflex wird durch Bestreichen der Oberschenkelinnenseite geprüft, wobei die Reaktion in einer langsamen Kontraktion des M. cremaster besteht. Läsionen in der Höhe L1, L2 des Rückenmarks führen zum Ausfall.

Lidschlussreflex. Im Gegensatz zu den vorgenannten spinalen Reflexen ist der Lidschlussreflex ein supraspinaler Reflex. Er wird durch einen mittelstarken Schlag mit dem Reflexhammer auf die Stirn-Nasenwurzel ausgelöst (**Glabellareflex**) oder elektrisch durch Reizung des Nervus supraorbitalis oder durch Berührung der Cornea. Die Reflexantwort kann elektromyographisch vom M. orbicularis oculi abgeleitet werden, wobei der Lidschluss, auch bei einseitiger elektrischer Reizung, immer beidseitig erfolgt. Der Lidschlussreflex hat sein Zentrum im Hirnstamm, was ihm seine besondere klinische Bedeutung verleiht. Der Reflexbogen umfasst die sensorischen Trigeminusafferenzen und -kerne sowie die Fazialismotoneurone. Da das Reflexzentrum in Nachbarschaft zu lebenswichtigen Hirnstammzentren liegt, kann ein abnormer Reflex auf einen pathologischen Prozess (z. B. Tumor) in dieser kritischen Hirnstammregion hindeuten. Auch Schädigungen im Bereich der Trigeminus- und Fazialisnerven können die Reflexauslösung beeinträchtigen.

7.2. Pathologische Reflexantworten

In jedem Falle pathologisch und ein sicheres Zeichen für eine Funktionsstörung in zentralen absteigenden motorischen Bahnen sind allein die **Reflexe der Babinski-Gruppe**. Es gibt Fälle, bei denen sich die pathologische Hyperextension der Großzehe nicht auf die klassische Weise nach Babinski, sondern nur durch eine der Varianten **Chaddock** (kräftiges Bestreichen des äußeren Rands des Fußrückens), **Oppenheim** (kräftiges Bestreichen der Schienbeinkante vom Knie zum Sprunggelenk), **Strümpell** (Supination des Fußes bei Beugung des Knies gegen Widerstand, eigentlich eine pathologische Mitbewegung) auslösen lässt. Bei allen **pathologischen** Reflexen handelt es sich um **Fremdreflexe**.

Die Fremdreflexe stehen unter dem fördernden Einfluss der aus dem Hirnstamm absteigenden motorischen Bahnen. Ihre Abschwächung, rasche Ermüdbarkeit oder ihr Ausfall weist auf eine Funktionsstörung dieser Bahnen hin. Dagegen findet man bei **chronischen Läsionen im Rückenmark** einen extrem **gesteigerten Flexorreflex** mit heftigen Beugesynergien des ganzen Beines, gelegentlich mit gleichzeitiger Streckung des anderen Beines. Dies ist die Folge der Schädigung multisegmentaler spinaler Verschaltungen. Auch bei Basalganglienstörungen und manchen Demenzformen kann man eine Enthemmung bestimmter Fremdreflexe beobachten, z. B. einen gesteigerten Glabellareflex.

Die **Prüfung vegetativer Reflexe** kann für die klinische Diagnostik ebenfalls Hinweise erbringen. Im Bereich des Rückenmarkes ist die **reflektorische Entleerung der Harnblase** (Detrusoraktivierung bei bestimmter Blasenfüllung) und die **reflektorische Kotentleerung (Defäkation)** zu nennen. Bei chronisch-isoliertem Rückenmark erfolgen diese Funktionen rein reflektorisch, d. h. ohne willentliche Kontrolle der Sphinkteren. Die Patienten können lernen, durch rhythmische Druckausübung auf die Bauchdecke die Reflexe auszulösen (▶ Kap. 20.5).

In Kürze

Fremdreflexe

Fremdreflexe sind polysynaptische Reflexe. Sie vermitteln Schutz- und Fluchtreflexe und spinale Automatismen. Die klinische Bedeutung der Fremdreflexe liegt im Nachweis z. B. einer Pyramidenbahnstörung und in der Lokalisierbarkeit pathologischer Veränderungen wie z. B. der Höhe eines Querschnittsyndroms.

7.2 Spinale postsynaptische Hemm-Mechanismen

Reziproke antagonistische Hemmung

Die Ia-Afferenzen bilden disynaptische hemmende Verbindungen zu antagonistischen α-Motoneuronen.

Definition. Wie bereits in ▶ Abschn. 7.1 erwähnt, werden bei der Aktivierung des Agonisten gleichzeitig die ipsilateralen Antagonisten gehemmt. Denn die Ia-Afferenzen bilden nicht nur monosynaptische erregende Verbindungen mit homonymen α-Motoneuronen, sondern auch disynaptische hemmende Verbindungen zu den antagonistischen Motoneuronen (Abb. 7.7). Diese Hemmung wird als **reziproke antagonistische Hemmung** bezeichnet.

Da die Ia-Fasern des antagonistischen Muskels entsprechende Verknüpfungen besitzen, werden durch passive, d. h. von außen erzwungene Änderungen der Gelenkstellung vier Reflexbögen aktiviert, die insgesamt dazu dienen, die Änderung der Gelenkstellung weitgehend rückgängig zu machen, also die **vorgegebene Muskellänge konstant** zu halten. Wird nämlich durch den Einfluss der Schwerkraft das Kniegelenk in Abb. 7.7 gebeugt, so wird die Dehnung der Muskelspindeln des Extensors

1. die Extensormotoneurone verstärkt erregen und
2. die Flexormotoneurone verstärkt hemmen.

3. Die Entdehnung der Muskelspindeln des Flexors wird die homonyme Erregung der Flexormotoneurone vermindern und
4. die reziproke Hemmung der Extensormotoneurone reduzieren. Eine solche »Wegnahme von Hemmung« wird als **Disinhibition** bezeichnet. Damit nimmt insgesamt die Erregung der Extensormotoneurone zu und die der Flexormotoneurone ab.

Die vier Reflexbögen bilden also zusammen ein **Längenkontrollsystem** des Muskels.

Autogene Hemmung und Regelkreis zur Konstanthaltung der Muskelspannung

Über Interneurone hemmen die Golgi-Sehnenorgane homonyme α-Motoneurone und aktivieren die α-Motoneurone der Antagonisten. Über diesen Mechanismus kann die Muskelspannung konstant gehalten werden.

Die Ib-Afferenzen der Sehnenorgane verzweigen sich im Rückenmark über mehrere Segmente hinweg. Sie ziehen sowohl zu den aszendierenden Bahnen als auch zu spinalen Interneuronen. Ist ein Muskel auf seine Ruhelänge gedehnt, sind die Golgi-Sehnenorgane stumm (Abb. 7.3). Sowohl bei passiver Spannungszunahme, vor allem aber bei aktiver Kraftentwicklung beginnen jedoch die Sehnenorgane über Ib-Fasern Aktionspotenziale auszulösen. Ihre Empfindlichkeit ist so hoch, dass sie die Wirkung der Aktivierung einzelner motorischer Einheiten über die aszendierenden Bahnen melden und damit zur genauen Steuerung der Muskelkraft (z. B. beim Klavieranschlag) beitragen können.

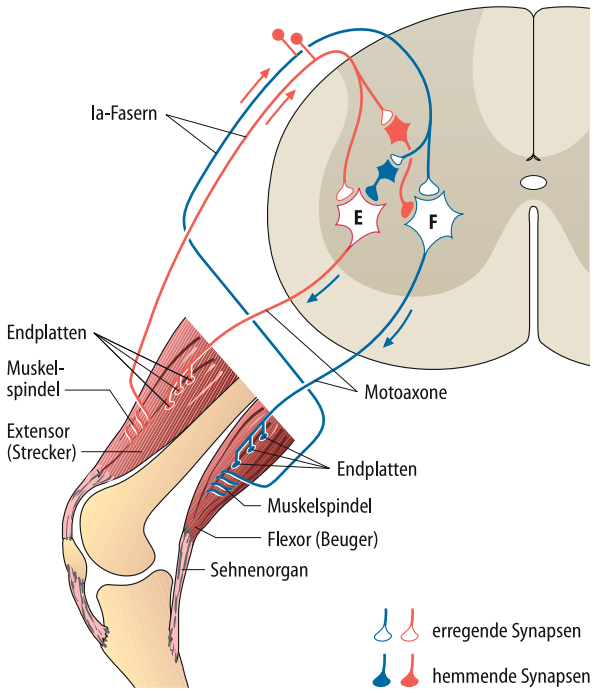


Abb. 7.7. Die Reflexbögen des monosynaptischen Dehnungsreflexes und der reziproken antagonistischen Hemmung. Die Ia-Afferenzen hemmen über Interneurone jeweils den antagonistischen Muskel; *F* Flexormotoneuron; *E* Extensormotoneuron des Kniegelenks. (Nach Birbaumer u. Schmidt 2006)

Darüber hinaus können sie über Ib-Interneurone einen hemmenden Einfluss auf den Ursprungsmuskel und seine Agonisten **(autogene Hemmung)** sowie über andere Ib-Interneurone einen aktivierenden Einfluss auf α-Motoneurone der Antagonisten ausüben.

An den Ib-Interneuronen des Rückenmarks werden zahlreiche extramuskuläre Mechano- und Schmerzafferenzen, supraspinale Informationen, Spannungsinformationen der Ib-Fasern und intramuskuläre Längeninformationen der Ia-Spindelafferenzen integriert (s. unten), wodurch eine fein abgestufte Regelung der Muskelspannung und Muskelkoordination ermöglicht wird.

Autogene Hemmung und Muskelkraftkonstanz. Abnahme der Muskelspannung führt zu einer Disinhibition der homonymen Motoneurone, wodurch die Muskelspannung wieder zunimmt. Dadurch kann ein unerwünschter Kraftabfall bei **Ermüdung** des Muskels kompensiert werden. Die konstante Kraftentfaltung eignet sich für isotonische Bewegungen, z. B. zur Hebung des Arms zu Beginn einer Greifbewegung. Ermüdung kann übrigens peripher und zentral bedingt sein (zentrale motivationsunabhängige Ermüdung; ▶ Kap. 40.7).

Autogene Hemmung und Interneuronenverbände. Für die überwiegende Anzahl der Bewegungen des Alltags gilt, dass **isometrische Kräfte** in Muskeln der Stützmotorik mit **isotonischen Bewegungen** in Nachbarmuskeln kombiniert werden. Da die meisten Muskeln je nach Aufgabenstellung die eine und die andere Funktion erfüllen sollen, müssen in den Muskeln beide Rezeptortypen vorhanden sein – Muskelspindeln und Golgi-Sehnenorgane. Rezeptoren in Haut und Gelenken nehmen zusätzlich auf die gleiche Ib-Interneuronen-Population Einfluss. Abb. 7.8 zeigt die ausgeprägte Konvergenz von drei absteigenden Bahnen und von vier verschiedenen Rezeptortypen. Durch bahnende oder hemmende Effekte der absteigenden Bahnen können je nach Bedarf durch das Programm Schaltkreise »geöffnet« oder »geschlossen« werden (***gating*-Phänomen**). Ferner können durch den Mechanismus der **präsynaptischen Hemmung** (▶ Kap. 5.6) Effekte von primären Afferenzen unterdrückt werden.

Die **Interneuronenverbände** stehen unter starker Kontrolle der supraspinalen motorischen Zentren. Je nach motorischer Aufgabe werden Interneurone in wechselnder Konstellation in Aktion treten. Interneurone werden bereits in der Vorbereitungsphase einer Intentionsbewegung von motorischen Zentren moduliert. Die **Rhythmusgeneratoren für die Lokomotion** sind ein weiteres Beispiel für aufgabenspezifische Interneuronenverbände des Rückenmarkes die dafür sorgen, dass Extensoren während der **Standphase** und Flexoren während der **Schwungphase** aktiv sind. Das Zusammenspiel absteigender und segmentalsensorischer Eingänge zum Rückenmark bestimmt dabei das feine Erregungsmuster der Interneurone, das auf die Motoneuronen übertragen wird.

Im Interneuronenverband erfolgt eine multimodale Integration der verschiedenen Afferenzen; die absteigenden Bahnen haben die Aufgabe, durch Bahnung **(Fazilitiation)** und Hemmung **(Disfazilitiation)** die für ein Programm erforderlichen Interneurone zu selektionieren. Das Ergebnis dieser komplexen

II

Verarbeitung wird schließlich auf die »gemeinsame Endstrecke« der Motoneurone übertragen. Ia-Afferenzen und kortikospinale Bahn wirken direkt (monosynaptisch) auf die Motoneurone.

Rekurrente (rücklaufende) Hemmung

Renshaw-Zellen hemmen homonyme α-Motoneurone und die Aktivität der über Ia-Interneurone antagonistisch verschalteten α-Motoneurone.

Reflexweg der Renshaw-Hemmung. Eine weitere Form der postsynaptischen Hemmung ist die rekurrente Hemmung. Nach ihrem Entdecker, Birdsey Renshaw, wird die rekurrente Hemmung auch als **Renshaw-Hemmung** bezeichnet, das betreffende Interneuron als Renshaw-Zelle (Abb. 7.8; RIN). Die α-Motoneurone besitzen intraspinale **rückläufige Kollateralen,** die über eine Erregung der Renshaw-Zellen hemmend auf diese Motoneurone rückwirken. Die synaptische Einwirkung der Kollaterale auf das Interneuron erfolgt wie an der motorischen Endplatte über die Freisetzung von Azetylcholin. Die hemmenden Transmitter der Renshaw-Zelle selber sind die Aminosäuren Glyzin oder GABA. Die Freisetzung von Glyzin bzw. GABA führt zu einer Hyperpolarisation an der subsynaptischen Membran des Motoneurons und damit zu seiner Hemmung.

Funktion der Renshaw-Hemmung. Renshaw-Interneurone werden zusätzlich von einer Reihe von Afferenzen und absteigenden Bahnensystemen beeinflusst. Die einfache negative Rückkopplung auf dasselbe Motoneuron hat, isoliert betrachtet, die Aufgabe, **die Motoneuronenaktivität zu begrenzen.** Gleichzeitig hemmen die Renshaw-Zellen auch diejenigen Interneurone, über welche die Ia-Afferenzen α-Motoneurone antagonistischer Muskeln eigentlich inhibieren sollten (nicht eingezeichnet in Abb. 7.8). Die Renshaw-Hemmung führt also dazu, dass die über den Muskeldehnungsreflex ausgelöste Muskelkontraktion begrenzt und der antagonistische Muskel (mit einer geringen Latenz) weniger gehemmt wird. Die Renshaw-Hemmung dient daher vor allem der Begrenzung der über Ia-Afferenzen ausgelösten exzitatorischen Reflexe.

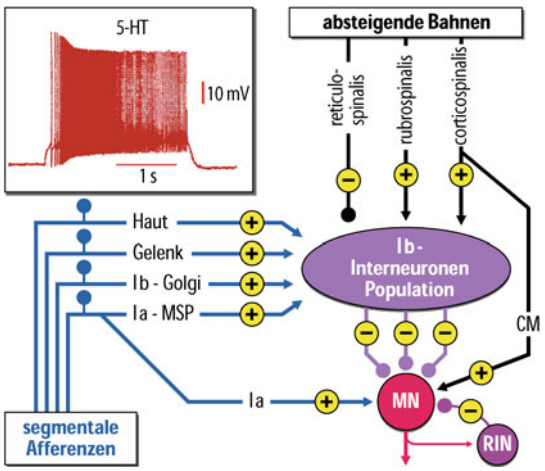


Abb. 7.8. Bahnung und Hemmung spinaler Reflexe. Einsatzfigur *oben links:* Die intrazelluläre Potenzialmessung eines Schildkröten-Motoneurons zeigt in Anwesenheit von Serotonin (5-HT) eine hochfrequente und lang anhaltende Entladungssalve von Aktionspotenzialen aufgrund eines Plateau-Potenzials. Ohne 5-HT konnten dagegen nur einzelne Aktionspotenziale ausgelöst werden (nicht abgebildet). Der *Hauptteil der Abbildung* schematisiert die Verbindungen eines Ib-Interneurons in einem Rückenmarkssegment. Diese werden nicht nur durch die Ib-Afferenzen der Golgi-Sehnenorgane erregt, sondern auch durch Muskelspindel-, Gelenk- und Hautafferenzen. Zudem konvergieren verschiedene absteigende motorische Bahnen auf diese Interneurone. Nicht eingezeichnet sind die serotonergen absteigenden Bahnen, die direkt auf die Motoneurone einwirken und die Plateau-Potenziale verursachen. Zusätzlich ist der Effekt der Renshaw-Zellen dargestellt: rekurrente Hemmung von α–Motoneuronen und Aktivierung des antagonistischen Muskels. *MSP* Muskelspindel, *MN* α-Motoneuron, *RIN* Renshaw-Inhibition. (Nach Hounsgaard u. Kein)

7.3. Lebensgefährliche Muskelkrämpfe durch Disinhibition

Das Konvulsivum und Pflanzenalkaloid **Strychnin** verhindert die Glyzinbindung und damit die Öffnung des als Chloridkanal funktionierenden Glyzinrezeptors. In Verschnitten illegaler psychoaktiver Substanzen wie Heroin oder Kokain taucht es als Verunreinigung auf. Strychnin wurde auch in einigen unter dem Etikett »Ecstasy« kursierenden Tabletten nachgewiesen und aufgrund seiner, in niedrigen Dosen anregenden (analeptischen) Wirkung in die Dopingliste aufgenommen. Die Disinhibition der begrenzenden Muskelsteuerungsmechanismen bewirkt bei höheren Dosen eine **simultane tetanische Kontraktion von Agonisten und Antagonisten**. Die so verursachte Versteifung (Reflexkrampf) läuft bei vollem Bewusstsein ab und ist wegen der dadurch ausgelösten Zerrungen von Sehnen und Gelenkkapseln äußerst schmerzhaft. Auch höhere Zentren des Gehirns werden unter Strychnineinfluss leichter erregbar. Die Krämpfe werden durch akustische, optische und taktile Reize ausgelöst und verstärkt. Als Gegenmittel (Antidot) wird das Antikonvulsivum **Benzodiazepin** eingesetzt, das den durch GABA gesteuerten Chloridkanal stimuliert und damit die blockierende Wirkung des Strychnins auf den Glyzin-gesteuerten Chloridkanal kompensiert. Ähnlich wie Strychnin wirkt bei der **Tetanuserkrankung** das Toxin des Bakteriums Clostridium tetani (▶ Box 5.4).

In Kürze

Spinale postsynaptische Hemm-Mechanismen

Unter **reziproker antagonistischer Hemmu**ng versteht man, dass Ia-Faser-Aktivität der Muskelspindeln im Agonisten den Antagonisten hemmt. Unter **autogener Hemmung** versteht man, dass die **Golgi-Sehnenorg**ane über Ib-Fasern zur Feineinstellung der Muskelkraft beitragen. Dem Längenregistrierungssystem der Muskelspindeln ist damit ein Kraftregistrierungssystem der Sehnenorgane an die Seite gestellt. Ob überwiegend die Muskellänge oder die Muskelkraft geregelt wird, hängt von der jeweiligen Aufgabenstellung ab (Stützmotorik versus Zielbewegung). Die **Renshaw-Hemmung** dient vor allem der Limitierung der über Ia-Afferenzen ausgelösten exzitatorischen Reflexe.

7.3 Propriospinaler Apparat des Rückenmarks

Das Netzwerk spinaler Neurone

Die Binnenzellen der grauen Substanz bilden die strukturelle Grundlage für die Eigenfunktionen des Rückenmarks.

Arten von Binnenzellen. Außer den Zellkörpern für die Motoneurone (und den Seitenhornzellen in bestimmten Segmenten) gibt es in der grauen Substanz sog. Binnenzellen, die den Eigenapparat des Rückenmarks darstellen. Je nach Verschaltung unterscheidet man:

- **Schaltneurone (Interneurone):** Ihre Fortsätze verlaufen ipsilateral (auf der gleichen Körperseite) innerhalb eines Rückenmarkssegments. Sie stellen die Verbindung zwischen Zellen des gleichen Segments her und vermitteln z. B. Eigenreflexe. Wichtige Interneurone sind auch die Renshaw-Zellen.
- **Assoziationszellen (propriospinale Neurone)** verbinden verschiedene Rückenmarkssegmente miteinander. Ihre Fortsätze verlassen die graue Substanz ebenfalls nicht, auch sie verlaufen ipsilateral.
- **Kommissurenzellen** kreuzen mit ihren Axonen auf die andere Körperseite (kontralateral) innerhalb eines Rückenmarkssegments. Sie sorgen dafür, dass Erregungsimpulse auch die andere Rückenmarksseite erreichen.
- **Strangzellen (Projektionsneurone)** verlassen mit ihren Axonen die graue Substanz und ziehen in die weiße Substanz. Hier ziehen sie in Strängen und übermitteln Informationen an andere Rückenmarkssegmente und das Gehirn.

Funktionen der Binnenzellen. Assoziations-, Strang- und Kommissurenzellen sind an der Auslösung der Fremdreflexe beteiligt. Assoziations- und Kommissurenzellen bilden die Rhythmusgeneratoren für die Lokomotion und koordinieren die Aktivität unterschiedlicher spinaler Segmente mit ihren somatischen und vegetativen Reflexbögen, die bei komplexeren motorischen Aufgaben zusammenarbeiten, z. B. bei der Koordination von Rumpf- und Extremitätenbewegungen.

Beim Neugeborenen mit noch unreifen absteigenden Bahnen und auch bei Kindern mit schwerer Missbildung des Gehirns (Anenzephalie) lassen sich **Schreitrhythmen** beobachten. Auch bei Paraplegikern kann man durch Hautreize Schreitrhythmen auslösen, was in der Rehabilitation ausgenützt wird. Allerdings ist die Expression der Rhythmen beim Menschen normalerweise in viel stärkerem Maße vom supraspinalen Antrieb abhängig als bei den niedrigeren Vertebraten.

Absteigende inhibitorische und exzitatorische Bahnneurone, vorwiegend aus dem Hirnstamm, modulieren die spinale Aktivität. Besondere funktionelle Bedeutung kommt aus klinischer Sicht den retikulospinalen Bahnen wegen der inhibitorischen Wirkung auf den spinalen Interneuronenpool zu (Abb. 7.7, Abb. 7.8).

Organisation der Motoneurone

Die Motoneurone erhalten zusätzlich zu den schon besprochenen Informationen (z. B. durch Ia-Afferenzen und Interneurone) Eingänge, die eine tonisch anhaltende Depolarisation der Zellmembran (Plateau-Potenzial) verursachen; diese dienen der tonischen Halteinnervation.

7.4. Querschnittslähmung

Die Eigenfunktionen des Rückenmarkes manifestieren sich in pathologischer Weise bei Querschnittsverletzungen. Nach akuter Verletzung sind kaudal von der Läsion die Körperteile völlig gelähmt und schlaff (**Muskelhypotonie**); es können auch keine somatosensorischen und vegetativen Reflexe ausgelöst werden. Nach dieser Phase des **spinalen Schocks**, die beim Menschen mehrere Wochen andauert, kehren allmählich die Reflexe und der Muskeltonus zurück. Ursache dafür ist ein Umbau bestehender Synapsen und die Neusprossung *(sprouting)* von Synapsen an Interneuronen, präganglionären Neuronen und Motoneuronen, wodurch sich das Rückenmark in Grenzen selbst reorganisiert.

Die Langzeitveränderungen bestehen in einer **Enthemmung** der Eigenreflexe (brüske Dehnungsreflexe, unerschöpfliche Kloni), in **pathologischen Fremdreflexen** (positives Babinski-Phänomen, Flexorreflexe mit ausgeprägten Mitbewegungen und gekreuzten Extensorreflexen) bzw. in einer **spastischen Tonuserhöhung**. Es bleibt das Unvermögen der Empfindung und willentlicher Kontrolle der Bewegungen.

Parallel besteht ein **vegetatives Querschnittssyndrom** mit veränderten vegetativen Reflexen, gestörter Kontrolle von Blase und Mastdarm und veränderter Sexualfunktion, wobei eine Erektion durch manuelle Reizung möglich ist und Schwangerschaften ausgetragen werden können.

Bei **tiefem** Querschnittssyndrom kommt es meist bleibend zu ausgeprägten Beugesynergien, während bei **hohem** Querschnitt frühestens ein halbes Jahr nach der Schädigung Extensorspasmen ein kurzfristiges, nicht unterstütztes Stehen des Patienten (»**spinales Stehen**«) möglich machen können, was psychologisch und für die Kreislauffunktionen äußerst wichtig ist. Da die Flexorreflexe fort bestehen, kann eine Zunahme der Erregbarkeit aller Reflexbögen angenommen werden.

Extensorreflexe und erhöhter Muskeltonus kurz nach der Verletzung sind meist ein Zeichen für eine unvollständige Durchtrennung des Rückenmarks mit entsprechend günstigeren Verlaufsaussichten für Motorik und Sensibilität.

Modulation der Grundaktivierbarkeit der Motoneurone. Im Rückenmark besteht ein wichtiger zellulärer Mechanismus, der für die tonische Aktivierung der Motoneurone eingesetzt wird. Ihm liegt eine anhaltende Depolarisation der Motoneuronenmembran mit superponierten Aktionspotenzialen zugrunde (**Plateau-Potenzial,** Abb. 7.8 Einsatzfigur links oben) Die tonische Depolarisation beruht auf komplexen Änderungen der Membran-

leitfähigkeit durch kurze, niederschwellige sensorische Reize oder durch Impulse von höheren motorischen Strukturen. Ebenso kann ein kurzer peripherer Reiz die tonische Depolarisation beenden. Dieser Mechanismus wird durch Serotonin (5-HT), Neuropeptide und Noradrenalin moduliert, die aus Bahnneuronen freigesetzt werden. Der Mechanismus spielt eine wichtige Rolle bei der **Regulierung des Muskeltonus** und bildet die Basis für die **Steuerung der Rhythmusgeneratoren.**

Anordnung der Motoneurone. Die Motoneurone für die einzelnen Muskeln sind in überlappenden, **longitudinalen Zellsäulen** angeordnet, die sich über mehrere Segmente ausdehnen. Die synaptische Übertragung erfolgt am weit ausladenden Dendritenbaum des Motoneurons, der voll mit synaptischen Eingängen besetzt ist. Durch ausgeprägte **Konvergenz** ergibt sich eine **Summation** der erregenden und hemmenden Einflüsse aus den Afferenzen und vor allem aus dem Interneuronennetzwerk. Eine überschwellig erregte Population von Motoneuronen beinhaltet ein mechanisches Bewegungs- oder Tonusmuster, wobei jedes Aktionspotenzial im motorischen Axon zu einer Kontraktion aller Muskelfasern der motorischen Einheit führt (Näheres zu den motorischen Einheiten in ► Kap. 6.4).

In Kürze

Propriospinaler Apparat des Rückenmarks: Anteile, Verschaltungen und Aufgaben

Der **propiospinale Apparat** besteht aus Schaltneuronen (Interneurone), Assoziationszellen (propriospinale Neurone), Kommissurenzellen und Strangzellen (Projektionsneurone). Diese dienen der Entstehung von Eigen- und Fremdreflexen und von Rhythmusgeneratoren für die Lokomotion. Die **Motoneurone** erhalten zahlreiche erregende und hemmende Einflüsse, die durch Konvergenz aufsummiert werden. Bei überschwelliger Erregung des Motoneurons kommt es zur Kontraktion aller Muskelfasern der motorischen Einheit. »**Plateau-Potenziale**« der Zellmembran der Motoneuronensomata ermöglichen die tonische Halteinnervation.

Eine **Querschnittsverletzung** des Rückenmarks schädigt nicht nur die direkt betroffenen Segmente, sondern meist auch die motorischen und sensiblen Bahnen. Unterhalb der Schädigung kann sich das Rückenmark reorganisieren, wobei der fehlende Einfluss höherer Zentren chronisch zu Enthemmungsphänomenen führt.

7.4 Reflektorische Kontrolle der Körperhaltung im Raum

Steuerung des Muskeltonus

Regelkreise, die den Hirnstamm einbeziehen, ermöglichen die aufrechte Körperhaltung und weitere stützmotorische Funktionen.

Motorische Zentren des Hirnstamms. Das Gleichgewicht des Körpers im Gravitationsfeld der Erde wird normalerweise ohne willkürliche Anstrengung aufrechterhalten. Diese und weitere stützmotorische Aufgaben werden über Steuerung und Regelkreise geleistet, die motorische Hirnstammzentren einbeziehen. Definiert man als motorische Zentren des Hirnstammes diejenigen Strukturen, deren efferente Bahnen die motorischen Reflexbögen des Rückenmarks (und der motorischen Hirnnerven) direkt beeinflussen und die selbst einbezogen sind in die efferenten Bahnen höher gelegener motorischer Zentren, so lassen sich im Hirnstamm von kaudal nach rostral vier Kernregionen abgrenzen (Abb. 7.9):

- das lateral gelegene motorische Kerngebiet der **Formatio reticularis in der Medulla oblongata**,
- die Kernregionen des **Nucleus vestibularis**, insbesondere der Nucleus vestibularis lateralis (Deiters) am Übergang von der Medulla oblongata zur Brücke (Pons),
- das medial gelegene motorische Kerngebiet der **Formatio reticularis in der Pons** und
- der im Mittelhirn in Höhe der Vierhügelplatte gelegene **Nucleus ruber**.

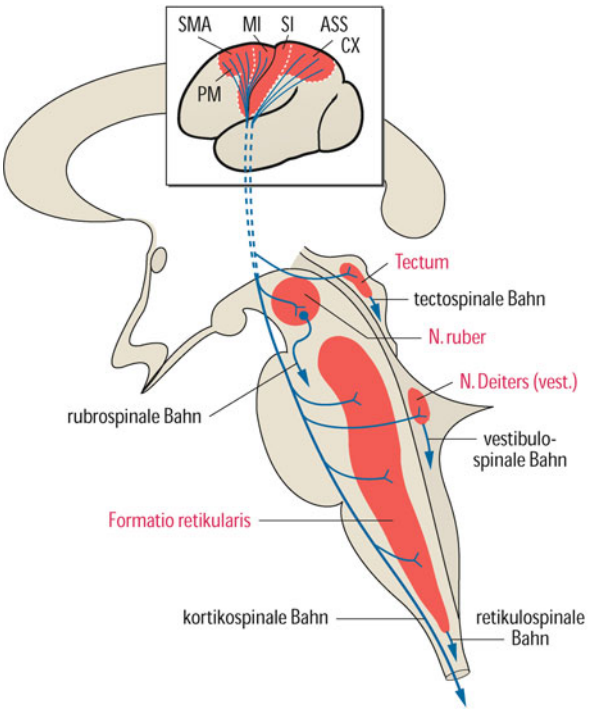


Abb. 7.9. Schematischer Überblick über die stützmotorischen Zentren des Hirnstamms. Wie gezeigt, stehen die Zentren unter dem Einfluss der kortikospinalen Bahn, die aus Motorkortex (MI, SMA, PM), primär sensomotorischem (SI) und parietalem Assoziationkortex (ASS CX) entspringt. Sie erhalten aber auch somatosensorische Afferenzen aus der Peripherie (von Muskel-, Haut- und Gelenksensoren), die mit denen des vestibulären und visuellen Systems abgeglichen werden. Änderungen im Muster vestibulärer und somatosensorischer Afferenzen führen über die Aktivierung vestibulo-, rubro- und retikulospinaler Bahnen zu einer kompensatorischen Korrektur der tonischen Aktivität der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur

Efferenzen. Die von diesen Kernregionen absteigenden Bahnen können entsprechend ihrer medialen oder lateralen Lage in der weißen Substanz des Rückenmarks in **zwei Klassen mit entge-**

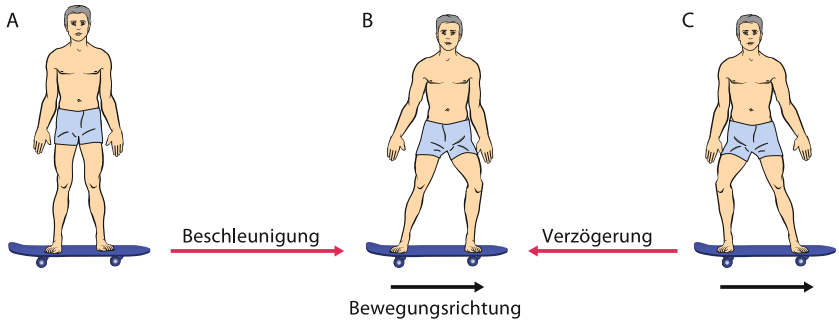


Abb. 7.10. Reflektorische Körperstellung bei horizontaler Beschleunigung und Abbremsung. **A** Bei konstanter Geschwindigkeit belastet der Skateboard-Fahrer beide Beine, **B** bei Beschleunigung des Skateboards in Bewegungsrichtung streckt und belastet er sein rechtes, **C** bei Abbremsung sein linkes Bein

gengesetzter Wirkung auf die Flexor- und Extensormotoneurone eingeteilt werden:

- Die von den beiden am weitesten kaudal und rostral gelegenen Kernregionen kommenden und zusammen mit dem Tractus corticospinalis lateral im Rückenmark verlaufenden Bahnen **(Tractus rubrospinalis und Tractus reticulospinalis lateralis)**, wirken wie dieser **erregend** (und z. T. wie dieser monosynaptisch) **auf α- und γ-Flexormotoneurone** und hemmend auf Extensoren.
- Dagegen wirken die von den beiden mittleren Kernregionen kommenden und medial verlaufenden Bahnen **(Tractus vestibulospinalis und Tractus reticulospinalis medialis) erregend auf α- und γ-Extensormotoneurone** und hemmend auf Flexoren. Beide Klassen verfügen über getrennte Interneuronensysteme.

Afferente Zuflüsse. Der **Hirnstamm** erhält aus der Peripherie afferente Zuflüsse von der **gesamten Somatosensorik** einschließlich dem Hirnnervenbereich. Für die Stützmotorik sind dabei besonders die Zuflüsse vom Gleichgewichtsorgan und von Rezeptoren von Muskeln, Faszien und Gelenken der Halsregion zur Berechnung der Kopfstellung relativ zur thorakalen Wirbelsäule von Bedeutung.

Haltereflexe

Durch die Haltereflexe, auch Stehreflexe genannt, wird eine geeignete Körperhaltung eingenommen und das Gleichgewicht bewahrt; dieses wird durch die Halsreflexe unterstützt.

Haltereflex. Wichtige Informationen zur Position des Individuums im Raum werden über das vestibuläre und das visuelle System gewonnen. Zusätzlich informieren Rezeptoren der Halsmuskulatur über die relative Position des Kopfes gegenüber der Wirbelsäule (**Halsreflexe**, s. unten). Diese Systeme unterstützen über eine tonische Modulation der Extremitätenmuskulatur die Stabilität des Stehens und bilden den Haltereflex. So zeigt Abb. 7.10 eine symmetrische Körperbelastung des Skateboard-Fahrers bei konstanter Geschwindigkeit (A). Eine Beschleunigung des Skateboards bewirkt eine reflektorische Gewichtsverlagerung in Richtung der Beschleunigung entgegen der Trägkeitskraft (B), die Verzögerung des Skateboards, z. B. durch ein Hindernis, bewirkt eine reflektorische Gewichtsverlagerung in die Gegenrichtung (C). Auch die **Liftreaktion** mit erhöhtem Extensortonus bei linearer Beschleunigung nach unten und erhöhtem Flexortonus bei Beschleunigung nach oben ist hier zu nennen. Der reflektorische Anteil dieser Körperstellungen wird vom **Vestibularorgan**, der absteigenden vestibulospinalen Bahn und den spinalen Reflexen geleistet.

Die Haltereflexe werden auch **Stehreflexe** genannt, da sie die Haltung des stehenden Individuums beeinflussen. Diese Reflexe werden vom Hirnstamm vermittelt. Durch Zerstörung höherer motorischer Zentren werden sie chronisch enthemmt, wie Untersuchungen an dezerebrierten Individuen gezeigt haben.

Halsreflex. Die Rezeptoren des Halses melden jede Änderung der Kopfstellung relativ zur Körperstellung. Diese Informationen führen in den motorischen Zentren des Hirnstammes zu Korrekturen der Tonusverteilung der Körpermuskulatur, die als **tonische Halsreflexe** bezeichnet werden. Gebrauch davon machen wir z. B. beim Sitztraining eines Hundes. Wir unterstützen das Hinsetzen, indem wir den Kopf des Tiers überstrecken, um den Streckertonus der Hinterbeine zu verringern und den der Vorderbeine zu verstärken. Beugen des Kopfes nach unten hat den gegenteiligen Effekt (Näheres ▶ Kap. 18.4). Die Halsreflexe wirken Labyrinth-Reflexen entgegen, so dass isolierte Kopfbewegungen ohne unerwünschte Tonus-Asymmetrien in den Extremitätenmuskeln stattfinden können.

Stellreflexe

Sensorische Zuflüsse aus Labyrinth, Halssensoren und Auge induzieren die Stellreflexe mit denen sich der Körper aus liegender Stellung in seine normale Körperstellung aufrichtet.

Das Aufrichten in die normale Körperstellung erfolgt in einer bestimmten Reihenfolge. Zunächst wird über Meldungen aus dem Labyrinth der Kopf in die Normalstellung im Schwerefeld der Erde gebracht. Diese Reflexe werden als **Labyrinth-Stellreflexe** bezeichnet. Das Aufrichten des Kopfes, z. B. aus liegender Stellung, verändert dann die Lage des Kopfes zum übrigen Körper, was durch die Rezeptoren des Halses angezeigt wird. Dies bewirkt, dass der Rumpf dem Kopf in die Normalstellung folgt. Analog den Labyrinth-Stellreflexen werden diese Reflexe als **Hals-Stellreflexe** bezeichnet. Nimmt man noch die **optischen Stellreflexe** dazu, so wird klar, dass das **Aufrichten in die normale Körperstellung** über diese mehrfachen Auslösungsmöglichkeiten zu den bestgesicherten Funktionen des Zentralnervensystems gehört.

Für die Stellreflexe und für die Abstimmung von stütz- und zielmotorischen Aufgaben ist die Einbeziehung der motorischen

Mittelhirnzentren wichtig, vor allem des im Tegmentum gelegenen Nucleus ruber mit seinen Eingängen aus dem Zwischenhirn und dem Kleinhirn und seinen Ausgängen zum Rückenmark und über die zentrale Haubenbahn zur unteren Olive (s. unten). Die Bedeutung der Stellreflexe ist beim Menschen durch die ausgeprägte, übergeordnete Willkürmotorik eingeschränkt.

In Kürze

Reflektorische Kontrolle der Körperhaltung im Raum

Zu den **motorischen Zentren** des Hirnstamms gehören insbesondere:

- Anteile der Formatio reticularis in der Medulla oblongata,
- Anteile des Nucleus vestibularis lateralis (Deiters),
- Anteile der Formation reticularis in der Pons,
- der Nucleus ruber.

Alles in allem wirken je zwei der von diesen Kernregionen ausgehenden Bahnen synergistisch, nämlich

- die **Tractus rubrospinalis und reticulospinalis lateralis** erregend auf Flexoren und hemmend auf Extensoren,
- die **Tractus vestibulospinalis und reticulospinalis medialis** erregend auf Extensoren und hemmend auf Flexoren.

Regelkreise, die den Hirnstamm einbeziehen, sichern die aufrechte Körperhaltung gegen Schwerkraft und ermöglichen auf der Grundlage von Halte- und Stellreflexen Bewegungsabläufe, die die Muskulatur des gesamten Körpers zu gemeinschaftlicher Leistung koordinieren. Dabei sind **Halte-, Hals- und Stellreflexe** zu unterscheiden.

7.5 Optimierung von Stützmotorik und Zielbewegungen durch das Kleinhirn

Übersicht über die Funktion der Kleinhirnstrukturen

Das Kleinhirn besteht aus drei funktionell unterschiedlichen Strukturen: Vestibulozerebellum, Spinozerebellum und Zerebro- oder Pontozerebellum. Das Vestibulozerebellum regelt die Okulo-, Halte- und Stützmotorik. Das Spinozerebellum koordiniert Ziel- und Stützmotorik. Das Pontozerebellum erstellt Bewegungsprogramme für die rasche Zielmotorik.

Funktionell am bedeutsamsten ist die **Gliederung des Kleinhirns** in die Bereiche

- **Vestibulo**zerebellum,
- **Spino**zerebellum und
- **Ponto**zerebellum (auch **Zerebrozerebellum** genannt, s. unten).

Sie gleicht im Wesentlichen der Einteilung in

- **mediane** Längszone,
- **intermediäre** Längszone und
- **hemisphärale** Längszone

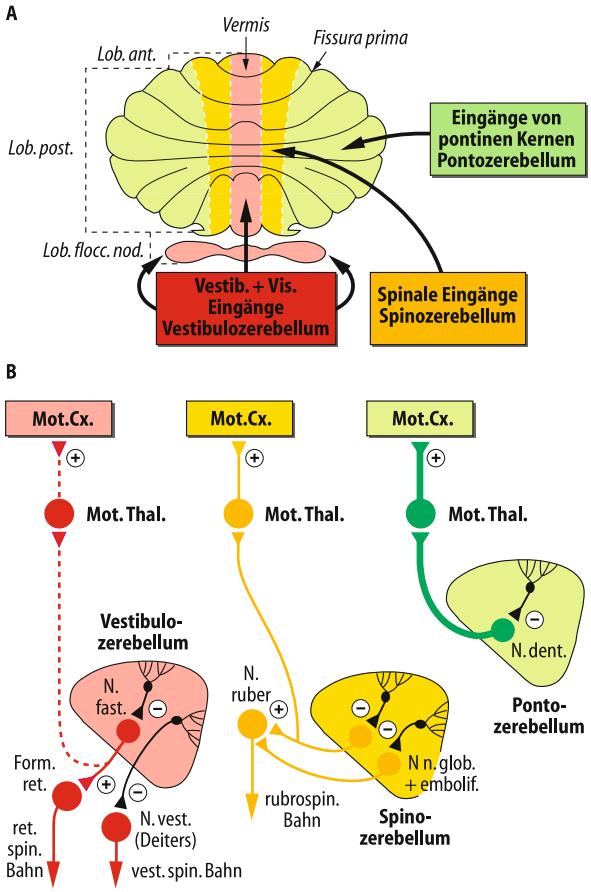


Abb. 7.11. Funktionelle Kompartimente des Kleinhirns. Funktionell lässt sich das Kleinhirn aufgrund **A** seiner afferenten Zuflüsse und **B** seiner efferenten Ausgänge in Vestibulozerebellum, Spinozerebellum und Pontozerebellum (Hemisphären) unterteilen. Die Hauptaufgaben dieser drei Kompartimente werden im Text erläutert. Alle Ausgänge aus der Kleinhirnrinde werden von Purkinje-Zellen gebildet, die inhibitorisch auf die Kleinhirnkerne wirken (mit GABA als Transmitter). Der Nucleus vestibularis (Deiters) liegt zwar außerhalb des Kleinhirns, ist aber funktionell als Kleinhirnkern zu betrachten. Die farbigen Pfeile kennzeichnen lediglich die Projektionsrichtung der Verschaltung. (Nach Birbaumer u. Schmidt 2006)

und stimmt auch weitgehend mit der **phylogenetischen** Einteilung in

- **Archi**zerebellum,
- **Palaeo**zerebellum und
- **Neo**zerebellum überein (Abb. 7.11)

Vestibulozerebellum. Der mediane Anteil der Kleinhirnrinde (Vermis) und der Lobus flocculonodularis erhalten vestibuläre, visuelle und somatosensible Afferenzen. Die Informationen über die Lage des Kopfes im Raum und über etwaige Linear- und Drehbeschleunigungen kommen aus dem Gleichgewichtsorgan. Zusätzlich informieren Oberflächen- und Tiefensensibilität über die Lage im Raum.

Vermis und **Lobus flocculonodularis** projizieren zu vestibulären Hirnstammkernen und zum Nucleus fastigii in der weißen Substanz des Kleinhirns (Abb. 7.12). Die Axone des **Nucleus fastigii** ziehen zu pontinen und medullären motorischen Kernen der Formatio reticularis. Damit hat das Vestibulozerebellum un-

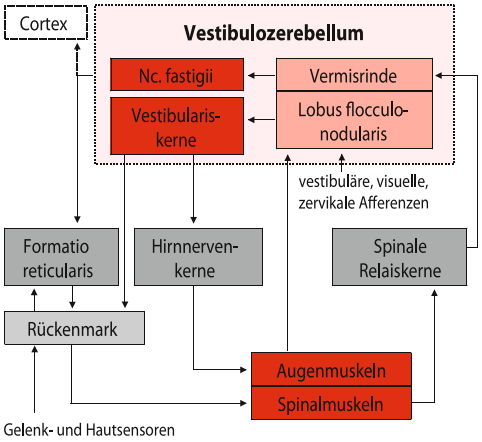


Abb. 7.12. Vestibulozerebellum, Vermis und Lobus flocculonodularis (Gleichgewichts- und Sehorgan). Der Vermis verarbeitet Zuflüsse aus der spinalen Peripherie (Muskelspindeln, Gelenk- und Hautsensoren) und projiziert über den Nucleus fastigii zur Formatio reticularis; über Rückenmark und Spinalmuskulatur schließt sich der Regelkreis. Der Lobus flocculonodularis verarbeitet supraspinale Afferenzen (vestibulär, visuell, zervikal) und projiziert über die Vestibulariskerne zu den Hirnnervenkernen und den Augenmuskeln. Die farbigen Pfeile kennzeichnen die Projektionsrichtung der Verschaltung

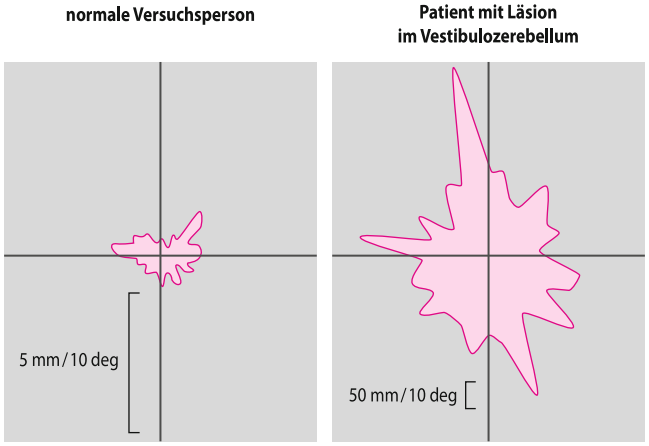


Abb. 7.13. Messung der Stabilität beim aufrechten Stehen (Stabilogramm). Die Projektion des Körperschwerpunktes auf die Standfläche wird über eine gewisse Zeit registriert. Die Kontur begrenzt die Fläche der maximalen Schwankungen in den verschiedenen Richtungen. Während die Schwankungen bei der normalen Versuchsperson klein, aber messbar sind, verstärken sich die Schwankungen um etwa das Hundertfache (beachte die verschiedene Skalierung) bei einem Patienten mit einer zerebellären Läsion

mittelbaren Zugang zu den stützmotorischen Zentren im Hirnstamm und ihren deszendierenden Bahnen, die auf das Rückenmark einwirken und insbesondere über die rumpfnahen Muskeln die **Stützmotorik** beim Stehen und Gehen regulieren. Das Vestibulozerebellum kontrolliert Haltung, Tonus, stützmotorische Bewegung und das Körpergleichgewicht. Es steht außerdem über die Vestibularkerne und die motorischen Kerne der Formatio reticularis mit dem Fasciculus longitudinalis medialis und damit mit allen Augenmuskelkernen in Verbindung und vermittelt den **vestibulookulären Reflex (VOR).** Dieser löst kompensatorische Augenbewegungen aus, die der Stabilisierung des Gesichtsfeldes während Kopf- und Körperbewegungen dienen. Dabei bewegen sich die Augen entgegensetzt zu den Bewegungen des Kopfes. Grundlage des VOR ist das 3-Neuronen-System (Bogengangrezeptoren, Vestibulariskerne, Augenmuskelkerne). Das Kleinhirn optimiert und kalibriert diesen Reflex.

Die Vestibulariskerne sind für das Vestibulozerebellum das Äquivalent der tiefen Kleinhirnkerne. Der Nucleus fastigii ist der tiefe Kleinhirnkern allein für den vermalen Anteil des Vestibulozerebellums, der von manchen Autoren auch als proximales Spinozerebellum beschrieben wird.

Für das ruhige Stehen mit aneinanderliegenden Füßen werden vom Vestibulozerebellum vestibuläre, visuelle und somatosensorische Afferenzen (insbesondere die Oberflächen- und Tiefensensibilität der Fußsohlen) verwendet. Wenn man die Projektion des Körperschwerpunktes auf die Standfläche registriert (Messplattform), beobachtet man allerdings auch beim gesunden Menschen kleine Fluktuationen der Position des Körperschwerpunktes. Die beobachteten Schwankungen (Abb. 7.13) verstärken sich bei einer Störung des Vestibulozerebellums oder seiner efferenten Bahnen. Die Störung einer einzelnen Afferenz, z. B. der Oberflächensensibilität, kann durch die anderen Sinnesmodalitäten kompensiert werden. Wird jedoch eine zweite Afferenz ausgeschaltet, z. B. die visuelle Information über die **Lage im Raum** durch Visusverlust oder beim Gehen im Dunklen, so werden Defizite in der Haltungskontrolle sichtbar. Um Störungen zu identifizieren, die im Alltag durch verstärkte Nutzung visueller Information kompensiert werden, wird die Haltungskontrolle in der klinischen Untersuchung daher mit offenen und geschlossenen Augen verglichen (**Romberg-Test**).

Externe Störungen, die das Gleichgewicht verändern, werden über komplexe Regelkreise, die das Vestibulozerebellum einschließen, korrigiert. Bei Eigenbewegungen, z. B. beim Heben des Arms, kommt es ebenfalls durch die Verlagerung des Schwerpunktes zu einer Destabilisierung, die kompensiert werden muss. In diesem Fall geschieht dies jedoch proaktiv, d. h., die stabilisierende Tonusadaptation, die man elektromyographisch sehr leicht in den Bein- und Rumpfmuskeln nachweisen kann, manifestiert sich gleichzeitig oder sogar etwas vor der Armbewegung.

Spinozerebellum. Die Pars intermedia erhält über das Rückenmark direkt Informationen über Lage und Stellung der Extremitäten von Muskelspindeln, Gelenkrezeptoren und Golgi-Sehnenorganen (Kleinhirnseitenstrangbahn, Tractus spinocerebellaris anterior und posterior) sowie Afferenzen aus dem motorischen Kortex, die über Kollaterale des Tractus corticospinalis eintreffen (Abb. 7.14).

Die **Pars intermedia** projiziert zu den **Nuclei globosus et emboliformis** (bzw. zum Nucleus interpositus beim Tier), die in der weißen Substanz des Kleinhirns liegen und deren Axone zum Nucleus ruber im Mittelhirn ziehen. Über den Nucleus ruber hat das Spinozerebellum Verbindung zu der in der Medulla oblongata gelegenen unteren Olive, die auch Afferenzen von der Formatio reticularis, den Basalganglien und vom Tractus corticoolivaris erhält, der zusammen mit dem Tractus corticospinalis verläuft.

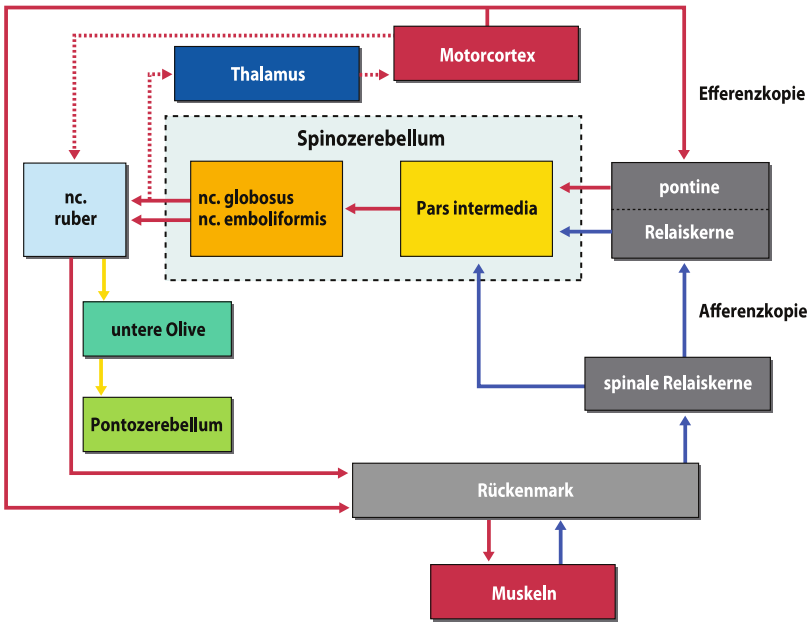


Abb. 7.14. Spinozerebellum. Die Pars intermedia erhält afferente Zuflüsse aus der Peripherie und insbesondere von den Muskelspindeln und projiziert über die Nuclei globosus et emboliformis zu dem im Mittelhirn liegenden Nucleus ruber. Der Regelkreis schließt sich über den Tractus rubrospinalis. Des weiteren entsendet der Nucleus ruber Bahnen zur unteren Olive und weiter zu den Kleinhirnhemisphären, wodurch Spino- und Pontozerebellum über außerhalb des Kleinhirns liegende Strukturen verbunden werden. Die farbigen Pfeile kennzeichnen die Projektionsrichtung der Verschaltung

Die Vorausmeldungen zielmotorischer Intentionen über die Kollateralen des Tractus corticospinalis **(Efferenzkopie)** und die Rückmeldungen z. B. einer äußeren Störung aus der Somatosensorik **(Afferenzkopie)** ermöglichen es der Pars intermedia

- die **Stützmotorik mit der Zielmotorik zu koordinieren,** also z. B. rechtzeitig das Gleichgewicht zu verlagern, und
- **Kurskorrekturen** auszuführen, die sowohl über den Nucleus ruber als auch rückgekoppelt direkt dem motorischen Kortex eingegeben werden können. Solche Korrekturen werden vor allem für diejenigen Bewegungsabläufe notwendig sein, die nicht gut oder häufig genug gelernt worden sind.

Die bekannte Tatsache, dass man sich nicht selbst kitzeln kann, scheint ebenfalls mit dem Abgleich von Afferenz und Efferenz zu tun zu haben. Die Vorausmeldung der Kitzelbewegung hat die Folge, dass das Kleinhirn offensichtlich Erwartung und Effekt subtrahiert und damit den Spaß verhindert, der durch nicht vorausempfundene Kitzelbewegungen ausgelöst wird.

Pontozerebellum. Die Kleinhirnhemisphären empfangen über den Pons vor allem Meldungen aus dem **Assoziationskortex** und insbesondere den prämotorischen Zentren im Frontallappen (Abb. 7.15). Diese im prämotorischen Kortex und im supplementärmotorischen Kortex entstehenden, eher groben Bewegungsentwürfe werden über den **Pons** in die **Kleinhirnhemisphären** geleitet und dort weiter entwickelt, fein abgestimmt, moduliert, korrigiert und mit aus Vorerfahrungen gewonnenen internen Modellen abgeglichen. Bei der Koordination der geplanten Aktivität helfen auch die Informationen aus der unteren Olive des Hirnstamms über

- die momentan zur Muskulatur laufenden Impulse des Motorkortex und
- die vom Spinozerebellum über den Nucleus ruber zur Olive ausgesandten Impulse.

Beide Informationsflüsse laufen über den Tractus olivocerebellaris, wobei die aus dem Spinozerebellum für das Kleinhirn insgesamt eine Art Rückkopplung darstellt. Die Hemisphären empfangen im Gegensatz zu Vestibulo- und Spinozerebellum keine Afferenzen aus der Peripherie!

Ziele und Aufgaben der Efferenzen aus der Kleinhirnrinde. Die Ergebnisse der in den Kleinhirnhemisphären durchgeführten Berechnungen verlassen über den **Nucleus dentatus** das Kleinhirn und werden den motorischen **Thalamuskernen**, insbesondere dem Nucleus ventrolateralis zugeführt (Abb. 7.11). Dort werden sie zum **Motorkortex** des Großhirns weitergeleitet. Die Bewegungsausführung erfolgt über die kortikospinale Bahn und steuert vorwiegend die Bewegungen der Extremitäten. Die in Abb. 7.15 gezeigten Verschaltungen des Pontozerebellums werden hauptsächlich für die Programmierung und Feinabstimmung so schneller zielmotorischer Bewegungen benutzt, dass eine Regelung über somatosensorische Rückmeldungen aus Zeitgründen nicht möglich ist. Das bedeutet, dass gut trainierte, **automatisierte Bewegungsabläufe** (für die also kein Nachdenken mehr erforderlich ist) im Kleinhirn gespeichert werden. Beispiele dafür sind die Koordination der Gesichtsmuskulatur beim Sprechen und die Bewegung der Finger beim Musizieren, aber auch die Koordination aller Teile des Körpers wie bei zahlreichen Sportarten. Somit spielen die Kleinhirnhemisphären auch eine Schlüsselrolle beim impliziten **Lernen** und für das prozedurale **Gedächtnis**.

Funktionelle Rechts-links-Asymmetrie des Kleinhirns. Bei den meisten Menschen spielt die linke Kleinhirnhemisphäre (verbunden mit der rechten Großhirnhemisphäre) eine Rolle im **visuell-räumlichen Denken**, die rechte Kleinhirnhemisphäre (verbunden mit der linken, sprachdominanten Hemisphäre) ist wichtig für **Sprachfunktionen**. Dazu passt, dass Dyslexie häufig mit einer Beeinträchtigung der Aktivität in der rechten Kleinhirnhemisphäre korreliert. Im Gegensatz zum Sprechen, wozu

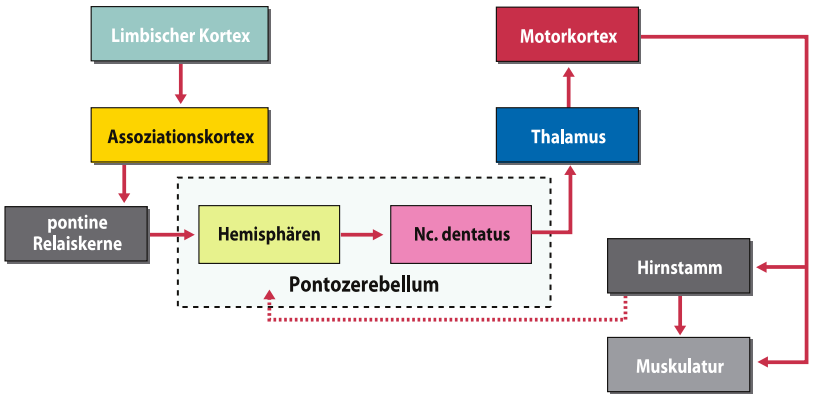


Abb. 7.15. Pontozerebellum. Die Kleinhirnhemisphären erhalten über pontine Relaiskerne Zuflüsse aus dem limbischen und dem assoziativen Kortex. Sie entsenden über den Nucleus dentatus Bewegungsprogramme zum motorischen Thalamus und weiter zum Motorkortex. Letzterer projiziert über die kortikospinale Bahn z. T. direkt und z. T. über den Hirnstamm auf die Motoneurone. Wenig ausgeprägt sind die Verbindungen zwischen den Kleinhirn-Hemisphären und dem Hirnstamm. Die farbigen Pfeile kennzeichnen die Projektionsrichtung der Verschaltung

die Koordination der Sprechmuskulatur erforderlich ist, handelt es sich hier um höhere Funktionen zur Sprachbildung wie z. B. die Wortfindung. Somit werden dem Kleinhirn auch kognitive Funktionen zugebilligt.

Sonderstellung des Pontozerebellums. Wegen der dominierenden Zuflüsse aus der Großhirnrinde wird das Pontozerebellum auch **Zerebrozerebellum** genannt. Dies ist verständlich, wenn man bedenkt, dass die enorme Vergrößerung der Großhirnrinde in der Evolution zum Menschen die Zunahme der pontinen Neuronen (23 Mio.), der Kleinhirnhemisphären und des Nucleus dentatus bedingt hat. Der paarig angelegte Nucleus dentatus wurde dadurch bei Primaten zum größten Kleinhirnkern.

7.5. Schädigungen des Kleinhirns, seiner afferenten oder efferenten Bahnen

Die Funktionen des Kleinhirns lassen erwarten, dass sich Schädigungen oder Funktionsstörungen der Kleinhirntätigkeit oder zugehöriger Bahnsysteme vor allem als Störungen der Muskelkoordination bei Bewegungen (Ataxie) und des Muskeltonus (muskuläre Hyper- oder Hypotonie) bemerkbar machen. Je nach Lage und Ausdehnung des betroffenen Areals können eine Reihe von charakteristischen Zeichen auftreten, nämlich beim

- **Vestibulozerebellum:** Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Standataxie, Dysarthrie (Löwenstimme), Sakkadierung der Blickfolge, VOR-Enthemmung, Blickrichtungsnystagmus;
- **Spinozerebellum:** Gangataxie;
- **Pontozerebellum:** Dysmetrie, positives Rebound-Phänomen (verspätetes Abbremsen durch den Antagonisten), Asynergie, muskuläre Hypotonie, Intentionstremor (d. h. bewegungsinduziert), Dysdiadochokinese, Dysarthrie (skandierend), erschwertes Erlernen der klassischen Konditionierung.

Typisch für Kleinhirnstörungen sind die Charcot-Trias

- **Diplopie** (Doppelbilder),
- **Ataxie** (Gleichgewichts- oder Koordinationsstörungen) und
- **Dysarthrie** (Sprechstörung, Löwenstimme, s. o.) meist verbunden mit **Dysdiadochokinese** (Unfähigkeit schnell hintereinanderfolgende Bewegungen, z. B. Klavierspielen, auszuführen).

Die Trias ist bei akuter **Alkoholintoxikation**, aber auch bei **multipler Sklerose (MS)** anzutreffen, wobei die einzelnen Symptome sich bei den beiden Krankheiten deutlich unterscheiden. So äußert sich z. B. die Dysarthrie bei der Alkoholintoxikation in einer unartikulierten und in der Lautstärke wechselnden Sprache als Zeichen einer Störung des Vestibulozerebellums, während MS-Patienten häufig eine skandierende Sprachmelodie aufweisen (Entmarkungsherd in der Efferenz des Nucleus dentatus zum Thalamus).

In Kürze

Funktion der Kleinhirnstrukturen

Das Kleinhirn ist sowohl an der Stütz- wie auch an der Zielmotorik beteiligt. Es kann funktionell gegliedert werden in

- **Vestibulozerebellum**, das die Okulomotorik (Kontrolle der Augenbewegungen) über die Vestibulariskerne steuert und Gleichgewichtsreaktionen über vestibulospinale Bahnen (Stützmotorik)
- **Spinozerebellum**, das die Bewegungsausführung kontrolliert und korrigiert (Abgleich von Differenzen zwischen Efferenz- und Afferenzkopie) und
- **Pontozerebellum**: Es ist über die kortiko-zerebello-thalamo-kortikale Schleife an der Planung und Programmierung der ballistischen Zielmotorik und der schnellen Feinmotorik beteiligt.

Klinisch wichtig sind **Ausfallerscheinungen**, die durch Läsionen in verschiedenen Kleinhirnabschnitten auftreten können. Das sind in erster Linie Ataxien, Nystagmen, Dysmetrien und Intentionstremor.

II

Verschaltung der Kleinhirnrinde

Feinbau und Schaltplan sind für das gesamte Kleinhirn einheitlich organisiert.

Zelluläre Architektur der Kleinhirnrinde. Die in Abb. 7.16 schematisch abgebildete Kleinhirnrinde ist in allen Anteilen ausgesprochen homogen:

- Die ganz außen liegende **Molekularschicht** enthält Sternzellen und Korbzellen und ein dichtes Geflecht an Parallelfasern und von Dendriten der Purkinje- und Golgi-Zellen.
- Die **Purkinje-Zellschicht** liegt in der Mitte und enthält die Zellkörper der großen Purkinje-Zellen.
- Die ganz innen liegende **Körnerschicht** enthält dicht gepackte kleine Körnerzellen und die Zellkörper und Axone der Golgi-Zellen.

Es gibt zwei verschiedene Arten von afferenten Fasern (deren Zellkörper in anderen Hirnregionen liegen) zu den Zellen der Rinde:

- Moosfasern und
- Kletterfasern.

Diese beiden afferenten Fasertypen und die **Körnerzellen** sind exzitatorisch und **glutamaterg**. Alle anderen Zellen der Rinde (Purkinje-Zellen, Golgi-, Korb- und Sternzellen) sind inhibitorisch und **GABAerg**.

Purkinje-Zellen. Sie sind die größten Zellen der Rinde und verfügen über einen riesigen, reich verzweigten Dendritenbaum in der Molekularschicht. Sie sind die **einzigen efferenten Zellen der Rinde,** d. h., ihre Axone ziehen aus der Rinde weg zu den tiefer liegenden Kleinhirnkernen.

Körnerzellen. Sie sind klein und multipolar und ihr Axon zieht in die Molekularschicht, spaltet sich dort auf und zieht als **Parallelfaser** längs der Kleinhirnwindungen durch die Dendritenbäume der Purkinje-Zellen. Die Zahl der Körnerzellen ist außerordentlich: 99% der Neurone der Rinde sind Körnerzellen, zudem stellt das Kleinhirn (und dort vor allem die Körnerzellschicht) 50% aller Nervenzellen des Körpers, sogar mehr als das Großhirn.

Moosfaser-Parallelfaser-System und Kletterfasersystem. Moos- und Kletterfasern ziehen zur Kleinhirnrinde und geben zunächst Kollateralen zu den Kleinhirnkernen ab und erregen diese (Abb. 7.16, Abb. 7.17). Jede Moosfaser zweigt sich stark auf und erregt mehrere Körnerzellen. Kletterfasern ziehen weiter hoch und ranken sich wie eine Kletterpflanze um die Dendriten der Purkinje-Zellen und erregen diese. Die Erregung der Körnerzellen wird über die Parallelfasern in der Molekularschicht auf zahlreiche Purkinje-Zellen übertragen, aber auch auf Stern-, Korb- und Golgi-Zellen.

Stern- und Korbzellen wirken inhibitorisch auf Purkinje-Zellen, **Golgi-Zellen** inhibitorisch auf die Körnerzellen. Durch rückläufige und laterale Hemmung wirken diese Interneurone

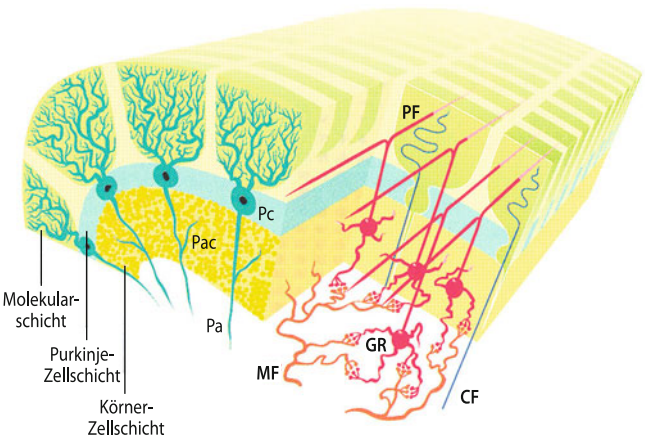


Abb. 7.16. Neuronale Organisation der Kleinhirnrinde. Folium mit der Molekularschicht, der Purkinje-Zellschicht und der Körnerzellschicht. Die Flächen der sehr markanten Purkinje-Dendriten sind quer zum Folium angeordnet. Die Purkinje-Zelle (Pc) sendet ihr Axon (Pa) in die weiße Substanz des Kleinhirns und bildet rückläufige Kollateralen (Pac). Die Purkinje-Zellen sind sowohl quer zum Folium als auch in seiner Längsrichtung in regelmäßigem Abstand angeordnet. Die Körnerzellen (GR) erhalten synaptischen Kontakt von den aufsteigenden Moosfasern (MF). Die GR-Axone teilen sich T-förmig auf und verlaufen als Parallelfasern (PF) längs des Foliums. und bilden zahlreiche synaptische Kontakte mit den Dendriten der Pc. Auch die aufsteigenden Kletterfasern (CF) ranken sich um die Dendriten der Purkinje-Zellen und erregen diese. Für die Verschaltung der hemmenden Interneurone zwischen PF und Körnerzellen (Golgizellen) sowie PF und den Purkinje-Dendriten der längs im Folium benachbarten Reihe (Stern- und Korbzellen) Abb. 7.17

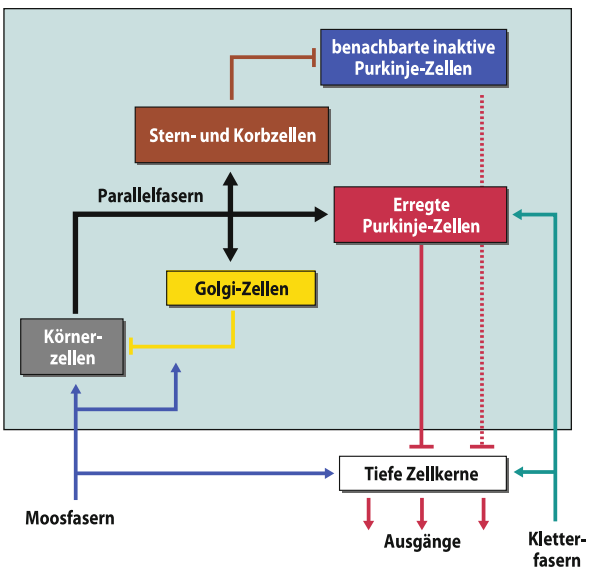


Abb. 7.17. Verschaltung des Kleinhirns. Moos- und Kletterfasern bilden die Eingänge zur Kleinhirnrinde, die Axone der Purkinjezellen die einzigen Ausgänge der Kleinhirnrinde; diese Axone inhibieren die tief im Kleinhirnmark gelegenen Zellkerne, die die Efferenzen des Kleinhirns bilden. Das Schema verdeutlicht die Kontrastverschärfung der gegensätzlichen Aktivität benachbarter Purkinje-Zellen. *Grau hinterlegte Bereiche* kennzeichnen die Kleinhirnrinde. Pfeile symbolisieren erregende Einflüsse, Querbalken hemmende Einflüsse

kontrastverschärfend auf das Erregungsmuster der Purkinje-Zellen, d. h., eine Population erregter Purkinje-Zellen wird umgeben von inaktiven Purkinje-Zellen (Abb. 7.17). Einzige Efferenz aus der Rinde sind die Purkinje-Zellen, die die Kleinhirnkerne hemmen. Erregung der Kerne erfordert den Wegfall der Hemmung durch die Purkinje-Zellen. Die Efferenzen der (gehemmten) Kleinhirnkerne wirken auf die Hirnstammkerne bzw. den motorischen Thalamus erregend (Abb. 7.12, Abb. 7.14, Abb. 7.15).

Aktivierung der Kleinhirnrinde durch die Moosfasern. Sensorische Ereignisse, z. B. Berührungsreize, die über die Moosfasern aus dem Spinalmark zugeleitet werden, erregen ipsilaterale Populationen der Purkinje-Zellen. Diese sind **streifenförmig, längs zum Folium** der Kleinhirnrinde orientiert und haben eine Länge von ca. 3 mm. Die Ausdehnung entspricht einem Bündel erregter Parallelfasern. Durch laterale Hemmung der nur schwach erregten Purkinje-Zellen kommt es zu einem **kontrastreichen Erregungsstreifen**, der z. B. einer Afferenzkopie entspricht. Ähnlich verteilte multiple Erregungsmuster können auch durch die Aktivierung von Moosfasern, die von pontinen Kernen kommen und Informationen von cortical übermitteln, entstehen. Man muss sich somit vorstellen, dass sich Efferenzkopie und Afferenzkopie in einer Vielfalt von solchen kleinen Erregungsstreifen manifestieren, wobei diese in der räumlichen und zeitlichen Dimension fluktuieren.

Aktivierung der Kleinhirnrinde durch die Kletterfasern. Die in der unteren Olive liegenden Zellkörper der Kletterfasern stehen ebenfalls unter dem Einfluss peripherer Ereignisse und werden zudem durch motorische »Befehlsausgaben« aktiviert. Jede Kletterfaser versorgt bis zu 15 Purkinje-Zellen (Divergenz). Aber jede Purkinje-Zelle wird nur von einer Kletterfaser erreicht. Dennoch kommt es zu einer plastischen Modellierung der Sensitivität der Purkinje-Zellen (effektivste Synapse des Nervensystems).

Heterosynaptische Bahnung des Moosfasersystems durch das Kletterfasersystem. Dieser zerebellären Verschaltung liegt die **dynamische Selektionshypothese** zugrunde. Die Hypothese besagt, dass an den Purkinje-Zellen durch eine kurz dauernde Kletterfaseraktivierung die Übertragung von den Parallelfasern zu den Purkinje-Zellen längerfristig (für eine Bewegungssequenz) gebahnt wird. Ein solcher Vorgang wird als **heterosynaptische Bahnung** bezeichnet (▶ Kap. 5.6). Durch die somatotopisch organisierten Projektionen der Purkinje-Zellen werden spezifische Regionen der intrazerebellären Kerne selektioniert, d. h., es kommt auch zu einer motorischen Integration. Somatotopisch heißt, dass der Körper auf den Arealen »abgebildet« ist.

Motorisches Lernen im Kleinhirn

Das Zerebellum ist auch an langfristigen motorischen Adaptationen und am motorischen Lernen beteiligt.

Die folgenden zwei Beobachtungen belegen, dass das Zerebellum auch an langfristigen Adaptationen sowie am motorischen Lernen beteiligt ist.

Beispiel einer motorischen Adaptation. Wenn der Sehvorgang durch Vorsetzen von Umkehrprismen gestört wird, werden visuell geführte Bewegungen nicht korrekt durchgeführt. Die visuelle Information stimmt nicht mehr mit den somatosensorischen und vestibulären Rückmeldungen überein. Erstaunlicherweise kann aber eine Versuchsperson lernen, sich an die neue Situation anzupassen; nach wenigen Tagen werden die Bewegungen wieder korrekt durchgeführt. Dies geschieht offenbar in adaptiver Weise durch eine neue »Kalibrierung« der afferenten Signale. Insbesondere konnte man nachweisen, dass sich die Übertragung im vestibulookulären Reflex drastisch änderte. Diese langfristige Adaptation im vestibulookulären Reflex erfolgt jedoch nur bei intaktem Zerebellum.

Motorisches Lernen. Die **klassische Konditionierung des Lidschlussreflexes** ist ein Modell für motorisches Lernen. Beim Kaninchen kann dieser Reflex durch Paarung des Berührungsreizes mit einem akustischen Signal konditioniert werden. Nach relativ kurzer Zeit wird ein Lidschluss auch durch den akustischen Reiz allein ausgelöst (Paradigma der klassischen Konditionierung nach Pawlow; ▶ Kap. 10.1). Es wurde gezeigt, dass sowohl für den Erwerb als auch für die Retention des bedingten Reflexes umschriebene Teile des Zerebellums und die untere Olive, der Ursprungskern der Kletterfasern, notwendig sind.

In Kürze

Verschaltung und Arbeitsweise der Kleinhirnrinde

Die zwei Haupteingänge zur Kleinhirnrinde werden vom Moosfaser-Parallelfaser-System sowie vom Kletterfasersystem gebildet:

- Die **Neurone des Moosfasersystems** zeigen eine starke Divergenz. Die Aktivierung eines Bündels von Parallelfasern durch die Moosfasern erzeugt kleine Erregungsstreifen, die längs zum Folium angeordnet sind. Hemmende Interneurone erzeugen durch ihre Kontrastwirkung scharf begrenzte Erregungsherde in der Purkinje-Zellschicht.
- Eine Erregung in einer **Kletterfaser** wird auf mehrere Purkinje-Zellen übertragen. Aber jede Purkinje-Zelle wird nur von einer Kletterfaser erreicht. Dennoch kommt es zu einer plastischen Modellierung der Sensitivität der Purkinje-Zellen (effektivste Synapse des Nervensystems).

Die **Purkinje-Zellen** sind die einzigen Ausgangsneuronen der Kleinhirnrinde. Purkinje-Zellen projizieren die in der Kleinhirnrinde erarbeitete Information als hemmendes Signal über den Transmitter GABA auf die Kleinhirnkerne.

In den **Kleinhirnkernen** erfolgt die Integration der verschiedenen Informationseingänge. Die Efferenzen der Kleinhirnkerne erregen motorische Hirnstammkerne.

II

7.6 Optimierung von Zielbewegungen durch die Basalganglien

Übersicht über Struktur und Funktionskreise

Die Basalganglien sind dem Motorkortex vorgeschaltet und führen ihm Bewegungsprogramme zu.

Anteile der Basalganglien. Unter dem Begriff Basalganglien werden die folgenden subkortikal gelegenen Kerngebiete zusammengefasst:

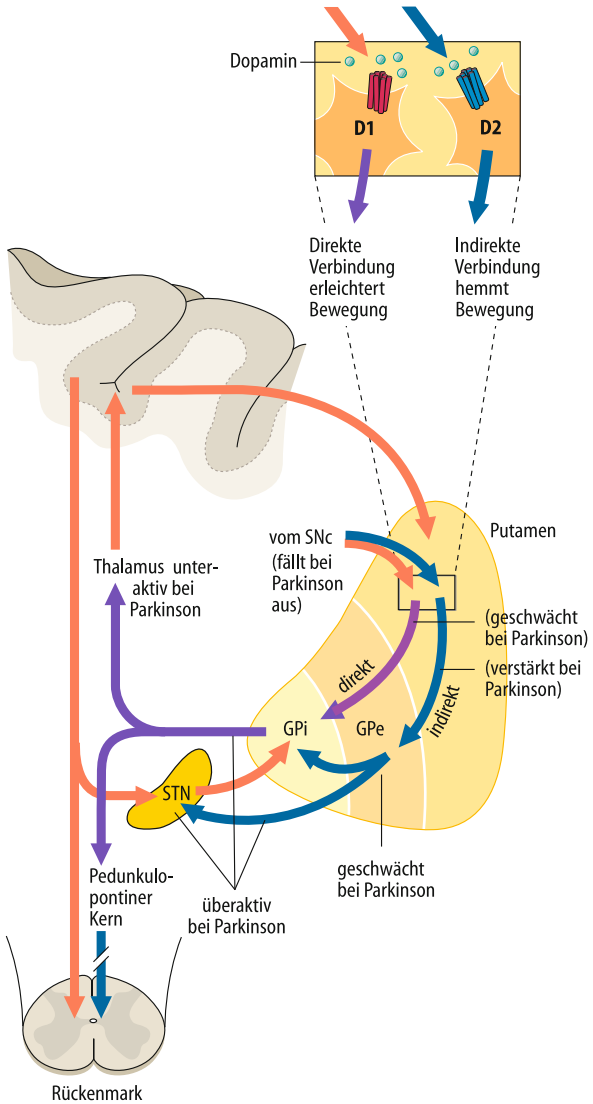
- **Striatum** (Putamen und Nucleus caudatus),
- **Pallidum** (auch Globus pallidus genannt, mit einem äußeren und inneren Teil),
- **Substantia nigra** (Pars compacta und Pars reticulata),
- **Nucleus subthalamicus** und der
- **Nucleus accumbens**, der zusammen mit Teilen des Tuberculum olfactorius auch als »ventrales Striatum« bezeichnet wird.

Einbindung der Basalganglien in Funktionsschleifen. Die Basalganglien bilden, ähnlich dem Pontozerebellum, gemeinsam mit dem Thalamus und dem Kortex einen wichtigen **Funktionskreis** (◘ Abb. 7.18). In diesem Funktionskreis binden assoziativer und motorischer Kortex die Basalganglien in die **Vorbereitung motorischer Programme** und in die **Auslösung der Bewegung** ein. Die in den Basalganglien erarbeiteten Programme werden im motorischen Thalamus verschaltet, getrennt von denen des Pontozerebellums. Vom Thalamus gelangen die Informationen wiederum in die Großhirnrinde, vornehmlich zur sekundär-motorischen Rinde (▶ Abschn. 7.7). Diese Programme unterstützen letztendlich den Motorkortex bei der Ausführung von Bewegungen.

Der eben geschilderte Funktionskreis kann den speziellen Aufgaben entsprechend in **drei Teilfunktionen untergliedert** werden:

Funktionsschleife für Rumpf-, Kopf- und Extremitätenbewegungen. Diese Funktion ist die am besten untersuchte Komponente der Basalganglien, da sie eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie der Motorik spielt. Störungen in dieser Schleife verursachen, je nachdem, welches Kerngebiet degeneriert, typische Bewegungsstörungen, z. B. hyperton-hypokinetische beim Morbus Parkinson oder choreatische beim Morbus Huntington. Die Schleife nimmt ihren Ursprung in den prämotorischen, motorischen und somatosensorischen Rindenarealen. Die erste Station in den Basalganglien bilden der Nucleus accumbens, der olfaktorische und andere Afferenzen erhält, und vor allem das **Striatum**, bestehend aus **Nucleus caudatus** und **Putamen,** welches wiederum mit der **Substantia nigra, Pars compacta** im gegenseitigen Austausch steht (◘ Abb. 7.18 und schematische ◘ Abb. 7.19). Die Übertragung ist somatotopisch geordnet, d. h., Signale von den multiplen kortikalen Repräsentationen z. B. des Arms konvergieren auf eine Neuronenpopulation, die eine rostrokaudal orientierte Säule im Putamen bildet.

Die Aktivität von Neuronen einer solchen »Armsäule« ist ausschließlich durch Armbewegungen bedingt. Die neuronale



◘ **Abb. 7.18. Indirekte und direkte Verbindungen des Kortex-Basalganglien-Thalamus-Systems.** Gezeigt ist die Funktionsschleife, die für die Körpermotorik sehr wichtig ist. Der direkte Weg entspringt von D_1-Neuronen, der indirekte von D_2-Neuronen. Substantia nigra pars compacta (*SNc*) und internes Pallidumsegment (*GPi*) sind wesentliche Bestandteile dieser Schleife. Hemmende Verbindungen sind *blau*, erregende *rot* markiert; externes Pallidumsegment (GPe) und Nucleus subthalamicus (*STN*) sind Teile des indirekten Wegs. Die unterbrochene Linie deutet die Kreuzung der vom GPi absteigenden Bahn an. (Nach Birbaumer u. Schmidt 2006)

Aktivität von anderen säulenförmigen Kompartimenten im Striatum ist mit Kopfbewegungen oder Beinbewegungen korreliert. Die Aktivität wird über zwei Wege (direkt und indirekt) zum inneren Segment des Globus pallidus, der den Ausgangskern dieser Schleife bildet und Efferenzen zum motorischen Thalamus entsendet, übertragen; der Kreis schließt sich in den motorischen Rindenarealen. Die Somatotopie bleibt in der aufsteigenden Schleife erhalten. Zudem beeinflusst der Globus pallidus (internus) auf **direkt absteigendem Weg die spinale Motorik.**

Funktionskreis für die Blickmotorik. Dieser Funktionskreis beginnt in den frontalen und parietalen **Augenfeldern** des Kortex,

zieht zu einem okulomotorischen Abschnitt des Nucleus caudatus. Die Schleife benützt vorwiegend die **Substantia nigra, Pars reticulata** (◘ Abb. 7.19). Dieser Ausgangskern entspricht dem Globus pallidus internus der ersten Schleife. Die Efferenzen der Pars reticulata ziehen zum motorischen Thalamus, der zum frontalen Augenfeld des Kortex und zum Motorkortex projiziert, womit sich der Funktionskreis schließt. Von der Pars reticulata ziehen darüber hinaus Neurone zum Colliculus superior und weiter zu den Augenmuskelkernen. Somit haben die Basalganglien eine wesentliche Funktion für die spontanen Sakkaden.

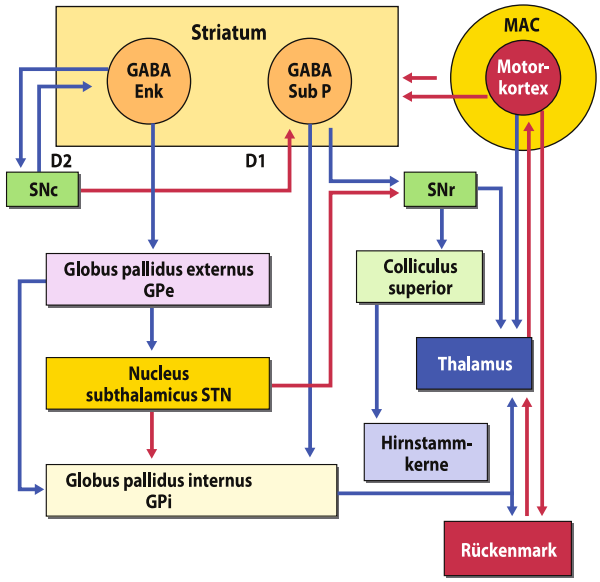
Funktionskreis für Aktionsplanung, Motivation und Bewegungsantrieb. Drei (assoziative) Schleifen können je nach Ursprung im dorsolateralen **Präfrontalkortex**, im **orbitofrontalen** oder im **limbischen Kortex** unterschieden werden. Alle diese Areale sind beim Menschen ausgeprägt entwickelt und spielen eine Rolle für langfristige Aktionsplanung, Motivation und Bewegungsantrieb. Alle drei Schleifen projizieren in getrennten und somatotop organisierten Bahnen über unterschiedliche Anteile des Thalamus dorsalis zurück zum frontalen Kortex. Insbesondere die Verbindung der Basalganglien mit limbischen und präfrontalen Strukturen wird als Hinweis darauf gewertet, dass die Basalganglien eine Schnittstelle zwischen Motorik und Affekt sowie Emotion darstellen.

Rückwirkung der Basalganglien auf den Kortex. Der Ausgang der Basalganglien hemmt seinerseits die thalamokortikale Neuronenkette (◘ Abb. 7.19). Somit wird eine verminderte Aktivität am Ausgang der Basalganglien zu einer überschießenden Aktivität im motorischen Kortex führen (Wegfall der Hemmung im motorischen Thalamus wie beim Morbus Huntington), während eine überschießende Aktivität zu einer gebremsten Funktion des motorischen Kortex wie beim M. Parkinson führt (▶ Box 7.7).

Transmitter der Basalganglien

Der Transmitter der exzitatorischen kortikostriatalen Bahnen ist Glutamat; die weitere direkte Übertragung zum Globus pallidus internus bis hin zum Thalamus geschieht inhibitorisch mit GABA; dopaminerge Neurone der Pars compacta der Substantia nigra beeinflussen die Übertragung.

Hemmung und Enthemmung. Die von den Pyramidenzellen des Kortex ausgehende kortikostriatale Übertragung ist **glutamaterg** und **erregend** (◘ Abb. 7.19). Die weitere Übertragung vom Putamen zum inneren Segment des **Globus pallidus** erfolgt hingegen mit inhibitorischen GABAergen Neuronen. Ähnlich wie im Zerebellum ist diese inhibitorische Übertragung an eine hohe Spontanaktivität der Zielneurone im inneren Pallidumsegment gebunden. Die Neurone des Globus pallidus üben ebenfalls eine inhibitorische GABAerge Wirkung im motorischen Thalamus aus. Die zweifach inhibitorische Serienschaltung (Hemmung der Hemmung = **Disinhibition**) entspricht einer Exzitation der thalamischen Neurone, die ebenfalls eine hohe Spontanaktivität aufweisen. Schließlich werden durch die thalamokortikalen Neurone Befehlssignale in den motorischen Rindenarealen generiert.



◘ **Abb. 7.19. Funktionskreise für die Körpermotorik und die Blickmotorik.** Das Striatum empfängt die Mehrzahl aller Afferenzen, die im Wesentlichen vom motorischen Assoziationskortex und vom Motorkortex kommen. Der Funktionskreis für die Körpermotorik verwendet den Globus pallidus internus (GPi) als Ausgangskern der Basalganglien, entsprechend der Darstellung in ◘ Abb. 7.18. Dagegen hat der Funktionskreis für die Blickmotorik als Ausgangskern die Pars reticulata (SNr) der Substantia nigra, die in der schematischen Abbildung nicht dem GPi gegenübergestellt wurde, sondern aus Gründen der besseren räumlichen Zuordnung auf gleicher Höhe wie die Pars compacta (SNc) dargestellt ist. Beide Ausgangskerne entsenden aufsteigende Efferenzen zum motorischen Thalamus und weiter zum Motorkortex sowie absteigende Efferenzen zu Mittelhirn- und Hirnstammkernen. *D1,2* Dopaminrezeptoren; *Enk* Enkephalin; *Sub P* Substanz P; *rote Pfeile* exzitatorische Übertragung mit Glutamat; *blaue Pfeile* inhibitorische Übertragung mit GABA

Das dopaminerge nigrostriatale Fasersystem. Dopaminerge Neurone der Pars compacta der Substantia nigra des Mittelhirns haben sehr feine Axone, die durch ihre vielfachen Verzweigungen ein weites Netz im gesamten Striatum bilden. Dieses System bezeichnet man als dopaminerges nigrostriatales Fasersystem. Entlang der Axone sind lichtoptisch perlschnurartige Schwellungen zu sehen, sog. **Varikositäten**, die elektronenmikroskopisch als **präsynaptische Formationen** erkannt wurden. Die Neurone haben einen charakteristischen, langsamen Entladungsrhythmus von 1–2 Hz, der sich nur wenig ändert. Phasische Entladungssalven werden hauptsächlich bei motivierenden Ereignissen ausgelöst, z. B. wenn ein Stimulus mit einer Belohnung assoziiert ist, oder auch bei plötzlichen, unerwarteten Reizen wie z. B. bei einem nozizeptiven Reiz. Dadurch werden die vom Kortex eintreffenden Informationen im Striatum moduliert. Die Pathologie zeigt, dass die normale Funktion der Basalganglien von dieser Modulation kritisch abhängt.

Wie für die meisten aminergen Transmitter gibt es auch für das Dopamin eine ganze Familie von Rezeptoren. Physiologisch und pathophysiologisch bedeutsam ist die unterschiedliche Wirkung bei einer Aktivierung der **D_1-** oder der **D_2-Rezeptoren**:

- eine Aktivierung der D_2-Rezeptoren im Putamen vermindert die **indirekte** Übertragung via Nucleus subthalamicus zum Globus pallidus internus,

II

7.6. Morbus Parkinson infolge systemischer Degeneration

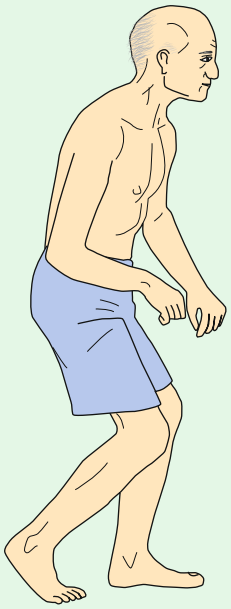
Neben der Degeneration des Riechhirns und des motorischen Vaguskerns führt insbesondere die Degeneration der Neurone der Pars compacta der Substantia nigra zu einem Verlust des dopaminergen nigralen Einflusses auf das Striatum. Die zwei Übertragungswege vom Striatum zum Globus pallidus internus bewirken das gleichzeitige Vorkommen von Plus- und Minussymptomen bei Dopaminmangel:

Minussymptome. Die verstärkte Hemmung, die Globus pallidus internus und Substantia nigra pars reticulata auf den motorischen thalamus ausüben, führt zur Verarmung an selbstinitiierten Bewegungen (**Akinese**), während dagegen sensorisch ausgelöste Bewegungen, z. B. das Fangen eines Balles, erstaunlich geschickt gelingen. Diese Bewegungsverarmung kann sich in Form von Starthemmung, Langsamkeit (**Bradykinese**), reduzierter Bewegungsamplitude (Kleinschrittigkeit, Mikrographie) und/oder Unvollständigkeit der Bewegung (***freezing***) äußern. Die Starthemmung beim Sprechen oder Gehen kann zu Lautwiederholungen (**Iterationen**) oder zu Trippelschritten auf der Stelle führen. Dies kann durch vermehrte Aufmerksamkeit und äußere Taktgeber, z. B. das Hören von Marschmusik kompensiert werden. Wenn die antizipatorische Anpassung der Haltung an die Intentionsbewegung fehlt, sind Stürze häufig (**Verlust der posturalen Reflexe**). Die spontane Blickmotorik ist eingeschränkt.

Plussymptome. Der überaktive Nucleus subthalamicus bewirkt über noch nicht eindeutig geklärte Bahnen eine Steigerung des tonischen Muskeldehnungsreflexes der Beuger. Dies führt zur typischen Tonuserhöhung der Muskeln (**muskuläre Hypertonie**), die sich auch passiv nur gegen einen zähen Widerstand dehnen lassen (Rigor, eventuell mit Zahnradphänomen, einem ruckartig in Stufen nachlassenden Widerstand). Das Überwiegen der Flexoren führt zur charakteristischen gebückten Haltung, wie in nebenstehender Abbildung skizziert ist. Das klassisch hyperton-hypokinetische Parkinson-Syndrom ist allerdings häufig durch Hyperkinesien wie dem Ruhetremor mit einer Frequenz von 5–7 Hz oder andere unwillkürliche, meist tonisch aktivierte Muskelgruppen überlagert. Der Tremor ist ebenfalls Folge des überaktiven Nucleus subthalamicus.

Folgende **therapeutischen Strategien** kommen dabei zur Anwendung:

Medikation. Dopaminagonisten und L-Dopa, eine Vorstufe von Dopamin, das im ZNS zu Dopamin umgewandelt wird. Ob



ein Parkinson-Patient auf dopaminerge Substanzen anspricht, lässt sich durch intravenös verabreichtes Apomorphin testen, das zu einer sofortigen, wenn auch nur kurz anhaltenden Besserung führen sollte.

Elektrostimulation des Nucleus subthalamicus. Die elektrische Dauerstimulation durch implantierte Reizelektroden vermindert den pathologisch erhöhten exzitatorischen Ausgang dieses Kernes, womit sich auch die nachfolgende hemmende Bremse des Ausganges der Basalganglien zum Thalamus und zum motorischen Kortex normalisiert. Dies ist ein eindrückliches Beispiel einer physiologischen Entdeckung, die zu einer neuen und erfolgreichen Behandlungsstrategie geführt hat.

Parkinson-Syndrome. Es gibt eine Gruppe an Erkrankungen, die mit Parkinson-Symptomen einhergehen, aber durch L-Dopa nicht oder kaum zu beeinflussen sind wie Multisystematrophie, progressive supranukleäre Parese und kortikobasalganglionäre Degeneration. Im Gegensatz dazu bewirkt L-Dopa beim postenzephalitischen Parkinson-Syndrom eine eindrucksvolle Besserung, wie Oliver Sacks' Buch »Awakenings – Zeit des Erwachens« und der gleichnamige Film zeigen.

- während eine D_1-Aktivierung die **direkte** Übertragung vom Putamen zum Globus pallidus internus fördert (Abb. 7.18 und Abb. 7.19).

Die Entwicklung spezifischer Agonisten und Antagonisten der D_1- und D_2-Rezeptoren eröffnet neue und spezifische therapeutische Möglichkeiten.

Aufgaben der Basalganglien

Die Basalganglien sind wichtig für die Selbstinitiierung von Bewegungen, die Durchführung langsamer Zielbewegungen und unbewusst (automatisch) ablaufende Bewegungsmuster wie Mimik und Gestik.

Selbstinitiierung von Bewegungen und klinische Diagnostik bei ihrem Ausfall. Entladungen der Neurone im Pallidum, Stri-

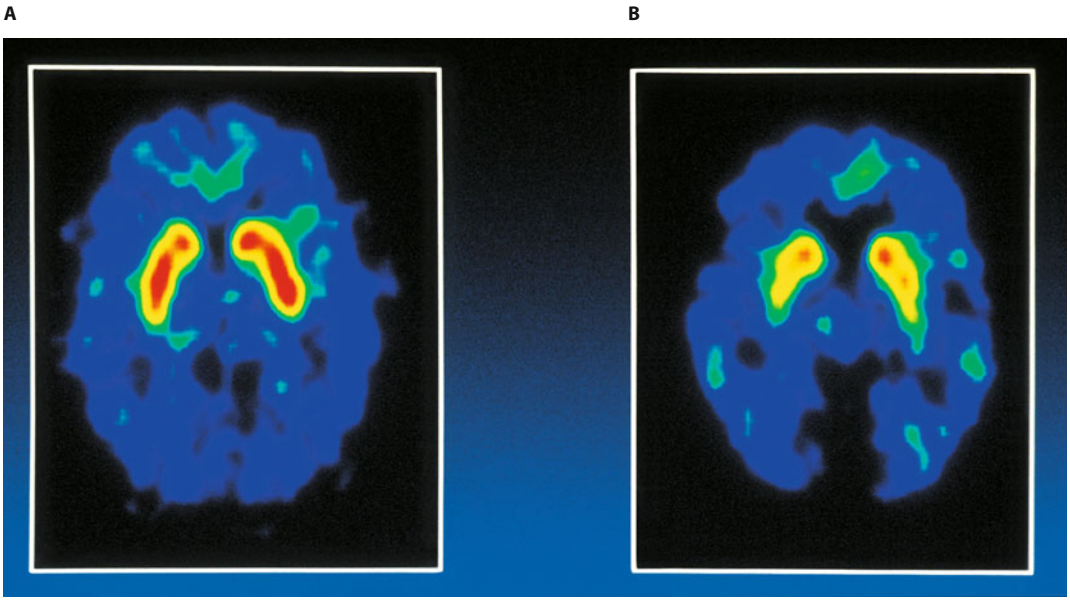


Abb. 7.20. Funktionelle Bildgebung der Basalganglien. Positronenemissionstomographie (PET) vom Gehirn eines gesunden Menschen (**A**) und eines Parkinson-Patienten (**B**). Die horizontalen Schnittbilder treffen die Basalganglien. Nach Injektion von L-Dopa, das mit dem Radionukleid 18F markiert wurde ([18F]-Fluorodopa), findet man eine Markierung im Corpus striatum, besonders im Bereich des Putamen. Die Intensität ist mit Farben kodiert, wobei rot die höchste Intensität, blau-violett die niedrigste Intensität bedeutet. Die Aktivierung ist beim Parkinson-Patienten gegenüber der Aktivierung im normalen Gehirn deutlich vermindert (40%). Die Intensität der Aktivierung ist ein Maß für die Aufnahme und Speicherung von L-Dopa (der Vorstufe von Dopamin) in den Terminalen der nigrostriatalen Fasern. Die Verminderung der Aufnahme von L-Dopa im Putamen ist dem progressiven Untergang von Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra zuzuschreiben. Der Mechanismus der Aufnahme der Dopaminvorstufe durch die dopaminergen Faserendigungen kann somit als Funktionstest für das nigrostriatale System und damit indirekt auch für die Funktion der Basalganglien gewertet werden. (Originalaufnahmen von Prof. K.L. Leenders aus dem Paul Scherrer Institut, Villigen, Schweiz, mit freundlicher Genehmigung)

atum oder der supplementär-motorischen Rinde, der wichtigsten Ausgangsstation thalamokortikaler Projektionen der Basalganglien, sind vor allem mit der Selbstinitiierung von Bewegungen assoziiert. Die Bedeutung striatonigraler dopaminerger Projektionen wird deutlich, wenn Störungen bei der Selbstinitiierung von Bewegungen auftreten (Morbus Parkinson). Diese können dann mithilfe der funktionellen Positronenemissionstomographie quantifiziert werden (Abb. 7.20). Diese Transmitterstörung lässt sich so bereits in frühen Stadien feststellen, in denen in der anatomischen Bildgebung noch keine Degeneration nachgewiesen werden kann.

Kontrolle langsamer Bewegungen. Die Basalganglien kontrollieren die Geschwindigkeit von langsamen Willkürbewegungen und insbesondere von gleichmäßigen, d. h. rampenförmigen Bewegungen.

Motorische Verhaltensmuster und die limbische Schleife. Zwischen limbischem System, präfrontalen Strukturen und den Basalganglien existieren Verbindungen, die der Vermittlung zwischen emotionalen Inhalten und dem motorischen System dienen, wie sie bei der affektiven Ausdrucksmotorik vorkommen. Darunter sind Mimik und Gestik, d. h. die gesamte **Körpersprache**, zu verstehen. Typischerweise nehmen Störungen der Mimik und Gestik bei hyperkinetischen Patienten unter dem Einfluss emotionaler Stimuli zu. Umgekehrt werden bei primären Störungen des emotionalen Erlebens, z. B. in seltenen Fällen von Schizophrenien, erhebliche Beeinträchtigungen motorischer Fähigkeiten (Katatonie, eine bizarre und über Stunden anhaltende Körperstellung) beobachtet, die denen von Patienten mit einer Erkrankung der Basalganglien sehr ähneln.

7.7. Schädigungen anderer Basalganglienkerne

Bei den hypoton-hyperkinetischen Bewegungsstörungen, z. B. einer **Chorea** im Rahmen eines beginnenden **Morbus Huntington** (symmetrische Degeneration des Nucleus caudatus) oder den **Dyskinesien** und **Dystonien**, kommt es zu Veränderungen striatopallidaler Verbindungen, die denen beim Morbus Parkinson entgegengesetzt sind. Aufgrund einer vermehrten Aktivität des direkten striatopallidalen Pfades wird die Aktivität des Globus pallidus internus und der Substantia nigra pars reticulata vermindert. Daraus resultiert eine verminderte Inhibition des Thalamus, der nun einen vermehrt exzitatorischen Einfluss auf den Motorkortex ausübt. Als Folge entsteht eine Überaktivität kortikaler motorischer Zentren, die sich klinisch im Auftreten unwillkürlicher Bewegungen zeigt. Beim **Hemiballismus**, der meist nach einer vaskulär bedingten, einseitigen Zerstörung des Nucleus subthalamicus auftritt und durch unwillkürliche Schleuderbewegungen des kontralateralen Armes charakterisiert ist, ist dies anhand der Verschaltung einfach nachvollziehbar.

II

In Kürze

Optimierung von Zielbewegungen durch die Basalganglien

Die Basalganglien erhalten Information über den Erregungszustand fast des gesamten Kortex und steuern ihrerseits wiederum die Erregungszustände des Kortex über selektive Hemmung der thalamischen Kerne. Durch Integration kortikaler und subkortikaler Informationen wird die Handlungsschwelle herabgesetzt. Die Basalganglien dienen der **Anpassung der Bewegung durch Erfahrung** und sind wichtig für die Selbstinitiierung von Bewegungen, die Kontrolle langsamer Zielbewegungen und motorische Verhaltensmuster (Mimik, Gestik, Körpersprache).

Die **Funktionskreise** für die Körpermotorik und die Blickmotorik laufen über unterschiedliche Basalganglienkerne mit dem Globus pallidus internus bzw. der Pars reticulata der Substantia nigra als Ausgangskerne. Der Transmitter der exzitatorischen kortikostriatalen Bahnen ist **Glutamat**; die weitere Übertragung bis hin zum nachgeschalteten motorischen Thalamus geschieht inhibitorisch mit **GABA**. Dopaminerge Neurone der Pars compacta der Substantia nigra beeinflussen die Übertragung wesentlich. **Störungen der Basalganglien** führen zu **Bewegungsstörungen**, wie sie für M. Parkinson, M. Huntington, Ballismus, Dyskinesien und Dystonien typisch sind.

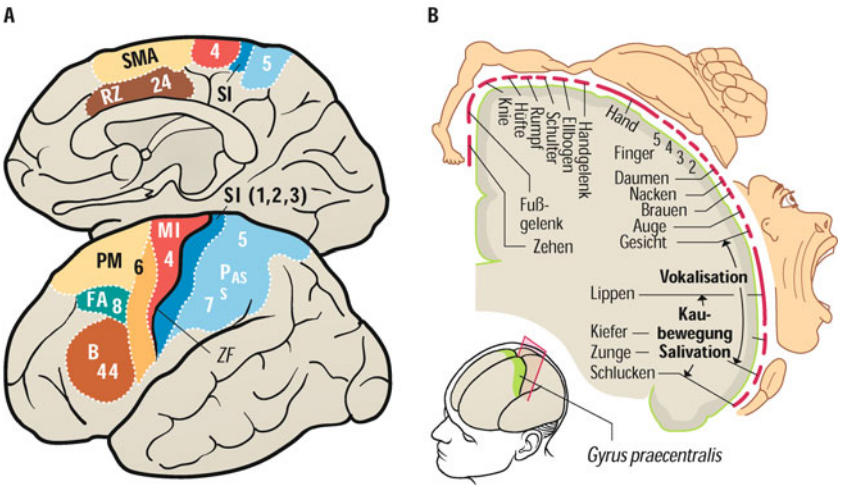
7.7 Funktionelle Organisation der motorischen Rindenfelder

Areale des Motorkortex

Der Motorkortex besteht aus dem primär-motorischen Kortex MI und den sekundär-motorischen Arealen (prämotorischer Kortex und supplementär-motorische Area).

Definition Unter dem Sammelbegriff **Motorkortex** werden die vor der Zentralfurche gelegenen Areale, die einen typischen zytoarchitektonischen Aufbau besitzen, zusammengefasst. Dazu gehören der **primär-motorische Kortex** (Area 4 nach Brodmann) und die **sekundär-motorischen Areale** mit dem prämotorischen Kortex (laterale Area 6) und mit der supplementär-motorischen Area (mediale Area 6). Auch das für die Sprachproduktion wichtige Broca-Areal und das sog. frontale Augenfeld sind Teil des prämotorischen Kortex. Rostral und ventral von der supplementär-motorischen Area liegt im rostralen Zingulum (lat »cingulum« = Gürtel) die Area 24. Dieser rostrale zinguläre Kortex wird von manchen Autoren ebenfalls den sekundär-motorischen Arealen zugerechnet. ◘ Abb. 7.21 A zeigt die Anteile des Motorkortex sowie weitere Rindenareale, die aber nicht unter dem Sammelbegriff Motorkortex firmieren.

Primär-motorischer Kortex. Das Rindenareal des Gyrus präzentralis wird als primär-motorischer Kortex bezeichnet, weil hier die niedrigste Stimulationsintensität Antworten des kontralateralen Zielmuskels mit sehr kurzen Latenzen auslöst. Der primär-motorische Kortex liegt rostral der Zentralfurche und ist zum größten Teil in der Vorderwand der Furche versteckt. Er wird wegen seiner sensorischen Zuflüsse auch **motosensorischer Kor-**



◘ **Abb. 7.21. Sensomotorische Repräsentationsfelder der menschlichen Hirnrinde. A** Lage des primär-motorischen Kortex (MI, Area 4) und sekundär-motorischer Felder: Rostral von MI auf der lateralen Oberfläche der prämotorische Kortex (PM; laterale Area 6), auf der mesialen Oberfläche die supplementär-motorische Area (SMA, mediale Area 6). Ventral und rostral der SMA ist das motorische Feld im rostralen Zingulum (RZ, Area 24). Das frontale Augenfeld (FA, Area 8) ist ein okulomotorisches kortikales Zentrum, von dem auch Kopfbewegungen gesteuert werden. Ventral anschließend befindet sich auf der dominanten Hemisphäre das expressive Sprachzentrum von Broca (B, Area 44). Kaudal der Zentralfurche (ZF) liegt das primär-sensorische Areal (SI) und der parietale Assoziationskortex (Area 5 und Area 7). Von diesen somatosensorischen Arealen können auch motorische Effekte ausgelöst werden. **B** Motorischer Homunculus mit verzerrter Darstellung entsprechend der ungleichen somatotopischen Repräsentation im primär-motorischen Kortex (MI). Der Homunculus entspricht den Ergebnissen der kontralateralen Elektrostimulation von Penfield u. Rasmussen in Creutzfeldt (1983)

tex genannt. Beim Menschen ist der Gyrus praecentralis vor allem durch seine beträchtliche Dicke von 3,5–4,5 mm und durch die Riesenpyramidenzellen (Betz-Zellen, Durchmesser 50–100 µm) in der unteren V. Rindenschicht gekennzeichnet (Vb, von außen gezählt). Die Axone dieser und anderer, weniger großer Pyramidenzellen in der III. und oberen V. Schicht (Va) ziehen als Ausgang des motorischen Kortex in Richtung innere Kapsel, während ihre Dendriten großenteils der Rindenoberfläche zustreben.

Aus den Stimulationsversuchen ergab sich eine bemerkenswerte **Somatotopie**, d. h., dass benachbarte Regionen des Körpers auch in ihren Repräsentationen auf der primär-motorischen Rinde nebeneinander liegen. Der Körper ist somit verkleinert als **»Homunculus«** auf der Hirnrinde abgebildet, wobei die Kopfregion lateral unten und die untere Extremität medial oben repräsentiert ist. Allerdings sind die **Proportionen des Homunculus verzerrt,** da bestimmte Körperbereiche eine sehr fein abgestimmte Motorik besitzen, dies gilt beim Menschen vor allem für die Hand und die Sprechmuskulatur. Andere Regionen können hingegen nur vergleichsweise grob bewegt werden (Rücken) oder haben einen höheren Anteil automatischer Regulation (Halte- und Stützmuskulatur). Die jeweiligen Rindenareale sind entsprechend größer oder kleiner (Abb. 7.21 B).

Supplementär-motorische Area und prämotorischer Kortex. Rostral des primär-motorischen Kortex schließen zwei Bereiche an, die kollektiv als **sekundär-motorische Areale** bezeichnet werden. Dazu gehören im mesialen Anteil der Area 6 die supplementär-motorische Area und im lateralen Anteil der prämotorische Kortex. In der supplementär-motorischen Area ist die Population von kortikospinalen Neuronen groß und die Schwellenintensität für elektrische Reizung nur wenig höher als im primär-motorischen Kortex, während die Reizschwelle im prämotorischen Kortex deutlich höher ist. In beiden Bereichen ist die somatotopische Organisation weniger ausgeprägt oder weniger vollständig. Die sekundär-motorischen Areale sind mit dem primär-motorischen Kortex durch kortikokortikale Verbindungen reziprok untereinander verbunden. Postzentral kann man motorische Reizeffekte im somatosensorischen Kortex und in den parietalen Assoziationsarealen 5 und 7 auslösen.

Die **funktionellen Eigenschaften der Neurone** sind z. T. ähnlich, jedoch variiert ihre Gewichtung von Areal zu Areal. Ein klarer Unterschied ergibt sich aus den sensorischen Eigenschaften von Neuronen der supplementär-motorischen Area und des prämotorischen Kortex: Neurone der supplementär-motorischen Area sprechen besonders auf propriozeptive Reize an, während Neurone des prämotorischen Kortex eher auf kutane und visuelle Reize reagieren. Daher wird der **prämotorische Kortex** mehr bei **sensorisch geführten Bewegungen**, die **supplementär-motorische Area** jedoch mehr bei **selbst initiierten Bewegungen** eingesetzt. Einige Nervenzellen im prämotorischen Areal sind sowohl bei der Planung und Ausführung als auch bei der passiven Beobachtung derselben Bewegung bei einem anderen Individuum aktiv (sog. **Spiegelneurone**).

Funktionelle Neuronenpopulation des Motorkortex. Die Pyramidenzellen und viele Interneurone des Motorkortex sind senkrecht zur Oberfläche angeordnet, sodass histologisch **Neuronensäulen von etwa 80 µm Durchmesser** erkennbar sind. Viele dieser Säulen bilden eine funktionelle motorische Einheit mit einem Durchmesser von etwa 1 mm. Benachbarte Pyramidenzellen innerhalb einer motorischen Säule entladen, in Abhängigkeit von der jeweiligen Bewegung, teils gleich-, teils gegensinnig. Der gemeinsame Nenner für dieses Verhalten ist die Bewegung des zugehörigen Gelenks, das gebeugt oder gestreckt wurde. Diejenigen kortikalen Neurone, die einen bestimmten Muskel beeinflussen, sind also nicht in einer einzigen motorischen Säule zu finden. Eine **motorische Säule** ist vielmehr eine funktionelle Neuronenpopulation, die eine Reihe von Muskeln beeinflusst, die an einem bestimmten Gelenk angreifen. Es sind also **nicht Muskeln**, sondern **Bewegungen** im Kortex repräsentiert. Dies bedeutet, dass individuelle Muskeln nicht an einer bestimmten Stelle des Motorkortex, sondern vielfach im ganzen Kortex repräsentiert sind und von großen Arealen des Motorkortex (viele Quadratmillimeter Fläche) erregt werden können.

Afferenzen zum Motorkortex

Thalamokortikale Bahnen, kortikokortikale Verbindungen und aufsteigende, extrathalamische Bahnsysteme bilden die Afferenzen zum Motorkortex.

Thalamokortikaler Eingang. Die zuführenden Bahnen des Motorkortex stammen vorwiegend aus dem Thalamus, insbesondere aus dessen ventralen Bezirken. Dort werden Informationen aus dem Kleinhirn und den Basalganglien sowie sensible Reize aus dem medial-lemniskalen System zusammengefasst (▶ Kap. 14). Informationen aus den Basalganglien (vor allem aus dem Globus pallidus) werden vom Thalamus vorwiegend in die prä- und supplementär-motorische Rinde geleitet. Verbindungen aus dem Gyrus cinguli, der dem limbischen System zugerechnet wird, bestehen zu allen Teilen des Motorkortex.

Kortikokortikale Eingänge. Über Assoziationsfasern, also Verbindungen innerhalb der Hirnrinde, erhalten die prämotorischen Gebiete umfangreiche sensorische Informationen aus dem Parietallappen, die supplementär-motorischen Areale hingegen werden vor allem vom präfrontalen Kortex gespeist, der für höhere kognitive Leistungen (Bewusstsein, Absicht, Motivation) zuständig ist.

Aufsteigende, extrathalamische Fasersysteme. Das motorische Kortexareal ist besonders dicht mit noradrenergen Fasern aus dem Locus coeruleus und den dopaminergen Fasern aus der Substantia nigra und anderen dopaminergen Kernen des Hirnstammes versorgt. Diese aminergen Neurone üben eine modulierende Wirkung auf die synaptische Übertragung aus. Diese Fasersysteme sind durch eine ausgeprägte kollaterale Divergenz im kortikalen Endigungsgebiet charakterisiert. Dies steht im frappanten Gegensatz zur streng topologischen Relation der obigen zwei Fasersysteme.

Wie diese Zuflüsse konkret das **»Befehlsmuster«** generieren, ist nicht bekannt. Man muss sich jedoch vorstellen, dass bei jeder Bewegungsinitiierung eine Vielfalt von thalamisch und kortikal induzierten Erregungsmustern in stets wechselnder Konstellation der Bewegung ca. 100 ms vorausgeht.

II

Efferenzen des Motorkortex

Der Motorkortex entsendet Efferenzen zu anderen kortikalen Arealen, zu subkortikalen motorischen Zentren, zu motorischen Zentren des Hirnstamms sowie zum Rückenmark. Die kortikospinale Bahn, die überwiegend dem primär-motorischen Kortex entspringt, erreicht als Pyramidenbahn die Motoneurone meist über oligo- oder polysynaptische Verschaltungen, vereinzelt aber auch monosynaptisch.

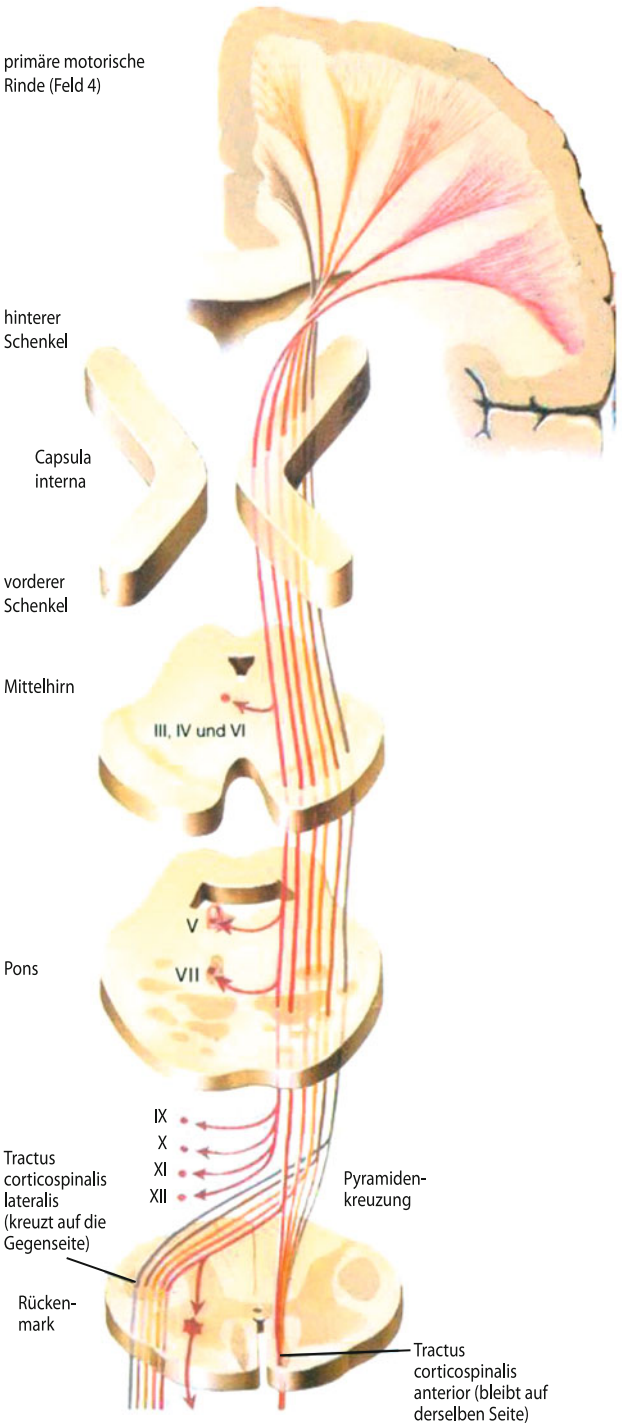
Efferenzen zu kortikalen und subkortikalen Arealen. Dieser zahlenmäßig größte Teil der Efferenzen entspringt der III. Rindenschicht und projiziert zum Striatum und ipsilateral und über das Corpus callosum kontralateral zu somatosensorischen und sekundär-motorischen Rindengebieten. Neurone aus der VI. Rindenschicht ziehen zum Thalamus.

Kortikospinale und kortikonukleäre Bahnen. Die meisten absteigenden Axone stammen von kleineren Pyramidenzellen des primär-motorischen Kortex, nur etwa 5% gehen von den Betz-Riesenzellen aus. Einige Efferenzen werden allerdings auch aus der supplementär-motorischen und prämotorischen Rinde und sogar relativ viele aus den somatosensiblen Feldern beigesteuert (Area 1, 2 und 3). Aus jeder Hirnhälfte ziehen etwa 1 Mio. Axone ipsilateral durch die **innere Kapsel** und den **Hirnschenkel**. Während die kortikonukleären Axone die Bahn bereits im Hirnstamm verlassen, um die jeweiligen Hirnnervenkerne zu versorgen, ziehen die kortikospinalen Axone weiter durch Pons und Pyramide zum Rückenmark. Wegen des Verlaufs durch die Pyramide, nicht aber wegen des teilweisen Ursprungs in Pyramidenzellen, wird dieser Teil auch **Pyramidenbahn** genannt (◘ Abb. 7.22).

Entwicklungsgeschichtlich ist die Pyramidenbahn die jüngste der deszendierenden Bahnen und bei Primaten und Menschen deutlich stärker ausgebildet als bei anderen Säugern. **In der Pyramide kreuzen** 75–90% der Fasern **zur Gegenseite.** Der andere, kleinere Teil verläuft ungekreuzt nach kaudal. Dieser Anteil erreicht in der Regel nur das Zervikal- und Thorakalmark, wobei ein Teil der Axone noch **auf segmentaler Ebene** auf die kontralaterale Seite **kreuzt**, sodass sich der Prozentsatz der gekreuzten Axone noch weiter erhöht.

Die **Pyramidenbahnaxone** enden im Rückenmark weitgehend an Interneuronen. Bei Primaten und Menschen enden etwa 2% in Form schneller, markhaltiger Fasern monosynaptisch an α-Motoneuronen, wo sie zur direkten Steuerung der Feinmotorik (z. B. der Finger) dienen. Dabei wirken die Axone der Pyramidenbahn überwiegend **erregend** auf Flexoren und **hemmend** auf Extensoren. Weiter ist in Bezug auf die Pyramidenbahn zu beachten:

- Die Axone der Pyramidenbahn geben **zahlreiche Kollaterale** zu anderen für die Motorik wichtigen Strukturen ab, so zu den pontinen Kernen (von dort als Moosfasern zur Pars intermedia des Kleinhirns ziehend) und zur unteren Olive (von dort als Kletterfasern zum Kleinhirn ziehend). Die Signale stellen eine Kopie des motorischen Befehls dar **(Efferenzkopie)**. Die Bedeutung liegt in der **Optimierung der motorischen Ausführung**, wie beim Abgleich zwischen Efferenzkopie und Afferenzkopie durch die Pars intermedia besprochen. Die anatomischen Verbindungen zu den genannten supraspinalen Strukturen haben sich beim Menschen besonders stark entwickelt. Bildlich gesprochen wird bei jeder »Befehlsausgabe« eine Vielfalt von unterschiedlichen Erregungsherden in den kortikalen und subkortikalen Strukturen »aufleuchten«.



◘ **Abb. 7.22. Pyramidenbahn.** Verlauf der beim Menschen stark entwickelten Pyramidenbahn, die überwiegend in der Pyramide kreuzt. Zudem gibt es ein ausgeprägtes Kollateralsystem der Pyramidenbahn zu Hirnstammkernen (◘ Abb. 7.9), das oberhalb der Pyramide kreuzt (»extrapyramidale« Bahnen) und direkt (und indirekt über die untere Olive) zum Kleinhirn (Efferenzkopien) zieht

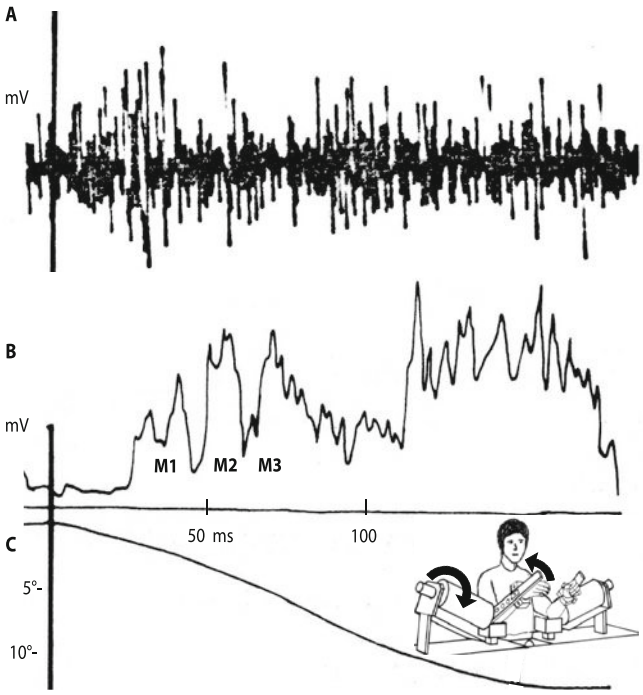


Abb. 7.23. *Long-loop*-Reflexe. Inset Der Proband soll die Hebel eines Drehmomentmotors gegen Widerstand konstant halten (Auslenkung 0°). Zum Zeitpunkt 0 wird das Drehmoment plötzlich erhöht, so dass die Arme gegen den Willen des Probanden nach unten ausgelenkt werden. **A** Elektromyogramm (EMG) aus dem rechten M. brachialis. **B** Das gleichgerichtete, aus 20 Antworten gemittelte EMG zeigt die spinale Reflexantwort M1 sowie die transkortikalen Reflexantworten M1 und M2 (*long-loop reflex*). Wegen der Reaktionszeit beginnt die willkürliche motorische Aktivität im EMG zur Kompensation der Auslenkung erst nach 100 ms. **C** Die Umkehr der Auslenkung beginnt erst nach etwa 150 ms

- Die **Divergenz** der kortikospinalen Verbindungen zu den Motoneuronen ergibt sich aus den eben angesprochenen **zahlreichen Kollateralen** der Pyramidenbahnaxone. Selbst auf segmentaler Ebene des Spinalmarks kann sich eine Kollaterale weiter auf verschiedene Gruppen von Motoneuronen verteilen, die verschiedenen peripheren Nerven angehören. Auch im Bereich der Interneurone ist die Verästelung der Terminalen von absteigenden Bahnen sehr markant. Wenn es dem Individuum dennoch gelingt, willentlich nur ganz wenige motorische Einheiten zu aktivieren, so heißt das, dass die Selektion mittels modulierender Interneurone erfolgt. Anders ausgedrückt: Der anatomisch vorgegebene Schaltplan ist funktionell flexibel, da die synaptischen Verbindungen durch Bahnung »geöffnet« oder durch Hemmung »geschlossen« werden können (▶ Abschn. 7.2).
- Fasern der Pyramidenbahn bilden das **efferente Segment eines transkortikalen Dehnungsreflexes,** dessen afferenter Teil sich aus ausgedehnten propriozeptiven und kutanen rezeptiven Feldern speist, die auf den motorischen Kortex projizieren und auf diese Weise ein weiteres Feedbacksystem darstellen, das der Kontrolle der Motorik dient (***long-loop* reflex**, Abb. 7.23).

Efferenzen zu motorischen Hirnstammzentren. Aus der Rindenschicht Va der etwa gleichen motorisch-sensorischen Areale, aus denen die Pyramidenbahn entspringt, ziehen Efferenzen zu motorischen Hirnstammzentren (Abb. 7.9). Dies sind vor allem **kortikorubrale** und **kortikoretikuläre Verbindungen**, die nach Umschaltung in den entsprechenden Kerngebieten als Tractus rubrospinalis und als mediale und laterale Anteile des Tractus reticulospinalis zu Interneuronen des Rückenmarks ziehen. Sie sind neben der Pyramidenbahn wesentlich an der Steuerung des motorischen Apparates beteiligt.

Klinische Konsequenz. Die **Capsula interna**, durch die alle absteigenden Bahnen ziehen, liegt im Versorgungsgebiet der **A. cerebri media**. Die Durchblutung dieser Arterie ist bei Patienten mit erhöhtem Gefäßrisiko besonders gefährdet. Der sog. **Mediainfarkt** bewirkt typischerweise eine brachiofazial betonte, sensomotorische Hemiparese. Wie in ▶ Abschn. 7.4 besprochen, führt eine Schädigung motorischer Bahnen oberhalb des **Nucleus ruber** zur Beugung in den oberen und zur Streckung in den unteren Extremitäten (Enthemmung des Schwerkraftreflexes). Dies trifft auch für Patienten im chronischen Stadium nach Mediainfarkt zu. Die beim Gehen resultierende Zirkumduktion des kontralateral zur Hirnschädigung gestreckten Beins entspricht dem **Wernicke-Mann-Gangbild** (Abb. 7.24 A).

Da der primär-motorische Kortex mit der **transkraniellen Magnetstimulation** (TMS) schmerzlos und nicht-invasiv erregt werden kann, lässt sich die Laufzeit der Aktionspotenziale bis zur Aktivierung der kontralateralen Muskelfasern aus der Latenz des Summenaktionspotenzials messen. Die Antwort mit der kürzesten Latenz entspricht den schnellsten Verbindungen, also den stark myelinisierten, monosynaptisch verschalteten Pyramidenbahnfasern, welche die Handbinnenmuskulatur versorgen. Die Methode wird für diagnostische Zwecke eingesetzt. Insbesondere kann damit das **Ausmaß einer Pyramidenbahnschädigung bestimmt** werden. Die Methode erweist sich auch als nützlich, um die Erholung der Funktion nach einer Schädigung im motorischen System zu objektivieren. Ein Beispiel ist in Abb. 7.24 B für eine Patientin mit einer rechtsseitigen Hemiparese nach Mediainfarkt gezeigt.

Das kortikomotoneuronale System der Handmotoneurone

! Einige Pyramidenbahnfasern mit monosynaptischer Verschaltung auf Handmotoneurone ermöglichen den Präzisionsgriff.

Präzisionsgriff. Ein Teil der Pyramidenbahnfasern aus dem primär-motorischen Kortex ist mit den Motoneuronen der Handmuskeln direkt, d. h. **monosynaptisch** verbunden. Dieses System entwickelt sich bei Primaten und findet die höchste Entfaltung beim Menschen (Abb. 7.25 A,B). Relativ niedrige Affen, wie die südamerikanischen Krallenäffchen, entwickeln diese Verbindungen nicht, und sie etablieren sich auch relativ spät in der Ontogenese des Menschen. **Neugeborene** Menschen haben noch **keinen Präzisionsgriff**; dieser entwickelt sich erst mit der Bildung von monosynaptischen Kontakten der Pyramidenbahn mit den Motoneuronen. Adulte Krallenäffchen, deren Pyramidenbahn nur **polysynaptisch** die Motoneurone erregen kann, verfügen ebenfalls nicht über einen Präzisionsgriff, sondern nur über einen **globalen Kraftgriff**.

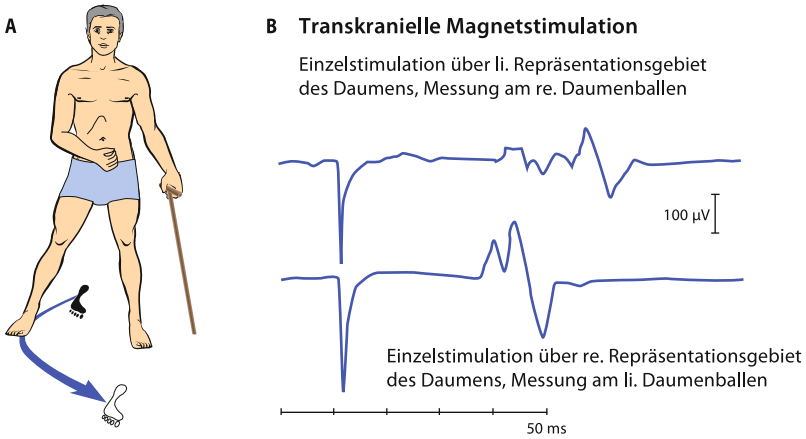


Abb. 7.24. Transkranielle Magnetstimulation. A Patient im chronischen Stadium nach linksseitigem Mediainfarkt mit Hemiparese rechts. Beugespastik im rechten Arm und den Fingern der rechten Hand. Die Streckspastik im rechten Bein führt dazu, dass das gestreckte Bein beim Gehen zirkumduziert wird (Wernicke-Mann-Gangbild). **B** Durch links- und rechtsseitige transkranielle Stimulation der kortikalen Präsentation der Handregion mit einer über der Kopfhaut positionierten Magnetspule werden bei einer Patientin mit rechtseitiger Hemiparese Summenaktionspotenziale am kontralateralen M. opponens pollicis ausgelöst, die mit Oberflächenelektroden elektromyographisch gemessen werden. Die EMG-Antwort rechts ist im Vergleich zu links durch eine Störung der Pyramidenbahn im Bereich der linken inneren Kapsel verzögert und aufgesplittert

Läsionsfolgen für den Präzisionsgriff. Bei experimenteller Durchtrennung der Pyramidenbahn des Affen manifestiert sich die motorische Störung vorwiegend am Verlust der Handgeschicklichkeit. Abb. 7.25 C, D zeigt den **Verlust des Präzisionsgriffes:** Futterstücke können nur noch mit dem **Massengriff** (gemeinsamer Fingerschluss) den größeren Vertiefungen des Futterbretts entnommen werden. Der Verlust der Feinmotorik zeigt sich also im Unvermögen, relativ unabhängige Fingerbewegungen durchzuführen. Die Bewegungen sind verlangsamt, und die Mobilisierung der Kraft beim Greifen ist verzögert.

In Kürze

Funktionelle Organisation der motorischen Rindenfelder

Der Motorkortex besitzt eine typische Zytoarchitektur mit Aufbau in funktionellen Säulen, die nicht Muskeln, sondern Bewegungen repräsentieren. Unterschieden werden:

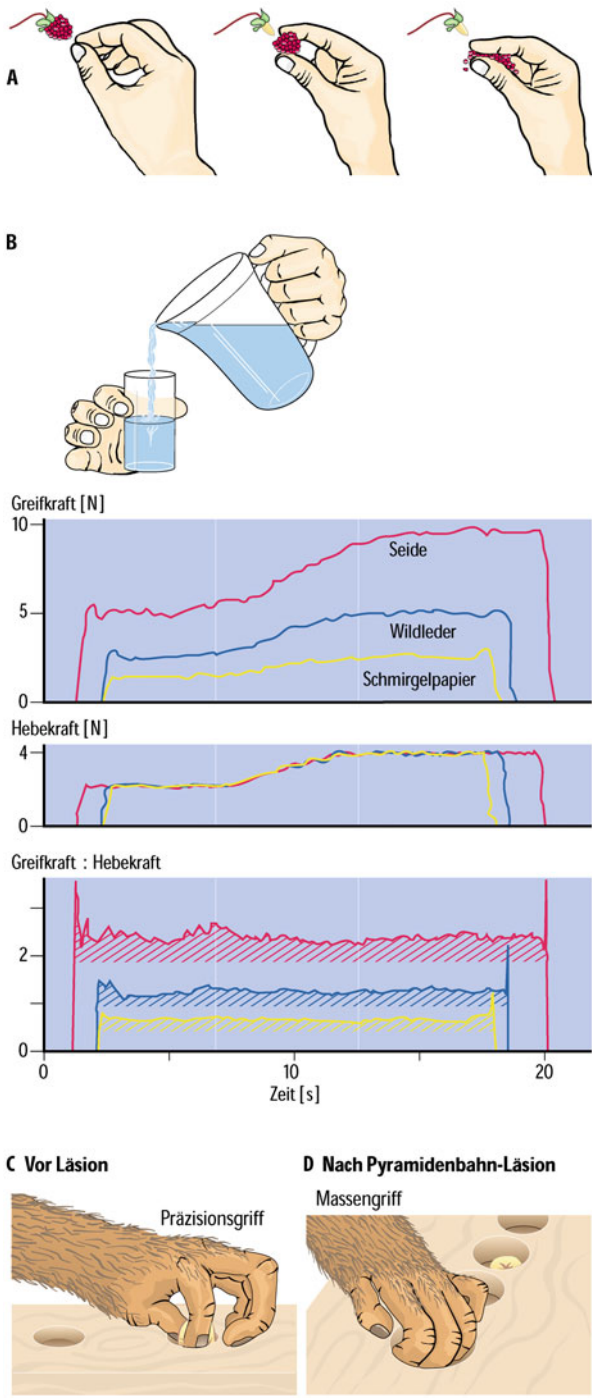
- **primär-motorischer Kortex** (Area 4) für die Feinabstimmung von Bewegungen bzw. Stabilisierung von Gelenken; der primär-motorische Kortex weist eine ausgeprägte Somatotopie auf (Homunculus);
- **prämotorischer Kortex** (laterale Area 6) für sensorisch geführte Bewegungen und
- **supplementär-motorische Area** (mediale Area 6) für selbst initiierte Bewegungen.

Der Motorkortex erhält Zuflüsse aus dem Parietallappen und aus aufsteigenden, extrathalamischen Fasersystemen mit modulierender Wirkung von Noradrenalin und Dopamin.

Der Motorkortex entsendet:

- kortikokortikale Fasern zu sensorischen und sekundär-motorischen Rindenarealen; sowohl ipsilateral als auch über den Balken zur kontralateralen Hemisphäre;
- absteigende Bahnen zum ipsilateralen Striatum der Basalganglien und zum Thalamus;
- absteigende Bahnen zu pontinen Kernen und weiter zum Zerebellum sowie Bahnen zur unteren Olive; beide Systeme können als strukturelle Basis für Efferenzkopien der Befehlssignale aufgefasst werden;
- absteigende Bahnen, die nach Umschaltung in den motorischen Hirnstammzentren und Kreuzung zur Gegenseite außerhalb der Pyramide zum Rückenmark ziehen;
- kortikonukleäre Bahn zu den kontralateralen Hirnnervenkernen;
- kortikospinale Bahn (Pyramidenbahn), deren Fasern vorwiegend in der Pyramide zur Gegenseite kreuzen und meist oligo- oder polysynaptisch erregend auf Flexor-Motoneurone und hemmend auf Extensor-Motoneurone wirken; ein kleiner Teil der Pyramidenbahn wirkt monosynaptisch auf Motoneurone und ermöglicht die Handgeschicklichkeit (kortikomotoneurale Bahn).

Die absteigenden Efferenzen des Motorkortex sind häufig durch **Media-Infarkte** gestört, die ipsilateral die Capsula interna schädigen. Dadurch entsteht im chronischen Stadium kontralateral eine spastische Hemiparese, die durch das Wernicke-Mann-Bild charakterisiert ist.



◀ **Abb. 7.25. Anpassung der Kraft für den Präzisionsgriff und Verlust des Präzisionsgriffs bei Läsion der Pyramidenbahn. A** zeigt die Notwendigkeit einer präzisen Anpassung der Kraft in Abhängigkeit von der Beschaffenheit des Objekts *(Mitte)*. Wird die Kraft zu schwach eingestellt, rutscht die Beere ab *(links)*; wenn die Kraft zu groß ist, wird die Beere zerdrückt *(rechts)*. **B** Die Greifkraft für das Halten des Glases muss fortlaufend seinem Füllungsgrad angepasst werden. Die quantitative Untersuchung dieser bimanuellen Aufgabe bestätigt die präzise Koordination der Greifkraft, die parallel mit der Belastung ansteigt (und damit entsprechend der Hebekraft der Armbeuger). Wie die Kurven zeigen, bleibt das Verhältnis Greifkraft zu Hebekraft beim Einschenken stabil (markiert durch die beiden Vertikalen), wobei die Greifkraft umso größer ist, je glatter die Oberfläche des Glases beschaffen ist (Schmirgelpapier < Wildleder < Seide). Die schraffierten Flächen entsprechen der Sicherheitsmarge, die für eine bestimmte Reibung zwischen Hand und Glas notwendig ist, damit das Glas nicht abrutscht. **C** Kleine Futterstücke werden beim Affen mit intakter Pyramidenbahn mit dem Präzisionsgriff aus kleinen Vertiefungen herausgeholt. **D** Nach Pyramidotomie kann der Affe Futterstücke nur aus größeren Vertiefungen und mit einem globalen Fingerschluss ergreifen

7.8 Bereitschaft und Einstellung zum Handeln

Handlungsantrieb und Bewegungsentwurf

Ein mentaler Vorbereitungsprozess geht der Ausführung einer Handlung voraus.

An Handlungsmotivation und Bewegungsentwurf beteiligte Strukturen. Die mentalen Prozesse, die einer komplexen Bewegung vorausgehen, finden im limbischen System und im Assoziationskortex statt. Epiphänomene dieser Prozesse können mithilfe der fMRI im Gehirn lokalisiert werden (Abb. 7.27). Das **limbische System** wird vor allem durch Emotionen und Motivationen beeinflusst. Der Begriff **Assoziationskortex** fasst parasensorische, paralimbische und frontale Kortexareale zusammen, die nicht an der eigentlichen Bewegungsausführung beteiligt sind, sondern den Bewegungsplan erstellen. Um eine Aktion in Gang zu bringen sind Motivation und eine Zielvorstellung im Sinne einer Strategiefindung notwendig. Ferner muss die Handlung in Relation zur momentanen Körperposition und zum äußeren Handlungsraum geplant sein. Die Zielvorstellung ist mit Erwartung verknüpft, wobei beide beim motorischen Lernen ständig miteinander verglichen werden.

Beim **motorischen Lernen** sind neuronale Netzwerke involviert, die räumlich weit verteilt sind: Sie finden sich im **präfrontalen Assoziationskortex**, in den **Basalganglien**, im **Hirnstamm** und im **Zerebellum**. Sensorisches Feedback eines Bewegungsaktes wird mit dem gespeicherten erwarteten Feedback verglichen. Differenzen zwischen den zwei Signalen werden genutzt, um das zentral gespeicherte Modell des Bewegungsablaufes zu korrigieren. Bei zielgerichteten motorischen Handlungen bestehen zudem neuronale Belohnungsmechanismen.

Motorische Einstellung *(preparatory set)*. Je mehr man sich auf eine Handlung vorbereitet, desto besser gelingt deren Durchführung. Jeder Sportler kennt diesen Effekt der mentalen Einstellung zur motorischen Leistung. Konzeptionell ist die motorische Vorbereitungsphase eng verknüpft mit dem Begriff der Bewegungsplanung und der Programmierung. Motorisches Lernen, Aufmerksamkeit und Motivation sind ebenfalls signifikante Faktoren für Reaktionsfähigkeit und motorische Leistung.

Innerer Bewegungsantrieb. Für das menschliche Handeln ist die Selbstinitiierung mindestens so wichtig wie reaktives Verhalten auf äußere Reize. Diesbezüglich ist man aber fast ausschließlich auf subjektive Einsichten angewiesen. Die Tatsache, dass bei Parkinson-Patienten die Bewegungen aus eigenem Antrieb gestört sind, während die sensorisch ausgelösten oder geführten

Bewegungen viel besser gelingen, zeigt, dass sie an andere Hirnstrukturen gebunden sind als reaktive Bewegungen.

Pathophysiologie von Handlungsantrieb und Bewegungsentwurf

Schädigungen des frontalen und parietalen Assoziationskortex sowie limbischer Rindenareale beeinträchtigen den Bewegungsentwurf.

Fehlender Bewegungsantrieb. Schädigungen des **mediofrontalen** Kortex können zur globalen Einschränkung des Bewegungsantriebes führen.

Perseverationen. Schädigungen des **Präfrontalkortex** können zu schweren Störungen der motorischen Willkürhandlung führen. Diese kann zwar im Ablauf korrekt, aber den äußeren Umständen völlig unangepasst sein. Handlungen des Alltags, wie z. B. Händewaschen, erfolgen sinnlos in ungeeigneter Situation und ohne jeden Zusammenhang; sie erscheinen als zwanghafte motorische Perseverationen. Die Planung von komplexen sequenziellen Handlungen (z. B. Einkaufen in einem Warenhaus) sind gestört, in schweren Fällen unmöglich.

Apraxien. Schädigungen des parietalen Assoziationskortex, insbesondere der dominanten Hemisphäre, sind ebenfalls durch die **Unfähigkeit zur Ausführung erlernter zweckmäßiger Handlungen** charakterisiert, die man als **Apraxien** bezeichnet. Unter den verschiedenen apraktischen Manifestationen ist der gemeinsame Nenner die mangelnde Integration der Motorik in den Rahmen der äußeren Gegebenheiten. Obwohl es nicht an der Kraft und Beweglichkeit der Gliedmaßen fehlt, können die Patienten mit Gegenständen und Werkzeugen nicht richtig umgehen, d. h., es fehlt der Bewegungsplan für die gegebene Handlung mit den vorliegenden Objekten.

Motivationsbedingte Störungen der Motorik. Läsionen im **limbischen Kortex** führen zu chaotischen Handlungsabläufen und zeigen, wie wichtig die richtige Einordnung der Handlung in die Zielvorstellung und in den aktuellen Kontext der Körperstellung und des Handlungsraumes ist. Dazu werden die beim Menschen so mächtigen frontalen und parietalen Assoziationsareale benötigt.

Prozesse der Bereitschaft im Rückenmark

Schon vor Bewegungsbeginn ändert sich die Erregbarkeit im Rückenmark; Motoneurone werden selektiert und die Skelettmuskeln in Bereitschaft versetzt.

Bahnung des H-Reflexes. Bereits vor Beginn einer selbst initiierten, nicht reflektorischen Bewegung ändert sich die Erregbarkeit des Rückenmarks. Beispielsweise wird der monosynaptische H-Reflex mehrere hundert Millisekunden vor der Bewegung gebahnt. Das bedeutet, dass der motorische Kortex die Effektoren bereits vor Bewegungsbeginn in erhöhte Bereitschaft versetzt. Auch die Selektion der Motoneurone ist bereits im Voraus bestimmt.

Fusimotor-Set. Die Erregbarkeit der Muskelspindel auf Muskeldehnung ist in Ruhe sehr gering und auch bei stereotypen Bewegungen niedrig. Erst bei neuartigen und schwierigen Bewegungen erhöht sich der γ-Tonus und damit die dynamische Dehnungsempfindlichkeit der Muskelspindel.

***Gating*-Phänomen.** In die gleiche Richtung geht der Mechanismus der **variablen Reflexübertragung**, die sich der momentanen motorischen Aufgabe anpasst. Wie schon beschrieben, erfolgt dies dadurch, dass Reflexwege »geöffnet« und »geschlossen« werden.

Kortikale Bereitschaft

Der Änderung der Erregbarkeit im Rückenmark geht die kortikale Bereitschaft voraus; das »Bereitschaftspotenzial« lässt sich etwa eine Sekunde vor der Bewegung registrieren.

Die obigen Prozesse, die sich auf »niedriger« Stufe manifestieren, sind wiederum unter Kontrolle der »höheren« Zentren des Gehirns. Die Planung und Programmierung einer Intentionsbewegung entsteht auf Niveau der Hirnrinde in Kooperation mit den transstriatalen und transzerebellären Schleifen.

EEG-Desynchronisation. Schon in der Pionierzeit der Elektroenzephalographie (EEG; ▶ Kap. 8.2) beobachtete Hans Berger, dass bei Bewegungsbeginn der α-Rhythmus in den schnelleren β-Rhythmus übergeht; die genaue Messung der zeitlichen Relation dieser EEG-Desynchronisation mit der Fingerbewegung ergab einen Vorlauf von 1–1,5 s vor Bewegungsbeginn (Abb. 7.26 A).

Bereitschaftspotenzial. Dieses (und das folgende) Potenzial wird ebenfalls elektroenzephalographisch registriert. Es geht der selbst initiierten Bewegung ebenfalls um etwa 1 s voraus. Das Bereitschaftspotenzial manifestiert sich als langsam ansteigende Negativierung, die kurz vor Bewegungsbeginn in ein steileres motorisches Potenzial übergeht, das den Beginn einer synchronen Aktivität der Motorkortex-Neurone widerspiegelt (Abb. 7.26 B).

Aktivität von Einzelneuronen. Bei trainierten Affen, die gelernt haben, ihre Bewegungen erst nach einer gewissen Wartezeit auszuführen, sind die Einzelneuronen dann in der Warteperiode, d. h. vor Bewegungsbeginn, am aktivsten, und ihre Aktivität korreliert mit Vorgaben über die später durchzuführende Bewegung. Unmittelbar vor Bewegungsbeginn und während der Bewegung nimmt die Aktivität wieder ab. Neurone mit Aktivitätsmuster, die einen ***preparatory set*-Charakter** (s. oben) erkennen lassen, sind sehr häufig im präfrontalen Kortex anzutreffen. In kaudaler Richtung nimmt die Proportion ab; sie sind aber noch stark in den sekundär-motorischen Arealen und sogar im postzentralen sensorischen Kortex zu sehen. Die verschiedenen motorischen Felder zeigen dabei eine gewisse Spezialisierung, wobei die Unterschiede allerdings mehr in der Gewichtung der verschiedenen Neuronenklassen liegen.

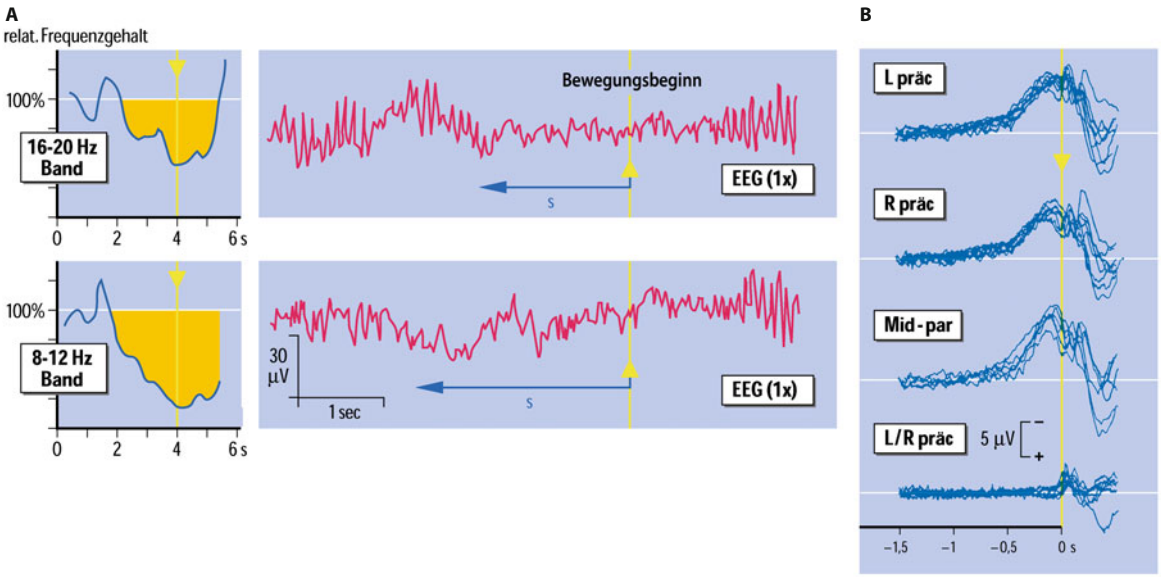


Abb. 7.26. Elektrophysiologische Phänomene im Elektroenzephalogramm des Menschen, die der Bewegung vorausgehen. A Desynchronisation im Elektroenzephalogramm (EEG). *Rechts:* 2 EEG-Originalregistrierungen. Schon aus diesen Rohdaten ist ersichtlich, dass 1–2 s vor Bewegungsbeginn eine Änderung im Wellenmuster zugunsten von Ausschlägen höherer Frequenz und niedrigerer Amplitude auftritt. Die Veränderung des Frequenzgehalts im Verlauf der Zeit ist für das Frequenzband 16–20 Hz, respektive 8–12 Hz, in 2 Graphiken *links* dargestellt (Bewegungsbeginn beim *gelben Pfeil*, Mittelung von etwa 50 Einzelbewegungen eines Fingers). Die normierte Energie ist in den Frequenzbändern als Amplitude dargestellt. Die Verringerung der Energie im 16–20-Hz-Band ist geringer als im 8–12-Hz-Band. Die Frequenzerhöhung ist also aus dem Verhältnis aus 16–20 zu 8–12 ablesbar. **B** Bereitschaftspotenziale des Menschen bei Willkürbewegungen des Zeigefingers. Jede Einzelkurve stellt eine Mittelwertkurve dar, die bei derselben Person an verschiedenen Tagen aufgenommen wurde (je 1.000 Bewegungen). Die Zeit 0 *(gelber Pfeil)* entspricht dem ersten erfassbaren Bewegungsbeginn. Das Bereitschaftspotenzial beginnt in diesem Fall etwa 800 ms vor der Bewegung. Es ist bilateral und weit ausgedehnt über präzentralen und parietalen Regionen zu registrieren. Ca. 90 ms vor der Bewegung beginnt die sog. prämotorische Positivierung und gleich daran anschließend das »Motorpotenzial«, das nur deutlich in der untersten bipolaren Ableitung erscheint. Dieses Motorpotenzial ist beschränkt auf die der Bewegung entgegengesetzte Präzentralwindung und beginnt 50–100 ms vor der Bewegung. Die Potenziale, die während der Bewegung auftreten, sind sensorisch hervorgerufene (reafferente) Potenziale. *L/R präc* links/rechts präzentral, *par* parietal. (Nach Deecke et al. 1976)

Aktionen und ihre mentalen Vorstellungen

Aktivierungsstudien des menschlichen Gehirns zeigen, dass multiple motorische Kortexareale sowohl an der Vorbereitung als auch an der Ausführung von Bewegungen beteiligt sind.

Bildliche Darstellung mentaler motorischer Vorstellung. Allein die Vorstellung einer Aktion, also ein rein mentaler Prozess, bewirkt örtlich begrenzte Änderungen der kortikalen Aktivität. Abb. 7.27 zeigt das Resultat, wie es mit der funktionellen Magnetresonanzmethode (fMRI) dargestellt werden kann. Die Aktivierungsmuster im Bild A ergeben sich aus der **Differenz** zwischen effektiv durchgeführten Sequenzen von Fingerbewegungen und Sequenzen, in denen sich die Versuchsperson die Fingerbewegungen nur vorstellte. Mit diesem Protokoll erfasst man die metabolische Antwort, die allein auf die **Ausführung** zurückzuführen ist, da der Effekt einer Vorbereitung abgezogen wurde. In einer dritten Serie musste der Proband möglichst an nichts denken und sich nicht bewegen. Wenn nun das Resultat dieser Sequenzen abgezogen wurde von Sequenzen, bei denen der Proband sich die Fingerbewegungen nur vorstellte, ergab sich das Muster der Abb. 7.27 B, von dem man annimmt, dass es nur durch die mentale Vorstellung der Bewegungssequenzen erzeugt wurde. Bemerkenswert ist die Ähnlichkeit der zwei Bilder, allerdings mit der wichtigen Ausnahme, dass der primäre sensomotorische Kortex nicht »aufleuchtet«. Diese Bilder zeigen auch die eindrückliche und spezifische Inanspruchnahme des Gehirns bei einem rein mentalen, bewegungslosen Prozess.

In Kürze

Bereitschaft und Einstellung zum Handeln

Die Bereitschaft zum Handeln manifestiert sich in einer Aktivierung neuraler Prozesse in weit verteilten Gebieten des Gehirns. Diese können beim Menschen als langsam ansteigende Summenpotenziale mittels elektroenzephalographischer Methoden registriert werden. Die **Desynchronisation** im EEG und die **Bereitschaftspotenziale** gehen den selbst initiierten Bewegungen um 1–1,5 s voraus. Auch die Erregbarkeit des Rückenmarks nimmt vor selbst initiierten Bewegungen zu (Bahnung des H-Reflexes, variable Reflexübertragung).

Die Bereitschaft zum Handeln ist an bestimmte **Hirnregionen** gebunden:

- bei Läsionen im Präfrontalkortex werden Handlungen in nicht adäquatem Kontext ausgeführt (Perseveration);
- bei mediofrontalen Läsionen ist der generelle Bewegungsantrieb reduziert;
- bei Läsionen im parietalen Assoziationskortex ist der Bewegungsplan gestört (Apraxie);

▼

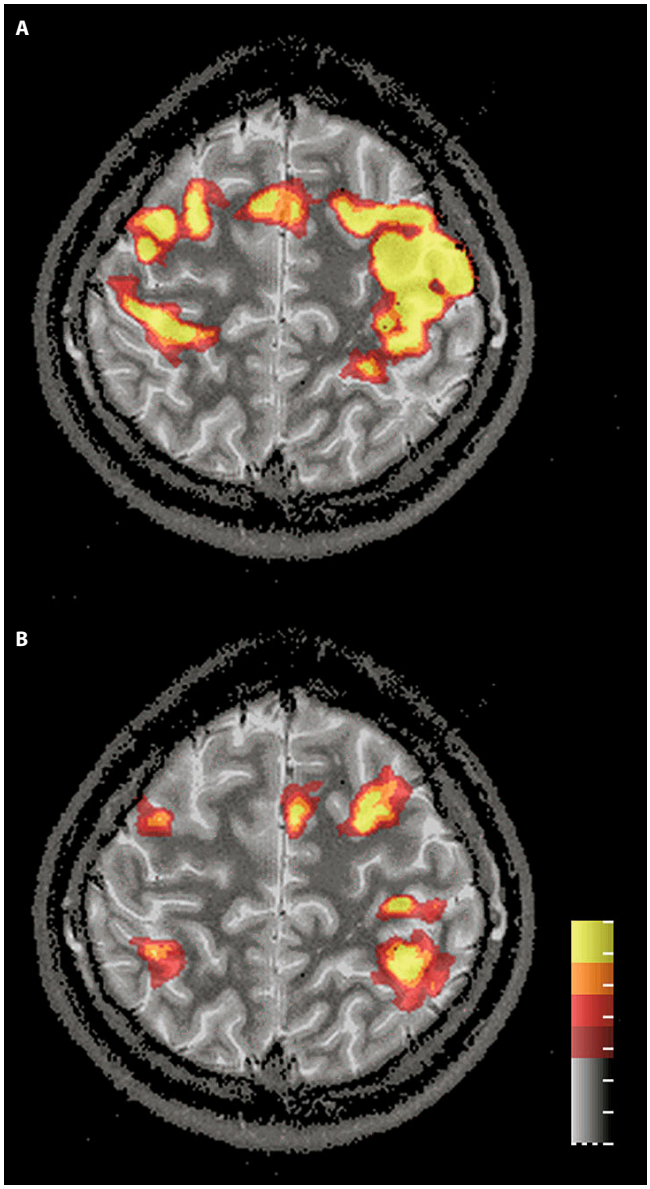


Abb. 7.27. Zerebrale Bildgebung mit funktioneller Magnetresonanzmethode. A Physisch durchgeführte motorische Aufgabe: Sequenzielle Daumen-Finger-Oppositionsbewegungen. Das Muster der Erregungsherde ist stark ausgeprägt und umfasst sowohl das zur Bewegung kontralaterale primäre sensomotorische Handareal (SMI, *zusammenhängende, gelb leuchtende Region*). Daneben werden beidseitig auch sekundär-motorische Areale (PMC, SMA) und der parietale Assoziationskortex (PPC) aktiviert. **B** Bei mental vorgestellten Bewegungssequenzen fehlt die Aktivierung des primär sensomotorischen Handareals, während sie in PPC zunimmt (bilateral parietal). (Ergebnisse von Nirkko, Ozdoba, Bürki, Redmond, Hess, Wiesendanger, Neurologische Universitätsklinik, Bern, mit freundlicher Genemigung)

- Läsionen des limbischen Systems verursachen motivationsbedingte Defizite.

Mentales Training steigert die motorische Leistung. Im Reaktionszeitparadigma verkürzt sich die Latenzzeit bei einer Vorwarnung oder wenn eine Teilinformation über die zu wählende Reaktion vorgegeben wird; das motorische Programm kann dann schon bereitgestellt werden, bevor der Befehl zur Ausführung kommt. **Aufmerksamkeit** sowie **Motivation** und **Belohnung** sind ebenfalls Faktoren, die den motorischen Akt beeinflussen.

7.9 Kontrolle von Haltung und Bewegung im zusammenfassenden Überblick

Plan, Programmierung und Ausführung von Bewegungen

Eine hierarchische Kaskade motorischer Systeme plant, programmiert und führt komplexe Bewegungen unter Einbeziehung von Sinnesmeldungen aus.

Wie aus Abb. 7.28 ersichtlich ist, sind die motorischen Systeme hierarchisch geordnet, wobei häufig höhere Zentren auf niedrigere Ebenen einen hemmenden Einfluss ausüben. Entfällt der Einfluss einer Ebene durch eine Schädigung vollständig, wird die nächst tiefere Struktur zur hierarchisch höchsten.

Bedeutung der Sensorik. Alle motorischen Leistungen setzen Sinnesmeldungen voraus, weshalb man auch von **Sensomotorik** spricht. Am deutlichsten wird dies beim Pflücken einer Beere. Würden die taktilen Rückmeldungen z. B. durch eine Störung der Afferenzen fehlen, würde die Beere zerdrückt (Abb. 7.25 A). Motorik ist aber nicht allein Bewegung, sondern schließt die Körperhaltung mit ein. Eine Greifbewegung allein ist unnütz, wenn man ein Marmeladenglas aus dem obersten Regalfach holen möchte. Haltung muss der zielgerichteten Bewegung eingepasst werden.

Haltung und Bewegung. Beide Vorgänge sind nicht als Gegensätze anzusehen, sondern als Bestandteile koordinierten Handelns. Haltung ist Vorbereitung und Stütze der Bewegung. Bewegungen erfolgen unwillkürlich im Sinne von automatisiert (Atmung, Mimik, Gestik) oder durch innere Motivation oder willkürlich beim Erkennen interessanter Objekte. Innerer Handlungsantrieb und kognitive Prozesse gehen immer der Bewegung voraus. Sie werden durch angeborene und erlernte Bewegungsprogramme, an denen Basalganglien und Kleinhirn beteiligt sind, umgesetzt. Die eigentliche Bewegung wird über eine **hierarchische Kaskade** gesteuert. Planung, Programmierung und Durchführung sind somit wesentliche Phasen der menschlichen Motorik.

Motorische Systeme. Die für die Kontrolle von Haltung und Bewegung und für Bewegungsprogramme verantwortlichen Struk-

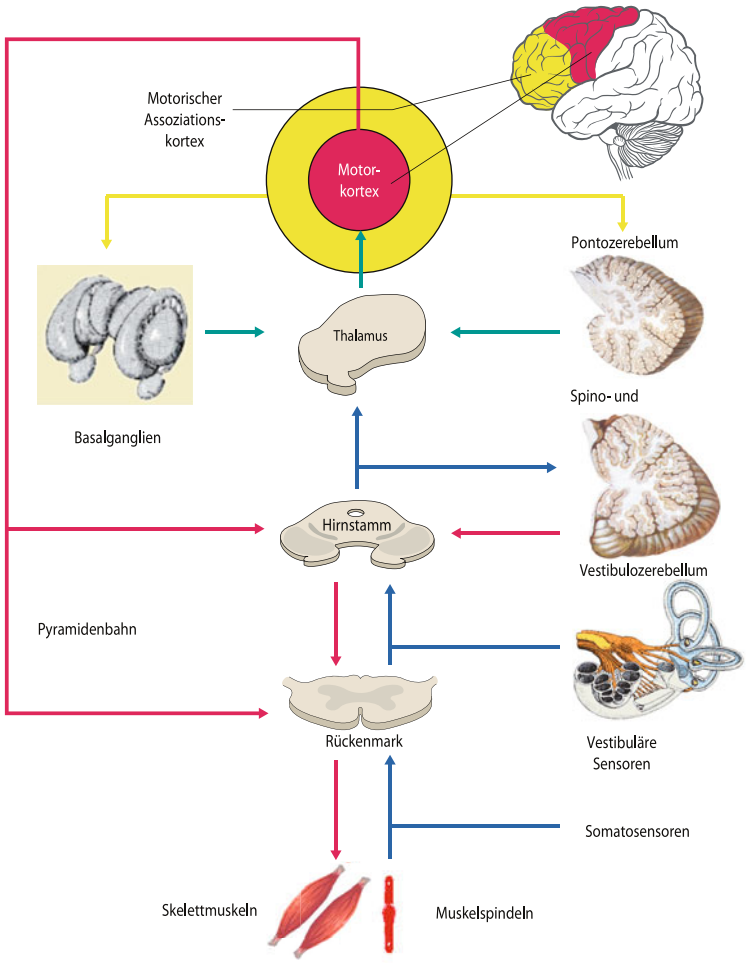


Abb. 7.28. Übersicht über die motorischen Systeme. Die wichtigsten Schaltstationen und Informationsflüsse sind unter Berücksichtigung ihrer hierarchischen Lage vereinfacht dargestellt. Die Ereignisse laufen in der Reihenfolge Planung (*gelb*), Programmierung (*grün*) und Durchführung (*rot*) ab, wobei die sensorischen Informationen (*blau*) ständig zur Verfügung stehen müssen. Zu beachten ist, dass das Kleinhirn zusätzliche Funktionen ausübt (*rot*), indem es mit Informationen aus der Peripherie (*blau*) das Gleichgewicht und die Stützmotorik kontrolliert. Außer vestibulären Informationen werden auch visuelle verarbeitet. Näheres im Text

turen liegen in verschiedenen Abschnitten des Nervensystems. Der Bewegungsantrieb entsteht in kortikalen und subkortikalen Motivationsarealen, z. B. durch einen äußeren Reiz. Ob eine Bewegung initiiert wird, z. B. als Antwort auf den Reiz, entscheiden limbischer und frontaler Kortex. Die nachfolgenden Schritte sind in einem schematischen, der Orientierung dienenden Überblick zu sehen (Abb. 7.28): Die Umsetzung der Bewegungsabsicht in einen Bewegungsplan (Entschluss) erfolgt im motorischen Assoziationskortex (gelber Bereich). Wie am besten die Bewegung durchgeführt wird (Bewegungsprogramm), erarbeiten Motorkortex, Kleinhirn, Basalganglien und motorischer Thalamus. Die Kommandoebene für die Ausführung (»so wird es gemacht«) ist der Motorkortex in Abstimmung mit Hirnstamm und Rückenmark, und die ausführende Ebene ist die Skelettmuskulatur. Neben dem Kommandofluss von höherer Ebene zur nächst niedrigeren Ebene (Motorkortex, Hirnstamm, Rückenmark, Muskulatur) besteht beim Menschen auch ein direkter Durchgriff »von oben nach unten« über die Pyramidenbahn (rote Bahn vom Motorkortex zum Rückenmark links in Abb. 7.28).

Koordination von Ziel- und Stützmotorik. Da Zielbewegungen eine geeignete Ausgangsposition des Körpers und der Gliedmaßen voraussetzen, basiert die Zielmotorik auf der Stützmotorik. Diese wiederum hängt von dem einzunehmenden Schwerpunkt und damit von der intendierten Bewegung ab, z. B. der Lage und der erwarteten Schwere eines zu greifenden Gegenstands. Zuflüsse von propriozeptiven und vestibulären Rezeptoren (blaue Pfeile in Abb. 7.28), dienen dieser Haltungskorrektur, die das Kleinhirn auf direktem Wege über den Hirnstamm vornimmt, ohne höhere Zentren einzuschalten. Gleichzeitig müssen auch potenzielle äußere Störungen kompensiert werden.

Motorische Zentren für die Ziel- und Stützmotorik

An der Ausführung von langsamen (rampenförmigen) und schnellen (ballistischen) Zielbewegungen sind besonders spinale (propriospinaler Apparat) und supraspinale Strukturen (Kleinhirn, Basalganglien, motorischer Thalamus, Motorkortex) beteiligt; Vestibulo- und Spinozerebellum sowie die motorischen Zentren des Hirnstamms kontrollieren die Stützmotorik.

Zielbewegungen. Die Zielmotorik muss unterschiedliche Aufgaben erfüllen können: Bei bestimmten Aufgaben muss sie relativ schnell und sehr exakt sein, d. h., der eingeschlagene Kurs muss gegebenenfalls noch vor Erreichen des Ziels korrigiert werden, wodurch allerdings das Ziel insgesamt langsamer erreicht wird (z. B. Finger-Nase-Versuch). Soll trotz erstrebter Präzision aus Gründen der notwendigen Eile auf Kurskorrekturen verzichtet werden, müssen Bewegungsprogramme abrufbar sein, die vorher in der Regel durch viel Training einstudiert werden muss-

ten (»ballistische« Bewegungen, z. B. beim Spielen schneller Läufe auf einem Klavier). An den zielmotorischen Aufgaben sind vor allem der **assoziative Kortex** und das **Kleinhirn** beteiligt. Die **Basalganglien** (bestehend aus Striatum, Pallidum, Substantia nigra, Nucleus subthalamicus und Nucleus accumbens) dienen der Zielmotorik durch Hemmung ungewollter Bewegungen und durch Herabsetzen der Durchführungsschwelle für intendierte Bewegungen. Kleinhirn und Basalganglien wirken über **motorische thalamische Kerne** auf den **Motorkortex** ein, der zusammen mit den tiefer gelegenen motorischen Strukturen im Hirnstamm, Rückenmark und der Skelettmuskulatur die Bewegungsausführung übernimmt.

Haltung und Stellung des Körpers im Raum. Die Stützmotorik wird über Strukturen kontrolliert, die im Hirnstamm liegen. Sie erhalten bereits durch Kleinhirnanteile verarbeitete somatosensorische, visuelle und vestibuläre Informationen. Da die visuellen und vestibulären Messorgane aber im Kopf sitzen, müssen für die Berechnung der Körperstellung propriozeptive Afferenzen aus der Halsregion berücksichtigt werden.

Elementare reflektorische Bewegungsmuster. Komplexe willkürliche Bewegungen beinhalten immer auch unwillkürliche reflektorische Bewegungskomponenten. Auf Rückenmarksebene bilden spinale Afferenzen, Interneurone und motorische Einheiten über Verschaltungen den **propriospinalen Apparat,** bei dessen Aktivierung einfache, aber zweckmäßige Bewegungen ablaufen, die wir, bei isolierter Untersuchung, als **»spinale Reflexe«** bezeichnen. Diese Reflexe sind in den normalen Bewegungsablauf so integriert, dass sie nicht als solche sichtbar sind. Unabhängig davon können sie zu diagnostischen Zwecken isoliert ausgelöst werden. Die entsprechenden Reflexbögen sind beim phasischen Muskeldehnungsreflex ausnahmsweise monosynaptisch, meist jedoch polysynaptisch angelegt, wie z. B. beim Beugereflex (Flexorreflex). Die spinalen Reflexe stellen einen **Vorrat elementarer Haltungs- und Bewegungsprogramme** dar, wie Atmen, Kauen, Gehen und Laufen, deren sich der Organismus nach Bedarf bedienen kann, ohne dass sich die höheren Abschnitte des Zentralnervensystems im einzelnen um die Ausführung der Programme bemühen müssen.

In Kürze

Kontrolle von Haltung und Bewegung im Überblick

Die hierarchisch aufgebauten motorischen Zentren teilen sich ihre Hauptaufgaben:

- Der **Bewegungsplan** ist Aufgabe des motorischen Assoziationskortex;
- das **Bewegungsprogramm** wird vom Motorkortex aus dem Bewegungsplan umgesetzt;
- zur **Bewegungsausführung** tragen die Basalganglien und das Kleinhirn bei;
- die absteigenden Bahnen tragen die Ausführungssignale zum propriospinalen Apparat und weiter zur Muskulatur.

Alle zielgerichteten Bewegungen setzen geeignete Ausgangspositionen voraus. Diese stützmotorischen Leistungen werden durch Steuerung und durch Regelkreise gewährleistet, die von entwicklungsgeschichtlich alten Kleinhirnanteilen und motorischen Hirnstammzentren kontrolliert werden und sich spinaler Reflexe bedienen.

Literatur

Anderson WS, Lenz FA (2006) Surgery insight: deep brain stimulation for movement disorders. Nat Clin Pract Neurol 2:310–20

Birbaumer N, Schmidt RF (2010) Biologische Psychologie, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York. (6. Aufl. 2006)

Clarac F, Cattaert D, Le Ray D (2000) Central control components of a ›simple‹ stretch reflex. Trends Neurosci 23:199–208

Davies A, Blakely AGH, Kidd C (2001) Human physiology. Churchill Livingstone, Edinburgh

Gordon AM, Homsher E, Regnier M (2000) Regulation of contraction in striated muscle. Physiol Rev 80:853–924

Grillner S, Kotaleski JH, Menard A, Saitoh K, Wikström M (2005) Mechanisms for selection of basic motor programs – roles for the striatum and pallidum. Trends in Neuroscience 28:364–370

Jaennerod M (1997) The cognitive neuroscience of action. Blackwell, Oxford

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (2000) Principles of neural science. McGraw-Hill, Columbus

Wing AM, Haggard P, Flanagan JR (eds) (1996) Hand and brain. Academic Press, San Diego

Kapitel 8
Allgemeine Physiologie der Großhirnrinde

Niels Birbaumer, Robert F. Schmidt

8.1 Aufbau der Großhirnrinde – 164

8.2 Analyse der elektrischen und magnetischen Großhirnaktivität – 168

8.3 Analyse der Großhirntätigkeit mit ereigniskorrelierten Hirnpotenzialen (EKP) – 174

8.4 Analyse der Großhirntätigkeit mit bildgebenden Verfahren – 176

Literatur – 180

II

Einleitung

Die Geburtsstunde des Elektroenzephalogramms und damit der Messung menschlicher Hirnaktivität schlug 1929 mit einer Entdeckung des Jenaer Psychiaters Hans Berger. In der ersten Mitteilung über seine Registrierung schrieb er am Schluss: »Ich glaube in der Tat, dass die von mir hier ausführlich geschilderte zerebrale Kurve im Gehirn entsteht und dem Elektrocerebrogramm der Säugetiere von Neminski entspricht. Da ich aus sprachlichen Gründen das Wort ›Elektrocerebrogramm‹, das sich aus griechischen und lateinischen Bestandteilen zusammensetzt, für barbarisch halte, möchte ich für diese von mir hier zum ersten Mal beim Menschen nachgewiesene Kurve in Anlehnung an den Namen ›Elektrokardiogramm‹ den Namen ›Elektroenkephalogramm‹ vorschlagen«.

Heute wird die Großhirnrinde (der zerebrale Kortex) als ein assoziativer Speicher aufgefasst. Elektrische Spannungs- und magnetische Feldänderungen sind Ausdruck des Aktivitätszustands der Nervennetze. Ihre Aufzeichnung als Elektro- bzw. Magnetoenzephalogramm stellt einen wichtigen Zugang zur Klärung der Beziehungen zwischen sensorischen, motorischen, kognitiven und emotionalen Prozessen und deren neuronalen Grundlagen beim Menschen dar. Zusammen mit der Erfassung der regionalen Hirndurchblutung konnten enge Zusammenhänge zwischen gesunden und krankhaften Veränderungen der Hirnaktivität und dem Verhalten hergestellt werden.

8.1 Aufbau der Großhirnrinde

Makroskopische Gliederung des Kortex

Der Kortex lässt sich in motorischen, sensorischen und Assoziationskortex einteilen. Sensorischer und motorischer Kortex nehmen im Vergleich zum Assoziationskortex nur einen kleinen Teil der Kortexoberfläche ein.

Abb. 8.1 A zeigt stark vereinfacht die seitliche Oberfläche des menschlichen Großhirns. Der zerebrale Kortex ist ein vielfach gefaltetes neuronales Gewebe mit Windungen (Gyri) und Furchen (Sulci). Seine Gesamtoberfläche (beide Hemisphären) beträgt etwa 2.200 cm^2, seine Dicke schwankt in den verschiedenen Hirnabschnitten zwischen 1,3 und 4,5 mm und sein Volumen liegt bei 600 cm^3. Er enthält 10^9–10^{10} Neurone und eine große, aber unbekannte Zahl von Gliazellen.

Wir unterscheiden

- die **primär sensorischen Kortexareale**, die ausschließlich auf eine Sinnesmodalität reagieren;
- die **primär motorischen Kortexareale**, die direkt die Willkürmotorik steuern;
- die **sekundären (oder auch unimodalen) sensorischen bzw. motorischen Kortexareale**, meist in der Umgebung der primären, welche, außer in einer spezifischen Modalität, bereits auf unterschiedliche Sinnesmodalitäten und kognitive Reize reagieren und bei Störungen nicht nur Ausfälle in einem Sinnessystem zeigen. Sie sind aber noch hauptsächlich einem Sinnessystem zuzuordnen, also noch überwiegend »unimodal«;

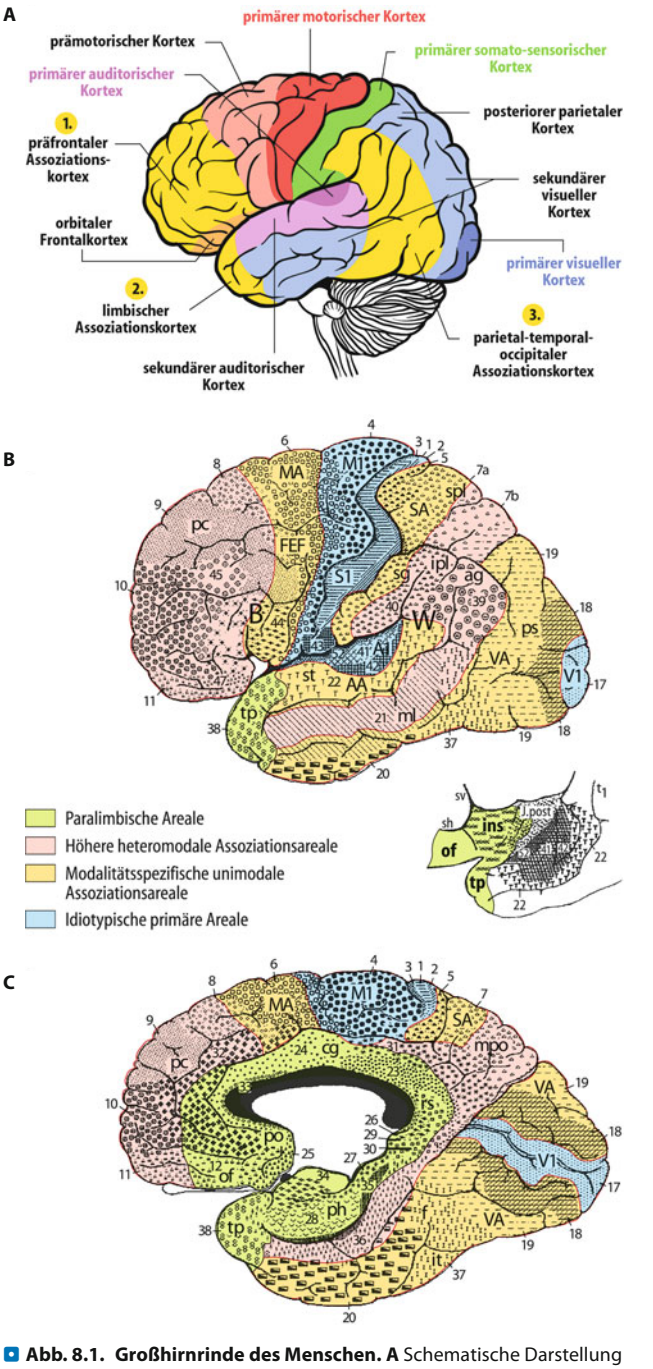


Abb. 8.1. Großhirnrinde des Menschen. A Schematische Darstellung der lateralen Oberfläche des menschlichen Großhirns mit primären und sekundären sensorischen und motorischen Arealen sowie den drei Assoziationskortizes. **B, C** Brodmann-Nummerierung aufgrund der Zytoarchitektonik (unterschiedliche geometrische Symbole) und 4 funktionelle Hauptzonen, die im Text besprochen werden. Aufsicht auf die laterale **(B)** und die mediale Hemisphäre **(C).** Die Insetabbildung zwischen **B** und **C** zeigt die auf **B** und **C** nicht sichtbaren Abschnitte der präfrontalen Orbitalregion und des Temporalpols. *AA* auditorischer Assoziationskortex; *ag* Gyrus angularis; *A1* primärer auditorischer Kortex; *B* Broca-Areal; *cg* Gyrus cinguli; *f* Gyrus fusiformis; *FEF* frontales Augenfeld; *ins* Inselkortex; *ipl* inferiorer parietaler Lappen; *it* inferiorer Temporallappen; *MA* motorischer Assoziationskortex; *mpo* mediales parietookzipitales Areal; *mt* medial-temporaler Gyrus; *M1* primärer motorischer Kortex; *of* orbitofrontale Region; *pc* präfrontaler Kortex; *ph* parahippocampale Region; *po* paraolfaktorisches Areal; *ps* peristriataler Kortex; *rs* retrospinales Areal; *SA* somatosensorischer Assoziationskortex; *sp* Gyrus supramarginalis; *spl* superiorer Parietallappen; *st* superiorer temporaler Gyrus; *S1* primäres somatosensorisches Areal; *tp* temperopolares Areal; *VA* visueller Assoziationskortex; *V1* primärer visueller Kortex; *W* Wernicke-Areal

- die **(polymodalen) Assoziationskortizes**, die nicht mehr auf eine Sinnesmodalität oder die Willkürmotorik zu reduzieren sind (sie sind also »polymodal«); sie sind mit höheren kognitiven Funktionen befasst. Nach ihrer Lage werden sie als präfrontaler, limbischer und parietal-temporal-okzipitaler Assoziationskortex bezeichnet.

Größenzunahme. Der phylogenetische und ontogenetische Zuwachs an Hirnrinde beim Menschen ist primär auf die enorme Ausdehnung der **polymodalen Assoziationsfelder** zurückzuführen. Polymodal bedeutet, wie oben erwähnt, dass diese Areale und ihre Zellen nicht nur auf eine Sinnesmodalität oder Willkürmotorik reagieren. Die Assoziationsfelder wurden im phylo- und ontogenetischen Reifungsprozess von den primären sensorischen und motorischen Regionen aus entwickelt.

Assoziationskortex. Abb. 8.1 A illustriert die Anordnung von primären sensorischen und motorischen Arealen. Alle übrigen Regionen werden als Assoziationsareale bezeichnet. Abgesehen von den sensorischen und motorischen Funktionen des Neokortex (▶ Kap. 14.7 und 7.7) fassen wir die **Großhirnrinde** heute als **großen assoziativen Speicher** auf, in dem all unser sprachliches und nichtsprachliches Wissen und viele unserer Fertigkeiten niedergelegt sind. »Denken« besteht aus der interaktiven Aktivität von Erregungsmustern zwischen den Pyramidenzellen und ihren Dendriten.

■■■ Die »**Orte« des Lernens und Denkens** sind vor allem die Dornfortsätze *(spines)* der apikalen Dendriten der Pyramidenzellen, die zum Großteil plastisch, d. h. modifizierbar sind (▶ Kap. 10.3). Jede Pyramidenzelle ist mit Tausenden, oft weit entfernt liegenden anderen Pyramidenzellen verbunden, deren Axone meist an den apikalen Dendriten der Schicht I und II enden (Abb. 8.2, unten).

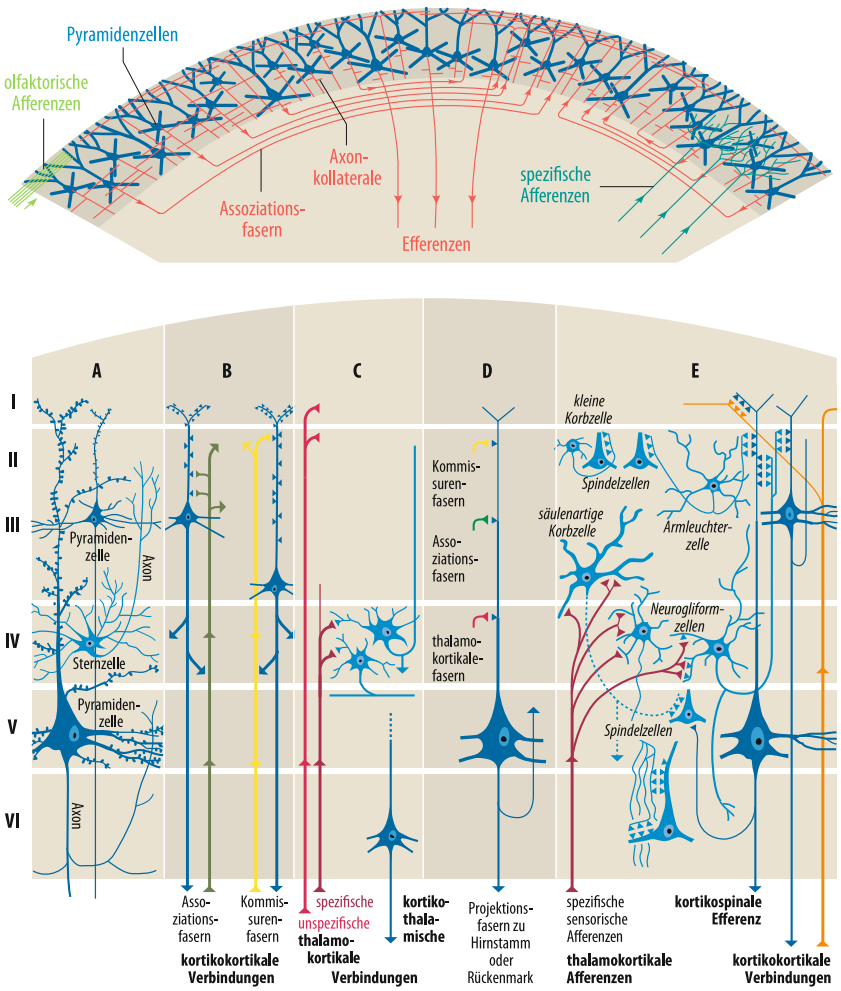


Abb. 8.2. Laminarer Aufbau des Kortex. *Oben:* Bauprinzip der Großhirnrinde, schematisiert. In allen Schichten überwiegen die hier dargestellten Pyramidenzellen. Sie sind miteinander überall durch Axonkollateralen (hier nur durch *kurze Striche* angedeutet) oder – über größere Entfernungen – über Assoziationsfasern durch die weiße Substanz *(unten)* verbunden. Efferenzen zu anderen Teilen des Zentralnervensystems und spezifische Afferenzen *(grün)* machen nur einen geringen Prozentsatz der Verbindungen aus. (Nach Braitenberg u. Schüz 2001). *Unten:* Kortikale Neurone, ihre Schaltkreise und ihre afferenten und efferenten Verbindungen. Stark vereinfachte und schematisierte Darstellung auf dem Hintergrund der Schichtenstruktur der Hirnrinde. **A** Lage und Aussehen der zwei Haupttypen kortikaler Neurone. **B** Eingangs-Ausgangs-Beziehungen kortikokortikaler Verbindungen (Assoziations- und Kommissurenfasern). **C** Charakteristika thalamokortikaler (unspezifischer und spezifischer) und kortikothalamischer Verbindungen. **D** Synaptische Eingangszonen einer Pyramidenzelle, deren Axon zu subthalamischen Hirnregionen projiziert (Hirnstamm, Rückenmark). **E** Zusammenschau der Verknüpfung kortikaler Neurone

II

Kortexschichten

Der Kortex ist in sechs Schichten aufgebaut. Neuronal unterscheidet man zwei Hauptzelltypen: Pyramiden- und Sternzellen.

In der Rinde des menschlichen Großhirns wechseln sich parallel zur Oberfläche **Schichten**, die vorwiegend **Zellkörper** enthalten, mit solchen ab, in denen vorwiegend **Axone** verlaufen, sodass die frisch angeschnittene Rinde eine streifige, meist sechsschichtige Anordnung zeigt (s. u.).

Neurone des Kortex (Abb. 8.2, oben). Der Kortex enthält eine große Anzahl unterschiedlichster Neurone, die sich aber zwei Haupttypen zuordnen lassen, nämlich den erregenden (exzitatorischen) **Pyramiden-** und den überwiegend hemmenden (inhibitorischen) **Sternzellen**.

- **Pyramidenzellen** machen 80% aller Neurone aus. Sie sind lokal durch Axonkollaterale (Abb. 8.2, durch kurze Striche angedeutet) miteinander verbunden. Ihre Axone laufen zum größten Teil (bis zu 90%) zu anderen kortikalen Regionen, und zwar teils als **Assoziationsfasern** ipsilateral und teils als **Kommissurenfasern** über den Balken zur gegenüberliegenden Hemisphäre. Der kleinere Teil läuft als **Projektionsfasern** zu anderen Teilen des Nervensystems (z. B. zu den motorischen Zentren des Hirnstamms). Die Axone der Pyramidenzellen sind die einzigen Verbindungen, die den Kortex verlassen (10-mal mehr Axone verlassen ihn, als aus Sinnessystemen ankommen).
- **Sternzellen** sind kleine, dendritenreiche Interneurone, die den Kortex nicht verlassen, sondern ausschließlich in die lokalen Schaltkreise eingebaut sind.

Die in den Kortex eintretenden Afferenzen (rot) machen ebenfalls nur einen kleinen Prozentsatz der kortikalen Verbindungen aus.

Schichtenstruktur des Kortex. Der Kortex ist in **sechs Schichten** aufgebaut, deren Anordnung und Verknüpfung von größter Bedeutung für das Verständnis ihrer Funktion ist (Abb. 8.2, unterer Teil). Die spezifischen Eingänge aus den Sinnessystemen gelangen über die thalamischen Fasern in die Schichten III, IV und V, in denen die Zellkörper der Pyramidenzellen liegen. **Assoziationsfasern, Kommissurenfasern** und unspezifische thalamische Fasern, also solche, deren Ursprungskerne nicht mit spezifischen sensorischen und motorischen Aufgaben betraut sind (▶ Kap. 14.7), führen hingegen an die Dendriten der Schichten I und II. Wichtig ist, dass die Schichten I–IV primär Afferenzen empfangen, V und VI dagegen als Ausgangsschichten (Efferenzen) anzusehen sind.

Funktionelle Zonen des Neokortex

Der Neokortex lässt sich strukturell und funktionell in zytoarchitektonisch abgrenzbare Areale und in Module und Kolumnen einteilen.

Hirnkarten. Trotz seines einheitlichen Grundmusters ist die Struktur des Kortex örtlichen Variationen unterworfen. Schon aufgrund der Dichte, der Anordnung und der Form der Neurone, der **Zytoarchitektonik** also, hat Brodmann (1909) den Kortex in etwa 50 nummerierte Felder (Areae) eingeteilt, die in Abb. 8.1 B und C illustriert sind. Die üblichen anatomisch-funktionellen Bezeichnungen der einzelnen Kortexareale sind ebenfalls eingetragen (s. auch die Legende).

Module und Kolumnen. Histologisch lassen sich kaum Anzeichen für eine Aufteilung der Areae in **funktionelle Untereinheiten** erkennen. Physiologisch ist aber deren Existenz in verschiedenen, vor allem primären sensorischen Arealen gesichert. So erreichen die Eingänge vom rechten und vom linken Auge abwechselnd die primäre Sehrinde in Streifen von einem halben Millimeter Breite. Auch gruppieren sich die Neurone, die auf Kanten verschiedener Orientierung im Sehfeld antworten, so, dass innerhalb von einem halben Quadratmillimeter Kortexfläche sämtliche Orientierungen repräsentiert sind (▶ Kap. 18.7). Derartige Bereiche bezeichnet man als **Module** oder **Kolumnen**. Manchmal werden auch noch kleinere Gebiete, die aus einer Säule von übereinander liegenden Nervenzellen mit ähnlichen physiologischen Charakteristika bestehen, Kolumnen genannt.

Unimodale, heteromodale und paralimbische Kortexareale. Die verschiedenen Felder des Neokortex werden nach ihrer Funktion in drei Typen eingeteilt: primär und sekundär unimodale Kortizes und heteromodale Assoziationskortizes. In Abb. 8.1 A sind die primären in der jeweils dunkleren Farbe und die zugehörigen sekundären heller angezeigt. Primär und sekundär bezeichnet die Tatsache, dass nach der ersten (primären) Verarbeitungsstufe eine sekundäre, höhere Verarbeitung im jeweiligen Sinnessystem (visuell, akustisch, taktil) erfolgt. Im willkürmotorischen System ist die Verarbeitungsabfolge umgekehrt: zuerst der prämotorische (hellrot in Abb. 8.1 A), dann der primär motorische Kortex (dazu ▶ Kap. 7).

Während die Nervenzellen der primär idiotypischen Kortizes (»idio« = für eine Sache zuständig; blau in Abb. 8.1 B und C) nur auf eine Modalität reagieren, werden die neuronalen Antworten in den modalitätsspezifischen unimodalen Assoziationskortizes (gelb in Abb. 8.1 B und C) und mehr noch in den höheren heteromodalen Assoziationsarealen (rosa in Abb. 8.1 B und C) zunehmend weniger spezifisch, d. h. dass letztere Areale nicht nur eine Sinnesmodalität verarbeiten oder nur eine motorische Funktion (z. B. eine Körperregion oder die Willkürmotorik) steuern. Der Begriff »heteromodaler Assoziationskortex« wird auch Synonym mit »multi-« oder »polymodal« verwendet. Als paralimbisch (grün in Abb. 8.1 B und C) werden alle kortikalen Anteile des limbischen Systems (dazu ▶ Kap. 11) zusammengefasst.

Membranpotenziale und Transmitter

Pyramidenzellen entladen mit sehr hohen Frequenzen. Die kortikalen postsynaptischen Potenziale können von wenigen Millisekunden bis Sekunden dauern; Glutamat und GABA sind die wichtigsten erregenden bzw. hemmenden Transmitter.

Ruhe- und Aktionspotenziale. Pyramidenzellen haben **Ruhepotenziale** von −50 bis −80 mV, und die Amplitude der Aktionspotenziale beträgt, bei einer Dauer von 0,5–2 ms, 60–100 mV. Die **Aktionspotenziale** starten am Axonhügel der Zellen und breiten sich von dort sowohl nach peripher als auch über das Soma und die proximalen Dendriten aus. Es fehlen beim Akti-

onspotenzial ausgeprägte Nachpotenziale, sodass die Pyramidenzellen mit Frequenzen bis zu 100 Hz entladen können. Pyramidenzellen sind exzitatorisch, während die meisten Sternzellen inhibitorisch wirken. Ansonsten sind ihre biophysikalischen Eigenschaften mit denen der Pyramidenzellen anscheinend weitgehend identisch.

Synaptische Potenziale. Verglichen mit den motoneuronalen postsynaptischen Potenzialen im Rückenmark (◘ Abb. 5.3A) sind die kortikalen Potenziale durchweg länger.

- **Erregende postsynaptische Potenziale** (EPSP) haben oft eine Anstiegszeit von mehreren Millisekunden und eine Abfallzeit von 10–30 ms. An apikalen Dendriten wurden EPSP registriert, die mehrere Sekunden andauern. Wenn diese synchron an vielen apikalen Dendriten auftreten, so kann man sie an der Schädeloberfläche als **Gleichspannungspotenziale** *(DC potentials)* oder **langsame Hirnpotenziale** (*slow brain potentials*, ▶ Kap. 9.4) registrieren.
- **Hemmende postsynaptische Potenziale** (IPSP) können bis 70–150 ms dauern. Sie sind im spontan aktiven Kortex von kleinerer Amplitude als erregende.

Überträgersubstanzen. Die Pyramidenzellen benutzen als Überträgersubstanz (Transmitter) meist eine erregende Aminosäure, vor allem **Glutamat**. Obwohl die meisten Sternzellen hemmende Transmitter ausschütten, enthalten einige der erregenden Sternzellen **Neuropeptide** (CCK, VIP; ▶ Kap. 5.2), die hemmenden Sternzellen machen von **γ-Amino-Buttersäure** (GABA) als Transmitter Gebrauch. Viele der afferenten Fasern benutzen die Monoamine Noradrenalin und Dopamin, andere Azetylcholin, Serotonin und Histamin. NO (Stickoxid) spielt eine Rolle bei der anhaltenden Aktivierung von Zellensembles (▶ Kap. 10.3).

Dynamik von Neuronenensembles

Synchronisation und Oszillation der elektrischen Aktivität von kortikalen Neuronen und Neuronenverbänden gruppieren die Erregungsabläufe und verschlüsseln die Bedeutung und Gestalt von Wahrnehmungsinhalten und Verhaltensweisen.

Fehlende »Großmutterneurone«. Die Aktivität einzelner Nervenzellen kann den Reichtum unseres Erlebens und Gedächtnisses nicht erklären. Zwar sind einzelne Neurone auf allen Ebenen des Zentralnervensystems auf bestimmte Reizkonfigurationen spezialisiert (z. B. »Eckendetektoren«, ▶ Kap. 18.7), die Wahrnehmung eines Gesichtes oder einer Vase (◘ Abb. 8.3) kann aber nicht auf die abwechselnde Aktivierung einer »Gesichtszelle« und einer »Vasenzelle« zurückgeführt werden, genauso wenig wie die Wahrnehmung einer Großmutter durch ein dafür spezialisiertes Neuron. Die Anzahl der Zellen im visuellen Kortex reicht nämlich nicht aus, um die unzählbaren Objekte und deren verschiedene Ansichten und Bedeutungen zu repräsentieren. Dasselbe gilt für alle anderen Sinnessysteme und die Motorik. Um die äußere und innere Welt abzubilden, muss das Gehirn daher einen anderen Weg gewählt haben und dieser kann nur über den flexiblen Auf- und Abbau von Kombinationen der Verbindungen zwischen den Neuronen gefunden werden.



◘ **Abb. 8.3. Umspringbild.** Es werden abwechselnd zwei Gesichter im Profil oder eine Vase gesehen

Dagegen scheint aber zu sprechen, dass jede Pyramidenzelle in der Regel über eine Synapse mit einer anderen Zelle verbunden ist und nur wenige tausend synaptische Eingänge von anderen Zellen erhält. Da die synaptische Effizienz einzelner Synapsen nicht ausreicht, um eine Zelle zu erregen, sind diese auf synchron-simultanen Einstrom vieler Synapsen angewiesen, um eine verlässliche Impulsübertragung zu gewährleisten.

Neuronale Repräsentationen durch Zellensembles. Die Großhirnrinde hat das Problem der Repräsentation von bedeutungsvollen Inhalten (im Gegensatz zu isolierten Ecken, Kontrasten etc.) über das Prinzip der **»Verbindung durch Konvergenz«** *(binding by convergence)* und der lokalen Schwellenregulation (▶ Kap. 10.3) gelöst. Unter **Repräsentation** ist dabei die unverwechselbare Abbildung aller Verhaltensweisen, Gedanken und Gefühle als neuronale Erregungsmuster zu verstehen. Einem bestimmten Erlebnisinhalt liegt also die Aktivität einer Gruppe exzitatorisch verbundener Nervenzellen zugrunde, deren synaptische Stärke größer als die der umgebenden Zellverbindungen ist. Damit die synaptische Stärke ausreichend wächst, müssen die Neurone synchron, also **gleichzeitig**, auf ein und dieselbe Gruppe von Synapsen konvergieren. Man nennt eine solche Gruppe **Zellensemble** (*cell assembly*, ▶ Kap. 10.3). Die synaptische Stärke entwickelt sich nach der Hebb-Regel durch **simultane Aktivierung** *(association)* von zwei bisher nicht gleichzeitig aktivierten Zellen oder Zellensembles (▶ Kap. 10.3). Die Erregung auch nur eines Teilelementes eines Zellensembles reicht danach aus, um das gesamte Ensemble zu zünden *(ignition)*. Diese erregend miteinander verbundenen Zellen repräsentieren nun eine bestimmte Wahrnehmung, einen mentalen Inhalt oder eine Emotion.

Kohärent aktive Zellensembles. Eine individuelle Nervenzelle kann zu verschiedenen Zeiten an der Repräsentation verschiedener Inhalte mitwirken. Die Individualität eines Objektes ist durch das Muster gleichzeitiger oder eng korrelierter Aktivität von Einzelneuronen in Zellensembles repräsentiert, wenn die Zellen eine minimale Erregungsschwelle überschritten haben (▶ Kap. 10.3). Betrachten wir ◘ Abb. 8.3 zur Illustration dieses Prinzips. Je nach Blickrichtung sehen wir die Vase (Blick gleitet

von der Mitte nach außen) oder das Gesicht (Blick vom linken oder rechten Rand gegen Mitte). Wenn wir die zentralen Teile Mund und Nase beim ersten Versuch abdecken, sehen wir kein Gesicht; erst die simultane Erregung, die Nachbarschaft von Stirn, Nase und Mund, erzeugt assoziativ das Zellensemble »Gesicht«. In der Vergangenheit sind Stirn, Nase und Mund stets gemeinsam aufgetreten. Die **assoziative Gemeinsamkeit** wird im Gehirn als synchrone Entladung eines Ensembles von erregend miteinander verbundenen Nervenzellen realisiert. Diese assoziative Gruppierung verbundener Zellen äußert sich in **Oszillationen der Erregungsabläufe.** Eng umgrenzte Zellensembles (z. B. im primären Kortexareal nach Ankommen eines Reizes oder dessen Speicherung) zeigen hochfrequentere Oszillationen, meist sogenannte Gamma-Wellen (s. unten), ferner ausgedehnte niedrigere Frequenzen. Da Oszillationen im Kortex meist von rückläufigen Feedbackschleifen gebildet werden, benötigen die weiter entfernt liegenden Mitglieder eines Zellensembles mehr Zeit und verlangsamen somit den Rhythmus. Solche **Kohärenzintervalle** im Ablauf der spontanen und evozierten Hirnaktivität stellen die Integrität und Stabilität der neuronalen (mentalen) Repräsentation sicher.

Zum Beispiel zeigte sich, dass die Aktionspotenzialsequenzen von zwei z. T. weit auseinander liegenden Neuronen im visuellen Kortex bei der Bewegung von zwei Balken in dieselbe Richtung hoch korrelieren. Wenn ein Balken in die Gegenrichtung bewegt wird, also die **Einheit der Bewegungsgestalt zerstört** ist, entladen die Zellen nicht korreliert und es können sich keine Oszillationen entwickeln. In den Zellen, die an der Wahrnehmung der einheitlichen Bewegungsgestalt beteiligt sind, entstehen Oszillationen von etwa 40 Hz (s. unten, ◘ Abb. 8.6). Die Bildung kohärent und rhythmisch aktiver Zellensembles erhöht deren Effizienz auf postsynaptische Zellen und gibt so der zellulären Reaktion (und dem Erlebnisinhalt) bevorzugte Bedeutung (s. »Aufmerksamkeit« in ▶ Kap. 9.4).

In Kürze

Aufbau des Kortex

Die Großhirnrinde lässt sich grob in primär unimodale sensorische und motorische, in sekundär unimodale und in heteromodale assoziative Areale unterteilen.

Der Kortex besitzt Schichten, die vorwiegend Zellkörper enthalten, und solche, in denen sich vorwiegend Axone und Dendriten befinden. Es ergibt sich ein laminarer Aufbau in sechs Schichten mit zwei Haupttypen von Zellen:

- **Pyramidenzellen**: Die große Mehrheit der kortikalen Neurone gehört zu diesem Typ Nervenzellen. Pyramidenzellen sind exzitatorisch. Ihre Axone ziehen zu anderen, ipsilateralen (Assoziationsfasern) oder kontralateralen Kortexarealen (Kommissurenfasern). Jede Pyramidenzelle ist dabei mit Tausenden von anderen Pyramidenzellen synaptisch verbunden. Darüber hinaus verlassen ihre Axone als Projektionsfasern den Kortex.
- **Sternzellen**: Sie machen einen kleineren Teil der kortikalen Neurone aus. Sternzellen sind meist inhibitorisch.

Physiologie des Kortex

Die Synapsen der Pyramidenzellen sind aktivitätsabhängig modifizierbar (plastisch). Dies führt zur Bedeutung des Kortex als einem **großen assoziativen Speicher**, d. h. dort ist das Wissen und die Fertigkeiten niedergelegt, die im Laufe eines Lebens erworben und beim Denken genutzt werden.

Kortikale synaptische Potenziale sind durchwegs länger als die der spinalen Motoneurone. Durch **synchrone und rhythmische exzitatorische Entladungen** (EPSP) von Neuronen umgrenzter Hirnareale können Bedeutung und Gestalt von kognitiven und emotionalen Repräsentationen abgebildet werden. Diese Synchronisation synaptischer Entladungen erzeugt – oft über weite Ausdehnung – ein einheitliches rhythmisches Erregungsmuster, das für jede mentale oder motorische Reaktion und jeden Wahrnehmungsinhalt charakterisiert ist. Synchrone Oszillationen dieser Erregungsmuster in den Zellensembles sorgen durch ihre wiederholten Erregungsabläufe dafür, dass der Inhalt ausreichend lange erhalten bleibt.

8.2 Analyse der elektrischen und magnetischen Großhirnaktivität

Definition und Registrierung des Elektroenzephalogramms (EEG) und des Elektrokortikogramms (ECoG)

Die kollektive elektrische Aktivität der Kortexneurone kann mithilfe von Elektroden auf der Kopfhaut bzw. der Hirnoberfläche registriert werden.

Ableitung des EEG und des ECoG. Legt man auf die Kopfhaut der Schädeldecke knopfförmige Elektroden aus einer Silberlegierung auf, so lassen sich beim Menschen und anderen Wirbeltieren zwischen diesen Elektroden kontinuierliche elektrische Potenzialschwankungen ableiten, die als **Elektroenzephalogramm (EEG)** bezeichnet werden (◘ Abb. 8.4). Ihre Frequenzen liegen zwischen 0,1 und 100 Hz und ihre Amplituden in der Größenordnung von 1 bis 100 µV.

Erfolgt die Ableitung direkt von der Hirnoberfläche (im Tierexperiment oder bei einem neurochirurgischen Eingriff), so erhält man das **Elektrokortikogramm (ECoG)** dessen Potenzialschwankungen sich durch größere Amplituden, bessere Frequenzwiedergabe und höhere lokaler Spezifität auszeichnen. Auch von tieferen Hirnstrukturen können über operativ eingeführte Elektroden analoge Potenzialschwankungen abgeleitet werden.

Einzugsbereich von EEG und ECoG. Die Ableitelektroden des **EEG** sind von den Quellen der EEG-Ströme im Kortex relativ weit entfernt. Dementsprechend ist die Amplitude der im EEG registrierten Potenziale rund hundert- bis tausendmal kleiner als die der an den Zellen selbst auftretenden Potenziale. Beim **ECoG**, also bei direkter Ableitung von der Kortexoberfläche, sind die

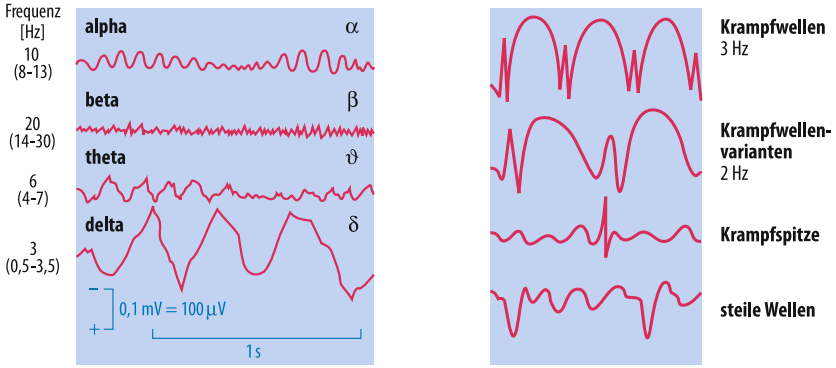


Abb. 8.4. Hauptformen des EEG. *Links* die verschiedenen Wellenarten, die bei Gesunden vorkommen können. Gamma-Wellen von 30–100 Hz sind nicht wiedergegeben, da ihre Amplitude meist sehr klein ist. *Rechts* Beispiele von Krampfpotenzialen, wie sie vor allem bei Epilepsie abgeleitet werden. Die charakteristische Abfolge spitzer und langsamer Krampfwellen wird als *spike and wave*-Komplex bezeichnet. Die Amplituden können unterschiedliche Höhen erreichen, je nach Zustand des Hirngewebes

Potenziale etwa um den Faktor 10 größer als bei Messungen am intakten Schädel. In beiden Fällen leiten die Elektroden von einer großen Population von Nervenzellen gleichzeitig ab. So ist geschätzt worden, dass eine 1 mm^2 große Elektrodenfläche direkt auf der Kortexoberfläche von rund 100.000 Neuronen bis zu einer Tiefe von 0,5 mm ableitet. Bei Ableitung vom intakten Schädel ist der Einzugsbereich rund 10-fach größer. Schon von daher ist es verständlich, dass im EEG nur dann Wellen großer Amplitude auftreten können, wenn ein wesentlicher Prozentsatz der Neurone unter der Elektrode mehr oder weniger gleichzeitig (synchron) aktiviert oder gehemmt wird oder synchron-oszillatorisch schwingt.

Definition und Registrierung des Magnetenzephalogramms (MEG)

Mit der Magnetoenzephalographie (MEG) können magnetische Felder erfasst werden. Diese entstehen durch die elektrische Hirnaktivität.

Jede Bewegung elektrischer Ladungen ruft ein Magnetfeld hervor. Das Gehirn generiert daher auch schwache magnetische Felder (Flussdichte weniger als der 100millionste Teil des Erdmagnetfeldes), die mit hoch empfindlichen Detektoren (heliumgekühlten **SQUID**, *superconducting quantum interference devices*) nachgewiesen werden können (Abb. 8.5). Der Vorteil dieses Messverfahrens gegenüber dem EEG liegt in seiner besseren räumlichen Auflösung der Entstehungsorte kortikaler Aktivität, da Magnetfelder nicht durch Gewebewiderstände abgeschwächt und gestreut werden. Die summierte, synchrone elektrische Aktivität der kortikalen Neurone dagegen, wie sie mit dem EEG erfasst wird, zerstreut sich an Widerständen der Hirnhäute, des Schädelknochens und der Kopfhaut und schwächt sich dadurch, wie oben gezeigt, auf weniger als ein Zehntel der direkt auf der Hirnoberfläche erfassbaren Aktivität, dem ECoG, ab.

Aktivitätszustände und ihre Korrelate in EEG und MEG

EEG und MEG spiegeln in den Frequenzen und Amplituden (Oszillationen) ihrer Potenziale den Aktivitätszustand und die Informationsverarbeitungsprozesse der Hirnrinde wider.

EEG und MEG im wachen Ruhezustand. Hirnoszillationen, wie wir sie im EEG/MEG beobachten, sind nicht nur Folge der rhythmisch entladenden Zellaktivität, sie »treiben« diese auch oszillatorisch an und wirken damit auf die Entstehung geordneter Repräsentationen im Hirngewebe ein. Der Rhythmus, der bei gesunden, menschlichen Erwachsenen im wachen Zustand bei geschlossenen Augen vorherrscht und besonders über dem Okzipitalhirn deutlich ausgeprägt ist, hat eine Frequenz von 8–13 Hz (durchschnittlich 10 Hz). Diese Wellen werden **α-Wellen** (Alpha-Wellen) genannt. Wenn an einem Ableitpunkt EEG-Wellen in etwa gleicher Frequenz und Amplitude auftreten, bezeichnen wir dies als **synchronisiertes EEG;** α-Aktivität tritt typischerweise synchronisiert auf (Abb. 8.4). Alpha-Wellen-Serien blockieren bei Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben die daran nicht beteiligten Hirnareale und ermöglichen damit die Konzentration auf einen (wichtigen) Inhalt.

EEG und MEG bei Aufmerksamkeit und Lernen. Das Verschwinden der α-Wellen beim Öffnen der Augen oder auch bei anderen Sinnesreizen und bei geistiger Tätigkeit nennt man **α-Blockade**. An ihre Stelle treten hochfrequente **β-Wellen** (Beta-Wellen, 13–30 Hz, durchschnittlich 20 Hz, Abb. 8.4) mit kleinerer Amplitude. EEG und MEG werden meist unregelmäßiger und die Messungen von den einzelnen Ableitorten weisen große Unterschiede in Amplitude, Frequenz und Phasenlage auf: EEG und MEG sind **desynchronisiert im Vergleich zu den Alpha- und Theta-Wellen**. Natürlich können auch β- und γ-Wellen hochsynchronisiert in einzelnen Arealen sein, wenn innerhalb der Areale in gleicher Frequenz die Phasen Erregung und Hemmung in vielen Zellensembles einander abwechseln. Insofern besteht nur ein gradueller Unterschied zwischen Beta- und Gamma-Wellen.

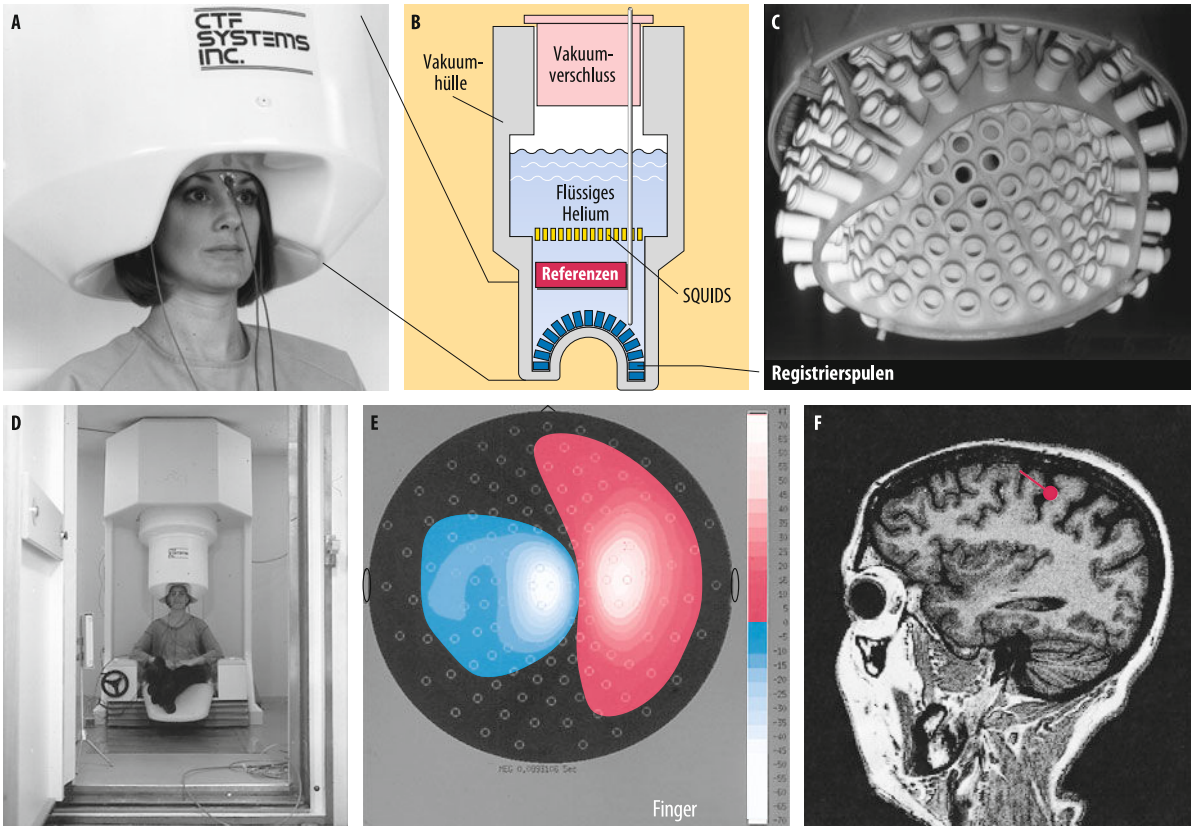


Abb. 8.5. Magnetoenzephalographie (MEG). Am Beispiel eines Ganzkopf-MEG-Systems mit 150 Aufnahmekanälen illustriert. **A** MEG-Aufnehmer (Dewar). **B** Querschnitt durch den Dewar. Die Registrierspulen und die SQUID schwimmen in flüssigem Helium, da die SQUID nur in extrem tiefen Temperaturen ihre Aufnahmefähigkeit entwickeln. **C** Registrierspulen. **D** Typische Versuchssituation. **E** Abgeleitete Magnetfelder nach Darbietung eines taktilen Reizes am Finger der linken Hand. Das aus dem Kopf kommende Magnetfeld 80 ms nach Darbietung des taktilen Reizes ist *blau* eingetragen und das in den Kopf zurückkehrende Magnetfeld *rot*. Zunehmende Helligkeit zeigt zunehmende Felddichte an. **F** Lokalisation des Ursprungs des Magnetfeldes im Gyrus postcentralis *(roter Dipol)* (weitere Erläuterungen im Text). (Aus Birbaumer u. Schmidt 2006)

Wellen über 30 Hz bezeichnet man als **γ-Wellen** (Gamma-Wellen), die bei **Lern- und Aufmerksamkeitsprozessen** auftreten. Synchronisierte Gammaoszillationen werden als die neuronale Grundlage der Bildung assoziativer Verbindungen zwischen benachbarten Zellpopulationen angesehen (*binding*; ▶ Kap. 10), während die langsamen Frequenzen Verbindungen weiter entfernt liegender Zellensembles aufzeigen. Beide überlappen sich oft, z. B. im Tiefschlaf, während dessen Gedächtnisspeicherung stattfindet.

Sensomotorischer Rhythmus (SMR). Über den zentralen sensomotorischen Arealen treten bei motorischer Ruhe regelmäßige 8- bis 20-Hz-Rhythmen auf, die auch als μ-Rhythmus bezeichnet werden und bei Bewegung oder Bewegungsvorstellung verschwinden. Treten sie im Schlaf auf, werden sie als **Spindeln** bezeichnet.

EEG und MEG im Schlaf. Neben den α-, β- und γ-Wellen gibt es noch zwei weitere Grundformen des EEG mit großer Amplitude und langsamer Frequenz, nämlich die **ϑ-Wellen** (Theta-Wellen, 4–7 Hz) und die **δ-Wellen** (Delta-Wellen, 0,1–4 Hz; ◘ Abb. 8.4). Sie kommen beim Erwachsenen im Wachzustand nur mit kleiner Amplitude vor. Sie werden aber, wie in ▶ Kap. 9.2 beschrieben, im Schlaf (◘ Abb. 9.4) und bei pathologischen Zuständen beobachtet. Im Wachzustand treten anteriore Theta-Wellen kleinerer Amplitude auf, die vom Hippokampus gesteuert für Explorationsverhalten bedeutsam sind.

Klinische und psychophysiologische Anwendungen des EEG

Zentrale Anwendungen des EEG sind vor allem die Diagnose von Anfallsleiden, die Bestimmung des zerebralen Todes und das Studium der Zusammenhänge zwischen Hirnaktivität und Verhalten.

Klinische Diagnostik. Die Aufzeichnung der elektrischen Aktivität des Gehirns gibt im klinisch-diagnostischen Bereich wichtige Auskünfte:

- zur Lokalisation und Diagnose von Anfallsleiden (▶ Box 8.1),
- zur Bestimmung des zerebralen Todes,
- zur Abschätzung der Folgen von Vergiftungen auf die Hirntätigkeit,
- zur Abschätzung der Narkosetiefe (Anästhesie),
- zur Untersuchung von Pharmakawirkungen (Pharmakologie),

- zur Abschätzung von zerebralen Störungen nach Durchblutungsproblemen (Neurologie),
- zur Diagnose von Aufmerksamkeits- und Schlafstörungen,
- zur Bestimmung von Reifungsstörungen des Gehirns.

Als Beispiele für pathologisch veränderte EEG-Wellen sind rechts in ◘ Abb. 8.4 **Krampfpotenziale** abgebildet, wie sie vor allem bei **epileptischen Anfällen** vorkommen. Bei einem epileptischen Anfall gehen die typischen klinischen Symptome (Krämpfe, Bewusstseinsstörungen etc.) mit charakteristischen steilen Potenzialschwankungen hoher Amplitude (paroxysmalen Depolarisationen) im EEG einher. Dies zeigt, dass die kortikalen Neurone zu dieser Zeit eine hochsynchrone Aktivität aufweisen, die unter physiologischen Bedingungen nicht vorkommt.

Ein isoelektrisches EEG, d. h. ein EEG ohne jede oszillatorische Schwankung, das über längere Zeit unverändert bleibt, gilt als Indiz für einen **irreversiblen Hirntod.**

8.1. Epilepsie

Entstehung. Grundsätzlich unterscheidet man bei Epilepsien zwei Anfallstypen:

- **Partielle (fokale) Anfälle** haben ihren Ursprung in einer lokalen Neuronengruppe. Sie resultieren aus einem **Zusammenbruch der Hemmung** in der Umgebung eines hyperaktiven epileptischen Fokus. Die anhaltende Depolarisation der Neurone in der ersten tonischen Phase wird paroxysmale Depolarisation genannt. Darunter versteht man, dass die GABAerge Hemmung aussetzt, während die glutamaterge AMPA- und NMDA-Rezeptorenaktivität anhält.
- **Generalisierte Anfälle** entspringen aus thalamokortikalen Erregungskreisen und erfassen den ganzen Kortex. Bei einem sekundär generalisierten Anfall breitet sich die epileptische Aktivität vom Fokus über den Thalamus in viele Hirnregionen aus. In der tonischen Phase sind die Muskeln extrem verkrampft und oft gestreckt und der Patient ohne Bewusstsein. In der darauf folgenden klonischen Phase kehrt die GABA-Aktivität intermittierend zurück und die Neurone beginnen zu oszillieren, was z. B. mit rhythmischen Zuckungen der Muskeln einhergeht. Der Zusammenbruch der hemmenden Interneurone breitet sich häufig in entfernte Hirnareale aus und bewirkt dort erneut Hyperaktivität.

Therapie. Die Behandlung der Epilepsien mit **antiepileptischen Medikamenten** richtet sich nach dem Anfallstyp, in den meisten Fällen bewirken die Substanzen eine Abnahme der Erregbarkeit der Neurone. Auf diese Weise können 60–70% der Epilepsien befriedigend behandelt werden. Aber vor allem partielle (fokale) und sekundär generalisierte Anfälle sprechen nicht oder schlecht auf Medikamente an. Ist der Fokus klar lokalisiert und betrifft er keine für Verhalten und Denken essenzielle Region, so kann die **chirurgische Entfernung des Fokus** zu dauerhafter Besserung führen. Besonders nützlich, weil nebenwirkungsfrei, ist die **psychophysiologische Trainingsbehandlung** der Epilepsien, bei der die Patienten über die Rückmeldung ihrer elektrischen Hirnaktivität lernen, ihre Anfälle durch Herstellen positiver hemmender langsamer Hirnpotenziale oder sensomotorischer Rhythmen (SMR) zu unterdrücken (▶ Box 10.2).

Psychophysiologie. In der psychophysiologischen Forschung ist die Registrierung der elektrischen und magnetischen Aktivität des Gehirns der wichtigste methodische Zugang zur Erforschung der **Zusammenhänge zwischen Hirn und Verhalten** beim Menschen. Da die informationsverarbeitenden Prozesse im Gehirn z. T. sehr rasch und häufig als Oszillationen ablaufen (in Millisekundenintervallen), erfordert ihre Messung eine Zeitauflösung, die bildgebende Verfahren (▶ Abschn. 8.4) nicht aufweisen. Der Nachteil elektroenzephalographischer Methoden besteht darin, dass sie ihre präzise Zeitstruktur mit relativer örtlicher Ungenauigkeit über den anatomischen Ursprung einer bestimmten Spannungsschwankung erkaufen müssen. Unentbehrlich ist das EEG bei der **Bestimmung der verschiedenen Schlafstadien** (▶ Kap. 9.2). Es ist damit das wichtigste methodische Instrument der Schlafforschung. Ein eindrucksvolles Beispiel für die Möglichkeiten des MEGs stellt die nichtinvasive Messung der Hirnaktiviät des Fetus in utero mit dem **fetalen MEG** dar, die in Box 8.2 geschildert wird.

Entstehung von EEG und MEG

! Das EEG entsteht überwiegend durch extrazelluläre Ströme der Pyramidenzellen in der Hirnrinde, das MEG resultiert aus intrazellulären Strömen.

Quelle der EEG-Wellen. Im Elektroenzephalogramm (EEG) spiegeln sich im Wesentlichen **erregende synaptische Potenziale (EPSP) der Pyramidenzellen** wider. Eine geringere Rolle spielen hemmende synaptische Potenziale (IPSP) der Pyramidenzellen, da bei ihnen die extrazellulären Ströme wesentlich kleiner als bei den EPSP sind. Keine oder nur sehr geringe Beiträge zum EEG (und zum MEG) liefern unter normalen Umständen die fortgeleitete Impulsaktivität der Neurone und die Gliazellen. Da Gliazellen aber Stoffwechsel und Erregbarkeit der Nervenzellen mitbestimmen, sind sie indirekt auch für die EEG/MEG-Rhythmen, vor allem für langsame Hirnpotenziale, verantwortlich.

Polarität der EEG-Potenzialschwankungen. Es lassen sich zwei Arten von Potenzialschwankungen unterscheiden:

II

- **Positive** Potenzialschwankungen im EEG (vereinbarungsgemäß Ausschlag nach unten) werden in den tieferen Schichten (besonders 4. Schicht mit Zustrom der spezifischen thalamischen Afferenzen) durch **erregende synaptische Potenziale**, in den oberen Schichten dagegen durch **hemmende Potenziale** bzw. Nachlassen der Erregung verursacht.
- **Negative**, d. h. aufwärts gerichtete Potenzialschwankungen im EEG kommen durch die Erregung der Dendriten in den oberflächlichen Schichten (durch unspezifische thalamische Afferenzen, Kommissuren- und Assoziationsfasern) zustande. Für die hemmenden synaptischen Potenziale treffen die umgekehrten Verhältnisse zu.

Quelle der MEG-Wellen. Magnetische Felder stehen stets in einem Winkel von 90° senkrecht zur Richtung der elektrischen Felder. Wie beschrieben, entspringen die elektrischen Potenziale des EEG den senkrecht zur Kortexoberfläche stehenden Pyramidenzellen. Daher werden im MEG nur solche magnetischen Wellen empfangen, die von Neuronen entspringen, die horizontal (»tangential«) zur Schädeloberfläche stehen. Dies sind vor allem die Zellen in den Sulci (Furchen) der Hirnrinde, welche 60% ihrer Gesamtoberfläche ausmachen. Die Aktivität der Gyri geht weitgehend verloren, bis auf die, die horizontal zu den Ableitsensoren liegen, z. B. die des unteren Temporallappens.

Auflösungsvermögen der Kombination EEG/MEG. Durch die **Kombination beider Messverfahren** lassen sich die Aktivitätsquellen im Kortex mit hoher Genauigkeit (bis zu 2 mm) lokalisieren. Kein anderes nichtinvasives Verfahren der **Registrierung neuronaler Aktivität** erreicht eine vergleichbar gute örtliche und zeitliche Auflösung. Allerdings ist die Eindringtiefe des MEG auf wenige Zentimeter begrenzt, sodass tiefere subkortikale oder tief gefaltete kortikale Strukturen, wie z. B. der Orbitofrontalkortex, nicht oder nur unter speziellen Umständen sichtbar werden. Im EEG ist die Eindringtiefe noch geringer (s. oben). Durch Überlagerung von EEG/MEG und funktioneller Magnetresonanztomographie lässt sich örtliche und zeitliche Präzision beider Maße optimieren.

Oszillationen von EEG und MEG. Die verschiedenen rhythmischen Wellenformen von EEG und MEG haben vermutlich unterschiedliche Generatoren. Zwar entstehen die EEG-Wellen und ereigniskorrelierten Potenziale alle im Kortex, ihre **Rhythmik** und ihre **Synchronisation** kann den kortikalen Zellen aber von weit entfernten subkortikalen Kernen »aufgezwungen« werden ***(entrainment)***. So wird der α-Rhythmus durch rhythmisch entladende Schrittmacherzellen des Thalamus in den Kortex übertragen. Theta-Wellen, die nicht wie üblich im Schlaf, sondern bei gespannter Aufmerksamkeit in vorderen Kortexbereichen auftreten, dürften vom Hippokampus generiert werden. Die raschen 30- bis 80-Hz-Wellenzüge der Gamma-Wellen, die bei bedeutungshaltigen Reizen oder Wörtern

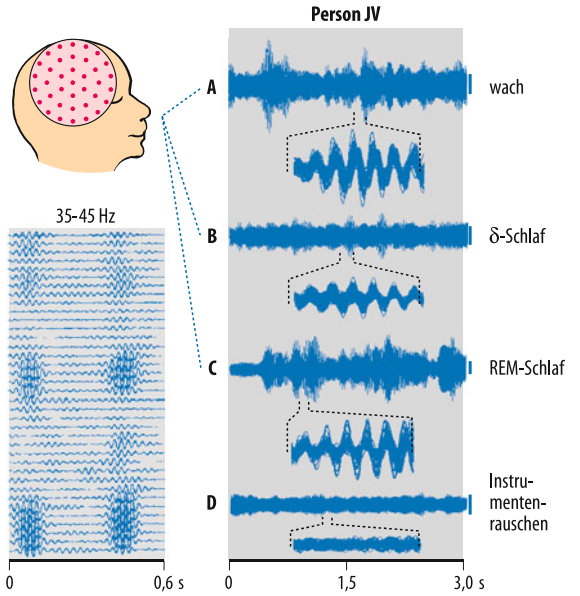


Abb. 8.6. 40-Hz-Oszillationen. A Wachzustand, **B** Tiefschlaf, **C** REM-Schlaf, **D** Hintergrundsrauschen des Gerätes. Originalregistrierung der Oszillationen kortikaler Magnetfelder, aufgezeichnet mit einem Magnetoenzephalographen (MEG) von 37 Sensoren über der rechten Hirnhemisphäre einer Versuchsperson (s. Einsatzfigur *links oben*). *Links* Originalregistrierung von jedem Sensor, *rechts* die summierten Oszillationen über alle 37 Sensoren. *Darunter* jeweils vergrößerte summierte MEG über einen kurzen Ausschnitt mit einer Zeitachse von 200 ms. Die Oszillationen sind deutlich im Wach- und Traumzustand und während des Tiefschlafs (δ-Schlaf) reduziert

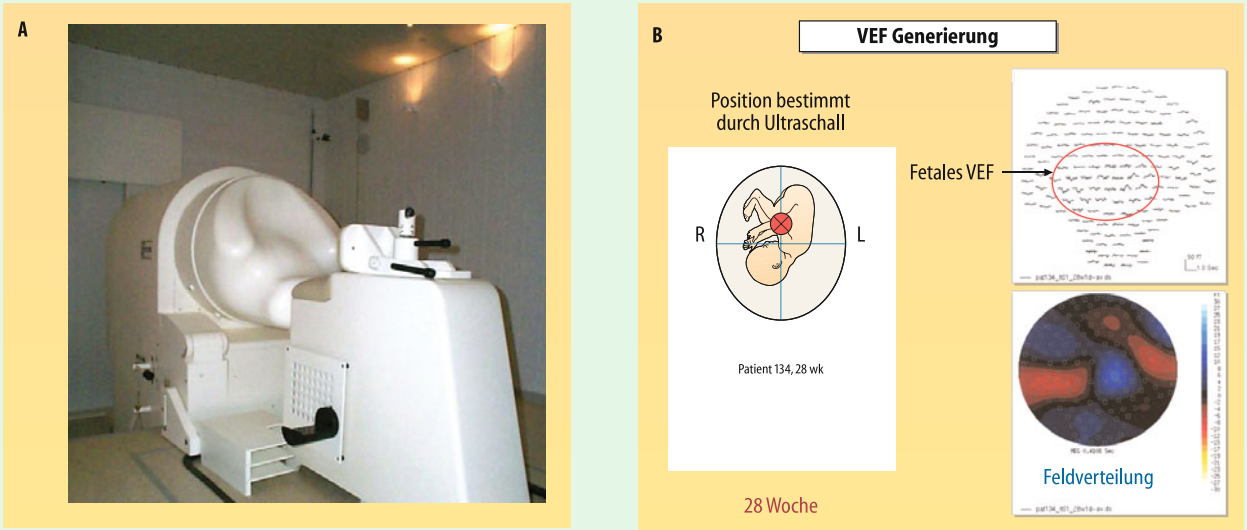
auftreten, entstehen direkt in den kortikalen Zellen in eng umgrenzten Neuronengruppen. Das rhythmische Auf und Ab von Erregung steuert die Verteilung von Aktionspotenzialen zu rhythmischen Gruppen, welche **Information im ZNS** repräsentieren.

Gammaoszillationen. Oben wurde bereits auf die Rolle kohärenter kortikaler Oszillationen hingewiesen, die für die assoziative Verbindung von Einzelobjekten zu Gestalten von subjektiver Bedeutung unerlässlich sind. Abb. 8.6 zeigt die 40-Hz-Oszillationen des Magnetoenzephalogramms von einer Versuchsperson im Wachzustand (oben), im Langsame-Wellen-Schlaf (SWS-Tiefschlaf, ▶ Kap. 9.2) und im aktiven Traumschlaf (REM-Schlaf, ▶ Kap. 9.3). Im **Wachzustand** sowie im **REM-Schlaf** *(rapid **e**ye **m**ovement)*, in denen besonders aktives subjektives Erleben stattfindet, erkennt man regelmäßige Oszillationen, die leicht zeitverschoben an allen Ableitungspunkten auftreten. Im »Tiefschlaf« sind ihre Amplituden oft kleiner und dem negativen Aufstrich der δ-Wellen überlagert, da in diesen Phasen auch Information gespeichert wird. REM-Schlaf ist in der Zeit vor der Geburt besonders dominierend; er kann mit dem fetalen MEG erfasst werden (▶ Box 8.2).

8.2. Fetale Magnetoenzephalographie: ein Blick in das Gehirn vor der Geburt

Auf der Abbildung ist in **A** die Apparatur zur Registrierung fetaler Magnetenzephalogramme zu sehen, die erlaubt, ohne jeden Eingriff oder Strahlung nichtinvasiv die magnetischen Felder vom Gehirn eines Fetus ab der 28. Schwangerschaftswoche auf einfache visuelle und auditorische Reize (durch den Körper der Mutter) zu messen. In **B** sind rechts oben die visuellen Antworten (Fetales VEF) zu sehen, darunter die aus dem Kopf austretenden magnetischen Felder (rot) und das eintretende Feld (blau). Zwischen den beiden Feldverteilungen liegt die Quelle der magnetischen Aktivität. Beachtenswert ist die geringe zeitliche Latenzverschiebung der magnetischen Antwort gegenüber Erwachsenen, was auf eine erstaunlich reife Entwicklung des fetalen Gehirns zu diesem Zeitpunkt hinweist. Die Position des Fetus wird durch Ultraschall bestimmt (links in **B**).

Literatur: Eswaran H et al. (2002) Magnetoencephalographic recordings of visual evoked brain activity in the human fetus. Lancet 360:779–780



In Kürze

Entstehung von EEG und MEG

Die Hauptquelle der EEG- und MEG-Potenzialschwankungen sind die erregenden synaptischen Potenziale der apikalen Dendriten. Die Richtung (Polarität) der Potenzialschwankungen hängt davon ab, in welcher Schicht des sechsschichtigen Kortex die Erregung oder Hemmung entsteht und ob eine Zu- oder eine Abnahme der Erregung vorliegt.

Die rhythmische Tätigkeit der Kortexneurone kann z. T. von weit entfernten subkortikalen Kernen »diktiert« werden.

Methodik

- **EEG/ECoG:** Von der Kopfhaut können elektrische Potenzialschwankungen abgeleitet werden, die durch die Aktivität der Kortexneurone entstehen. Man erhält ein Elektroenzephalogramm (EEG). Erfolgt die Ableitung direkt von der Hirnoberfläche, führt dies zum Elektrokortikogramm (ECoG).
- **MEG:** Durch die elektrische Hirnaktivität werden magnetische Felder hervorgerufen. Die Schwankungen dieser magnetischen Felder lassen sich als Magnetoenzephalogramm (MEG) registrieren.

Die Elektroden des EEG bzw. die Sensoren des MEG erfassen jeweils die Gesamtaktivität von vielen Hunderttausenden bis Millionen aktiver Synapsen.

Frequenzen bei unterschiedlicher Hirnaktivität

Mit EEG und MEG kann die Hirnaktivität nichtinvasiv gemessen werden: Das EEG ist in Ruhe (α-Wellen) und besonderes im Schlaf (ϑ- und δ-Wellen) häufig niederfrequent, während es bei Sinnesreizen sowie bei aufmerksamer geistiger Tätigkeit (β-Wellen) und bei Lernprozessen (γ-Wellen) an den jeweiligen Verarbeitungsorten meist hochfrequent ist.

Klinik und Psychophysiologie

Bei epileptischen Anfällen treten im EEG Krampfpotenziale auf. Das EEG dient außerdem zur Bestimmung des zerebralen Todes. Neben ihrem Einsatz in der Klinik sind EEG und MEG wichtige Methoden der psychophysiologischen Forschung, z. B. der Schlafforschung.

II

8.3 Analyse der Großhirntätigkeit mit ereigniskorrelierten Hirnpotenzialen (EKP)

Definition und Registrierung der EKP

Vor, während und nach einem sensorischen, motorischen oder psychischen Ereignis sind in Elektroenzephalogramm (EEG) und Magnetoenzephalogramm (MEG) spezifische elektrokortikale Potenziale messbar. Diese bezeichnet man als ereigniskorrelierte Hirnpotenziale (EKP) oder ereigniskorrelierte Magnetfelder.

Registrierung der EKP. Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) sind von sehr viel kleinerer Amplitude als das Spontan-EEG, das die EKP häufig als »Rauschen« so stark überlagert, dass sie mit freiem Auge meist nicht sichtbar sind. Sie müssen deswegen mit **Summationstechniken** (Mittelungstechniken) sichtbar gemacht werden. Von solchen ereigniskorrelierten Hirnpotenzialen haben wir bereits in ▶ Kap. 7 das Erwartungspotenzial, das Bereitschaftspotenzial und die prämotorische Positivierung als Beispiele von EKP bei Vorbereitungssituationen und Zielmotorik kennen gelernt. Die reiz- oder bewegungsevozierten Potenziale sind von der Spontanaktivität nicht unabhängig, sondern ändern die Phasenbeziehungen der Oszillationen in den beteiligten Zellensembles und damit die Verarbeitung und Ausbreitung der ankommenden Information.

Evozierte Potenziale (EP). Diejenigen ereigniskorrelierten Potenziale, die sich im ZNS als Antwort auf eine Reizung von Sensoren, von peripheren Nerven, von sensorischen Bahnen oder Kernen registrieren lassen, werden als **evozierte Potenziale (EP)** bezeichnet.

Abb. 8.7 zeigt den Verlauf eines durch einen lauten Ton (Zeitpunkt 0) evozierten ereigniskorrelierten Hirnpotenzials (EKP), der von einem Ton (Warnsignal links) angekündigt wird. Die frühen Komponenten bis 60 ms werden als **primär** oder **exogen**, die späten ab 60 ms als **sekundär** oder **endogen** bezeichnet.

Die mit römischen Zahlen bezeichneten Komponenten sind **Hirnstammpotenziale**, die das Fortschreiten der auditorischen Information von der ersten Synapse bis in den Thalamus (Komponente V und VI in Abb. 8.7) anzeigt. Alle danach sichtbaren Komponenten reflektieren **spezifische** Stadien der Informationsverarbeitung, z. B. P1- und N1-selektive Aufmerksamkeit, P2- und N2-Vergleichsprozesse mit gespeicherten Inhalten, P3-Orientierung und Abgleichung im Gedächtnis. Das Warnsignal löst eine lange Negativierung (CNV, kontingente negative Variation) als Vorbereitung auf den zweiten Reiz aus. N1 und P2 treten links auf der Abbildung schon bei dem Warnsignal auf. Durch die logarithmische Darstellung der Zeitachse auf der Abbildung erkennt man die frühen Komponenten besser nach dem auditorischen imperativen Reiz im rechten Teil der Abbildung.

Späte Komponenten ereigniskorrelierter Potenziale. Komplexe Prozesse der Verarbeitung von Information und die Planung von Verhalten bilden sich in späteren Komponenten der ereigniskorrelierten Potenziale ab (Latenzen > 60 ms). Jene Potenzialanteile, die nicht mehr überwiegend von den physikalischen Reizeigenheiten, sondern vor allem von den psychologisch-subjektiven Vorgängen abhängen, bezeichnen wir als **endogene ereigniskorrelierte Potenziale** (im Gegensatz zu den frühen exogenen Komponenten). In Abb. 9.9 sind typische endogene ereigniskorrelierte Potenziale zu sehen.

Entstehung und klinische Anwendung der EKP

EKP entstehen durch die synchrone synaptische Aktivität der Pyramidenzellen und deren Dendriten; einige Umschaltstellen und Empfangsstationen von Hör- und Sehbahn können mit akustisch (AEP) bzw. visuell evozierten Potenzialen (VEP) überprüft werden.

Entstehungsmechanismus. In Bezug auf den Entstehungsmechanismus der ereigniskorrelierten Potenziale (einschließlich evozierter Potenziale) herrscht weitgehend Einigkeit, dass sie,

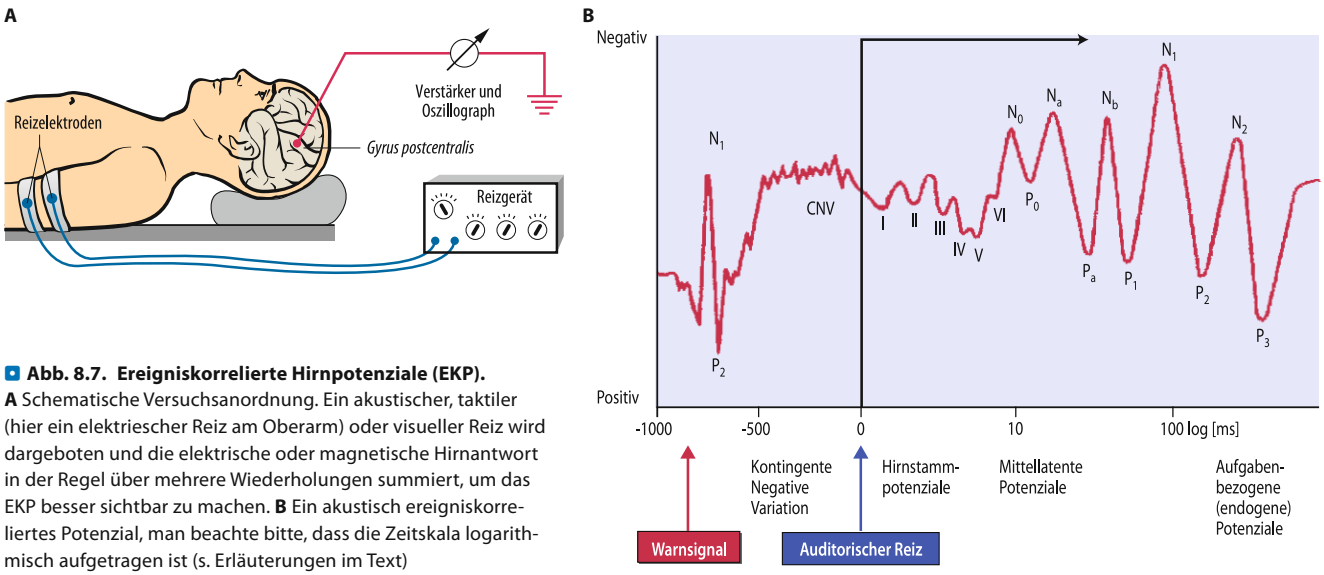


Abb. 8.7. Ereigniskorrelierte Hirnpotenziale (EKP). **A** Schematische Versuchsanordnung. Ein akustischer, taktiler (hier ein elektriescher Reiz am Oberarm) oder visueller Reiz wird dargeboten und die elektrische oder magnetische Hirnantwort in der Regel über mehrere Wiederholungen summiert, um das EKP besser sichtbar zu machen. **B** Ein akustisch ereigniskorreliertes Potenzial, man beachte bitte, dass die Zeitskala logarithmisch aufgetragen ist (s. Erläuterungen im Text)

ähnlich wie die Wellen des EEG, die **synaptische Aktivität der Pyramidenzellen und deren Dendriten**, nicht die Impulsaktivität (Aktionspotenziale) der Neurone widerspiegeln. Auch hier handelt es sich um Massenpotenziale, zu denen die summierten extrazellulären synaptischen Ströme vieler Neurone in der Umgebung der Elektrode beitragen.

Klinische Anwendung der evozierten Potenziale. Zu diagnostischen Zwecken werden evozierte Potenziale vor allem auch durch Schall- und Lichtreize ausgelöst. Jedes dieser **akustisch evozierten Potenziale (AEP)** bzw. **visuell evozierte Potenziale (VEP)** besteht aus einer Serie von Wellen, die in den verschiedenen Umschaltstellen der Hör- bzw. Sehbahn und ihrer kortikalen Verarbeitungsorte generiert werden. Sie können daher zur Überprüfung der Funktion dieser Bahnen und Strukturen eingesetzt werden, z. B. die akustisch evozierten Potenziale bei Kindern zur Objektivierung und Verlaufskontrolle bestimmter Formen von Schwerhörigkeit.

Auch bei demyelinisierenden Erkrankungen, wie beispielsweise bei der **multiplen Sklerose**, werden evozierte Potenziale, vor allem visuelle, zur Verlaufskontrolle eingesetzt. Der Abbau der Myelinscheide der Axone führt zu einer Verlangsamung der Erregungsleitung, wodurch sich die Latenzen der verschiedenen Komponenten der visuell evozierte Potenziale verlängern (s. Box 8.3).

8.3. Hirnaktivität bei Bewusstlosigkeit und Lähmungen

Späte ereigniskorrelierte Potenziale spiegeln je nach ihrem anatomischen Ort, ihrer Form und ihrer zeitlichen Latenz (»Komponenten«) unterschiedliche **informationsverarbeitende Prozesse** wider. Sie werden daher auch zur Diagnose über Vorhandensein oder Fehlen kognitiver Vorgänge bei Patienten in Anästhesie, Bewusstlosigkeit (Koma und vegetativem Zustand) oder **Locked-in-Syndrom** eingesetzt. Besonders beim Locked-in-Syndrom ist das klinisch höchst wichtig, da diese Patienten vollständig gelähmt [z. B. nach Schlaganfällen oder bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) bei der alle motorischen Zellen absterben], aber bei Bewusstsein und kognitiv-emotional intakt sein können. Dies kann aber nicht mehr festgestellt werden, da diese Patienten keinerlei Zeichen mehr über ihr motorisches System (z. B. Augenbewegungen oder Laute) an die Außenwelt abgeben können. Zum Beispiel zeigten beatmete Patienten mit vollständiger Lähmung durch Polyneuropathie, bei semantischen Fehlern, wie z. B. das Wort »Berlin« im folgenden Satz: »Die Hauptstadt von Italien ist Berlin« die gleichen späten ereigniskorrelierten Potenziale wie Gesunde. Bei solchen semantischen Fehlern treten nämlich sog. »N400-Komponenten« auf, also langsame negative (N) Potenziale 400 ms nach Darbietung des unpassenden Inhalts. Das Vorhandensein dieser N400 bei diesen Patienten belegt, dass ihr Kortex durchaus in der Lage ist, komplexe bedeutungshaltige Information zu verarbeiten, obwohl sie darüber nichts an die Außenwelt mitteilen können.

Bestandspotenziale und langsame Hirnpotenziale

Kortikale Gleichspannungspotenziale und langsame Hirnpotenziale (LP) verändern sich mit dem lokalen Aktivitätszustand der Hirnrinde: Negativierung bedeutet Mobilisierung.

Bestandspotenziale. Registriert man das EEG mit Gleichspannungsverstärkern, so kann normalerweise zwischen einer Elektrode auf der Schädel- bzw. der kortikalen Oberfläche und einer indifferenten Elektrode (z. B. am Ohr) eine Gleichspannungsdifferenz von mehreren Millivolt (Oberfläche negativ) abgeleitet werden. Dieses **kortikale Gleichspannungs-** oder **Bestandspotenzial** wird beim Übergang in den Schlaf positiver, während umgekehrt Weckreaktionen mit einer Negativierung der Oberfläche einhergehen.

Langsame Hirnpotenziale. Vom Bestandspotenzial muss man die langsamen Hirnpotenziale (LP) unterscheiden, die als lokale, langsame Potenzialverschiebungen von 200 ms bis mehrere Sekunden Dauer an der Schädeloberfläche registriert werden können. Sie stammen aus den apikalen Dendriten. Negativierung tritt hier besonders auf, wenn durch neue komplexe Situationen oder psychische Bedingungen zusätzliche Anforderungen an das Gehirn gestellt werden (Abb. 8.9; Abb. 9.7 bis 9.9). Die Negativierung spiegelt die vermehrte synaptische Erregung der oberflächennahen Dendriten der Pyramidenzellen wider. Bedingt durch unspezifische thalamische und retikuläre Afferenzen (Arousal-System) sowie durch andere kortikale Regionen wird die Auslösung von Aktionspotenzialen in den Pyramidenzellen erleichtert. **Negativierung der oberen Kortexschicht** ist somit der elektrophysiologische Ausdruck eines **Mobilisierungszustandes** des betreffenden Areals.

In Kürze

Entstehung von EKP

EKP spiegeln die synchrone synaptische Aktivität der Pyramidenzellen und deren Dendriten wider.

Methodik: Sensorische, motorische und psychische Ereignisse führen zu Veränderungen des Elektroenzephalogramms. Wegen ihrer kleinen Amplitude werden diese in der Regel nur nach Aufsummierung (Mittelung) vieler EEG-Abschnitte als ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) sichtbar.

Anwendung der EKP

Eine Form dieser Potenziale sind die nach somatosensorischer, akustischer oder visueller Reizung ableitbaren evozierten Potenziale (EP), die in der klinischen Neurophysiologie und Psychologie vielfache diagnostische Anwendung

▼

finden. Sie werden auch als **exogene** Potenziale bezeichnet, da ihre Form und Dauer von den äußeren Reizen abhängt.

Die späten Komponenten ereigniskorrelierter Potenziale werden als **endogen** bezeichnet, da sie im Wesentlichen von psychischen Prozessen abhängen.

Langsame negative Potenzialänderungen (länger als 200 ms) und Bestandspotentiale spiegeln Depolarisation und Mobilisierung des unter der Elektrode liegenden Rindenfeldes wider, Positivierungen hängen mit Nachlassen des Erregungszustandes des neuronalen Gewebes zusammen.

8.4 Analyse der Großhirntätigkeit mit bildgebenden Verfahren

Physiologische Grundlagen

Schon das ruhende Gehirn hat einen hohen Stoffwechsel, bei Zunahme der Neuronenaktivität steigert sich dieser weiter, was unmittelbar zu einer Zunahme der regionalen Hirndurchblutung führt; deren Messung ergibt eine enge Verknüpfung zwischen psychischer und neuronaler Tätigkeit.

O_2-Verbrauch in Ruhe. Von den rund 250 ml Sauerstoff, die ein ruhender Mensch pro Minute verbraucht, nimmt das Gehirn für den Stoffwechsel seiner Neurone und Gliazellen einen, gemessen an seinem Gewicht, unverhältnismäßig hohen Anteil von **20%, also 50 ml/min**, in Anspruch. Den höchsten Bedarf hat dabei die Großhirnrinde, die etwa 8 ml Sauerstoff pro 100 g Gewebe pro Minute verbraucht. In der darunter liegenden weißen Substanz wurde hingegen nur ein Verbrauch von etwa 1 ml O_2/100 g/min gemessen. Der hohe **Sauerstoffbedarf der Großhirnrinde** zeigt sich auch an der Tatsache, dass eine Unterbrechung des Sauerstofftransportes, also der Blutzirkulation (z. B. durch Herzstillstand oder eine starke Strangulation des Halses), bereits nach 8–12 s eine Bewusstlosigkeit auslöst. Nach 8–12 min ist das Gehirn bereits irreversibel geschädigt (vgl. zu den unterschiedlichen Bedingungen bei Ischämie und Anoxie ▶ Kap. 36.3).

O_2-Verbrauch und Durchblutung bei vermehrter neuronaler Aktivität. Die Hirnrinde hat aber nicht nur einen ständig hohen Grundbedarf an Sauerstoff (und Glukose!), sondern jede zusätzliche Aktivität in einer bestimmten Hirnregion führt dort innerhalb von Sekunden zu einem **erhöhten Sauerstoffverbrauch** und einem entsprechend vermehrten Anfall von Metaboliten. Diese sauren Stoffwechselprodukte wiederum erweitern die lokalen Arteriolen, was eine Erhöhung der lokalen **Durchblutung** zur Folge hat.

Korrelation von Durchblutung und Funktion. Ohne Zweifel ist es so, dass jede spezielle **Hirntätigkeit**, sei sie rezeptiv (sensorisch), sei sie motorisch oder bestehe sie aus bestimmten Formen des Denkens, infolge der erhöhten Neuronenaktivität und des damit verstärkten Stoffwechsels der Neurone zu lokalen Gefäßerweiterungen und damit zur **verstärkten Durchblutung** führt.

Auch das Umgekehrte scheint zu gelten: Ohne ständige und bei erhöhter Aktivität sofort verstärkte Energiezufuhr, können Neurone nicht tätig sein. Dies gilt für alle Neurone, also auch für solche, deren Aktivität unlösbar mit dem Er- und Durchleben psychischer (geistiger, seelischer) Prozesse verknüpft ist. Gestützt wird diese Feststellung durch Befunde an bewusstlosen, komatösen oder hochgradig dementen Patienten, bei denen der Ausfall sensorischer, motorischer und geistiger Leistungen immer von entsprechenden Abnahmen der Gesamt- und der jeweiligen Regionaldurchblutung eindrucksvoll begleitet ist. Darüber hinaus konnte man bei simultaner Registrierung der elektrischen Hirnaktivität und des Blutflusses (oder des BOLD-Signals, s. unten) einen hohen Zusammenhang zwischen beiden Aktivitäten feststellen (◘ Abb. 8.9).

Messung der Hirndurchblutung mittels Radioisotopen

Wird ein schwach radioaktiver Stoff in die Blutbahn gebracht, kann die Hirndurchblutung in den verschiedenen Regionen direkt anhand der gemessenen Strahlungsintensität abgelesen werden.

Radioaktive Messung der regionalen Hirndurchblutung. Die Durchblutungszunahme kann u. a. durch die Messung der regionalen Hirndurchblutung mithilfe eines in die Blutbahn gebrachten schwach und kurz radioaktiven Edelgases erfasst werden. Sein Auftauchen in den verschiedenen Hirnregionen wird mit seitlich am Kopf angebrachten Geigerzählern gemessen. Die Strahlungsintensität hängt dabei direkt von der lokalen Hirndurchblutung ab, die aus dem Gesamtsauerstoffverbrauch des Gehirns und der Strahlungsverteilung errechnet werden kann.

▪▪▪ ◘ Abb. 8.8 zeigt die Ergebnisse von Messungen der Hirndurchblutung für die linke Hemisphäre an gesunden Versuchspersonen. In Ruhe sind die Stirnhirnregionen deutlich stärker durchblutet als die übrigen Hirnareale. Nicht schmerzhafte Hautreizung an der rechten Hand (**Berührung**) verändert das Durchblutungsbild nur unwesentlich. Bei leicht schmerzhaften Reizen (**Schmerz**) steigt die Gesamtdurchblutung (Prozentzahlen über jeder Hirnskizze) deutlich an, vor allem über den postzentralen Hirnregionen, in denen der Schmerzreiz verarbeitet wird. Auch bei willkürlichem, rhythmischem Öffnen und Schließen der rechten Hand (**Handbewegung**) steigt die Gesamtdurchblutung an: Gleichzeitig erhöht sich die lokale Durchblutung im linken prämotorischen, motorischen und somatosensorischen Gyrus postcentralis und den benachbarten Anteilen des Scheitelhirns. Sprechen und Lesen führen links zu einer Z-förmigen Verteilung der Durchblutungsmaxima, die beim Lesen bis in die visuellen Areale des Hinterhauptslappens reichen. Bei Denk- und Rechentests (**Nachdenken und Zählen**) erhöht sich die Gesamtdurchblutung, und es treten Maxima vor und hinter der Zentralfurche und im linken unteren Temporal- und Frontallappen auf.

Positronenemissionstomographie (PET). Eine analoge Methode, bei der aus Radioisotopen freigesetzte Positronen erfasst werden, nennt man Positronenemissionstomographie (PET). Durch die radioaktive Markierung von Glukose, Sauerstoff und anderen im Blut transportierten Stoffen können verschiedene Aspekte des Hirnstoffwechsels sichtbar gemacht werden, die aber alle eng mit der lokalen Durchblutung oder dem Durchblutungsvolumen korreliert sind.

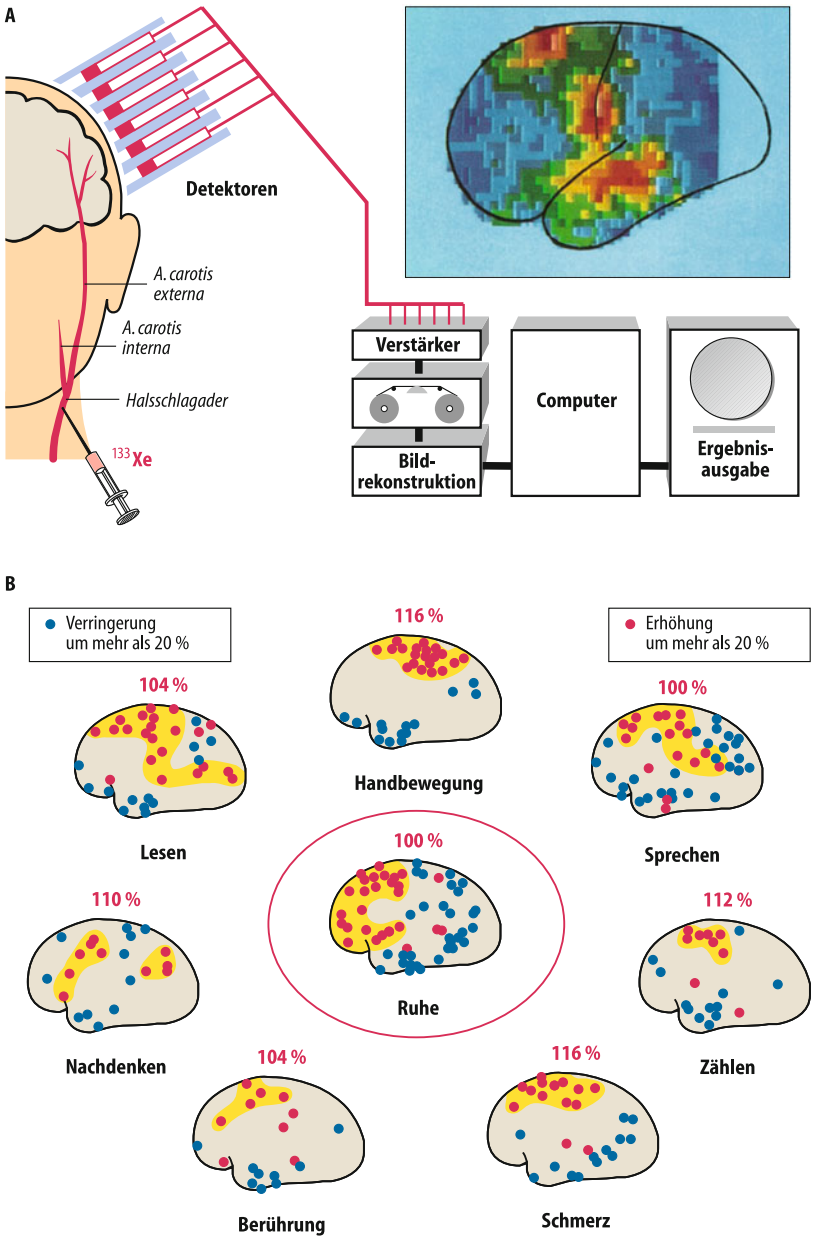


Abb. 8.8. Messung der regionalen Hirndurchblutung. Radioaktives Xenon wird intraarteriell injiziert oder eingeatmet. **A** Überblick über die Methodik. **B** Maxima und Minima der regionalen Hirndurchblutung auf der sprachdominanten (***linken***) Seite in Ruhe und bei sieben verschiedenen Hirnaktivitäten. Die Gesamtdurchblutung des ruhenden Gehirns wurde als 100% bezeichnet. Nur Regionen, die in ihrer Durchblutung um mehr als 20% nach oben (g***efüllte rote Kreise mit gelber Unterlegung***) oder nach unten (***blaue Kreise***) abweichen, sind eingetragen. Die Einsatzfigur ***rechts oben*** in A zeigt die Durchblutungsveränderungen beim lauten Zählen in vom Computer errechneten Pseudofarben (verstärkte Aktivität zunehmend ***rot***). (Messungen von Ingvar u. Lassen 1977)

Zur PET werden Radioisotope biologisch wichtiger Atome (^{18}F, ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C) verwendet, die Positronen freisetzen. Die Positronen akkumulieren in den aktivierten Hirnregionen und kollidieren nach kurzer Wegstrecke (2–8 mm) mit einem Elektron. Diese Reaktion führt zum Untergang (Zerfall) der beiden Teilchen unter Aussendung von zwei γ-Strahlen in einem Winkel von genau 180°. Die γ-Strahlen werden von Photondetektoren, die rund um den Kopf angeordnet sind, aufgefangen, wobei nur dann ein Messpunkt registriert wird, wenn zwei genau gegenüberliegende Detektoren gleichzeitig getroffen werden. Die Zerfallsdichte ist an den Orten mit höchster Hirnaktivität am größten. Baut man die oben genannten Isotope in Substanzen wie Wasser, Glukose oder Aminosäuren ein, so kann man damit die **Verteilung der jeweiligen Substanzen im Gehirn** messen. Das **räumliche Auflösungsvermögen** der PET liegt bei 4–8 mm, die **Zeitauflösung** bei 1 s. Da die benötigten Isotope eine kurze Halbwertszeit haben, muss das zur Herstellung der Isotope benötigte Zyklotron in unmittelbarer Nähe liegen. Das Verfahren ist aus diesem Grund sehr teuer.

II

Magnetresonanztomographie (MRT) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT, auch Kernspintomographie genannt, s. unten) ist eine physikalische Technik zur Darstellung der Körperstrukturen. Die funktionelle MRT erlaubt die Beobachtung des zeitlichen Ablaufs der Aktivierung einzelner Hirnareale.

Kernspin- oder Magnetresonanztomographie (MRI, *magnetic resonance imaging*). Dies ist ein Standardverfahren der Physik und Chemie. Es wird zur Aufklärung der chemischen Struktur biologisch interessanter Moleküle verwendet. Seine Anwendung in der Neurobiologie des Menschen ist dagegen relativ neu (Abb. 8.9).

Der große Vorteil von MRT und fMRT gegenüber dem EEG und MEG besteht darin, dass das gesamte Gehirn, nicht nur die Hirnrinde, mit einer Genauigkeit von 1–3 mm sichtbar gemacht wird. Die zeitliche Auflösung des fMRT ist allerdings deutlich schlechter als im EEG und MEG: Die Hirnprozesse werden erst mit einer Verzögerung von 2–6 Sekunden sichtbar.

▪▪▪ **Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT).** Bei dieser Methode wird die seit 1946 bekannte Erscheinung der kernmagnetischen Resonanz (*nuclear magnetic resonance,* NMR) benutzt, um Dichte und Relaxationszeiten magnetisch erregter Wasserstoffkerne (Protonen) im menschlichen Körper zu erfassen. Beide Parameter (Dichte und Relaxationszeiten) können als Funktion des Ortes mittels bildgebender Systeme dargestellt werden.

Die Kernspintomographie basiert auf dem Grundprinzip des Drehimpulses *(spin)* geladener Teilchen, wobei Wasserstoff (H^+) das größte magnetische Moment aufweist. Legt man ein externes magnetisches Feld von 1–7 Tesla an, so führt die Abweichung von der bevorzugten Ausrichtung der Teilchen zur Präzession (Auslenkung) um die Feldachse. (Die Winkelgeschwindigkeit der Kernpräzession ist dabei proportional zur Feldstärke). Die Protonen rotieren um ihre eigene Achse in einer bestimmten vertikalen und longitudinalen Richtung.

Gepulste Kernresonanz. Bei diesem Verfahren stört man die Ausrichtung der Protonen durch einen Hochfrequenzimpuls, dessen Frequenz mit derjenigen der Kernpräzession übereinstimmt. Das Abklingen des Drehimpulses, also die Relaxationszeiten nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses, hängen auch von der Moleküldichte des Gewebes (Abb. 8.9 A) ab (so dreht sich ja auch ein Kreisel im Wasser anders als in der Luft). Sorgt man dafür, dass das Grundmagnetfeld über dem Messvolumen (z. B. Gehirn) stark variiert, in einem Punkt jedoch ein Extrem annimmt, so kann man den Kernresonanzempfänger auf die Präzessionsfrequenz des Extrems abstimmen und erhält nur Kernresonanzsignale, die von der Umgebung des »**empfindlichen Punktes**« herrühren. Die Auflösung des Bildes ist begrenzt durch thermisches Rauschen und die Dämpfung durch die Leitfähigkeit des menschlichen Körpers. Da die Zeit für einzelne Projektionen wenige Sekunden oder nur Sekundenbruchteile beträgt, können (in Abhängigkeit von den Relaxationszeiten) auch relativ schnelle Veränderungen in der Gehirnaktivität sichtbar gemacht werden (***functional MRT*, fMRT**). Medizinische Risiken der MRT bis 7 Tesla Feldstärke sind nicht bekannt.

BOLD-Antwort. Die physiologischen Grundlagen der fMRT-Antwort lassen sich am besten an der BOLD-Reaktion ablesen; BOLD bedeutet ***b**lood **o**xygen **l**evel **d**ependent*, also Registrieren der von neuronaler Aktivität ausgelösten metabolischen Versorgung durch oxygenisiertes Blut: Wenn ein Areal aktiv ist, wird mit Sauerstoff angereichertes Blut an den Ort der Aktivität transportiert. Da oxygenisiertes Blut weniger paramagnetisch ist, kehren die rotierenden (präzessierenden) Protonen nach Abschalten des Magnetfeldes langsamer in den Ausgangszustand zurück, sodass die Magnetresonanz von den aufgefangenen Radiofrequenzimpulsen länger anhält und das Signal stärker ist.

Leitet man gleichzeitig von dem aktivierten Zellareal die neuronale Aktivität ab, so korreliert das fMRT-BOLD-Signal gut mit den lokalen synaptischen Feldpotenzialen an den Dendriten und nicht mit den Aktionspotenzialen am Ausgang der Zellen. Abb. 8.9 B demonstriert den engen **Zusammenhang** zwischen **langsamen Hirnpotenzialen** beim Menschen und gleichzeitig registriertem **BOLD-Signal**. Obwohl das BOLD-Signal mit einer Verzögerung von 3 s nach der neuronalen Aktivität auftritt, löst die kortikale Negativierung, die auf der Depolarisierung der apikalen Dendriten beruht (▶ Kap. 5.6) einen Anstieg des BOLD-Signals aus. Eine kortikale Positivierung (Abfall der Depolarisierung apikaler Dendriten) führt dementsprechend zu einer Reduktion der metabolischen Aktivität.

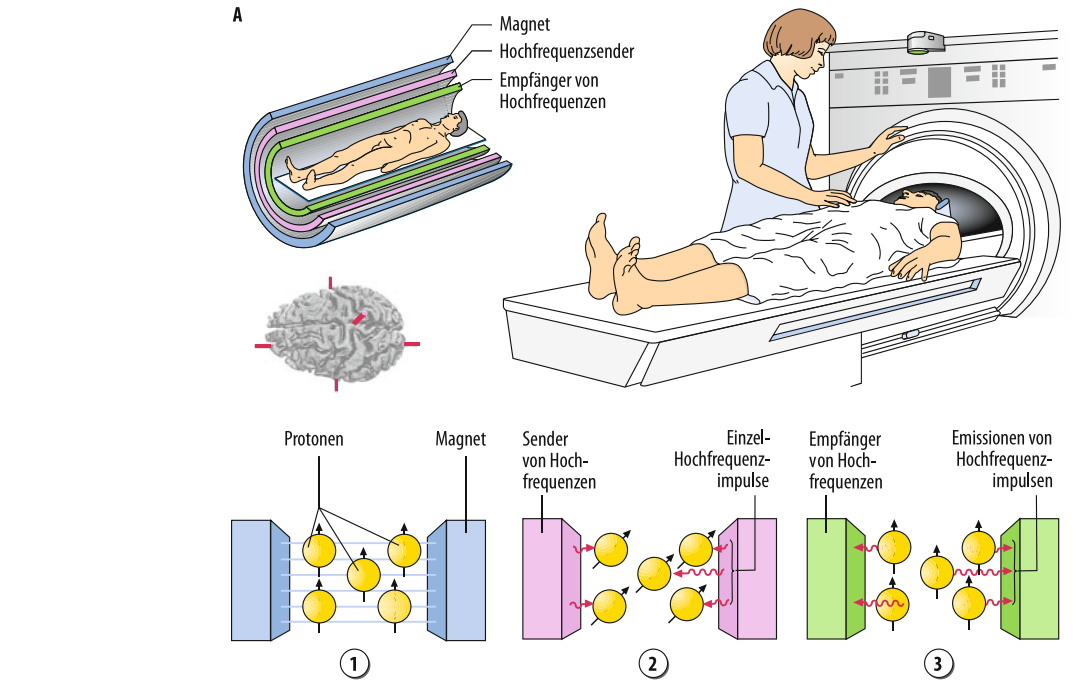
Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Transkranielle Magnetstimulation (TMS) erlaubt anatomisch lokale, nichtinvasive Reizung des Kortex und Beobachtung der dadurch ausgelösten Funktionsänderungen.

Bei der TMS reizt man mit einem magnetischen Puls von weniger als 1 ms, aber einer hohen Feldstärke von 1–2 Tesla das interessierende Hirnareal. Man positioniert dazu eine Magnetspule über der Region und reizt mit Einzelimpulsen oder repetitiv (rTMS). Der **Einzelimpuls** führt zu starker kurzfristiger Erregung des unter der Spule liegenden Areals und löst z. B. durch Erregung des primären motorischen Kortex eine **unwillkürliche Zuckung** des damit verbundenen Muskels aus. Reizt man viele benachbarte Orte eines Hirnareals, so lassen sich **Erregbarkeitskarten** dieses Hirnareals herstellen. Darauf sind jene Stellen im Gehirn eingezeichnet, von denen man eine kurzfristige Erregung durch den Magnetimpuls auslösen kann. Insoweit handelt es sich auch bei der TMS um ein weiteres bildgebendes Verfahren.

Die **Effekte auf kognitive Funktionen** (z. B. über einem Assoziationsareal) führen zu kurzen, reversiblen Unterbrechungen der Aktivität des Areals und der entsprechenden Denkfunktion. Damit lassen sich ohne Eingriff in das Gehirn zumindest am Kortex motorische und kognitive Funktionen lokal beeinflussen. Repetitive TMS mit 20 Hz führt zu einer LTP-ähnlichen (Langzeitpotenzierung; ▶ Kap. 5 und 10.3), oft über Minuten anhaltenden Depolarisation und Erregung des Areals, Reizung unter 1 Hz führt zu einer LTD-ähnlichen (Langzeitdepression) Unterdrückung der Hirnaktivität. Im Gegensatz zu allen anderen beschriebenen Methoden der Registrierung von Hirnaktivität erlaubt TMS **kausale** Schlüsse über die beeinflussten Hirnvorgänge und Verhalten, die ja als abhängige Variable von den Magnetimpulsen (unabhängige Variable) kausal verändert werden.

Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS). Wie oben für die ERP und langsamen Hirnpotenziale beschrieben, können extern von der Schädeldecke applizierte Gleichströme (DC, *direct current*) von wenigen mA zur Veränderung des Mobilisierungszustandes des darunter liegenden Hirngewebes und damit auch zur Auslösung von Verhaltensänderungen eingesetzt werden (Abb. 8.10).



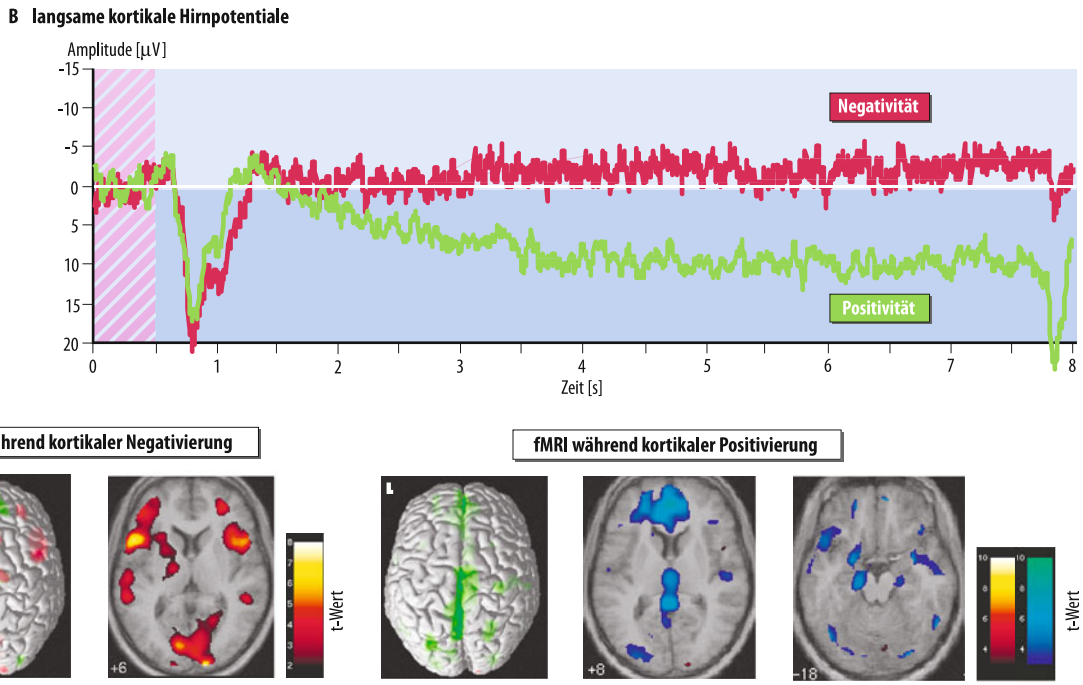


Abb. 8.9. Magnetresonanztomographie. A Schematische Darstellung der Magnetresonanztechnik. Der Patient ist von Elektromagneten umgeben, die starke magnetische Felder (1–10 Tesla) erzeugen. Feldimpulse führen zur Auslenkung der Kerne der Wasserstoffatome, die sich besonders in gut durchblutetem Gewebe anreichern. Diese Kerne der H^+-Atome (Protonen) sind normalerweise in alle Richtungen ausgerichtet, das Magnetfeld lenkt sie in parallele Richtungen *(1)*. Starke Hochfrequenzradioimpulse treffen auf die Protonen *(2)*. In wenigen Sekunden kehren die Protonen nach Abschalten des Magnetfeldes in die Ausgangslage zurück und geben dabei schwache hochfrequente Radiowellen ab, die von einem sensitiven Empfänger registriert werden *(3)*. **B** *Oben:* Langsame ereigniskorrelierte kortikale Hirnpotenziale gemittelt von mehreren Versuchspersonen. *Unten:* Die fMRI-BOLD-Antwort während das Hirnpotenzial negativ (erregt) oder gehemmt (positiv) ist. *Rot/gelb* markierte Regionen entsprechen Aktivierungen, *blau/grün* gefärbte Areale kennzeichnen Deaktivierungen. Während der elektrokortikalen Negativierung sind vor allem der Thalamus, Präfrontalkortex, das anteriore Cingulum und supplementär-motorische Areale aktiv, alles Areale, die mit der Steuerung von Aufmerksamkeit befasst sind. Bei Positivierung kommt es zum Abfall der metabolischen Versorgung in diesen Arealen, sowie im medialen Thalamus und im Bereich des Hippokampus und Aktivierungen hemmender Regionen wie Teile der Basalganglien (auf dem gewählten Schnittbild nicht dargestellt). (Aufnahmen der Autoren)

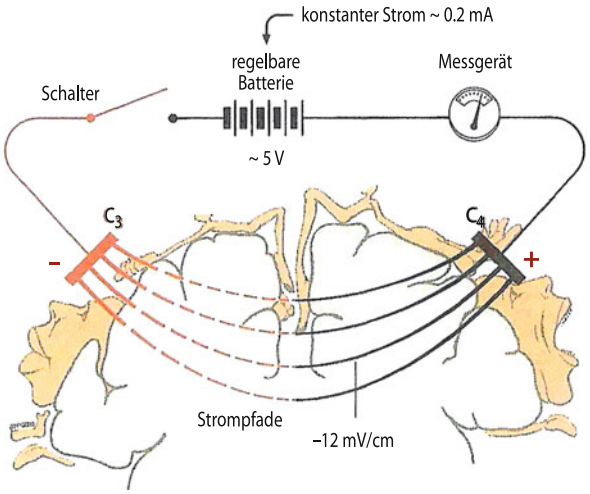


Abb. 8.10. Transkranielle Gleichstimulation (tDCS). Experiment zur Beeinflussung von Willensentscheidungen der Hände. Aufbau eines positiven Feldes an der Anode führt im Gehirn zu einer Negativierung und Erregung, Aufbau eines negativen Feldes an der Kathode zur Hemmung. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass das positive Feld eine komplementäre Ausrichtung der kortikalen Dipole nach Oberflächennegativ (erregend) bewirkt

In Kürze

Physiologische Grundlagen bildgebender Verfahren

Die Aktivität bestimmter Areale des Gehirns geht mit ihrem O_2-Verbrauch und damit auch der Durchblutung dieser Regionen einher. Auf dieser Korrelation beruhen verschiedene bildgebende Verfahren.

Aktuelle Messmethoden

- **Positronenemissionstomographie (PET)**: Durch dieses Verfahren können verschiedene Aspekte des Hirnstoffwechsels durch die radioaktive Markierung von Stoffen, die im Blut transportiert werden, sichtbar gemacht werden. Damit werden neurochemische Aktivitätsänderungen, z. B. von Neurotransmittern, sichtbar.
- **Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)**: Aktive Hirnareale werden als Orte mit erhöhter metabolischer Versorgung bildlich dargestellt.
- **Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und transkranielle DC-Stimulation (tDCS)**: Bei dieser Methode wird das interessierende Kortexareal lokal gereizt. Die dadurch ausgelösten Funktionsänderungen können dann beobachtet werden.

Literatur

Birbaumer N, Schmidt RF (2010) Biologische Psychologie, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Braitenberg V, Schüz A (2006) Allgemeine Neuroanatomie. In: Schmidt RF, Schaible H-G (Hrsg) Neuro- und Sinnesphysiologie, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Buzsáki G (2006) Rhythms of the Brain. Oxford University Press, Oxford.

Gross CG (2002) Genealogy of the »grandmother cell". Neuroscientist 8:512-518

Ingvar DM, Lassen L (1977) Cerebral function metabolism and circulation. Acta Neurol Scand 55, Suppl 44

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds) (2000) Principles of neural science, 4th edn. Elsevier, New York

Llinas R, Ribary U (1993) Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. Proc Natl Acad Sci USA 90: 2078–2081

Logothetis NK, Pauls J, Augath MA, Trinath T, Oeltermann A (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature 412: 150–157

Rockstroh B, Elbert T, Birbaumer N, Lutzenberger W (1989) Slow brain potentials and behavior, 2nd edn. Urban & Schwarzenberg, Baltimore

Kapitel 9
Wach-Schlaf-Rhythmus und Aufmerksamkeit

Niels Birbaumer, Robert F. Schmidt

9.1 Zirkadiane Periodik als Grundlage des Wach-Schlaf-Rhythmus – 182

9.2 Wach-Schlaf-Verhalten des Menschen – 185

9.3 Physiologische Aufgaben der Schlafstadien – 189

9.4 Neurobiologie der Aufmerksamkeit – 192

9.5 Subkortikale Aktivierungssysteme – 197

Literatur – 200

II

Einleitung

1984 entwich in einer Pestizidfabrik der Firma Union Carbide in Bhopal (Indien) eine große Menge von Zyangas und tötete mehr als 15.000 Menschen. Der Unfall geschah zwischen 3 und 5 Uhr morgens. Der Reaktor in Tschernobyl explodierte 1986 während einer Sicherheitsübung um 3 Uhr früh, das technische Personal übersah einige Warnlichter. Im Reaktor in Three Mile Island bei Harrisburgh in Pennsylvania kam es 1979 um 4 Uhr morgens zu einer Überhitzung des Reaktors, welche erst kurz vor der Explosion gestoppt werden konnte. Ein Blatt Papier lag auf einem Notschalter und die Bedienungsmannschaft hatte kurz zuvor gewechselt. Nicht nur das: Die meisten Menschen werden zwischen 3 und 5 Uhr früh geboren und um diese Uhrzeit sterben sie auch. Die meisten ärztlichen Fehler bei Eingriffen und in Notfallsituationen passieren zwischen 3 und 5 Uhr. Die Aufzählung könnte lange fortgesetzt werden, sie demonstriert aber bereits wie dramatisch der Einfluss von physiologischen und psychologischen Tag-Nacht-Rhythmen ist.

9.1 Zirkadiane Periodik als Grundlage des Wach-Schlaf-Rhythmus

Zirkadiane Uhren

Die Abfolge der verschiedenen Schlafstadien und des Wachens wird von inneren Uhren gesteuert, die meist eine zirkadiane Periodik besitzen und durch Zeitgeber auf den 24-h-Rhythmus der Außenwelt synchronisiert werden.

Innere Uhr. Auch wenn Personen völlig von der Außenwelt isoliert werden, bilden sie einen stabilen Schlaf-Wach-Zyklus aus. Diese Periodik entspricht ungefähr (zirka) der natürlichen Dauer eines Tages (lat.: dies). Eine solche **freilaufende zirkadiane Periodik** bleibt bei Isolation von der Außenwelt über Monate erhalten. Meist ist sie in Isolation länger als 24 h, bei manchen Menschen auch kürzer, d. h., die sich selbst überlassene innere Uhr läuft zu langsam oder zu schnell. Innere Uhren gibt es aber nicht nur für Wachen und Schlafen, sondern auch für viele andere Körperfunktionen. Diese Uhren sind meist untereinander synchronisiert. Ohne äußere Zeitgeber (s. unten) kann es aber auch zur Entkoppelung kommen.

Der zirkadiane Rhythmus von Schlafen und Wachen und viele damit einhergehende Rhythmen physiologischer und psychologischer Funktionen werden von **endogenen Oszillatoren** (inneren Uhren) im Zentralnervensystem (ZNS) gesteuert. Diese inneren Uhren bestehen aus Neuronen, deren Membranstruktur die Membranleitfähigkeit rhythmisch verändert und damit ihre Entladungsraten rhythmisch anordnet. Der Grundrhythmus der endogenen Oszillatoren, von molekularen Uhren gesteuert, wird von äußeren (externen) und inneren (internen) Reizen, die **Zeitgeber** genannt werden, auf die 24-h-Periodik der Außenwelt synchronisiert. Beim Menschen wirkt helles Licht (7.000–12.000 Lux) als stärkster Zeitgeber, aber auch soziale Interaktion hat einen gewissen Einfluss auf die Tag-Nacht-Rhythmik (Abb. 9.1).

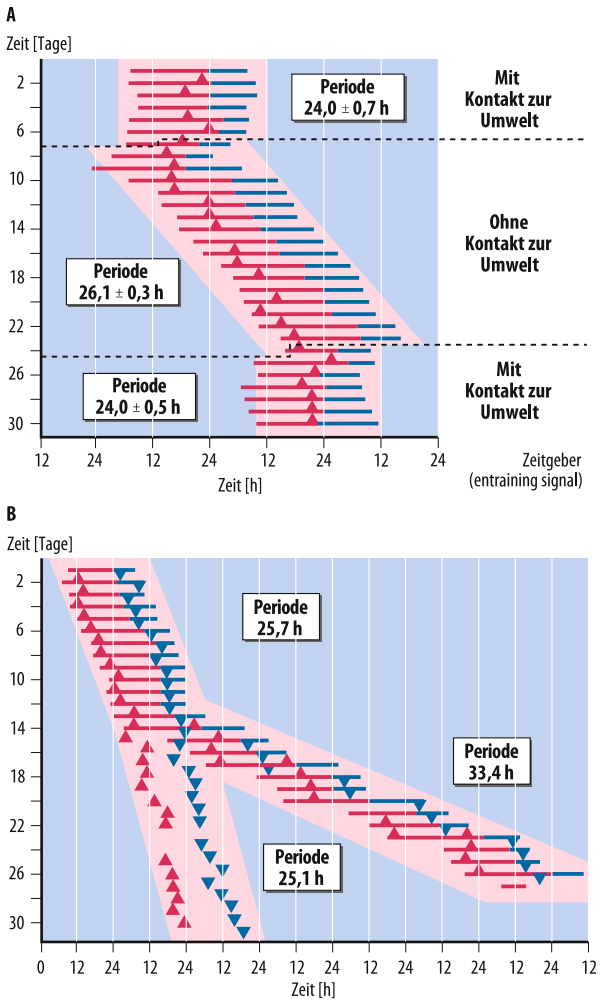


Abb. 9.1. Zirkadiane Periodik des Menschen. A Rhythmus des Wachens *(rote Balkenabschnitte)* und Schlafens *(blaue Balkenabschnitte)* einer Versuchsperson in der Isolierkammer bei offener Tür (also mit sozialem Zeitgeber) und in Isolation (ohne Zeitgeber). Die *Dreiecke* geben den Zeitpunkt der höchsten Körpertemperatur an. **B** Aktivitätsrhythmus einer im Bunker isolierten Versuchsperson, bei der sich am 15. Tag der Temperaturrhythmus (Maxima = *rote Dreiecke nach oben*, Minima = *blaue Dreiecke nach unten*) vom Wach-Schlaf-Rhythmus abgekoppelt. (Messungen von Prof. J. Aschoff, Seewiesen, u. Mitarbeitern)

Unterschiedliche Oszillatoren. Nicht alle inneren Uhren haben jedoch die gleiche Periodendauer. So verschieben sich in Abb. 9.1 A die Maxima der Körpertemperatur (Dreiecke nach oben) in den ersten Tagen der freilaufenden zirkadianen Periodik deutlich gegenüber ihren Positionen im synchronisierten Aktivitäts-Ruhe- bzw. Wach-Schlaf-Rhythmus, die noch in den beiden ersten Tagen zu sehen sind.

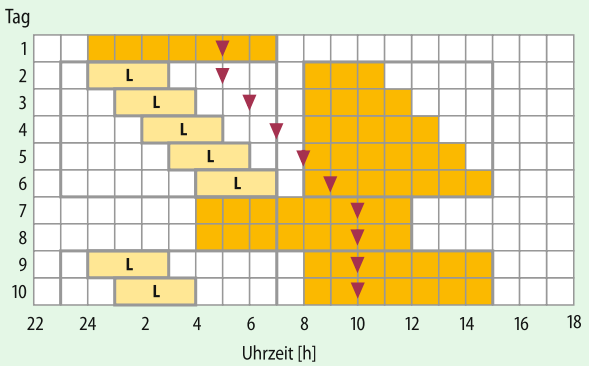
Wenn im Extremfall der Wach-Schlaf-Rhythmus in der Isolation besonders lange Werte annimmt (Abb. 9.1 B), in einzelnen Fällen sind 48-h-Perioden, also bizirkadiane Rhythmen beobachtet worden, werden die vegetativen Funktionen völlig abgekoppelt **(interne Desynchronisation)** und laufen mit der ursprünglichen Periodendauer von etwa 24 h weiter. Mit anderen Worten, die offenbar weniger flexible »Temperaturuhr« kann der neuen, extrem langen Periode der »Aktivitätsuhr« nicht mehr folgen und löst sich daher vom Aktivitäts-Ruhe- bzw. Wach-Schlaf-Rhythmus.

Jetlag und Schichtarbeit. Wird die zirkadiane Periodik **einmalig in ihrem Rhythmus** verschoben, z. B. verkürzt durch Flug nach Osten oder verlängert durch Flug nach Westen, so brauchen die zirkadianen Systeme etwa einen Tag pro 1-h-Zeitzone, um ihre normale Phasenlage zu den äußeren Zeitgebern zurückzugewinnen. Die Resynchronisation erfolgt bei Flügen nach Westen deutlich schneller als bei Flügen nach Osten (Phasenverlängerungen resynchronisieren leichter als Phasenverkürzungen). Auch die einzelnen Systeme unterscheiden sich in den zur Resynchronisation notwendigen Zeiten: Die soziale und berufliche Aktivität lässt sich dem verschobenen Zeitgeber schnell anpassen, Körpertemperatur und andere vegetative Funktionen folgen langsamer. Diese Dissoziation trägt zur vorübergehenden Leistungsminderung nach Langstreckenflügen bei (▶ Box 9.1).

9.1. Schichtarbeit

Um Katastrophen und Unfälle, verursacht durch Müdigkeit und zirkadiane Störungen zu vermeiden, sind längere Perioden von Nachtschichten, getrennt durch längere Perioden von Tagesschichten und lange Ruheperioden besser. Zu kurze Ruhezeiten wirken sich negativ auf Aufmerksamkeit, zirkadiane Periodik und körperliche Stabilität, v. a. auf Herz-Kreislauf-System und Magen-Darm-Trakt aus (Nachtarbeiter haben ein erhöhtes Risiko für schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen).

Die Abbildung zeigt ein Protokoll zur Anpassung an die Nachtarbeit. Die Pfeile zeigen das Temperaturminimum und das Adrenalinminimum an. Durch jeweils sukzessives 3-h-Verschieben von Phasen hellen Lichts (2.000–12.000 Lux, L in den hellgelben Rechtecken) wird die Temperaturkurve nach vorne verlegt und das Schlafmuster (gelbbraune Quadrate) der Temperaturkurve angepasst. Einschlafen ist nur am abfallenden Ast der Temperaturkurve möglich, normalerweise ist das Minimum der Körpertemperatur zwischen 3 und 5 Uhr früh.



Nucleus suprachiasmaticus (SCN)

Der zentrale, aber nicht der einzige Schlaf-Wach-Oszillator ist der Nucleus suprachiasmaticus (SCN).

Master Clock. Der Nucleus suprachiasmaticus (***supra**chiasmatic **n**ucleus*, SCN) ist im anterioren Hypothalamus direkt über dem Chiasma opticum lokalisiert und stellt die oberste Steuereinheit des zirkadianen Systems dar *(master clock)*. Vom retinohypothalamischen Trakt (RHT) erhält der SCN Information über die Lichtverhältnisse der Umgebung. Der RHT widerum erhält die Licht-Dunkel-Information aus spezialisierten bipolaren Ganglienzellen der Retina. Diese enthalten den zirkadianen Photorezeptor **Melanopsin**, der auf diffuses Licht anspricht und diese Information dann über glutamaterge Synapsen zunächst auf den RHT und dann weiter auf die Zellen des SCN überträgt.

Läsionen des SNC führen zu völliger Arhythmizität vieler Körper- und Verhaltensfunktionen, z. B. wird die Gesamtschlafzeit nicht beeinflusst, aber die Tiere wachen und schlafen ohne jeden Rhythmus. **Explantate** von Zellen des SNC behalten ihre Rhythmizität bei und **Transplantation** des SCN auf SCN-läsionierte Tiere erzeugt den zirkadianen Rhythmus des Spendertieres im Empfänger. Auch isolierte Zellen des SCN behalten ihre Rhythmizität bei.

»Sklavenoszillatoren«. Der SCN synchronisiert als Schrittmacher efferent verschiedene »Sklavenoszillatoren« im Gehirn und der Körperperipherie. Dies geschieht über **rhythmische Entladung** und **rhythmische Sekretion** von aktivitätshemmenden und -aktivierenden Faktoren, meistens Neuropeptiden. Sowohl die transmittergesteuerte elektrische als auch die sekretorische Rhythmizität wirken auf die supraventrikuläre Zone des Hypothalamus (SPVC) und von dort über spezifische Projektionen auf die relevanten Empfängerregionen (z. B. die Schlaf anstoßenden Zellen im basalen Vorderhirn, die monoaminergen Zellen des Stammhirns und die REM anstoßenden cholinergen Regionen).

Molekulare Uhren

Die rhythmische Transkription von »Uhr-Genen« ist für die endogenen Rhythmen verantwortlich .

Per und Cry. Der endogene Oszillator in den Zellen des Nucleus suprachiasmaticus (SCN) von Säugern synthetisiert zwei Proteine: **Clock** *(circadian locomotor output cycles kaput)* und **Cycle**. Wie aus Abb. 9.2 ersichtlich, verbinden sich die beiden Proteine zu einem Dimer, also einem Proteinpaar, das in den Zellkern eindringen kann und dort an die DNA des *per*-Gens (per von *period*) und des *cry*-Gens (cry von Cryptochrom, das z. B. als Photorezeptor für blaues Licht in der Retina dient; ▶ Kap. 18) bindet. Die synthetisierten Proteine **Per** und **Cry** verbinden sich mit dem **Tau-Protein** [von τ (tau), der frei laufenden Periodenlänge eines zirkadianen Zyklus] und der Per/Cry/Tau-Komplex hemmt die Aktivität des Clock/Cycle-Dimers und verlangsamt die Transkription der *per*- und *cry*-Gene im Laufe des Tages; dadurch wird auch die Produktion der Per- und Cry-Proteine verlangsamt. Dies wiederum bewirkt, dass die Hemmung auf den Clock/Cycle-Dimer aufgehoben wird und der Dimer kann nun wieder die Transkription von *per* und *cry* stimulieren. Der ganze Zyklus benötigt ungefähr 24 h, wobei Licht die Produktion von Per über die glutamaterge Transmission der Fasern des retinohypothalamischen Traktes (RHT) anregt und damit den Zyklus auf die Tag-Nacht-Periode synchronisiert.

Knock-out-Mäuse oder Mutationen auf per, cry oder Clock zerstören die zirkadiane Periodik, einige der Mutationen sind letal, andere erhöhen die **Krebsinzidenz** und reduzieren die **Immunkompetenz.** Durch eine Per-Mutation werden Gene, die das unkontrollierte Zellwachstum und Krebs fördern, angeregt. Dies

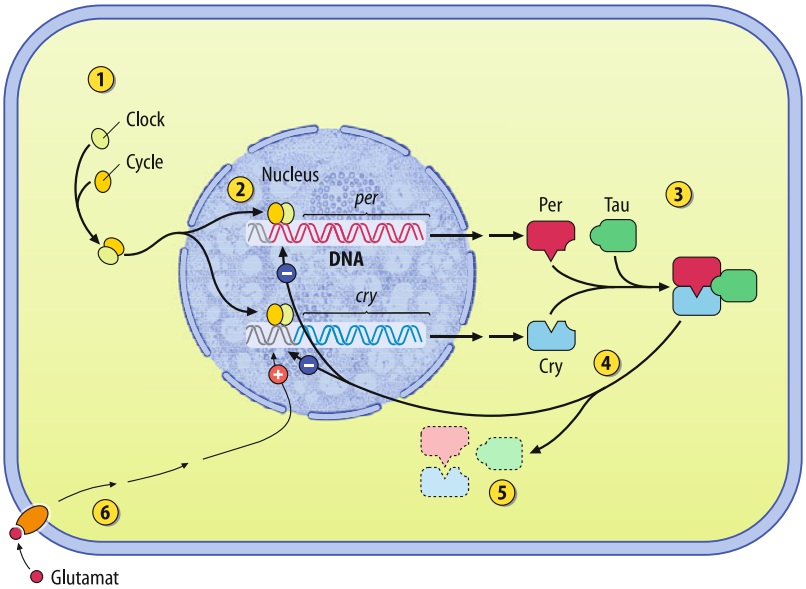


Abb. 9.2. Molekulare Mechanismen der zirkadianen Uhr. 1. Zwei Proteine, Clock und Cycle, verbinden sich und bilden einen sog. Dimer. **2.** Der Clock/Cycle-Dimer bindet an die DNA und regt die Transkription der Gene für Period (per) und Cryptochrom (cry) an. **3.** Per und Cry verbinden sich außerhalb des Zellkerns und binden an das Protein Tau. **4.** Der Per/Cry/Tau-Komplex hemmt die Aktivität des Clock/Cycle-Dimers und verlangsamt die Transkription der per- und cry-Gene und damit auch der Per- und Cry-Proteine. **5.** Die Per- und Cry-Proteine werden abgebaut, enthemmen damit den Clock/Cycle-Dimer und ermöglichen den erneuten Beginn des ganzen Zyklus. Die Gentranskription, die Proteinsynthese und deren Abbau benötigen ca. 24 h. **6.** Melanopsin enthaltende Ganglienzellen in der Retina registrieren diffuses Licht. Die Axone dieser Zellen im retinohypothalamischen Trakt schütten an den Neuronen des Nucleus suprachiasmaticus Glutamat aus. Die Glutamatstimulation erhöht die Transkriptionsrate des per-Gens und synchronisiert die molekulare Uhr auf den Licht-Dunkel-Wechsel

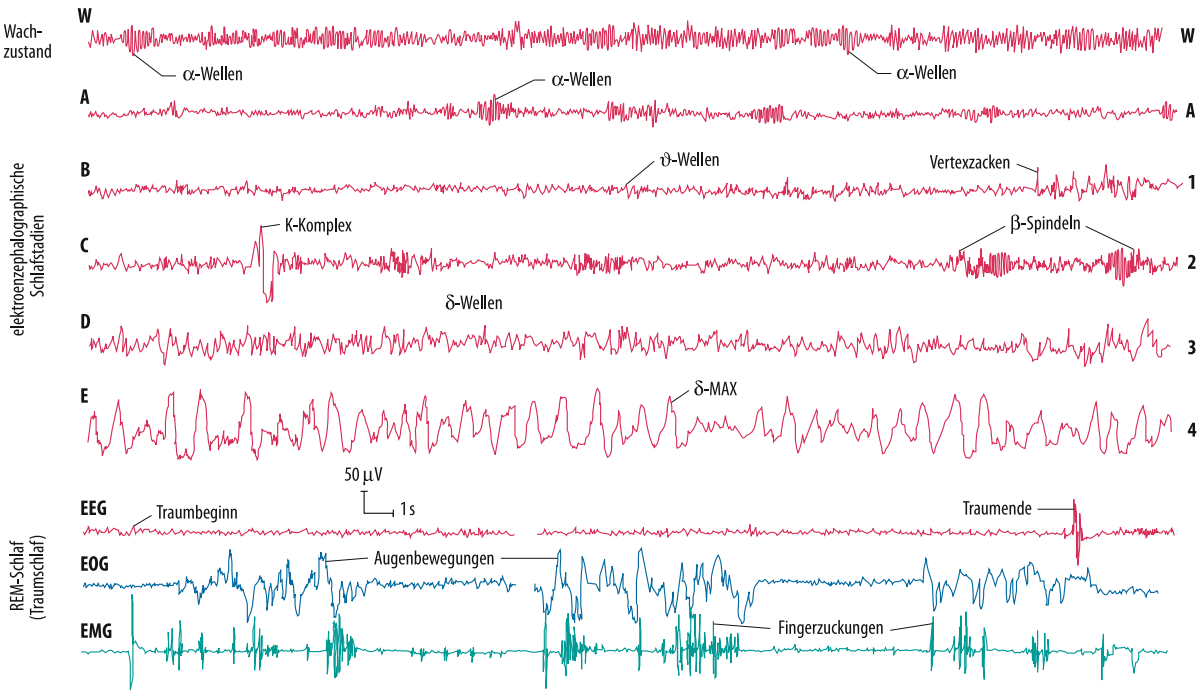


Abb. 9.3. Einteilung der Schlafstadien beim Menschen aufgrund des EEG. [In den ersten sechs Ableitungen sind *links* die Schlafstadien nach Loomis et al. (1936), *rechts* die nach Dement u. Kleitman (1957) angegeben]. *Stadium W:* Entspanntes Wachsein. Stadium A: Übergang vom Wachsein zum Einschlafen. Dieses Stadium wird von vielen Autoren dem Stadium W zugerechnet. *Stadium B bzw. 1:* Einschlafstadium und leichtester Schlaf. Die am Ende der Ableitung auftretenden Vertexzacken werden auch als »physiologisches Einschlafmoment« bezeichnet. *Stadium C bzw. 2:* Leichter Schlaf. *Stadium D bzw. 3:* Mittlerer Schlaf. *Stadium E bzw. 4:* Tiefschlaf. In den unteren drei Ableitungen sind das EEG, das Elektrookulogramm (EOG, misst die Augenbewegungen) und das Elektromyogramm (EMG) eines Zeigefingers während des REM-Schlafes (Traumschlafes) aufgezeichnet. Die REM-Phasen stehen typischerweise am Ende jeder Schlafperiode. Sie können keinem der »klassischen« Schlafstadien zugeordnet werden, sondern stellen ein eigenständiges Stadium dar. Erläuterungen s. Text

könnte auch die Zusammenhänge zwischen Immunkompetenz und Tiefschlaf sowie die Störungen der Gesundheit durch Nachtarbeit (◘ Abb. 9.3) zumindest teilweise erklären.

Im Laufe der Evolution sind die molekularen Mechanismen der Rhythmusregulation erstaunlich gut erhalten geblieben, sodass mit einfachen Manipulationen der genetischen Uhren weitreichende Verschiebungen der Rhythmizität und Körperphysiologie erreicht werden können.

Frühe Reaktionsgene. Die molekularen Mechanismen der Synchronisation der Zellen des Nucleus suprachiasmaticus werden durch unmittelbare Expression »früher Reaktionsgene« *(immediate early genes)* wie in andern Körperzellen auch gesteuert. Die frühen Reaktionsgene werden durch Licht aktiviert; bereits nach wenigen Minuten lässt sich in den Zellen des Nucleus suprachiasmaticus die Aktivierung eines **c-fos Proto-Onkogens** feststellen. Das c-fos-Protein ist ein **Transkriptionsfaktor** in den frühen Reaktionssystemen, die rasch in die Regulation von Zellproliferation und Membrandifferenzierung eingreifen. Die schnelle Expression des Transkriptionsfaktors wird durch Anstieg der cAMP- oder der Ca^{2+}-Konzentration nach Eintreffen des Nervenimpulses ausgelöst, welche die aktivierende Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors bewirken.

Wenn man C-fos in den schlafauslösenden Hirnstrukturen blockiert, so sinkt das Schlafbedürfnis, was zeigt, dass die intrazellulären Kaskaden sowohl für die homöostatischen wie zirkadianen Rhythmen mitverantwortlich sind (◘ Abb. 9.2).

▪▪▪ Neben dem Nucleus suprachiasmaticus existieren noch einige andere Uhren (z. B. eine für die Körpertemperatur), die ein komplexes Netzwerk einander überlagernder Rhythmen bilden (z. B. der BRAC, s. unten). Generell gilt, dass für das Wachen und die verschiedenen Schlafstadien **mehrere** subkortikale Hirnstrukturen und deren Neuromodulatoren (Transmitter und Hormone) verantwortlich sind, die gleichzeitig auch an anderen Funktionen beteiligt sind. Es müssen viele solcher Strukturen und Substanzen zusammenarbeiten, damit Schlafen und Wachen entstehen und rhythmisch aufeinander folgen können.

In Kürze

Zirkadiane Rhythmik

Die regelmäßige Abfolge von Wachen und Schlafen entspricht ungefähr (zirka) der Dauer eines Tages (lat. dies) und wird von endogenen Oszillatoren (inneren Uhren) autonom gesteuert. Die Rhythmen werden von molekularen Mechanismen, vor allem in Zellen des Nucleus suprachiasmaticus erzeugt und von äußeren und inneren Reizen (Zeitgebern) auf die 24-h-Periodik synchronisiert.

Molekulare Mechanismen

Die Rhythmizität der Zellen im Nucleus suprachiasmaticus wird von molekularen Uhren unter Beteiligung weniger Gene im gesamten Reich des Lebendigen in vergleichbarer Art und Weise gesteuert. Dabei kommt es zur rhythmischen Transkription von bestimmten »Uhr-Genen«. Die Zeitverzögerung im Auf- und Abbau dieser Gene und ihrer Proteinprodukte bestimmen den Rhythmus der Erregbarkeit der Zellmembran von endogenen Oszillatoren.

9.2 Wach-Schlaf-Verhalten des Menschen

Abgrenzung der Schlafstadien mit dem EEG und dem EOG

❗ Mit dem Elektroenzephalogramm (EEG) lassen sich die verschiedenen Stadien des Schlafes (REM-, NREM-Schlaf) unterscheiden.

Messung der Schlafstadien. Mit der Elektroenzephalographie steht eine Methode zur Verfügung, die es erlaubt, den Schlafverlauf fortlaufend aufzuzeichnen, ohne ihn zu stören (Details der Methodik ▶ Kap. 8.2). ◘ Abb. 9.3 zeigt den Spannungsverlauf des menschlichen EEG vom Wachen bis zum Tiefschlaf (Stadium 3 und 4) und zum **REM-Schlaf** (*rapid **e**ye **m**ovement*-Schlaf). Den Tiefschlaf bezeichnet man auch als Langsame-Wellen-Schlaf (***s**low-**w**ave **s**leep*, SWS) oder Delta-Schlaf, da er von hochamplitudigen θ- (4–7 Hz) und δ-Wellen (0,5–3 Hz) dominiert wird. Dem REM-Schlaf werden alle übrigen Schlafstadien als **NREM-Schlaf** (Nicht-REM-Schlaf) gegenübergestellt.

REM-Schlaf. Der REM-Schlaf wird auch als **paradoxer Schlaf** bezeichnet, weil das EEG sich kaum vom Wachzustand unterscheidet, die Person aber regungslos mit geschlossenen Augen liegen bleibt. Es treten dabei sekundenlange Gruppen von 1–4 Hz schnellen Augenbewegungen auf. Das EEG unterscheidet sich kaum vom Wachzustand: Es herrschen β-Wellen (13–30 Hz), γ-Wellen (>30 Hz) und eingestreute, kleinamplitudige δ-Wellen (4–7 Hz) vor. In dieser Zeit wird häufig aktiv handelnd und emotional geträumt, während in den übrigen Schlafphasen eher abstrakt gedanklich geträumt wird.

Orthographie des Schlafes. Während des Schlafens treten im EEG auch für den Schlaf typische Muster auf. Dazu gehören die in ◘ Abb. 9.3 zu sehenden Schlafspindeln und K-Komplexe.

- **K-Komplexe** zeigen an, dass das schlafende Gehirn Reize aus der Umwelt wahrnimmt und darauf reagiert. Dieses Wellenmuster tritt regelmäßig dann auf, wenn dem Schläfer ein Reiz präsentiert wird, z. B. ein Tonsignal. Die **Reizverarbeitung im Schlaf** funktioniert sogar so gut, dass ein Schläfer, dem Namen leise auf einem Tonband vorgespielt werden, auf seinen eigenen Namen mit einem besonders ausgeprägten K-Komplex reagiert: Er/sie hat seinen/ihren Namen offensichtlich erkannt.
- **Schlafspindeln** sind ebenfalls kurz dauernde Wellenmuster, vor allem der sensomotorischen Areale, welche von hemmenden Interneuronen im somatomotorischen Thalamus erzeugt werden. Schlafspindeln »schützen« den Schlaf, indem sie das Gehirn gegen Außenreize abschirmen und die Ruhigstellung der zentralen Motorik ermöglichen. Sie treten auch im Wachzustand auf, wenngleich mit kleinerer Amplitude, und werden dann **sensomotorischer Rhythmus (SMR)** genannt.

II

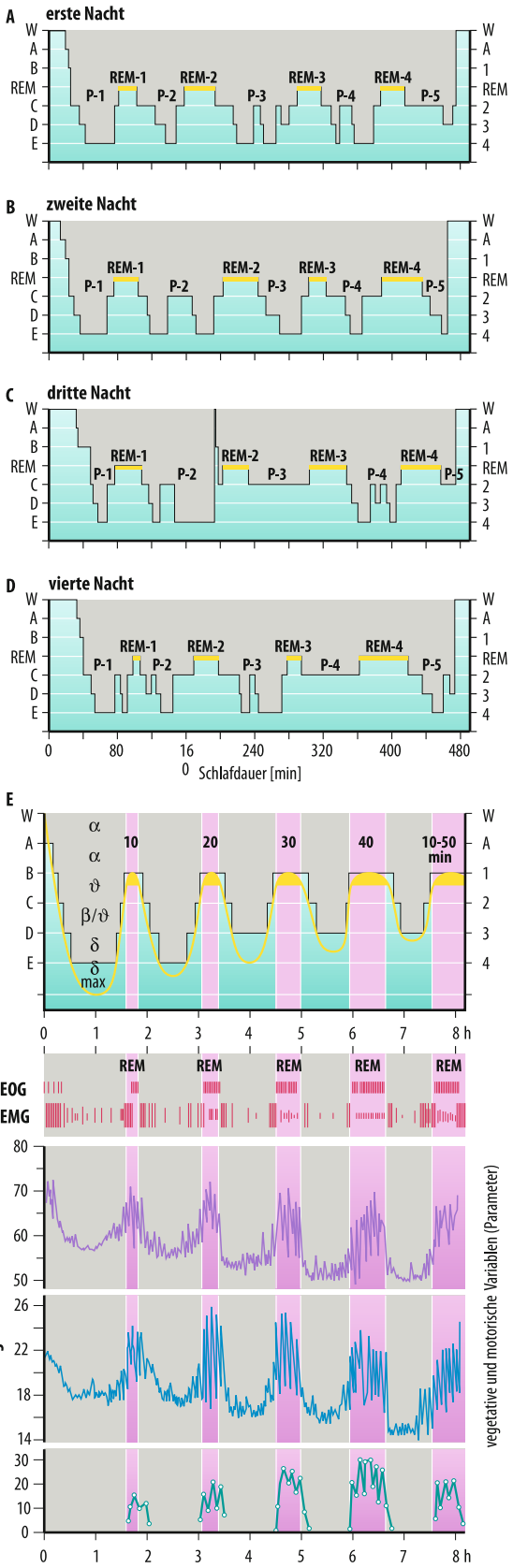


Abb. 9.4. Verlauf der Schlafstadien und Verhalten einiger vegetativer Variablen während einer Nacht beim Menschen. A–D Schlafperiodik bei einem gesunden Mann von 28 Jahren in vier aufeinander folgenden Nächten, analysiert aufgrund kontinuierlicher EEG-Ableitungen. **E** Schematisierte Durchschnittswerte einiger psychovegetativer und psychomotorischer Variablen bei der Schlafperiodik. *EOG* Elektrookulogramm. *REM* Beim Einschlafen einige Augenbewegungen. *EMG* Elektromyogramm der Nackenmuskeln. *Herzrate* Pulsschläge pro Minute. *Atmung* Atemzüge pro Minute. *PE* Peniserektionen (relative Stärke)

Schlafstadien eines Schlafzyklus

Die Schlafstadien werden unter physiologischen Bedingungen immer in derselben Abfolge von Langsamen-Wellen-oder Delta-Schlaf (SWS) zum REM-Schlaf durchschritten.

Beim Übergang vom entspannten Wachsein (mit geschlossenen Augen) in das **Schlafstadium 1 (S1)** verschwinden die α-Wellen. Die Klarheit des Bewusstseins wird zunehmend eingeschränkt. Viele Menschen erleben in diesem dösenden Übergangszustand zwischen Wachen und Schlafen optische, traumartige Eindrücke. Gleichzeitig beginnen die Augäpfel sich ganz langsam hin- und herzubewegen. Bei manchen Schläfern zeigen sich beim Einschlafen auch feine Zuckungen der Augenlider. Es können aber auch heftige Zuckungen einzelner Gliedmaßen oder des ganzen Körpers auftreten, die wahrscheinlich durch eine Umstellung der motorischen Kontrollsysteme beim Einschlafen bedingt sind. Das Schlafstadium 1 ist noch ein instabiler Zustand, der leicht durch kurze Wachepisoden unterbrochen werden kann.

Der Beginn des nachfolgenden **Schlafstadiums 2 (S2)** ist daher als der eigentliche Zeitpunkt für den Schlafbeginn anzusehen, zumal hier zum ersten Mal Schlafspindeln und K-Komplexe auftauchen. Die Zeitdauer zwischen dem Zubettgehen und dem ersten S2-Schlaf, also die **Schlaflatenz**, beträgt bei gesunden Erwachsenen bis zu 15 min.

Normalerweise vertieft sich der Schlaf sukzessive aus den Stadien S1 und S2 in die **Tiefschlafstadien S3** und **S4** (Abb. 9.3), welche gemeinsam als Delta-Schlaf oder Slow-Wave-Sleep (SWS) bezeichnet werden. Die Weckschwelle für Reize erhöht sich entsprechend und erreicht ihren höchsten Wert nach etwa einer Stunde. Anschließend nimmt die Weckschwelle wieder ab.

Schließlich geht der Delta-Schlaf in den ersten **REM-Schlaf** über, mit dem der komplette erste Schlafzyklus abgeschlossen wird. Derselbe Verlauf wiederholt sich mehrmals in einer Nacht.

Schlafzyklen im Verlauf einer Nacht

Im Verlaufe einer Nacht werden die einzelnen Schlafstadien mehrfach durchlaufen; das Maximum des Tiefschlafs liegt dabei im ersten Schlafzyklus; die REM-Episoden nehmen im Verlauf der Nacht an Dauer zu.

Schlafzyklen. Abb. 9.4 zeigt die zyklische Natur des Schlafes. Eine Nacht besteht aus etwa **4–5 Schlafzyklen**, die jeweils eine Dauer von etwa 1,5 h haben. Ein kompletter NREM-REM-Zyk-

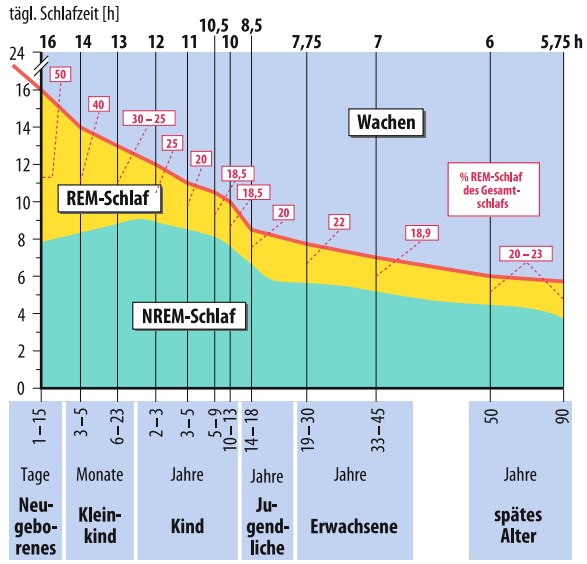


Abb. 9.5. Wach- und Schlafzeiten und der Anteil von NREM- und REM-Schlaf im Verlauf des menschlichen Lebens. Neben dem Rückgang der ununterbrochenen Gesamtschlafzeit ist vor allem die starke Abnahme der REM-Schlaf-Dauer nach den frühen Lebensmonaten bemerkenswert. (Nach Birbaumer u. Schmidt 2006)

lus wird als ***basic rest activity cycle*** **(BRAC)** bezeichnet, da er sich in den wachen Teil des Tages hinein fortzusetzen scheint. Das Maximum des langsamwelligen Delta-Schlafs mit den Stadien 3 und 4 liegt im ersten Schlafzyklus, danach nimmt der langsamwellige Schlaf stetig über die Nacht ab.

Die **Dauer der REM-Phasen** nimmt im Laufe der Nacht von ca. 5–10 min bis auf 20–30 min zu (Abb. 9.4). Auch die Augenbewegungsdichte im REM-Schlaf nimmt im Laufe der Nacht zu. Diese Intensivierung des REM-Schlafes gilt auch für viele andere physiologische Prozesse, von denen einige in Abb. 9.4 E eingetragen sind. Mit der Intensivierung des REM-Schlafes geht auch verlängertes und intensiveres Träumen einher.

Unterschiede zwischen REM-Schlaf und Wachzustand. Physiologisch und psychologisch weisen die REM-Phasen Ähnlichkeit zum Wachzustand auf. Trotzdem bestehen Unterschiede, die auch das psychologisch kaum mit Wachen vergleichbare REM-Träumen erklären. Der zentrale Unterschied besteht in der **tonischen Hemmung der spinalen Motoneurone** während der REM-Phasen, was zu vollständiger Lähmung (Paralyse, Atonie) der quergestreiften Muskulatur führt.

Die **spinale Hemmung** geht von Kernen in der medialen Medulla oblongata aus und diese benutzen Azetylcholin als Transmitter (in Abb. 9.3 und in Abb. 9.4 ist die tonische Muskelatonie von phasischen Muskelzuckungen überlagert). Nach Läsion dieser medullären Kerne tritt bei Säugetieren und Menschen **REM-Schlaf ohne Atonie** auf, die Tiere bzw. Menschen agieren motorisch entsprechend dem Trauminhalt (z. B. »fängt« die Katze eine nicht existierende Maus). Ein wesentlicher Unterschied zwischen REM- und Wachzustand ist die **Überaktivität subkortikaler cholinerger Synapsen im REM-Schlaf** und die veränderte Topographie aktivierter Kortexareale.

Altern und Schlaf

Die Gesamtschlafzeit (Zeit des ununterbrochenen Schlafs) sinkt im Lauf des Lebens ab, der relative Anteil des SWS-Schlafs (»Tiefschlafs«) wird kürzer.

Altersentwicklung. Die relativen Anteile von Wachen und Schlafen, ebenso wie die Anteile von REM- und NREM-Schlaf an der Gesamtschlafzeit machen eine charakteristische Altersentwicklung durch. Insgesamt sinkt im Laufe des Lebens nicht nur die Gesamtschlafzeit ab, sondern es wird auch der relative Anteil des SWS-Delta-Schlafs (*slow wave sleep*, Stadium 3 und 4) erheblich kürzer. Die Werte können aus Abb. 9.5 entnommen werden. Müdigkeit und Bettruhe nehmen im Alter aber zu, der Schlaf wird häufiger durch Aufwachen unterbrochen.

Das **Neugeborene** verbringt einen erheblichen Teil des Tages im REM-Schlaf. Dieser Anteil sinkt dann rasch mit der Hirnentwicklung bis um das 14. Lebensjahr von 50% auf ca. 20% ab und bleibt danach konstant. Stadium 1 und 2 nehmen dagegen ab dem 14. Lebensjahr zu, während Amplitude und Dauer von Delta-Schlaf im Erwachsenenalter kontinuierlich abnehmen. Auch die Abfolge und Länge der einzelnen Schlafstadien (nicht ersichtlich aus Abb. 9.5) ist bei Säugling und Kleinkind deutlich anders als beim Erwachsenen.

REM-Schlaf als Umweltreiz. Der hohe Anteil des REM-Schlafs bei Säuglingen und Kleinkindern hat zu der Vermutung geführt, dass diese Perioden erhöhter neuronaler Aktivität (desynchronisiertes EEG ähnlich dem bei Aufmerksamkeit) für die **ontogenetische Entwicklung des ZNS** wichtig sind, da bei diesen Individuen äußere Reize noch weitgehend fehlen: Das »Träumen« ersetzt als innere Reizung den mangelnden externen Einstrom. Dagegen spricht allerdings, dass bei Vorschulkindern Traumberichte nach Aufwecken praktisch nicht vorkommen. Es scheint also eher die allgemeine Aktivitätsentwicklung der Hirnrinde im REM-Schlaf für die Hirnentwicklung wichtig zu sein.

Schlafstörungen

Primäre Schlafstörungen können als Ein- und Durchschlafstörungen, als Hypersomnien und als schlafstadiengebundene Störungen auftreten.

Schlafstörungen, die nicht als Folge von organischen Erkrankungen auftreten, werden als **primäre** bezeichnet. Von diesen Schlafstörungen werden einige häufig vorkommende nachfolgend skizziert.

Ein- und Durchschlafstörungen (Insomnia). Hier ist zwischen zwei Formen zu unterscheiden:

- **Idiopathische Insomnia** bezeichnet subjektiv erlebte und objektiv, d. h. mit polygraphischen Aufzeichnungen im Schlaflabor verifizierbaren Störungen im Schlafprofil. Diese können zahlreiche Ursachen haben, z. B. zu viel oder zu wenig körperliche Aktivität, chronischer Stress, Reisen und exzessives Essen oder Fasten.

II

- **Pseudoinsomnia** äußert sich durch subjektive Störungen des Ein- und Durchschlafens, wobei das Schlafprofil aber altersgerecht ist. Pseudoinsomnia liegt vor, wenn die subjektiven Erwartungen an die Schlafgüte nicht mit dem objektiv vorhandenen Schlafprofil übereinstimmen. Dies ist häufig bei alten Menschen der Fall, die sich nicht an die zunehmende »Leichtigkeit« des Schlafes gewöhnen können.

Folgen von Schlafmittelmissbrauch. Eine der häufigsten Ursachen für Schlafstörungen ist der chronische Missbrauch von Schlafmitteln, besonders von Frauen und alten Menschen. Alle bekannten Schlafmittel führen bei längerer Einnahme zu einer Veränderung des natürlichen Schlafprofils und bei Absetzen der Einnahme zu erheblichen Schlafstörungen. Schlafmittelmissbrauch ist vermutlich die häufigste **iatrogene Erkrankung** (von Medizinern verursachte Krankheit).

Hypersomnia. Der Prototyp einer hypersomnischen Erkrankung ist die **Narkolepsie**. Ihr Leitsymptom ist die gesteigerte Tagesmüdigkeit mit unkontrollierbaren Schlafattacken (Dauer von wenigen Sekunden bis 30 min). Zur Narkolepsie gehören auch die **Kataplexie**, d. h. ein meist durch affektive Reize ausgelöster Tonusverlust, sowie **Schlaflähmungen** und **hypnagoge Halluzinationen**. Diese Symptome können als das »Eindringen« von REM-Episoden in den Wachzustand aufgefasst werden, denn Kataplexie und Schlaflähmung sind mit der Atonie des REM-Schlafes eng verwandt, hypnagoge Halluzinationen mit den traumgenerierenden Prozessen dieses Schlafzustandes.

Eine der häufigsten Hypersomnien, vor allem bei übergewichtigen Rauchern, ist die Schlafapnoe (▶ Box 9.2).

▪▪▪ **Narkolepsie und REM-Schlaf.** Der Azetylcholinspiegel im Hirnstamm narkoleptischer Hunde ist dauerhaft wie im REM-Schlaf stark erhöht. Die Tiere weisen eine **Mutation** am »**Carnac«-Gen** auf, welches den Rezeptor für das Neuropeptid **Orexin** (auch **Hypokretin** genannt) bildet. Orexin-Knockout Mäuse sind narkoleptisch und zeigen profunde Störungen der Nahrungsaufnahme, daher der Name. Orexin wirkt vom Hypothalamus stimulierend auf adrenerge schlafregulierende Strukturen des Hirnstamms und blockiert damit die REM-anstoßenden cholinergen Systeme. Mangel an Orexin bei der Narkolepsie enthemmt daher die cholinergen REM-Strukturen.

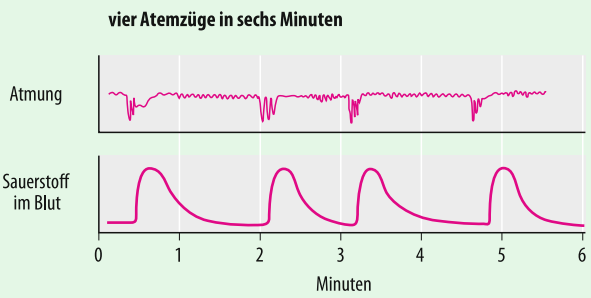
Schlafstadiengebundene Störungen. Hierzu zählen zahlreiche Schlafstörungen, hier sind nur einige Beispiele genannt.

- **Somnambulismus** (Schlafwandeln) ist ein motorischer Automatismus, der beim Übergang vom Tiefschlafstadium 4 in das Stadium 2 auftritt, und zwar besonders bei Kindern und Jugendlichen, sowie bei Erwachsenen unter Stressbelastung. Die Augen des Schlafwandlers sind weit geöffnet, er ist nicht ansprechbar, nach dem Aufwecken desorientiert und kann sich nicht an Träume erinnern.
- **Bettnässen (Enuresis nocturna)** kommt bei rund 10% aller Kinder nach dem 2. Lebensjahr vor. Es tritt praktisch immer aus dem NREM-Schlaf auf. Entsprechend sind die Kinder, wenn sie unmittelbar im Anschluss an das Bettnässen geweckt werden, verwirrt, desorientiert und können nichts über Träume berichten. Als Ursachen des Bettnässens werden sowohl physiologische (z. B. angeborene Schwäche des externen Sphinkters) als auch psychologische (z. B. zu wenig Belohnungen für erfolgreiches Ausscheidungsverhalten) Ursachen diskutiert.
- Der kindliche **Pavor nocturnus** kann ähnliche Ursachen haben und kommt zwischen dem 3. und 8. Lebensjahr, selten später, vor. Plötzlich, während des Schlafes, setzt sich das Kind auf und fängt an zu schreien. Das Gesicht ist bleich und schweißbedeckt, der Atem geht schwer. Nach kurzer Zeit wacht das Kind auf, erkennt seine Umwelt und schläft oft wieder ein.

9.2. Schlafapnoe

Ein 62-jähriger Wissenschaftler, leicht übergewichtig, klagt anlässlich einer Konferenz (an einem einsamen Ort) einem Kollegen sein »Lebensproblem«: chronische Müdigkeit tagsüber. Er habe eine Vielzahl von Ärzten aufgesucht und habe nach Jahren der Einnahme von Schlaftabletten sogar eine Entzugsbehandlung machen müssen, da er von Benzodiazepinen und Barbituraten abhängig wurde. Eine 5 Jahre dauernde Psychoanalyse hätte keinerlei Effekt gehabt, außer dass er sich danach von seiner Frau trennte. Da man auf der Tagung nachts die Schlafzimmer teilen musste, merkte der neben ihm liegende Kollege, dass er von seinem Nachbarn nach einem lauten Schnarchton für mehr als eine Minute keine Atemgeräusche mehr hörte. Er beobachtete seinen Kollegen länger und stellte fest, dass dieser nach einer solchen Atempause (Apnoe: a = nicht, pnea = Atmen) kurz die Augen öffnete oder sich leicht drehte, dann tief einatmete und wieder eine lange Atempause darauf folgte. Auf Empfehlung des Kollegen schlief der Patient danach einige Nächte im Schlaflabor seiner Universität. Dabei konnte man Atemverhalten und Sauerstoffsättigung des Blutes messen.

Die Abbildung zeigt eine typische Registrierung während einer REM-Schlafperiode von 6 min, während der vom Patienten nur 4 (!) Atemzüge erfolgten. Ein gesunder Schläfer würde ca. 60-mal einatmen müssen. Nach einer verhaltenstherapeutischen Behandlung des Übergewichts und einigen Nächten mit einer Sauerstoffmaske normalisierte sich das Atemverhalten des Patienten und die Tagesmüdigkeit verschwand.



Neuronale Schlafsteuerung

Der Langsame-Wellen-Delta-Schlaf (SWS) ist homöostatischer Natur und wird durch die Akkumulation von bestimmten »Schlafsubstanzen« ausgelöst, während der REM-Schlaf unter der Kontrolle cholinerger und orexinerger Strukturen steht.

Langsame-Wellen-Schlaf (SWS, Delta-Schlaf). Der SWS hat weniger rhythmischen, sondern eher homöostatischen Charakter: Er hängt stark von der vorausgegangenen Aktivität (Müdigkeit), Nahrungsaufnahme, Hirntemperatur und anderen Faktoren ab. Man nimmt an, dass die Akkumulation einer oder mehrerer **»Schlafsubstanzen«** während des Wachseins als Ursache für den Beginn von SWS dient. Eine wichtige Schlafsubstanz ist das Purin **Adenosin**, das neben motorischen und motivationalen Funktionen auch in neuronalen Schlafstrukturen als Signalmolekül wirkt. Es akkumuliert während des Tages und hemmt vor allem über seine A_1-Rezeptoren die cholinergen exzitatorischen Neurone des basalen Vorderhirns. Der GABAerge ventrobasale präoptische Kern des Hypothalamus (VLPO) bildet die zentrale Integrationsstruktur. Er wird daher auch als **»Hauptschalter« des Schlafes** angesehen. Er kann alle erregenden Anteile der aufsteigenden Aktivierungssysteme (cholinerge, adrenerge, dopaminerge, serotonerge, histaminerge und orexinerge) hemmen und wird umgekehrt von diesen gehemmt (siehe Abb. 9.11 und 9.12). Bereits der Wiener Neurologe von Economo hat 1916 bei einigen Patienten mit Encephalitis lethargica, welche nicht die Aktivierungssysteme, sondern den vorderen Hypothalamus zerstört hatte, extrem lange Wachzeiten und schwere Schlafstörungen beschrieben.

Das **basale Vorderhirn** mit dem Nucleus praeopticus des Hypothalamus ist eine Struktur, deren elektrische Reizung oder Erwärmung zu SWS führt. Jene Teile des basalen Vorderhirns, welche bei Reizung SWS auslösen, sind räumlich klar von den cholinergen, REM bewirkenden Regionen getrennt. Die SWS-Regionen liegen in der Nachbarschaft zu den Kernen des vorderen Hypothalamus.

SWS wird aber offensichtlich auch durch **periphere Peptide**, wie z. B. Muramyl-Peptide, angestoßen, die in subkortikalen Gliazellen und den Gliazellen des basalen Vorderhirns die Produktion von Interleukin-1 stimulieren. Dabei handelt es sich um Peptide, die mit der Immunabwehr befasst sind. Fieber nach Infektionen und der Anstieg der Körper- und Hirntemperatur sind daher potente Reize für SWS.

Immunkompetenzzunahme im SWS. Die restaurativen Prozesse im homöostatischen Non-REM-Schlaf finden vor allem in den ersten drei Nachtstunden mit einem Maximum an SWS statt. Das Hypothalamus-Nebennieren-Stress-System ist in dieser Zeit gehemmt, die Kortisolproduktion auf einem Minimum und die **Produktion immunkompetenter Zellen** auf einem Maximum.

Steuerung des REM-Schlafs. Der REM-Schlaf kann bei Katzen durch Infusion von kleinen Mengen eines cholinergen Agonisten (z. B. Carbachol) in das pontine Tegmentum und andere cholinerg übertragende Zellanhäufungen im Stammhirn und Vorderhirn ausgelöst werden. Gleichzeitig mit der Aktivierung der cholinergen REM-Zellen werden die im Langsame-Wellen-NREM-Schlaf aktiven aminergen Zellen in Nucleus raphé (Serotonin) und Locus coeruleus (Noradrenalin) blockiert. Umgekehrt hemmt die Aktivierung von Nucleus raphé und Locus coeruleus die cholinergen Kerne. Im REM-Schlaf wird also ein primär »cholinerges Klima« erzeugt, was sich deutlich vom Wachzustand unterscheidet, in dem auch die Produktionsstätten der aminergen Transmitter aktiv sind.

In Kürze

Schlafverhalten

Die verschiedenen Schlafstadien lassen sich durch die Registrierung des Elektroenzephalogramms (EEG) und der Augenbewegungen (Elektrookulogramm, EOG) erfassen:

Wir unterscheiden **vier Stadien** zunehmender Schlaftiefe mit zunehmend langsamen Wellen im EEG. Das Stadium 3 und 4 wird auch Delta-Schlaf und **Langsamer-Wellen-Schlaf** (**SWS**, Delta-Schlaf) genannt, da es im EEG hochamplitudige Delta-Wellen zeigt. Der Langsame-Wellen-Schlaf geht in ein dem Wachzustand vergleichbares Stadium mit schnellen Augenbewegungen (REM) und Wach-EEG sowie peripherer Lähmung über; diese REM-Perioden werden im Laufe der Nacht länger.

Eine Abfolge von Nicht-REM-Schlaf (NREM) und REM-Schlaf wird als ***basic rest activity cycle*** (BRAC) bezeichnet. Eine Nacht besteht aus vier bis fünf solcher Schlafzyklen.

Die **Dauer** der einzelnen Schlafstadien ändert sich im Laufe des Lebens: Während Neugeborene und Kleinstkinder erhebliche Teile des Tages und der Nacht im REM-Schlaf verbringen, bleibt der REM-Anteil nach der Pubertät konstant. Im späten Erwachsenenalter und im hohen Alter nimmt auch der Anteil des tiefen SWS kontinuierlich ab.

Neuronale Steuerung

- **SWS** wird von präoptischen Regionen des Hypothalamus und Teilen des basalen Vorderhirns erzeugt. Die Regulation erfolgt homöostatisch durch Akkumulation von Schlafsubstanzen während der aktiven Zeit.
- **REM** wird von cholinergen Kernen des Mittelhirns und basalen Vorderhirns erzeugt und hängt von zirkadianen und ultradianen Oszillatoren ab.

9.3 Physiologische Aufgaben der Schlafstadien

Träumen

NREM-Schlaf und REM-Schlaf gehen mit unterscheidbaren mentalen Prozessen einher.

Mentale Prozesse im Schlaf. Mentale Prozesse sind während der gesamten Schlafzeit vorhanden, in **NREM-Phasen** sind sie eher abstrakt, gedankenartig. Die aktiven, halluzinatorischen, geschichtenartigen Traumphänomene, die wir eigentlich meinen, wenn wir von Träumen reden, sind während der phasischen **REM-Aktivitäten**

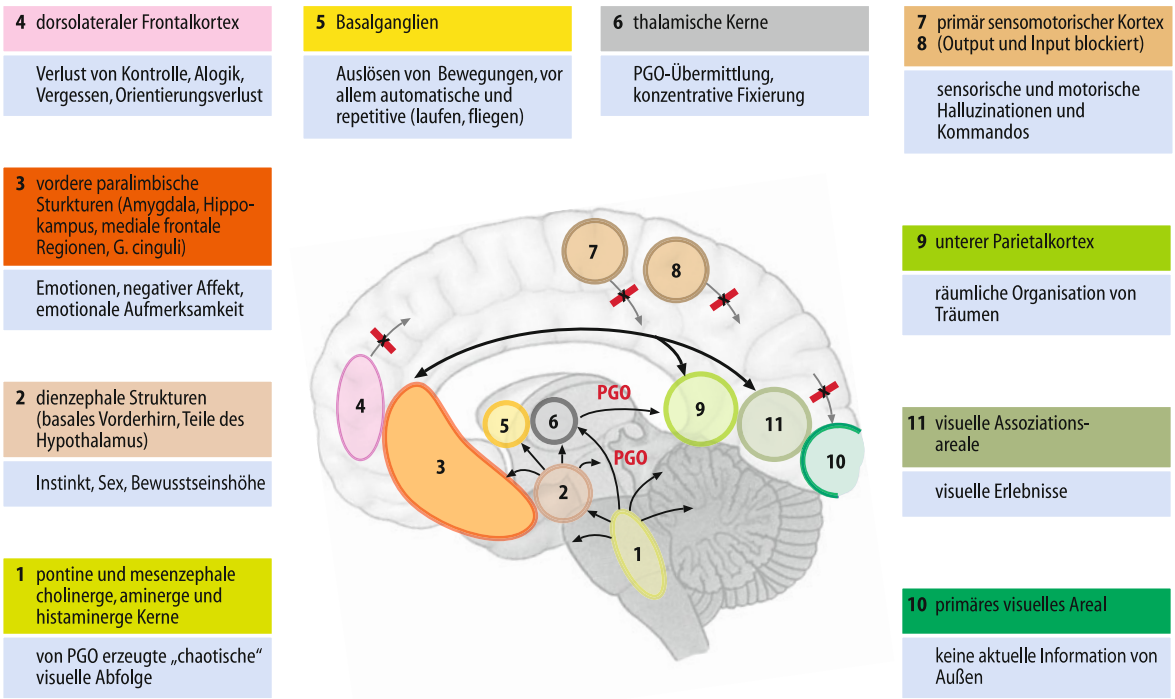


Abb. 9.6. Aktive und inaktive Hirnstrukturen während REM-Schlaf und Träumen. Hypothetischer Zusammenhang zwischen Aktivierung und Hemmung *(rote Querstriche)* jener Hirnstrukturen, die für verschiedene Traumerlebnisse verantwortlich sind. Die unspezifischen (cholinergen) Aktivierungsstrukturen der Retikulärformation *(1)* und des basalen Vorderhirns *(2)* sind durch mehrere Pfeile symbolisiert. PGO sind pontogenikulookzipitale Entladungen, die aus den cholinergen Strukturen entspringen und über den N. geniculatum des Thalamus vor allem im Sehsystem enden. Die Areale 3, 11 und 9 sind durch *dicke Pfeile* verbunden, da sie für Traumerlebnisse offensichtlich besonders wichtig sind

(z. B. Augenbewegungen) am stärksten. Sie sind während der ersten Nachthälfte eher Erinnerungen an Ereignisse des vergangenen Tages und werden gegen Morgen zunehmend emotionaler. Wunscherfüllungen, wie sie die psychoanalytische Traumtheorie als zentrale Funktion des Traumes behauptet, kommen selten vor.

Psychoanalyse. Die eigenartige und oft Ich-fremde psychologische Qualität von Träumen hat die Menschen aller Kulturen und Epochen fasziniert und zu – meist religiösen – Spekulationen veranlasst. Der letzte »Ausläufer« dieser religiös-spekulativ gefärbten Vorstellungen ist die **psychoanalytische »Traumtheorie«** Sigmund Freuds. Erst durch die Entdeckungen der psychophysiologischen Traumforschung seit Mitte des vorigen Jahrhunderts wurden viele der »Träume vom Träumen« ausgeträumt.

Traumnetzwerke. Bildgebende Untersuchungen während des Schlafes ergaben, dass bei SWS die Hirndurchblutung drastisch absinkt. Wenn das EEG desynchronisiert und lebendige Träume berichtet werden – was nicht unbedingt, aber oft mit REM-Phasen korreliert – werden die cholinergen Systeme aktiv (lebendiges Erleben), die primären sensorischen und motorischen Projektionsareale gehemmt (Abschluss von Außenwelt), limbische und dienzephale Regionen aktiv (Gefühls- und Trieberlebnisse) und der dorsale Frontalkortex gehemmt (Kontrollverlust, Gedächtniskonsolidierung). Die Assoziationsareale sind je nach Trauminhalt aktiv, wodurch die lebendigen Szenenabfolgen, oft mit Erinnerungen durchmischt, erklärt werden können (Abb. 9.6).

Kernschlaf und Optionalschlaf

Nur ein Teil der Gesamtschlafdauer ist wirklich vital notwendig: Kernschlaf; er umfasst in etwa die ersten drei Schlafzyklen einer Nacht.

Trotz allen Fortschritts blieb die Bedeutung der Schlafphasen bis heute offen. Klar ist nur, dass beide (REM und NREM) überlebenswichtig sind. Totale **Schlafdeprivation** über längere Zeit führt zum Tod bei Mensch und Tier. Beim Menschen sind die ersten 2–3 SWS-REM-Phasen offensichtlich essenziell, sie werden daher **Kernschlaf** genannt. (Regelmäßiges Wecken nach Ablauf des Kernschlafs hat keinerlei Folgen, wohl aber Entzug von Kernschlaf.)

Eine Deprivation der letzten drei Schlafstunden führt kaum zu merkbaren Störungen (**Optional-** oder **Füllschlaf**). Die psychischen und gesundheitlichen Auswirkungen auch langer Schlaflosigkeit (z. B. 10 Tage und Nächte) beim erwachsenen Menschen sind allerdings relativ gering. Nach 3–4 Nächten treten bei einigen Personen Wahrnehmungsverzerrungen und ein leichtes Nachlassen von Vigilanz (Daueraufmerksamkeit) auf. Nach nur wenigen Stunden Erholungsschlaf tritt völlige Erholung ein (s. unten). Allerdings ist es im Laboratorium beim Menschen praktisch unmöglich, längere Phasen völliger Schlaflosigkeit zu erreichen. Bereits nach wenigen Nächten »holen« sich die Versuchspersonen durch extrem kurze, aber zunehmend häufiger werdende **Mikroschlafepisoden** »ihren« Schlaf. Das Schlafbedürfnis wird zunehmend übermächtig. Dies wird bewusst in

der Folter ausgenützt, wo offensichtlich dieses Bedürfnis vor alle anderen Vorsätze und Triebregungen rücken kann.

Aufgaben des Delta-Schlafes

Der homöostatische Delta-Schlaf hängt mit restaurativen Funktionen zusammen.

Stoffwechselenergie. Nach Schlafdeprivation wird zuerst Delta-SWS-Schlaf nachgeholt, was für die **energiekonservierende Funktion** von SWS spricht. Personen mit erhöhtem Energieumsatz (Hyperthyreose) oder Personen nach körperlicher Anstrengung zeigen mehr SWS und erhöhte Hirntemperatur.

Adenosin ist ein wichtiger Vorläufer für ATP und kommt als hemmender Neuromodulator im ZNS vor. Während des Tages und bei Anstrengung oder Schlaflosigkeit steigt die Konzentration von Adenosin im Extrazellulärraum kontinuierlich an, vor allem in den SWS anstoßenden Hirnstrukturen. **Koffein** und andere Weckmittel blockieren die A_1- und A_{2A}-Adenosinrezeptoren.

Endokrinologie. Während der SWS-Phasen zu Beginn des Schlafes wird vor allem bei Körperwachstum das Wachstumshormon (GH, *growth hormon*) ausgeschüttet und die Ausschüttung der Stresshormone Kortisol und ACTH gehemmt. Extremer Stress führt zu Schlafstörungen und zu Wachstumsstörungen bei Kindern bis hin zu **psychosozialem Zwergwuchs**. Da GH auch am Wachstum und der Verbindung von Nervenzellen beteiligt ist, werden auch die kognitive Entwicklung und die Lernfähigkeit durch Stress und SWS-Mangel gestört. Bei der **Depression** ist ebenfalls der zirkadiane Gipfel abgeflacht und der relative Anteil von Kortisol erhöht. Dabei ist der REM-Schlaf, vor allem die **REM-Latenz** (Zeit bis zur ersten REM-Phase) verkürzt.

Immunologie. Stress und Kortisolanstieg hemmen die Immunabwehr. Daher geht ein SWS-Mangel auch mit Störungen des Immunsystems einher. Der Verlust von SWS im Alter trägt zum vermehrten Auftreten von Krankheiten bei, welche von Immunfaktoren »in Schach« gehalten wurden.

■■■ Der **Schlaf-Wach-Rhythmus** wird von immunaktiven Substanzen ebenso beeinflusst wie umgekehrt der Schlaf zum restaurativen Aufbau von immunkompetenten Zellen notwendig ist. Interleukine, z. B. IL-1, die von T-Helferzellen abgegeben werden und das Lymphozytenwachstum beschleunigen, haben schlafanstoßende Wirkung im Gehirn. Chronische Schlafdeprivation im Tierversuch führt umgekehrt zu raschem Absinken der Immunkompetenz mit Anstieg von Neoplasien (krebsartiger Entartung), Infektionen und Tod des Tieres. Zirkadiane Rhythmusstörungen wie **Nachtarbeit** und Zeitzonen überfliegen **(Jetlag)** erhöhen ebenfalls die Infektionsanfälligkeit (▶ Box 9.1).

Die Auswirkungen des Schlafens auf das Immunsystem scheinen u. a. von der zirkadianen Rhythmik des Zirbeldrüsenhormons Melatonin bewirkt zu werden. **Melatonin** ist während des Schlafes erhöht, seine Konzentration im Kindesalter ist hoch und sinkt mit der Dauer des Delta-Schlafes im Alter ab. Extern vor dem Einschlafen verabreicht, reduziert es Belastungseffekte (»Stress«) und kann anscheinend bei Jetlag den Rhythmus resynchronisieren. Beide Effekte sind beim Menschen umstritten. Melatonin bewirkt in Antigen-aktivierten T-Helferzellen die **Ausschüttung kleiner Mengen endogener Opioide** (▶ Kap. 15.4). Im Tierversuch wurde damit das Wachstum von Tumoren gebremst und die vielfältigen hormonellen Effekte von Belastung (»Stress«) neutralisiert.

Aufgaben des REM-Schlafs

Der Anteil des REM-Schlafs pro Schlafzyklus hängt mit der Nahrungsaufnahme zusammen.

REM-Schlaf und Nahrungsaufnahme. REM-Schlaf weist eine enge Beziehung zur Nahrungsaufnahme bei verschiedenen Spezies, einschließlich dem Menschen, auf: Übergewicht geht mit erhöhtem REM-Anteil einher, Patienten mit Magersucht (Anorexie) erhöhen REM-Schlaf, wenn sie ihr Gewicht normalisieren, also das Körpergewicht wieder steigt. Personen, die an Narkolepsie, also einem Exzess von REM-Schlaf (s. oben) leiden, haben erhöhtes Körpergewicht. Extremes Fasten und Hungern geht mit REM-Unterdrückung einher.

Dies wird als evolutionärer Mechanismus zur Maximierung von Wachzeiten interpretiert, um Futtersuche zu ermöglichen. Nahrungssuche ist mit der REM-Schlaf-Paralyse unvereinbar, deshalb könnte bei Hunger primär REM und erst danach Non-REM unterdrückt werden. Umgekehrt gilt auch, dass mit zunehmender REM-Schlafdauer die Menge aufgenommener Nahrung am nächsten Tag sinkt, mehr REM signalisiert möglicherweise den hypothalamischen »Esszentren« (▶ Kap. 11.4) eine ausgeglichene Energiebalance.

Diese Veränderungen hängen mit dem bereits beschriebenen **Orexinsystem** zusammen. Das Orexinsystem des lateralen Hypothalamus erhöht seine Aktivität während Wachheit und bei Hunger. Knock-out-Mäuse ohne das Orexingen sind hypophagisch und entwickeln Katalepsie, also Eindringen von REM-Schlaf in die Tageszeit. Bei vielen dieser Stoffwechselvorgänge kann es sich aber auch um nichtlineare und kompensatorische physiologische Vorgänge handeln, die Beziehungen zwischen REM, Essverhalten und Orexinsystem müssen daher nicht kausaler Natur sein.

REM-Schlaf und Gedächtnis. Schlaf fördert die Fähigkeit zur Einprägung und Wiedergabe von gelerntem Material. Dies gilt für beide Schlaftypen, SWS und REM. Unklar ist, welcher Typus von Lern- und Gedächtnisvorgängen eher von REM und welcher von SWS abhängt. Konsolidierung im Schlaf, besonders im SWS wie auch während des Wachens besteht aus der erneuten Aktivierung (»replay«) derselben neuronalen Entladungssequenz in denselben Zellensembles wie während der Lernphase. Der Auslöser für diese Neuaktivierung ist die Belohnung am Ende einer Verhaltenssequenz: sie bewirkt, dass die Erregungsmuster in umgekehrter Reihenfolge (die letzte Verhaltenssequenz vor der Belohnung als erstes) »ausgelesen« wird. Im Schlaf sind es vermutlich die im Traum auftretenden Reize und Erinnerungsspuren, die während der Belohnung aktiv waren, welche die Neuaktivierung (Konsolidierung) der tagsüber vorübergehend im Arbeitsgedächtnis gespeicherten erlebten Verhaltenssequenzen in den Zellensembles auslesen (▶ Kap 10).

II

In Kürze

Physiologische Aufgaben des Schlafs

Sowohl Delta-SWS *(slow wave sleep)* als auch REM-Schlaf *(rapid eye movement sleep)* sind zum Überleben notwendig. 2–3 SWS-REM-Phasen sind für den Menschen essenziell, sie werden daher als »Kernschlaf« bezeichnet.

- **SWS** wird nach Schlafdeprivation als erstes nachgeholt, dürfte also für die körperinternen Homöostasen (Immunsystem, Hirntemperatur?) Vorrang haben.
- **REM-Schlaf** könnte mit Wachstum und Aktivitätsniveau plastischer Synapsen zusammenhängen. Nahrungssuche und REM-Schlaf sind eng korreliert, und das Neuropeptid Orexin des Hypothalamus scheint REM-Schlaf und Nahrungssuche zu regeln.

Beide Typen von Schlaf sind für Gedächtnisspeicherung wichtig.

9.4 Neurobiologie der Aufmerksamkeit

Automatisierte und kontrollierte Aufmerksamkeit

Wir unterscheiden automatisierte (nicht bewusste) und kontrollierte Aufmerksamkeit; bewusstes Erleben tritt nur bei kontrollierter Aufmerksamkeit auf, bei der das limitierte Kapazitätskontrollsystem aktiv ist

Entscheidung für automatische oder kontrollierte Aufmerksamkeitszuwendung. Die von einem Sinnesorgan aufgenommene Information wird beim wachen Menschen zuerst für einige Millisekunden in einem sensorischen Speicher gehalten (sensorisches Gedächtnis). Dort wird eine **Mustererkennung** (Erkennen der wesentlichen Merkmale) und ein **Vergleichs-** und **Bewertungsprozess** durchgeführt, bei dem geprüft wird, ob das ankommende Reizmuster mit den im Langzeitgedächtnis gespeicherten Informationen desselben Sinneskanals übereinstimmt oder ob es sich um eine »neue Information« handelt.

- **Automatisierte Aufmerksamkeit** wird der Information zuteil, wenn der ankommende Reiz in ein gespeichertes Reiz-Reaktions-Muster passt, z. B. bei geübten (überlernten) Aufgaben wie Autofahren. Oder wenn der Reiz an Intensität alle andern Reize übertrifft; dieser Effekt wir als die **Salienz** eines Reizes bezeichnet. Da die peripher gegebene Reizsituation die Hervorhebung des salienten Reizes bestimmt und nach zentral meldet, spricht man von ***bottom up*-Aufmerksamkeit**. In diesem Fall erfolgt die Reaktion auf den Reiz »automatisch«, d. h. ohne Bewusstsein, und andere Reaktionssysteme können gleichzeitig ohne gegenseitige Behinderung (Interferenz) funktionieren (geteilte Aufmerksamkeit). Diese **vorbewusste Informationsverarbeitung** ist im Alltag die weitaus überwiegende Form der Reaktion auf die Umwelt.
- **Kontrollierte Aufmerksamkeit** richten wir nur auf neue, komplexe und nicht eindeutige Reizsituationen, die eine Entscheidung verlangen. Es kommt zu einer gezielten (kontrollierten, selektiven) Zuwendung der Aufmerksamkeit auf die neue Reizsituation. Diese Aufmerksamkeitszuwendung wird gleichzeitig mit der Hinwendung *(spotlight)* oder mit geringer Verzögerung bewusst. Da bei dieser Form der Aufmerksamkeit das zentrale Bewertungssystem die Auswahl der Reize aus der Peripherie oder aus dem Gehirn selbst bestimmt, spricht man von ***top down*-Aufmerksamkeit**.

Limitierte Kapazität der kontrollierten Aufmerksamkeit. Die spezifische Erregungsform, die bewusstem Erleben und Aufmerksamkeit zugrunde liegt, spielt sich in einem ausgedehnten kortikosubkortikalen System ab, das unter dem Namen **limitiertes Kapazitätskontrollsystem** (*limited capacity control system*, LCCS) zusammengefasst wird. Es hat seinen Namen von der Beobachtung, dass seine Verarbeitungskapazität begrenzt ist, d. h., unsere bewusste Aufmerksamkeit immer nur einer oder sehr wenigen Reizsituationen zugewandt sein kann. Es besteht aus den in der linken Spalte der ◘ Tab. 9.1 aufgelisteten Strukturen und den in der rechten Spalte angegebenen Aufgaben.

Aufgaben der kontrollierten Aufmerksamkeit. Diese bestehen

- im Setzen von Prioritäten zwischen konkurrierenden Zielen und Reizen in einer Zielhierarchie zur Kontrolle der Handlung,
- im Aufgeben *(disengagement)* alter oder irrelevanter Ziele,
- in der Selektion von sensorischen Informationsquellen zur Kontrolle der Handlungsparameter (sensorische und motorische Selektion) und
- in der selektiven Präparation und Mobilisierung von Effektoren *(tuning)*. ◘ Tab. 9.1 zeigt in der rechten Spalte die Verteilung dieser Aufgaben auf die einzelnen Anteile des LCCS.

◘ **Tab. 9.1.** Anteile des limitierten Kapazitätskontrollsystems (LCCS) und ihre Aufgaben

Anteile des LCCS	Aufgaben des LCCS
Präfrontaler Kortex	Zielsetzung, Aufbau einer Zielhierarchie
Dorsolateraler Präfrontalkortex	Aufrechterhalten der Reizsituation nach ihrem Verschwinden bis zur Entscheidung
Parietaler Kortex, anteriores Cingulum	Aufgeben irrelevanter Ziele und Auswahl von adäquaten Reizen und Reaktionen; Erfassen und Lösen von Konflikt-Information und Fehlern, Setzen von Prioritäten
Basalganglien, insbesondere Striatum	Hemmung irrelevanter Ziele (gemeinsam mit medialem Präfrontalkortex); Antizipation positiver Ziele und Aktivierungsverteilung auf antizipierte Zielregionen im Kortex
Retikulärer Thalamus	Selektion der sensorischen Kanäle und motorischen Effektoren
Basales Vorderhirn	»Energielieferant« (Weckfunktion), selektiv
Mesenzephale Retikulärformation	»Energielieferant« (Weckfunktion), wenig selektiv

Läsionen im LCCS

Läsionen im LCCS führen je nach deren Ort und Ausmaß zu Koma, vegetativen Zuständen, Neglekt und akinetischem Mutismus.

Subkortikale Läsionen. Zerstörungen der Retikulärformation und des basalen Vorderhirns führen fast immer zu **Koma** oder **vegetativen Zuständen**, in denen kaum mehr auf die Außenwelt reagiert wird. Allerdings kann dabei auch die komplexe Informationsverarbeitung in einzelnen Fällen intakt bleiben. Der Verlust der cholinergen Steuerung kortikaler Zellen nach teilweisem Ausfall des basalen Vorderhirns z. B. bei der **Alzheimer-Erkrankung** geht mit schweren Gedächtnisdefekten einher, wenngleich die implizite, automatische Aufmerksamkeit auf gut geübte Reize und Handlungen oft bis spät in die Erkrankung hin intakt bleibt (▶ Box 10.1).

Parietotemporale Läsionen. Im Gegensatz dazu steht das Syndrom des **Neglekts**, bei dem vor allem nach Läsion des **rechten** unteren Parietal- und oberen hinteren Temporallappens die Patienten keine Aufmerksamkeit auf die **linke** Raumhälfte mehr richten, obwohl sie dazu sensorisch durchaus in der Lage sind. Dies liegt vor allem daran, wie in ▶ Kap. 12.3 beschrieben, dass sich die Aufmerksamkeit der Personen nicht mehr von der nun überdominanten rechten Raumhälfte lösen kann. Dies deswegen, weil der linke Parietalkortex vom rechten nicht mehr gehemmt werden kann.

Frontale Läsionen. Besonders dramatisch ist der gemeinsame Ausfall von großen Teilen des präfrontalen Kortex und des anterioren Gyrus cinguli: Patienten mit **akinetischem Mutismus** verlieren alle exekutiven Funktionen, obgleich Motorik und Sensorik intakt bleiben. Sie zeigen keine Willkürbewegungen, sprechen und handeln nur reflektorisch und zeigen vollkommene Antriebslosigkeit. Dies obwohl sie im sensorischen und intellektuellen Bereich »intakt« sind und Aufforderungen verstehen können. Es fehlt allerdings die Umsetzung der sensorisch und kognitiv verarbeiteten Information in eine Handlung. Da auch die emotionale Bewertung und der Vergleich mit gespeicherten vergangenen Ereignissen, der vor allem im orbitalen Frontalkortex stattfindet, ausbleiben, verlieren auch vitale und für das Überleben wichtige Ziele handlungsleitende Bedeutung.

Totalausfälle der Basalganglien und des **Thalamus** sowie des **basalen Vorderhirns** sind selten, in der Regel führen sie zum Tod des Patienten, große Läsionen gehen mit schwersten Bewusstseinsstörungen einher.

Läsionen einzelner Untereinheiten dieser Systeme führen zu spezifischen Störungen der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins. Bei der **schizophrenen Störung** z. B. geht die Selektivität der Aufmerksamkeit während der psychotischen Phasen durch Einschränkung der thalamischen Selektion und der Erregungsregulation in den Basalganglien teilweise verloren (▶ Box 9.3).

Bewusstes Erleben

Die Entstehung des Bewusstseins ist an extensiven Informationsaustausch von oft weit entfernten Hirnarealen sowie an kreisende Erregungen gebunden.

Weiträumiger Informationsaustausch im Kortex. Voraussetzung für lokale Erregungserhöhung von informationsverarbeitenden Einheiten im Gehirn bei selektiver Aufmerksamkeit ist die **reziproke Interkonnektivität** zwischen weit auseinander liegenden Kortexarealen, vor allem Verbindungen vom LCCS zum präfrontalen Kortex, zum vorderen Cingulum und zu den medialen Thalamuskernen.

Kreisende Erregungen und Oszillationen. Erst wenn die neuronale Erregung in solchen reziprok miteinander verbundenen Aufmerksamkeitsarealen einige Zeit kreist und oszilliert (minimale Dauer 80–100 ms), können die in den lokalen informationsverarbeitenden Einheiten (Module genannt) gespeicherten Inhalte bewusst werden. Ohne solche über weite kortikale Distanzen, vor allem zum präfrontalen Kortex führenden **Erregungskreise** *(re-entrant paths)* werden die in den einzelnen Modulen verarbeiteten Informationen nicht bewusst, auch wenn sie in diesen einzelnen Modulen entschlüsselt und verarbeitet werden. Zum Beispiel bestehen keine reziproken Verbindungen zwischen präfrontalen kortikalen Arealen und den subkortikalen Kernen, z. B. des Atemzentrums und des Temperaturzentrums, sodass uns die Steuerung der Körpertemperatur nur in Extremfällen bewusst wird.

Kreisende *(re-entrant)* Erregungen zwischen weit voneinander entfernten und miteinander anatomisch verbundenen Zellensembles (▶ Kap. 8.1), welche vom Arbeitsgedächtnis im dorsalen präfrontalen Kortex unterhalten werden, sind also notwendig, um eine **ausreichende Dauer und zeitliche Gruppierung der synchronen Aktivierung** der beteiligten Zellverbände zu garantieren. Die zeitliche, assoziative Bindung durch Gruppierung von Entladungen wird »binding« genannt. Die kreisenden Erregungen äußern sich im EEG als Oszillationen, wenn viele Entladungssalven von beteiligten Neuronenverbänden synchron gruppiert werden. Erst durch diese rhythmisch-oszillatorische Gruppierung wird eine neuronale Erregungssequenz zu **Information im ZNS**. Eine Erregungssalve einer oder weniger Zellen ohne rhythmische Synchronisation geht im allgemeinen »Rauschen« des Gehirns unter. Ohne solche Erregungskreise kann die Minimalerregung, die zum Aufbau von bewussten Akten notwendig ist, offensichtlich nicht bis zur notwendigen Schwelle akkumulieren.

9.3. Schizophrenie und Aufmerksamkeit

Symptome. Schizophrenie ist die Bezeichnung für eine Gruppe von schwersten Verhaltens- und Denkstörungen, deren gemeinsame Auffälligkeit in einer **mangelnden Selektivität der Aufmerksamkeit** und einer »Lockerung« des assoziativen Denkens besteht. Wahnideen, mit denen oft Ordnung in das chaotische Denken gebracht werden soll (»ich bin Jesus und kann alles mit meiner Kraft kontrollieren«), sind wahrscheinlich Folge dieser elementaren Filterstörung der Aufmerksamkeit. Teile des Aufmerksamkeitskontrollsystems (LCCS) sind bei diesen Störungen defekt, vor allem der präfrontale Kortex und das hippokampale-temporale Gedächtnissystem (▶ Kap. 10.1). Die Unterscheidung

▼

II

zwischen wichtig und unwichtig gelingt nicht mehr, völlig irrelevante Reize werden hoch bedeutsam.

Ursachen. Der **präfrontale Kortex** ist bei kontrollierten Aufmerksamkeitsaufgaben bei Schizophrenen unteraktiviert und zeigt wie der Hippokampus und Thalamus eine Reihe von histologischen Auffälligkeiten (z. B. chaotische Anordnung der Neurone und Dendriten). Das mesolimbische Dopaminsystem ist überaktiv und die Glutamat- und NMDA-Rezeptoren-abhängigen Strukturen unteraktiv (▶ Box 12.2).

Therapie. **Neuroleptika**, die die mesolimbische Dopaminaktivität blockieren und dadurch auch die gehemmte Glutamatproduktion enthemmen, führen zu symptomatischer Besserung der Störungen für die Zeit der Einnahme, ohne die Krankheit dauerhaft zu beeinflussen. Die Nebenwirkungen sind allerdings schwer, sie reichen von Anhedonie (»Lustverlust«; ▶ Kap. 11.3) bis zu einer parkinsonartigen Bewegungsstörung, der tardiven Dyskinesie.

Bewusstseinsarten

Die verschiedenen Formen von kontrollierter Aufmerksamkeit werden durch die Aktivierung unterschiedlicher Hirnareale hervorgebracht.

Bewusstsein als großflächige Aktivierung. Die spezifische Erregungsform, die bewusstem Erleben und Aufmerksamkeit zugrunde liegt, besteht in der **synchronen Depolarisation** der apikalen Dendriten des Neokortex (▶ Kap. 8.2). Die Verteilung der Erregbarkeit (Aufmerksamkeitsressourcen) wird dabei von dem limitierten Kapazitätskontrollsystem (in ◘ Tab. 9.1 die Basalganglien) realisiert. Während die verschiedenen Teilkomponenten des LCCS selbst keine qualitativ unterschiedlichen Bewusstseinsakte hervorbringen, führt die ausreichend lang anhaltende Aktivierung hinreichend großer, miteinander reziprok verbundener kortikaler Areale über die notwendige Schwelle zu psychisch unterschiedlich erlebten Bewusstseins- und Aufmerksamkeitsphänomenen.

Rolle der Projektions- und Assoziationsareale. Die am weitesten ausgedehnten Hirnareale, die bewusste Erlebnisse hervorbringen, sind die rechte und linke Hirnhälfte (▶ Kap. 8.1 und 12.1), die u. a. **syntaktisch-verbales** (links) und **räumlich-gestalthaftes Erleben** (rechts) erzeugen. Die posterioren primären und sekundären Projektionsareale und ihre Ausläufer (▶ Kap. 12.3) sind für die Wahrnehmung und Salienz (Hervorhebung) der Reize zuständig. Die motorischen und prämotorischen frontalen Anteile sind für Planung und Ausführung von Willenshandlungen (▶ Kap. 7.10), die Assoziationsareale für die verschiedenen kognitiven Leistungen (▶ Kap. 12.2) verantwortlich. Die Verbindungen der Assoziationsareale mit dem limbischen System und dem Hypothalamus steuern die Salienz von «wichtigen« und die Hemmung von »unwichtigen« Reizen, entsprechend deren Assoziation mit Trieben und Gefühlen (▶ Kap. 11.2).

Kortikale Mechanismen der Aufmerksamkeit

Kontrollierte Aufmerksamkeit geht mit negativen langsamen Hirnpotenzialen vor den Zielreizen einher; die lokale Durchblutung wird durch die Zunahme synaptischer Aktivität erhöht und die Durchblutung und Erregung konkurrierender Areale gehemmt.

Die Zuordnung kontrollierter Aufmerksamkeit zu einem oder mehreren kortikalen Arealen lässt sich an der Verteilung langsamer Hirnpotenziale, ereigniskorrelierter Hirnpotenziale (EKP; ▶ Kap. 8.3) und magnetisch evozierter Felder beobachten. **Langsame Hirnpotenziale sind Gleichspannungsverschiebungen** des EEG (▶ Kap. 8.3) in elektrisch negative oder elektrisch positive Richtung. Sie entstehen in den apikalen Dendriten von Schicht I als Antwort auf unspezifische thalamokortikale und kortikokortikale Afferenzen.

Neurophysiologisch handelt es sich dabei im Wesentlichen um **synchronisierte Depolarisationen** ultralanger erregender postsynaptischer Potenziale (EPSP), die zu **Negativierungen des EEG** führen. Ein Rückgang des Depolarisationsniveaus geht dagegen mit Positivierung der langsamen Hirnpotenziale einher. Negativierung bedeutet somit Mobilisierung des entsprechenden kortikalen Ensembles, während Positivierung aus biophysikalischen Gründen eher eine Hemmung des Zellensembles repräsentiert (▶ Kap. 8.3).

◘ Abb. 9.7 zeigt die Verteilung langsamer Hirnpotenziale bei zwei unterschiedlichen Aufmerksamkeitsaufgaben. **Rechenaufgaben** führen zu einem Anstieg der Aufmerksamkeitsmobilisierung (Negativierung) links-temporal, **visuell-räumliche Aufgaben** zu einer Negativierung rechts-temporal. Die allgemeine Mobilisierung des Gesamtsystems **vor** Darbietung der Aufgabe lässt sich an den zentralen Ableitungen ablesen.

Eine **Erhöhung der synaptischen Aktivität**, wie sie bei Negativierungen auftritt, führt zu vermehrtem O_2-Verbrauch und vermehrtem Anfall von Metaboliten. Dies resultiert **autoregulatorisch** in einer **Erhöhung des zerebralen Blutflusses** im aktivierten Hirnareal, der mit PET (▶ Kap. 8.4) oder funktionellem MRI (fMRI; ▶ Kap. 8.4) messbar ist.

◘ Abb. 9.8 zeigt eine typische Aufmerksamkeitsaufgabe und die damit einhergehende Erhöhung des zerebralen Blutflusses. Die Ergebnisse stimmen gut mit den elektrischen und magnetischen Messungen überein, im PET findet man aber zusätzlich eine Erhöhung der Aktivierung im vorderen Gyrus cinguli und den Basalganglien, die in den elektrischen Ableitungen durch die große Distanz dieser Areale von den Elektroden nicht zu sehen ist.

Ereigniskorrelierte Hirnpotenziale

Ereigniskorrelierte Potenziale verändern sich bei Aufmerksamkeitszuwendung nur in ihren kortikalen, nicht aber in ihren subkortikalen Anteilen

Kortikale Regelung von Aufmerksamkeit. Zwischen aufmerksamer und unaufmerksamer (automatischer) Wahrnehmung ergeben sich deutliche Unterschiede in den damit korrelierten hirnelektrischen Potenzialen und magnetischen Feldern. Die

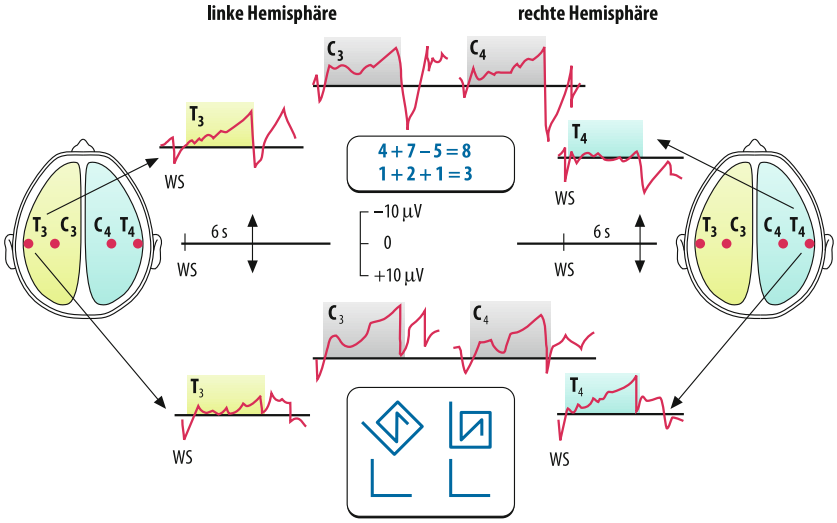


Abb. 9.7. Langsame Potenziale gemittelt über verschiedenen Hirnregionen. (T_3 temporal links, T_4 temporal rechts, C_3 zentral links, C_4 zentral rechts). *Oben:* Arithmetische Aufgaben. *Unten:* Erkennen von verdrehten Figuren. Die Aufgaben wurden nach einem 6 s dauernden Vorintervall dargeboten *(WS)*. Erläuterungen s. Text. (Nach Birbaumer u. Schmidt 2006)

Unterschiede sind aber beim Menschen nur auf kortikalem Niveau registrierbar, in subkortikalen Hirnregionen finden sich bei Aufmerksamkeitszuwendung zumindest für akustische, visuelle und taktile Reize keine Erhöhungen der Amplituden von EKP. Dies bedeutet, dass die oben beschriebenen Teile des limitierten Kapazitätskontrollsystems (LCCS) zwar subkortikale Steuermechanismen benötigen, damit aber nur **kortikale** (bzw. thalamokortikale) **Erregungsschwellen modulieren**.

***Top down*-Regelung.** Die kortikale Regelung von Aufmerksamkeit garantiert, dass jeder Reiz, auch wenn er nicht bewusst wahrgenommen wird, vor der **Zuteilung von Aufmerksamkeitsressourcen** vom Neokortex analysiert wird und die Erregungskonstellationen bekannter, unwichtiger oder schwacher Reize auf kortikaler Ebene in ihrer Weiterverarbeitung gehemmt werden (*top down*-Prozesse). Offensichtlich findet eine Hemmung unbedeutender Afferenzen auf peripherem Niveau, z. B. auf Ebene der ersten Umschaltstationen, entweder nicht oder nur nach weitgehender kortikaler Verarbeitung statt.

Abb. 9.9 zeigt diesen Effekt, wenn die Person einmal das linke und das andere Mal das rechte visuelle Feld beachtet. Der erste Effekt der Aufmerksamkeit tritt bei der sog. P1-Komponente des ereigniskorrelierten Potenzials auf, also um 100 ms (P bedeutet elektrisch positiv). Die Stärke des Effektes hängt von der Menge der Information ab, die **unterdrückt** (gehemmt) werden muss. Die kurz darauf folgende N1-Komponente (negativ, 100–140 ms nach Reiz) steigt mit der **subjektiven Verstärkung** des beachteten Reizes im Fokus der Aufmerksamkeit (*spotlight*-Funktion). Wie man in Abb. 9.9 B links unten bei der PET-Registrierung sieht, ist der Ort (*site*) dieser top down-**Aufmerksamkeitsmodulation** der sekundäre visuelle Kortex und nicht der primäre sensorische Kortex. Der Ursprung *(source)* des dahinter stehenden Prozesses, welcher das *spotlight* in den Fokus der Aufmerksamkeit im sekundären assoziativen Kortex bewegt, ist der primäre sensorische Kortex und die oben beschriebenen subkortikalen Regionen. Bei salienter *bottom up*-Reizung geht die Hemmung von den betroffenen rezeptiven Feldern (▶ Kap. 13) des primären motorischen Kortex aus.

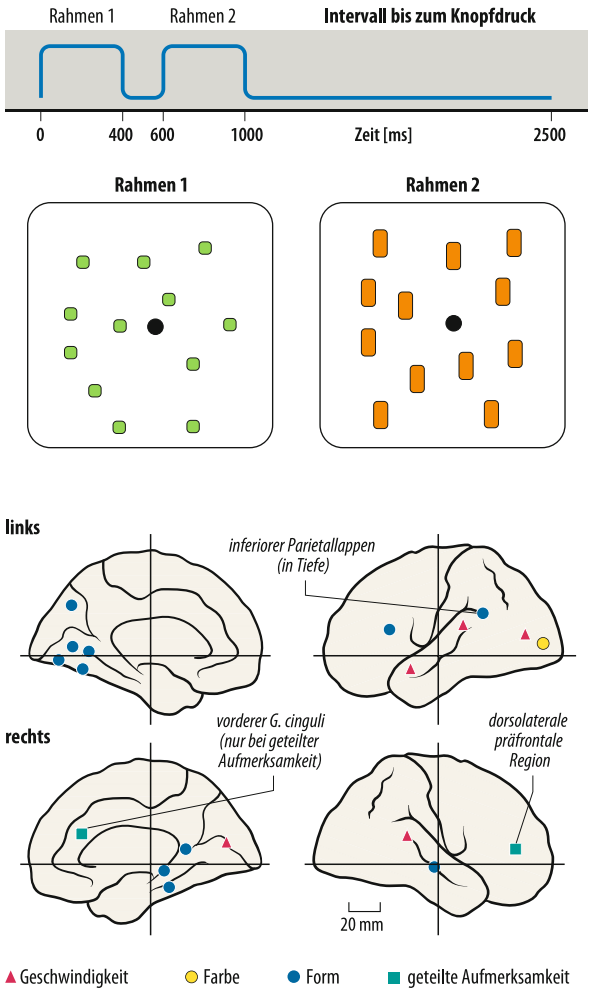


Abb. 9.8. Die Änderungen der zerebralen Durchblutung (PET) bei einer typischen Aufmerksamkeitsaufgabe. Die Versuchspersonen mussten durch Knopfdruck nach 1,5 s anzeigen, ob sich das zweite Bild gegenüber dem ersten in Farbe, Form oder Geschwindigkeit der bewegten Rechtecke unterscheidet. Die farbigen Symbole im unteren Teile der Abbildung zeigen an, welche Hirnregionen bei Aufmerksamkeit auf Geschwindigkeit, Farbe, Form oder bei geteilter Aufmerksamkeit aktiviert waren. (Nach Birbaumer u. Schmidt 2006)

II

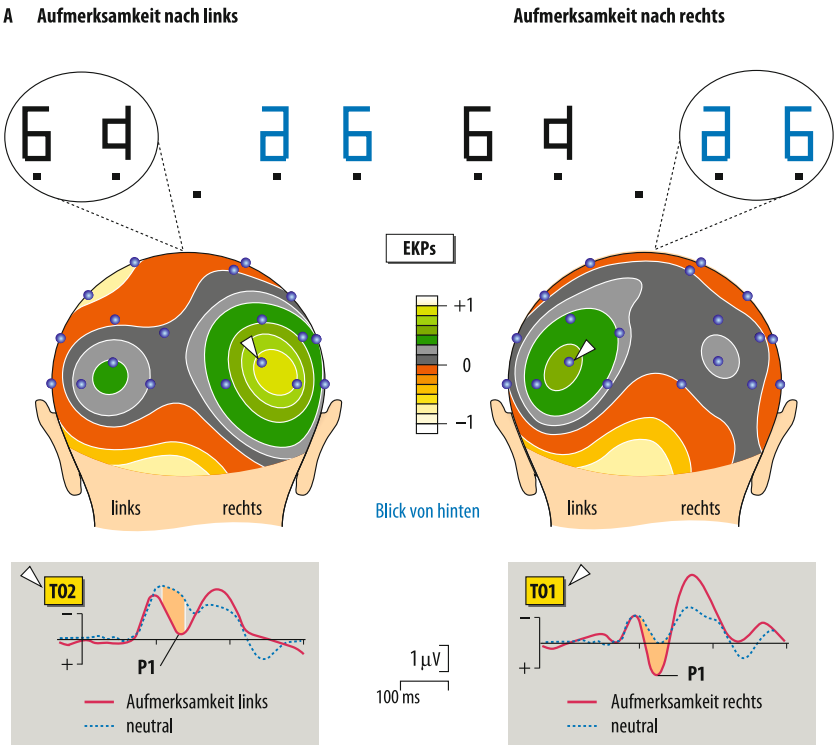


Abb. 9.9. Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) und Hirndurchblutung (PET) bei visueller Aufmerksamkeit. A EKP bei Konzentration auf linkes Gesichtsfeld *(linkes)* und rechtes Gesichtsfeld *(rechts)*. Isokonturlinien der maximalen Spannungsverteilung (mehr *rot* und *gelb*) der P1-Komponente, die darunter als summiertes Potenzial im Zeitverlauf eingezeichnet ist. Man erkennt die maximale Amplitude der P1 kontralateral zum extern Aufmerksamkeitsfokus in den extrastriatalen okzipitalen Hirnregionen *(weißer Pfeil)*. **B** *Links* PET und *rechts* EKP jeweils die Blutflussdaten (PET) und die EKP bei Aufmerksamkeit nach links, subtrahiert von Aufmerksamkeit nach rechts. Man sieht, dass sich PET- und EKP-Lokalisation überlappen. (Aus Heinze et al. 1994)

In Kürze

Formen der Aufmerksamkeit

Man unterscheidet zwei verschiedene Formen der Aufmerksamkeit:

- **Automatisierte** (nicht bewusste) **Aufmerksamkeit** findet im sensorischen Gedächtnis und im Langzeitgedächtnis statt. Die Reaktion auf einen Reiz erfolgt automatisch, wenn der ankommende Reiz in ein gespeichertes Reiz-Reaktions-Muster passt oder salient (herausragend) ist
- **Kontrollierte** (bewusste) **Aufmerksamkeit** wird vom limitierten Kapazitätskontrollsystem (LCCS) gesteuert. Diese Form der Aufmerksamkeit tritt nur nach neuen, nicht eindeutigen oder biologisch bedeutsamen Reizen und vor Willenshandlungen in Aktion und führt zu einer Begrenzung der Reizverarbeitung und zu bewusster Wahrnehmung und kann Reaktionsausführung verursachen.

Kortikale Mechanismen

Der bewussten Aufmerksamkeit liegt die **synchrone Depolarisation** der apikalen Dendriten in den spezifischen Repräsentationen des Neokortex und die Hemmung konkurrierender Zell-

gruppen und Hirnareale zugrunde. Diese tritt als Folge der Aktivierung eines ausgedehnten neuronalen Netzwerks, einschließlich präfrontaler und assoziativer Kortexareale auf. Depolarisierte Hirnareale werden bei Aufmerksamkeitszuwendung rhythmisch miteinander verbunden und gruppieren die Erregungsabläufe der Neurone (d. h. deren Aktionspotenziale) zu Oszillationen.

Die Aufzeichnung **langsamer Hirnpotenziale** (Negativierung bei Aufmerksamkeitsmobilisierung), ereigniskorrelierter Potenziale (zum Erfassen des Zeitablaufs), oszillatorischer Hirnaktivität und der lokalen Hirndurchblutung erlauben die Aufzeichnung und Beobachtung dieser Vorgänge beim Menschen.

9.5 Subkortikale Aktivierungssysteme

Retikulärformation

Die Retikulärformation stellt die anatomische und physiologische Basis des Wachbewusstseins dar.

Cervau isolé und encephale isolé. Bereits 1919 hat der Wiener Neurologe Konstantin von Economo bei Patienten mit Enzephalitis lethargica, die nach einer Virusinfektion fast durchgängig schliefen (nur zum Essen wach waren) festgestellt, dass diese Patienten Läsionen an der Grenze von Zwischenhirn und Hirnstamm aufwiesen. Später konnte man diese Beobachtung experimentell bestätigen: Nach Abtrennung des Hirnstamms vom Zwischenhirn (*cerveau isolé*, isoliertes Vorderhirn) verfallen Säugetiere einschließlich des Menschen trotz intakter sensorischer Afferenzen in einen komaähnlichen Tiefschlaf, aus dem sie nicht mehr zu wecken sind (Abb. 9.10). Eine Durchtrennung der Medulla oblongata (*encephale isolé*, isoliertes Hirn), bei der ein Großteil der sensorischen Afferenzen ebenfalls mit zerstört wurde, hat keinen Effekt auf den Schlaf-Wach-Rhythmus. Dies bedeutet, dass ein von den spezifischen sensorischen Afferenzen unabhängiges, zwischen den beiden Schnittebenen medial im Hirnstamm liegendes System für den Weckeffekt und das Wachsein verantwortlich sein muss.

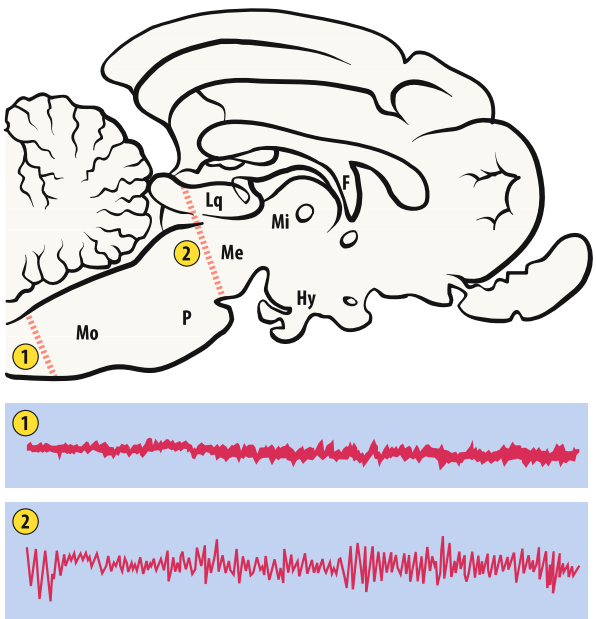


Abb. 9.10. Sagittaler Schnitt durch das Katzenhirn mit den kritischen Transsektionen *(in Farbe)*, darunter die dazugehörigen EEG-Bilder. *(1)* Encephale isolé, Sektion zwischen Medulla und Rückenmark, normales Wach-EEG. *(2)* Cerveau isolé, Schnitt zwischen dem oberen und unteren Vierhügel durch das Mittelhirn; Schlaf-EEG. *F* Fornix; *Hy* Hypothalamus; *Lq* Vierhügelplatte (Lamina quadrigemina); *Me* Mittelhirn; *M* Massa intermedia; *Mo* Medulla oblongata; *P* Pons. (Nach Birbaumer u. Schmidt 2006)

Dieses System, die **Retikulärformation des Mittelhirns**, ist entscheidend am Zustandekommen der Wachzustände beteiligt, während die spezifischen sensorischen Afferenzen und motorischen Efferenzen nur Kollateralen (Seitenäste) an die Retikulärformation abgeben, selbst aber für das Zustandekommen des Schlaf-Wach-Rhythmus nicht notwendig sind.

Heterogenität der Retikulärformation. Innerhalb der mesenzephalen Retikulärformation liegen lokale, abgrenzbare Kerngruppen (z. B. Nucleus coeruleus), die unterschiedliche Funktionen im Rahmen der Wachheits- und Aufmerksamkeitssteuerung erfüllen (s. unten). Insofern handelt es sich um kein einzelnes unspezifisches Aktivierungssystem, sondern um eine heterogene Gruppe von Kerngebieten mit unterschiedlichen Aufgaben. Trotzdem führt die Zerstörung der gesamten mesenzephalen Retikulärformation zum Koma, das aber von »normalem« Schlaf unterschieden werden muss. Wachzustände sind daher relativ weit gestreute, aber doch die Selektivität von Verhalten und Denken erhaltende, spezifische Schwellensenkungen kortikalen Gewebes.

Verbindungen der Retikulärformation. Abb. 9.11 zeigt schematisch die Lage der mesenzephalen Retikulärformation in Beziehung zu den spezifischen aufsteigenden Bahnen. Die cholinergen, histaminergen und adrenergen Zellen der Formatio reticularis (RF) und des basalen Vorderhirns (Nucleus basalis) haben **aufsteigende Verbindungen** zu fast allen kortikalen und subkortikalen Hirnbereichen, vor allem zum retikulären Thalamus (Abb. 9.11). Sie werden von schlafanstoßenden GABAergen und galaninergen Kernen des vorderen Hypothalamus, speziell dem ventrolateralen präoptischen Areal (VLPO) gehemmt Die **efferenten Verbindungen** enden an den spinalen Motoneuronen und halten dort deren tonische Aktivierung im Wachzustand aufrecht.

Thalamus

Der Nucleus reticularis des Thalamus ist wesentlich für die selektive Aufmerksamkeit verantwortlich.

Funktion des Nucleus reticularis. Als dienzephale Fortsetzung des retikulären Aktivierungssystems kann der Nucleus reticularis des Thalamus betrachtet werden. Dieser weist Verbindungen zu fast allen Regionen des Thalamus auf und kann somit sowohl

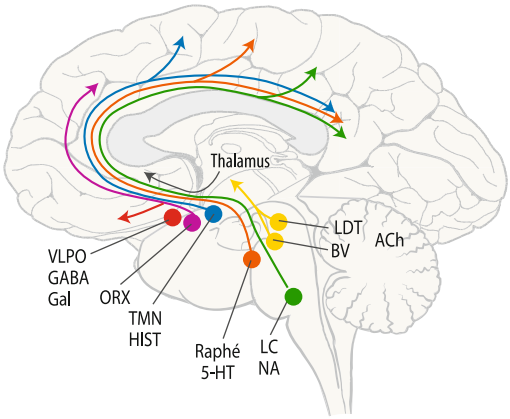


Abb. 9.11. Subkortikale Aktivierungssysteme. Schematische Darstellung von subkortikalen Hirnstrukturen, die an der Steuerung von Wachheit und Aufmerksamkeit beteiligt sind. Während tonischer, lang anhaltender Wachheit nimmt die Hemmung von Schlaf anstoßenden Strukturen des vorderen Hypothalamus (VLPO, **rot**), ausgelöst durch akkumulierendes Adenosin zu. Der VLPO überträgt die Information mit GABAergen und Galanin-haltigen Synapsen. Dadurch wird die aktivierende Wirkung von histaminergen (HIST, **blau**) Neuronen der tuberomamillären Kerne (TMN), der pontinen aminergen Kerne (DR, dorsaler Raphekern, *orange,* und LC, noradrenerger Locus coeruleus, **grün**) und cholinerger Kerne (LDT, BV, dorsales Tegmentum und basales Vorderhirn, **gelb**) abgeschwächt und Schlaf erzeugt. Auch die aktivierenden Effekte Orexin-haltiger Strukturen (ORX, **violett**) des Hypothalamus werden gehemmt. Dopaminerge Strukturen sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet (Abb. 9.12)

über einzelne lokale Kerne des Thalamus wie auch über das Gesamtsystem auf den Aktivierungszustand des Thalamus und damit des Kortex Einfluss nehmen.

Die Eigenheit dieses Nukleus, nämlich lokale Aktivierungen bzw. Hemmungen einzelner thalamischer Kerne zu erzielen, wird mit der **selektiven Aufmerksamkeitsfunktion** in Zusammenhang gebracht. Die Kerne des Nucleus reticularis wiederum werden von Regionen des präfrontalen Kortex, welche Gedächtnis, Vergleiche und Entscheidungen aufgrund von Bewertungen der vitalen Bedeutung der Reize durchführen, und dem anterioren Gyrus cinguli gesteuert (*top down*-Aufmerksamkeit). Damit ist die **Verbindung zu den höheren kognitiven Funktionen** (Bewertung und Entscheidung) sichergestellt.

Weckreaktion des Kortex. Elektrische Reizung (über implantierte Elektroden) von Teilen der mesenzephalen Retikulärformation, des basalen Vorderhirns und der unspezifischen thalamokortikalen Verbindungen führt zu **Desynchronisation des langsamen EEG**, wobei die rhythmusgebenden Neurone des Thalamus erregt werden und ihre Entladungsrate erhöhen. Gleichzeitig aber bewirkt ein tonischer »Weckreiz« in der Retikulärformation und dem retikulären Thalamus, dass über die unspezifischen thalamokortikalen Afferenzen die apikalen Dendriten der kortikalen Pyramidenzellen (Schicht I und II) anhaltend depolarisiert werden.

Depolarisationsniveau. Diese, den eigentlichen Stimulationszeitpunkt überdauernden **Anstiege des kortikalen Depolarisationsniveaus**, können als Folge der neurochemischen Wirkung sowohl cholinerger wie auch aspartaterger Synapsen an den apikalen Dendriten verstanden werden. Im kortikalen EEG werden dann anhaltende Negativierungen (langsame Hirnpotenziale) registriert, die das Depolarisationsniveau und damit die Schwellensenkung der kortikalen Zellensembles widerspiegeln.

Regulation von Erregungsschwellen

Ein kortikothalamisches System und die Basalganglien bilden ein weit verteiltes Netzwerk zur Steuerung von Aufmerksamkeit; es ist Teil des limitierten Kapazitätskontrollsystems.

Kortikostriäre-thalamische Rückmeldekreise. Da ein Großteil der kortikalen Zellen erregend ist, würde das kortikale Gewebe nach Aktivierung in Übererregung verfallen, ein »Einfall würde leicht in einen Anfall übergehen« (Braitenberg). Deshalb wird bei Ansteigen des **Erregungsniveaus** in **kortikalen Modulen** über Vermittlung des **Striatums** in den Basalganglien der **Thalamus rückwirkend gehemmt**: Aus allen Regionen des Neokortex gelangen erregende glutamaterge Fasern ins Striatum, die dann über Pallidum und Substantia nigra über GABAerge Verbindungen den ventrolateralen und retikulären Thalamus hemmen; von dort wird die Erregungsweitergabe an den Kortex reduziert. Damit wird das Erregungsniveau kortikaler Module innerhalb eines mittleren Niveaus gehalten. Es besteht für die meisten kognitiven Leistungen daher eine **umgekehrte U-Funktion zwischen Aktivierung und Leistung**. Optimale Leistung wird bei mittlerer Aktivierung erzielt.

9.4. Aufmerksamkeitsstörung und Hyperaktivität bei Kindern

Mit zunehmender Urbanisierung unserer Umgebung und der mangelnden Möglichkeit, sich frei und ungehindert zu bewegen, werden vor allem männliche Kinder mit Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörungen **(ADHD**, *attention-deficit hyperactivity disorder*) ein Problem für Eltern und Lehrer.

Das Störungsrisiko hat einen starken genetischen Anteil und die Symptome treten bereits früh, meist im Kindergarten und den ersten Schuljahren auf.

Symptome und Folgen. Trotz intakter allgemeiner Intelligenz können die Kinder sich nicht auf Aufgaben und Spiele und andere soziale Aktivitäten konzentrieren und wechseln ständig ihre Tätigkeit. Sie sind dabei häufig hyperaktiv, stören ihre Mitschüler und werden mit zunehmendem Alter aggressiv. Das Risiko, nach der Pubertät durch Drogenkonsum oder kriminell auffällig zu werden, ist bei diesen Kindern deutlich erhöht.

Mögliche Ursachen. Auf genetischer Ebene wurde häufig eine Mutation des Dopamintransportergens verantwortlich gemacht. In der Folge kommt es zu einem reduzierten oder unmodulierten Einstrom dopaminerger Aktivität in den präfrontalen Kortex und den anterioren **Gyrus cingulus**. Diese beiden Regionen sind bei

▼

hyperaktiven Kindern deutlich schlechter durchblutet und die frontal abgeleiteten **ereigniskorrelierten Potenziale**, vor allem die mit Aufmerksamkeitszuwendung und Arbeitsgedächtnis verbundenen Komponenten, sind in ihrer Amplitude reduziert.

Therapie

- Zur **pharmakologischen Therapie** wird heute vor allem ein Amphetamin-Agonist, Methylphenidat (Ritalin), eingesetzt, welcher die dopaminerge Aktivität erhöht, aber auch cholinerge Systeme aktiviert. Worauf die therapeutische Wirkung von Ritalin rückführbar ist, bleibt unbekannt. Dauerhafte Wirkung über die Pubertät hinaus besteht nicht, die Nebenwirkungen (z.B. Wachstumsverzögerung) sind erheblich.
- Da die pharmakologische Therapie keine dauerhafte Wirkung hat, empfiehlt sich neben Umgebungswechsel eine **Verhaltenstherapie** der Aufmerksamkeitsstörung mit **Biofeedback** der elektrischen oder metabolischen Hirnaktivität (▶ Kap. 10.1)

Präfrontaler Kortex. Thalamus und Striatum verfügen selbst nicht über die Information, was für den Organismus wichtig, d. h. verstärkend oder bestrafend, ist. Diese Information erhalten sie primär über den **orbitalen präfrontalen Kortex**, der selbst wieder von allen posterioren kortikalen Arealen über die gespeicherten und aktuellen Umweltsituationen und aus dem limbischen System (▶ Kap. 11.2) über den Verstärkerwert (»Unlust–Lust«) des signalisierten Ereignisses informiert wird.

Wie wir noch in ▶ Kap. 11.3 sehen werden, wird dieses orbitopräfrontale System vom dopaminergen System des ventralen Tegmentums (VTA, *ventral tegmental area*) und des Nucleus accumbens (◘ Abb. 11.8) versorgt. Bei einem positiven Ereignis oder dessen Ankündigung erfolgt eine durch dopaminerge oder/und adrenerge oder/und serotonerge Zellen ausgelöste Orientierung (◘ Abb. 9.12). Fasern aus dem präfrontalen Kortex modulieren somit die **striatalen** und **thalamischen Selektionsmechanismen**.

Klinische Folgen mangelnder Selektivität. Übererregung des Striatums durch gestörte Glutamattransmission wird mit den Aufmerksamkeitsstörungen in der **Schizophrenie** und dem **Hyperaktivitätssyndrom bei Kindern** in Zusammenhang gebracht (▶ Box 9.3 und 9.4). Die mangelnde Selektivität der Aufmerksamkeit bei schizophrenen Erkrankungen ist auch auf eine Überaktivität des dopaminergen Systems zurückzuführen, was auf subjektiver Ebene dazu führt, dass alle, auch völlig unbedeutsame Reize, als extrem wichtig erscheinen (s. oben).

Neurochemie des Bewusstseins

Monoaminerge, glutamaterge, histaminerge und cholinerge Systeme des Hirnstamms modulieren die Tätigkeit vieler Hirnregionen und des Rückenmarks.

◘ Abb. 9.12 gibt wichtige **Transmitter-Systeme** des Hirnstamms wieder, die in den Neokortex und zu anderen subkortikalen Regionen und ins Rückenmark projizieren. Alle drei, das mesolimbische **dopaminerge**, das aus dem Nucleus coeruleus stammende **noradrenerge** und das im Nucleus raphé entspringende **serotonerge** sowie das aus den Corpora mamillare entspringende **histaminerge** System scheinen an der Steuerung und Modulation einer Vielzahl von unterschiedlichen Verhaltensweisen im Rahmen der Bewusstseinssteuerung beteiligt zu sein (▶ Kap. 11.2).

- **Noradrenerge Neurone** des Nucleus coeruleus feuern bevorzugt im Wachzustand, nach Reizung der aufsteigenden noradrenergen Fasern erhöht sich im Wachzustand das »Signal-Rausch-Verhältnis« kortikaler Zellen: Aktive Zellen erhöhen ihre Feuerrate oder behalten sie bei, benachbarte Zellen werden gehemmt. Dies erleichtert eine »Hervorhebung wichtiger Information«.

  Die Wirkung **serotonerger Afferenzen** auf den Kortex ist unklar (▶ Kap. 11.2). Sie sind vor allem bei Aktivierung vegetativer, homöostatischer (Hunger) und emotionaler (vor allem Aggression) Reaktionen beteiligt.
- **Cholinerge Kerngruppen** befinden sich in mehreren Regionen des Hirnstamms, wie im Rahmen der Schlafsteuerung besprochen (▶ Abschn. 9.2). Auch **opioide, glutamaterge und histaminerge** Zell- und Fasersysteme greifen in die subkortikale Erregungssteuerung, vor allem bei schmerz- und stresshafter Reizung ein.

  Der aktivierende Effekt **cholinerger Fasern,** vor allem aus Hirnstamm und dem Nucleus basalis des basalen Vorderhirns ist dagegen gesichert.
- **Dopaminerge Afferenzen** sind mit positiven motivationalen Effekten verbunden: Verlust oder Störung des mesolimbischen Dopaminsystems führt zu **Anhedonie** (Lustverlust und Antriebslosigkeit) (▶ Kap. 11.3) und Aufmerksamkeitsstörungen (▶ Abschn. 9.4).

Auf die Rolle der in ◘ Abb. 9.12 dargestellten monoaminergen Systeme für Motivation, Emotion und Denken gehen wir in den ▶ Kap. 11.3 und 12.2 ein.

In Kürze

Aktivierungssysteme

Ein anatomisch und neurochemisch heterogenes System des medialen Hirnstamms ist für die Steuerung tonischer (länger anhaltender) **Wachheit** verantwortlich. Dieses System ist die Retikulärformation des Mittelhirns mit seinen cholinergen, monoaminergen, histaminergen und serotonergen Kernen.

Die dienzephalen Ausläufer der Retikulärformation, vor allem der Nucleus reticularis thalami und Teile der Basalganglien sind mit **selektiven Aufmerksamkeitsprozessen** befasst.

Präfrontaler und parietaler Kortex und Gyrus cinguli sind die obersten Entscheidungsinstanzen für die Auswahl biologisch bedeutsamer und für die Hemmung irrelevanter Information (***top down*-Aufmerksamkeit**).

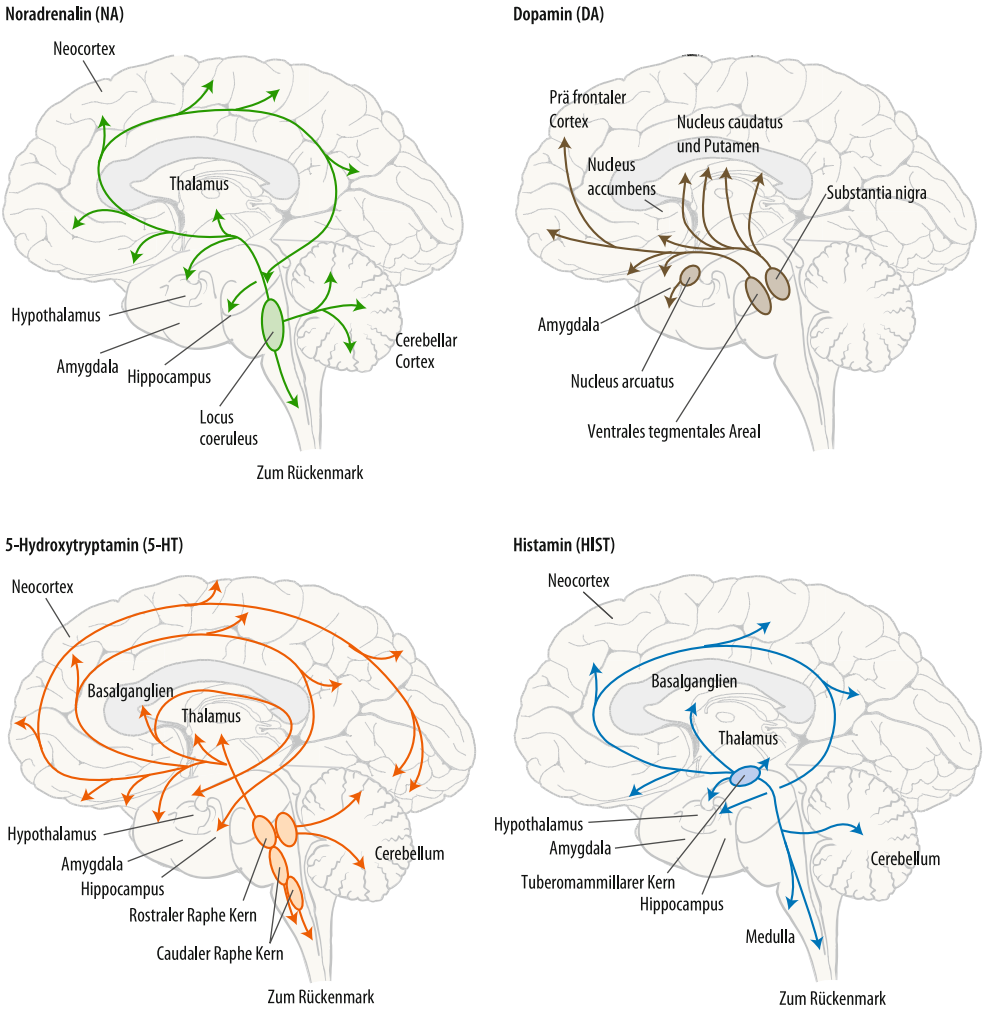


Abb. 9.12. Aktivierende subkortikale Transmittersysteme im Gehirn. Ursprungskerne und Zielsysteme des noradrenergen (*grün*), dopaminergen (*braun*), serotonergen (*orange*) und histaminergen (*blau*) Systems

Literatur

Birbaumer N, Schmidt RF (2006) Biologische Psychologie, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York. 7. Aufl. 2010

Cabera R, Kingstone A (eds) (2001) Handbook of functional neuroimaging of cognition. MIT Press, Cambridge, MA

Colgin LL, Moser EI (2006) Rewinding the memory record. Nature 440:615–617

Dehäene S (ed) (2001) The cognitive neuroscience of consciousness. MIT Press, Cambridge, MA

Dement WC, Kleitman N (1957) Cyclic variations in EEG during sleep and their relations to eye movements, bodily motility, and dreaming. Electroencephal Clin Neurophysiol 9: 673–690

Hobson JA, Pace-Schott E (2002) The cognitive neuroscience of sleep. Nat Rev. Neurosci 3: 679–693

Loomis AL, Harvey EN, Hobart G (1936) Electrical potentials of the human brain. J Exp Psychol 19: 249–279

Montplaisier J, Godbout R (eds) (1990) Sleep and biological rhythms. Oxford Univ Press, Oxford

Reppert S, Weaver D (2002) Coordination of circadian timing in mammals. Nature 418: 935–941

Rosenzweig M, Breedlove SM, Leiman A (2004) Biological psychology, 4th edn. Sinauer, Sunderland

Saper CB, Scammell TE, Lu J (2005) Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature 437: 1257–1263

Squire LR, Berg D, Bloom F, deLac S, Ghosh A, Spitzer N (eEds) 2008 Fundamental Neuroscience, 3rd ed, Academic Press, New York

Steriade M, McCarley RW (1990) Brainstem control of wakefulness and sleep. Plenum, New York

Takeri S, Zeitzer J, Mignot E (2002) The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. Ann Rev Neurosci 25:283–231

Willi JT, Clemelli RM, Sinton C, Yanagisawa M (2001) To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. Ann Rev Neurosci 24: 429–458

Kapitel 10
Lernen und Gedächtnis

Niels Birbaumer, Robert F. Schmidt

10.1 Formen von Lernen und Gedächtnis – 202

10.2 Plastizität des Gehirns und Lernen – 206

10.3 Zelluläre und molekulare Mechanismen von Lernen und Gedächtnis – 210

10.4 Neuropsychologie von Lernen und Gedächtnis – 213

Literatur – 217

II

Einleitung

»Wer Wissen hat, verläuft sich nirgends«, sagt ein jiddisches Sprichwort. Es drückt aus, dass wir ohne die Verfügbarkeit und Abrufbarkeit von erlerntem Verhalten und Wissen völlig hilflos wären. Menschen mit schweren Gedächtnisstörungen, z. B. Patienten, die an der Alzheimer-Erkrankung leiden, verlieren im Spätstadium jede persönliche, zeitliche und örtliche Orientierung.

B. war über 30 Jahre ein erfolgreicher Werbegraphiker einer großen Tageszeitung und aufmerksamer Familienvater. Im 48. Lebensjahr entwickelte er eine Herpes-simplex-Infektion des Gehirns. Nach Abklingen der Akutsymptomatik mit Fieber, epileptischen Anfällen und drei Tagen Koma war er innerhalb weniger Tage körperlich gesund. Seine Intelligenz war aber deutlich reduziert. Sprache, Wahrnehmung und Motorik waren unverändert, er zeigte aber ein schweres amnestisches Syndrom (griech. Amnesie = Vergesslichkeit): Wurde er nach Lesen eines Absatzes gefragt, was er gelesen hatte, konnte er weder den Inhalt noch ein einziges Wort wiedergeben. Das jeweilige Datum konnte er nur erraten. Seinen Geburtsort erinnerte er, nicht aber das Geburtsdatum. Sowohl Ereignisse und Fakten wie auch alle Eindrücke und Inhalte, die sich nach seiner Enzephalitis ereignet hatten, waren verloren. In Testverfahren, welche sog. implizites Lernen von Fertigkeiten prüften, wie das Nachfolgen eines Punktes auf einer rotierenden Scheibe *(pursuit rotor)*, war er völlig normal.

Untersuchungen der anatomischen Veränderungen in seinem Gehirn ergaben, dass er sehr viel ausgedehntere Defekte aufwies als der berühmte amnestische Patient H.M., welcher bei einem operativen Eingriff beide Hippokampi und angrenzende Regionen einbüßte: B. wies auch Zerstörungen beider medialer Temporallappen und darunter liegenden Gewebes (Hippokampus) auf, aber er hatte auch Läsionen in der Insula und im hinteren Orbitofrontalkortex.

10.1 Formen von Lernen und Gedächtnis

Nichtassoziatives Lernen

Habituation (Gewöhnung) und Sensitivierung sind die einfachsten Formen von nichtassoziativem Lernen.

Orientierungsreaktion und Habituation. Bei Tier und Mensch führt ein neuer Reiz, z. B. ein lautes und unerwartetes Geräusch, zu einer Reihe von somatischen und vegetativen Reaktionen, wie Hinblicken zur Reizquelle, Erhöhung des Muskeltonus, Änderungen der Herzfrequenz und Desynchronisation des EEG. Diese Reaktionen werden als **Orientierungsreaktion** zusammengefasst. Hat der Reiz keine Bedeutung für den Organismus, z. B. bei wiederholter Darbietung ohne weitere Konsequenzen, so verschwindet die Orientierungsreaktion. Wer beispielsweise in einer lauten Großstadtstraße lebt, »gewöhnt« sich alsbald an den ständigen nächtlichen Verkehrslärm und wird durch ihn nicht mehr aufgeweckt. Diese Form der Anpassung an einen wiederholten, für den Organismus aber als unwichtig erkannten Reiz, wird **Habituation** genannt.

Bei der Habituation handelt es sich nicht nur um die einfachste, sondern wahrscheinlich auch um die bei Tier und Mensch **verbreitetste Form des Lernens**. Durch Habituation lernen wir, Reize zu ignorieren, die keinen Neuigkeitswert oder keine Bedeutung mehr haben, sodass wir unsere Aufmerksamkeit wichtigeren Ereignissen zuwenden können. Die Habituation ist reizspezifisch (ein ungewohnter Lärm oder auch eine ungewohnte Stille wecken auf), sie ist also keine Ermüdung, sondern ein eigenständiger Anpassungsprozess des Nervensystems. Die Habituation darf auch nicht mit der **Adaptation** verwechselt werden, bei der es sich um eine Erhöhung der Reizschwelle eines Sinnesorgans bei kontinuierlicher Reizung handelt.

Sensitivierung. Auch der umgekehrte Lernvorgang, also eine **Zunahme einer physiologischen Reaktion oder eines Verhaltens** auf Reize nach Darbietung eines besonders intensiven oder noxischen Reizes, ist bei Tier und Mensch nachweisbar und wird als **Sensitivierung** bezeichnet. Tritt z. B. bei der oben erwähnten Verkehrslärmsituation ein ungewohntes Geräusch auf (Reifenquietschen bei Notbremsung mit anschließendem Krach beim Zusammenstoß zweier Fahrzeuge), so werden wir für einige Zeit auch den normalen Straßengeräuschen eine erhöhte Aufmerksamkeit widmen. Auch die Sensitivierung ist ein reiz- und situationsspezifischer, einfacher, aber eigenständiger Lernprozess des Nervensystems, der in seinen Eigenschaften in vieler Hinsicht der Habituation spiegelbildlich ist.

Prozedurales und deklaratives Gedächtnis

Zwei Langzeitgedächtnissysteme werden unterschieden: das prozedurale (Verhaltens-)Gedächtnis und das deklarative (Wissens-)Gedächtnis.

Gedächtnisformen In ◘ Abb. 10.1 sind zwei Langzeitgedächtnissysteme unterschieden:

- Das **prozedurale Gedächtnis,** auch **Verhaltensgedächtnis** oder **implizites Gedächtnis** genannt (◘ Abb. 10.1, links), ist für mehrere Lernmechanismen zuständig, z. B. für das oben schon beschriebene nichtassoziatives Lernen (Habituation und Sensibilisierung, nicht in ◘ Abb. 10.1 gezeigt), klassische und operante Konditionierung (Details s. unten), Priming (Effekte von Erwartungen) und das Erlernen von Fertigkeiten und Gewohnheiten (*skill-* oder *habit*-Lernen). Im Falle des prozeduralen Lernens kann die Erfahrung das Verhalten ohne Mitwirkung des Bewusstseins und ohne Zugriff auf einen bestimmten Gedächtnisinhalt verändern.
- Das **deklarative Gedächtnis,** auch **Wissensgedächtnis** oder **explizites Gedächtnis** genannt (◘ Abb. 10.1, rechts), ermöglicht uns die bewusste Wiedergabe von Fakten (Episoden) und Ereignissen (semantische Bedeutungen), benötigt aber einen aktiven Suchprozess (zum Verlust dieses Gedächtnisses s. unten).

Im menschlichen Gehirn sind beide Gedächtnisarten in verschiedenen Hirnregionen realisiert, einige Beispiele dafür sind in ◘ Abb. 10.1 angegeben.

Assoziatives und nichtassoziatives Lernen. Die bereits erwähnten und unten näher charakterisierten Konditionierungs-

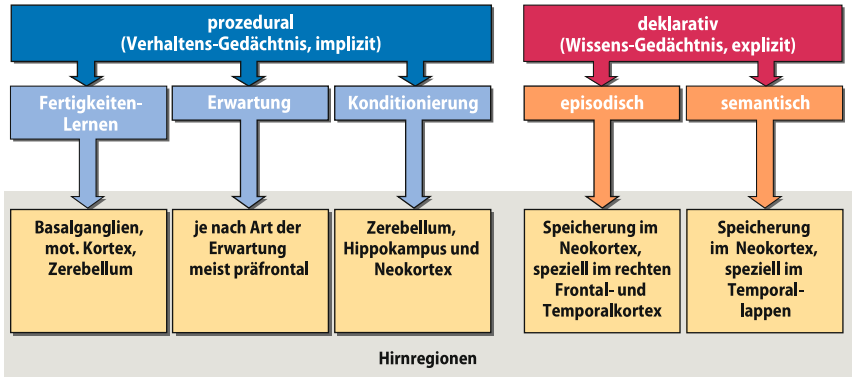


Abb. 10.1. Langzeit-Gedächtnisarten. Das prozedurale (Verhaltens-)Gedächtnis wird in Fertigkeiten- (Lernen), Erwartungsgedächtnis und in Konditionierung unterschieden. Das deklarative (Wissens-)Gedächtnis wird in episodisches und semantisches Gedächtnis eingeteilt

vorgänge werden häufig als **assoziatives Lernen** bezeichnet, da der zentrale Prozess in der Herstellung einer Assoziation zwischen Reizen (S) und Reaktionen (R) besteht und damit vom (kognitiven) Wissenserwerb abgegrenzt wird. Diese Unterscheidung ist insoweit irreführend, als auch bei **Wissenserwerb** und **-speichern** Assoziationen eine große Rolle spielen. Dagegen sind Habituation und Sensitivierung »nichtassoziativ«, da sie lediglich eine Funktion der Reizstärke und der zeitlichen Darbietungsfolge, nicht der **engen zeitlichen Paarung** (= Assoziation) von Reizen sind.

Lernen durch Konditionierung

Bei der klassischen Konditionierung wird ein neutraler Reiz mit einem vital bedeutsamen Reiz assoziiert; bei der operanten Konditionierung wird ein zu lernendes (zunächst spontan auftretendes) Verhalten verstärkt bzw. gehemmt.

Klassische Konditionierung. Schmerzhafte Reizung des Fußes führt zu einem Anziehen des Beines durch Beugung in allen Gelenken. Dieser Flexorreflex ist angeboren und tritt bei allen Tieren unabhängig von ihrer Vorgeschichte auf. Solche **unbedingten Reflexe** beruhen auf starren neuronalen Verschaltungen zwischen den Sinnesrezeptoren (Sensoren) und dem Erfolgsorgan. Im Gegensatz dazu wird bei den **erworbenen** oder **bedingten Reflexen** die funktionelle Verbindung zwischen erregten Sensoren und Aktivitätsabläufen in Erfolgsorganen erst durch Lernvorgänge erworben.

Der Erwerb bedingter Reflexe kann bei vielen Tierarten im Labor kontrolliert werden: Das erste dieser Verfahren ist die von **Pawlow** entwickelte **klassische Konditionierung:** Es wird zuerst ein unbedingter Reflex (UR, *unconditioned response*) ausgelöst, z. B. bei einem Hund der Speichelfluss nach Anbieten von Nahrung (»unbedingter« Reiz, US, *unconditioned stimulus*). Kurz vor dem Reiz für den unbedingten Reflex wird dann jeweils ein ursprünglich neutraler, weiterer Reiz gesetzt – es ertönt z. B. kurz vor dem Anbieten von Nahrung eine Glocke (CS, *conditioned stimulus*). Wird diese Assoziation von unbedingtem (US) und bedingtem Reiz (CS) wiederholt, so löst bald auch der CS alleine den Reflexerfolg aus – der Hund wird auch ohne Anbieten von Nahrung nach Läuten der Glocke mit Speichelfluss reagieren. Beim klassischen Konditionieren wird also ein ursprünglich neutraler Reiz zum Auslöser eines bedingten Reflexes (CR, *conditioned response*). Dies geschieht durch die Assoziation des Testreizes mit einem biologisch bedeutsamen Reiz (US), der einen unbedingten Reflex (UR) auslöst. In Kurzform geschrieben: Aus der Sequenz **CS→US→UR** wird durch Wiederholung die Folge **CS→CR** (dazu auch ▶ Box 10.2).

Prägung ist eine spezielle Form von assoziativem Lernen. Sie beruht auf einer angeborenen Sensibilität für bestimmte Reiz-Reaktions-Verkettungen in einem bestimmten Abschnitt der Entwicklung eines Lebewesens. Populärstes Beispiel sind **Konrad Lorenz'** junge Graugänse, die innerhalb eines eng umschriebenen Zeitabschnittes ihrer Entwicklung lernten, auch dem Menschen zu folgen, wenn der natürliche konditionierende Reiz, nämlich die Gänsemutter, nicht vorhanden war.

10.1. Alzheimer-Demenz

Symptome. Der Arzt Alois Alzheimer stellte 1906 eine Patientin vor, die vor Erreichen des 50. Lebensjahres massive **Vergesslichkeit** und danach innerhalb weniger Jahre einen Zerfall aller kognitiven Leistungen erlitt. Dieser Verlust, vor allem des **deklarativen Gedächtnis** für Episoden und Fakten, tritt bei 10% aller Personen über 65 auf, ab dem 85. Lebensjahr leidet jeder vierte Mensch an Morbus Alzheimer.

Pathologie. Histopathologisch kommt es am Beginn der Erkrankung im medialen Temporallappen-Hippokampus-System, verantwortlich für deklaratives Gedächtnis, zu extrazellulärer Ablagerung von Amyloid-β-Protein (Aβ-Plaques) und intrazellulär von Neurofibrillen. Beide Proteine stören, wenn exzessiv vorhanden, den Zellstoffwechsel und führen zu Zelltod. Vom medialen Temporallappensystem breitet sich die Pathologie in den N. basalis (▶ Kap. 9.5) und den Frontal- und Parietallappen aus. Die Zerstörung des N. basalis führt zu Verlust des Azetylcholins an cholinergen Synapsen.

Die pathologische Produktion von toxischem Aβ wird durch mehrere genetische Abweichungen verursacht, welche die Codierung und Expression des Amyloid-Prekursor-Proteins beeinflussen [u. a. auf Chromosom 19 das Allel von Apolipoprotein E4 (Apo-E4), das bei Patienten mit Alzheimer ungleich häufiger vorhanden ist].

▼

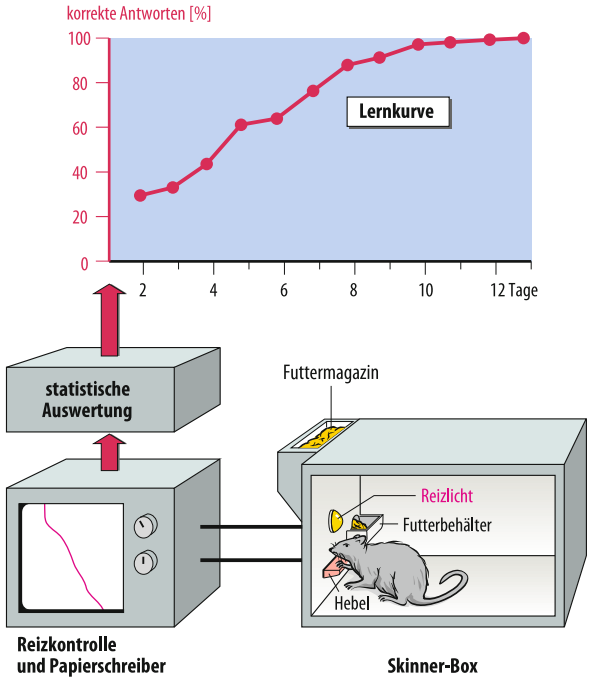
II

Therapie

- Die Therapie mit **Azetylcholinesterasehemmern** (Taktrin) verlangsamt das Fortschreiten der Erkrankung, allerdings ist der Effekt schwach und wird mit erheblichen Nebenwirkungen erkauft.
- Aussichtsreicher erscheint die an transgenen Mäusen, die Aβ-Plaques altersabhängig entwickeln, im frühen Lebensalter vorgenommene **Impfung** und **Immunisierung** mit Aβ zu sein.
- Die weitestgehende Verzögerung von Ausbruch und Verlauf erzielen kognitive Trainingsmaßnahmen, je früher sie einsetzen, umso besser.

Operante Konditionierung. Bei der klassischen Konditionierung wird der bedingte Reflex passiv gelernt. Aktiv erwirbt das Tier neues Verhalten durch die **instrumentelle** oder **operante Konditionierung**. Beim operanten Konditionieren folgt unmittelbar auf eine zu lernende Reaktion ein belohnender oder bestrafender Reiz (◘ Abb. 10.2). Dies führt zu positiver oder negativer **Verstärkung** des Verhaltens. Das Verhalten selbst wirkt also **»operativ«** auf einen fördernden oder hemmenden Reiz, daher die von B.F. Skinner gewählte Bezeichnung operantes oder instrumentelles Lernen.

Viele menschliche und tierische Verhaltensweisen, vor allem »willentliche« Reaktionen werden nach den Prinzipien des operanten Konditionierens erworben, aufrechterhalten und gehemmt. Klassische Konditionierung spielt weniger eine Rolle beim Erwerb motorischer Reaktionen, sondern mehr bei der Ausbildung **vegetativer (autonomer)** und emotionaler bedingter Reaktionen.



◘ **Abb. 10.2. Operante Konditionierung in der »Skinner-Box«.** Das Versuchstier kann auf einen durch die Reizkontrolle angebotenen Reiz, hier Licht, den Hebel drücken und wird dann automatisch mit Futter belohnt. Die Reaktionen werden durch den Schreiber als Lernkurve kumulativ aufgezeichnet. *Abszisse:* Versuchstage ab Lernbeginn. *Ordinate:* Prozentsatz der korrekten Antworten auf den Testreiz

▪▪▪ **Kontiguität und Kontingenz.** Instrumentelles und klassisches Konditionieren weisen Ähnlichkeiten auf, wie z. B. die Zeitintervalle zwischen den kritischen Ereignissen (optimal 500 ms). Entscheidend für beide ist das Prinzip der zeitlichen Nachbarschaft zwischen CS und US im klassischen Konditionieren und zwischen Reaktion und Konsequenz im operanten Lernen (**Kontiguitätsprinzip**).

Beim operanten (instrumentellen) Lernen kommt aber noch das Element der kausalen Nachbarschaft hinzu: Eine Reaktion bewirkt (verursacht) eine Konsequenz. Dieses Prinzip wird **Kontingenzprinzip** genannt. Die Verbindung aus einem auslösenden Reiz (S), einer Reaktion (R) und der davon ausgelösten Konsequenz (K), die **S-R-K-Verbindung** (Kontingenz) stellt eine Einheit dar und das Verstärkungssystem (▶ Kap. 11.1) hält diese drei Elemente wie »Klebstoff« zusammen.

Extinktion. Wird der CS wiederholt ohne US dargeboten (klassisch konditioniert) oder auf die Reaktion folgt keine Konsequenz mehr (operant konditioniert), so löscht (extingiert) die gelernte Reaktion. Extinktion muss von Habituation und Adaptation unterschieden werden, da bei Extinktion stets eine assoziativ gelernte Reaktion durch ein neues Verhalten bei Unterlassen der ursprünglichen Reaktion ersetzt wird. Nach jeder erneuten Wiedergabe (»retrieval«) einer gelernten Reaktion oder eines gespeicherten Materials erfolgt erneute Einprägung durch Verfestigung der Gedächtnisspuren. Dies wird **Rekonsolidierung** genannt (s. unten). Extinktion, z. B. von Furcht, wird beschleunigt, wenn man kurz nach Darbietung des CS, also in der Rekonsolidierungsperiode, einen Störreiz oder ein Pharmakon, das die Einprägung stört, darbietet.

Latente Inhibition. Dies ist ein ähnliches Phänomen und beruht vermutlich auf demselben Mechanismus wie Extinktion durch Störung der Rekonsolidierung: wird vor der Paarung von CS und US der CS einmal ohne US dargeboten, so schwächt dies die nachfolgende Konditionierung erheblich.

10.2. Lernen durch Biofeedback

Lernen im autonomen Nervensystem. Seit **Pawlow** (1849–1936) ist bekannt, dass über **klassisches Konditionieren** auch Verhaltensänderungen an den Effektoren des autonomen Nervensystems (Herz, glatte Muskulatur, Drüsen) auslösbar sind (s. oben). Für lange Zeit wurde geglaubt, dass diese sehr eingeschränkte Form des Lernens die einzige sei, zu der das autonome Nervensystem fähig ist. Die Anwendung des **instrumentellen Konditionierens** hat aber gezeigt, dass auch im autonomen Nervensystem Lernen in einem weit größeren Umfang möglich ist. So gelang es im Tierversuch, z. B. die Herzfrequenz, den Tonus der Darmmuskulatur, die Urinausscheidung und die Durchblutung der Magenwand dauerhaft zu verändern.

▼

Operantes Konditionieren physiologischer Reaktionen (Biofeedback). Unterdessen werden auch am Menschen über operantes Konditionieren autonome und zentralnervöse Vorgänge verändert. Wird beispielsweise einer Versuchsperson ihre Herzfrequenz sicht- oder hörbar gemacht und ihr aufgetragen, diese zu vermindern, so genügen i. Allg. eher zufällige Verminderungen der Herzfrequenz in der gewünschten Richtung als Belohnung und als Antrieb, noch größere Änderungen zu erreichen. Die Rückmeldung (Feedback) wirkt als Belohnung. Solche **Biofeedbackanordnungen** ermöglichen auf nichtmedikamentösem Wege krankhafte Prozesse im Organismus zu bessern. Beispiele, bei denen über dauerhafte Erfolge durch Biofeedback berichtet wird, sind Herzrhythmusstörungen, Schmerzen durch Muskelverspannungen, fokale Epilepsien, Aufmerksamkeitsstörungen, Inkontinenz, Migräne, Einschlafstörungen (über Kontrolle der EEG-Frequenz) und Erkrankungen und Lähmungen von Muskeln (**neuromuskuläre Reedukation**) und des Zentralnervensystems (Schlaganfall)

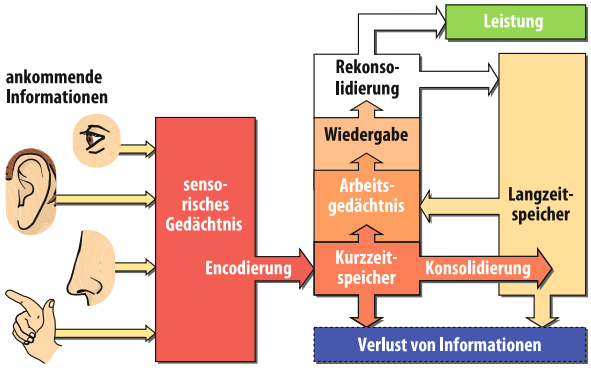
Sensorisches Gedächtnis

Die sehr kurze, nicht bewusste Speicherung aller ankommenden Information erfolgt durch das sensorische Gedächtnis

Sensorische Reize werden für die Dauer von wenigen hundert Millisekunden zunächst in einem sensorischen Gedächtnis gespeichert, um dort für den oder die Kurzzeitspeicher kodiert zu werden und um die wichtigsten Merkmale zu extrahieren. Zusätzlich kann die gespeicherte Information auch aktiv ausgelöscht bzw. durch kurz danach aufgenommene Information überschrieben werden (◘ Abb. 10.3).

▪▪▪ Die experimentellen Befunde, die zur Annahme eines sensorischen (im akustischen Bereich **echoischen**, im optischen **ikonischen**) Gedächtnisses geführt haben, stammen überwiegend aus dem visuellen Bereich. Wenn eine große Zahl von Reizen (z. B. 12 Buchstaben) extrem kurz dargeboten werden (z. B. für 50 ms), so können 0,5–1 s danach oft bis zu 80% wiedergegeben werden, ähnlich wie optische Nachbilder. Nach wenigen Sekunden sinkt die Wiedergabe auf bis zu 20% ab. Tests mit aufeinander folgenden Reizen ergaben, dass neben passivem »Verblassen« der Information auch ein aktives »Überschreiben« durch neue Information erfolgt. Aus solchen und anderen Tatsachen schließt man auf die Existenz eines sensorischen Speichers in den primären Sinnessystemen (einschließlich der primären kortikalen Projektionsareale) mit großer Speicherkapazität, der die sensorischen Reize für Sekunden stabil hält, um die Kodierung und Merkmalsextraktion sowie die Anregung von Aufmerksamkeitssystemen zu ermöglichen.

Die Übertragung der Information aus dem kurzlebigen sensorischen in ein dauerhafteres Gedächtnis (Kurz- und Langzeitgedächtnis) kann auf zwei Wegen erfolgen: Der eine ist die verbale Kodierung der sensorischen Daten. Der andere ist ein nichtverbaler Weg, der von kleinen Kindern und Tieren eingeschlagen werden muss und der auch zur Aufnahme verbal nicht oder nur schwer zu fassender Erinnerungen dient; dabei werden vor allem räumlich-zeitliche Beziehungen zwischen Reizen (Kontexte) gelernt. Im Gegensatz zur **Kodierung** einer Information bei der Reizaufnahme, sprechen wir von **Enkodierung**, wenn der neuronale Mechanismus zu dauerhaften Repräsentationen und späteren Wiedergabe führt.



◘ **Abb. 10.3. Informationsfluss ins Kurz- und Langzeitgedächtnis**. Das Diagramm zeigt den Informationsfluss vom sensorischen über das primäre Kurzzeit- in das sekundäre Langzeitgedächtnis. Gedächtnismaterial wird in das primäre Gedächtnis überführt, wo es entweder wiederholt (geübt) oder vergessen wird. Ein Teil des geübten Materials wird konsolidiert und gelangt in das sekundäre Gedächtnis. Konsolidierung erfolgt vor allem im Schlaf und durch die Wiedergabe selbst, was Rekonsolidierung genannt wird

Kognitives Lernen im Wissensgedächtnis

Das Wissensgedächtnis (deklaratives Gedächtnis) ist für die Speicherung von Episoden und Wissen zuständig; man unterteilt es grob in Kurz- und Langzeitgedächtnis. Üben durch wiederholte Rekonsolidierung und Schlaf fördern die Konsolidierung der Engramme im Langzeitgedächtnis.

Kurzzeitgedächtnis. Das Kurzzeitgedächtnis (Kurzzeitspeicher; ◘ Abb. 10.3) dient zur vorübergehenden **Aufnahme verbal kodierten Materials**. Seine Kapazität ist viel kleiner als die des sensorischen Gedächtnisses. Die Information ist in der zeitlichen Ordnung ihres Eintreffens gespeichert. Vergessen erfolgt durch Ersetzen der gespeicherten Information durch neue. Da der Organismus kontinuierlich Informationen verarbeitet, ist die mittlere Verweildauer im primären Kurzzeitgedächtnis kurz. Sie beträgt einige Sekunden bis maximal Minuten; es können nicht mehr als 7±2 Informationseinheiten (*chunks*, »Ketten«, z. B. Satzteile oder Nummerngruppen) gleichzeitig dort behalten werden.

Engrammbildung. Die Übertragung aus dem Kurzzeitgedächtnis in das dauerhaftere Langzeitgedächtnis (s. unten) wird durch **Üben** erleichtert, und zwar durch aufmerksames Wiederholen und damit korrespondierendes Zirkulieren der Information im Kurzzeitgedächtnis. Damit kann natürlich die Verweildauer der Information im Kurzzeitgedächtnis und Konsolidierung beliebig verlängert werden. Die im Langzeitgedächtnis geformte Gedächtnisspur, das **Engramm**, verstärkt sich mit jeder Wiedergabe. Die Wiedergabe oder Teilwiedergabe verändert durch Rekonsolidierung die Gedächtnisspur, auch im Langzeitgedächtnis. Insofern gibt es kein fixes, stabiles Engramm, sondern das Gedächtnis ist ein labil-dynamischer Prozess, der sich ständig

verändert. Diese Verfestigung des Engramms, die zu einem immer weniger störbaren Gedächtnisinhalt führt, wird **Konsolidierung** genannt.

Arbeitsgedächtnis. Wird der Gedächtnisinhalt über Sekunden bis Minuten ohne Wiederholung »am Leben« erhalten und verstreicht eine längere Verzögerung zwischen Aufnahme und Wiedergabe, so spricht man von **Arbeitsgedächtnis *(working memory)***. Dieses ist ein Teil des Kurzzeitgedächtnisses (Abb. 10.3), aber das Gedächtnismaterial ist nicht mehr zugänglich, und es kann bis zur Wiedergabe nicht mehr geübt werden wie in der Konsolidierungsphase.

▪▪▪ Als experimentelles Beispiel für Arbeitsgedächtnis dient das Verstecken eines Gegenstandes hinter einer Blende für Sekunden bis Minuten, ohne dass man den Gegenstand ergreifen oder auch nur in die Richtung fassen kann (Abb. 10.11, S. 216). Die Tatsache, dass wir meist sofort nach der Zeitverzögerung nach Entfernen der Blende – auch bei mehreren alternativen Versteckmöglichkeiten – den richtigen Ort finden, spricht für ein intaktes Arbeitsgedächtnis.

Langzeitgedächtnis. Das Langzeitgedächtnis (Langzeitspeicher; Abb. 10.3) ist ein dauerhaftes Speichersystem. Bisher gibt es keine gut fundierte Abschätzung seiner Kapazität und der Verweildauer des gespeicherten Materials. Die Information ist nach ihrer »Bedeutung« gespeichert. Zur bewussten (expliziten) **Wiedergabe** muss das Gedächtnismaterial aus dem Langzeitspeicher wieder in das begrenzte Kurzzeitgedächtnis gebracht werden.

Vergessen im Langzeitgedächtnis scheint weitgehend auf Störung (Interferenz) und Ersatz des gelernten Materials durch vorher oder anschließend Gelerntes zu beruhen. Im ersteren Fall spricht man von **proaktiver**, im letzteren von **retroaktiver Hemmung**.

▪▪▪ Dem **Ausmaß ihrer Flüchtigkeit** entspricht bei diesen Gedächtnismechanismen das **Ausmaß der Störbarkeit**. Während Kurzzeitgedächtnis und Konsolidierung (Einprägungsphase) durch interferierende Reize sehr leicht störbar sind, ist das Langzeitgedächtnis auch nach massiven Eingriffen ins zentrale Nervensystem (z. B. elektrokonvulsiver Schock bei einer Depressionsbehandlung) weiterhin intakt. Da das Langzeitgedächtnis durch Mechanismen genetischer Steuerung geformt wird, ist es vor Alterungsprozessen besser geschützt als die sehr viel leichter störbaren dynamischen elektrochemischen Vorgänge des Kurzzeitgedächtnisses (▶ Abschn. 10.3).

In Kürze

Implizites (prozedurales, Verhaltens-) und explizites (deklaratives, Wissens-) Gedächtnis

Es werden zwei große Gruppen von Lern- und Gedächtnismechanismen unterschieden.

- Das prozedurale oder **Verhaltensgedächtnis** wird auch implizites Lernen und Gedächtnis genannt. Implizit, d. h. auch ohne Beteiligung des Bewusstseins, werden Verhaltensweisen erworben und wiedergegeben.
- Das deklarative oder **Wissensgedächtnis** bezeichnet man auch als explizites Lernen und Gedächtnis. Zum Erwerb und zur Wiedergabe von Wissen und Ereignissen braucht man meist expliziten, bewussten Zugriff zum Gedächtnismaterial.

Lernen

- Der fundamentale Mechanismus, der allem Lernen zugrunde liegt, ist die Assoziation.
- Beim **klassischen Konditionieren** wird die Assoziation über zeitlich simultan auftretende Reize erworben (Kontiguität).
- Beim **instrumentellen Konditionieren** erfolgt die Assoziation über Kontiguität und die Verursachung einer Konsequenz nach einer Verhaltensweise (Kontingenz).

10.2 Plastizität des Gehirns und Lernen

Entwicklung und Lernen

Frühe Erfahrungen und Interaktion mit der Umgebung steuern Wachstum und Verbindung von Nervenzellen.

Lernen und Reifung. Alle Lernprozesse sind Ausdruck der Plastizität des Nervensystems, aber nicht jeder plastische Prozess bedeutet Lernen. Unter Lernen verstehen wir den **Erwerb eines neuen Verhaltens**, das bisher im Verhaltensrepertoire des Organismus nicht vorkam. Damit wird Lernen von **Reifung** unterschieden, bei der genetisch programmierte Wachstumsprozesse zu Veränderungen des zentralen Nervensystems führen, die als unspezifische Voraussetzung für Lernen fungieren.

Wirkung früher Deprivation. Neben der genetisch gesteuerten Reifung synaptischer Verbindungen ist die **Ausbildung spezifischer synaptischer Verbindungen** unter dem Einfluss früher Umweltauseinandersetzung unabdingbare Voraussetzung für Lernvorgänge aller Art. Neuronale Wachstumsvorgänge und Abbau überflüssiger Verbindungen stellen die Grobverbindungen im Nervensystem her; die Entwicklung von geordneten Verhaltensweisen und Wahrnehmungen hängt aber von der **adäquaten Stimulation** des jeweiligen neuronalen Systems in einer **frühen, kritischen Entwicklungsperiode** ab.

▪▪▪ Dies zeigen Experimente, bei denen zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor oder nach der Geburt sensorische Kanäle oder motorische Aktivitäten **selektiv depriviert**, d. h., von jedem äußeren Einfluss isoliert werden. Erfolgt die Deprivation in einer kritischen Periode, so bilden sich die synaptischen Verbindungen für eine bestimmte Funktion nicht aus, und das zugehörige Verhalten kann auch später häufig nicht mehr erlernt werden. Isoliert man z. B. junge Affen vorübergehend von ihrer sozialen Umgebung, so kommt es zu dauerhafter und nicht wieder reparabler Störung des gesamten Sozialverhaltens. Die Tiere können auch einfache instinktive Reaktionen, wie Sexual- und Paarungsverhalten, zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr erlernen. Auch beim Menschen wurden immer wieder anekdotisch Beispiele solcher dauerhafter Störungen nach Isolation (**Kaspar Hauser-Befunde**) berichtet.

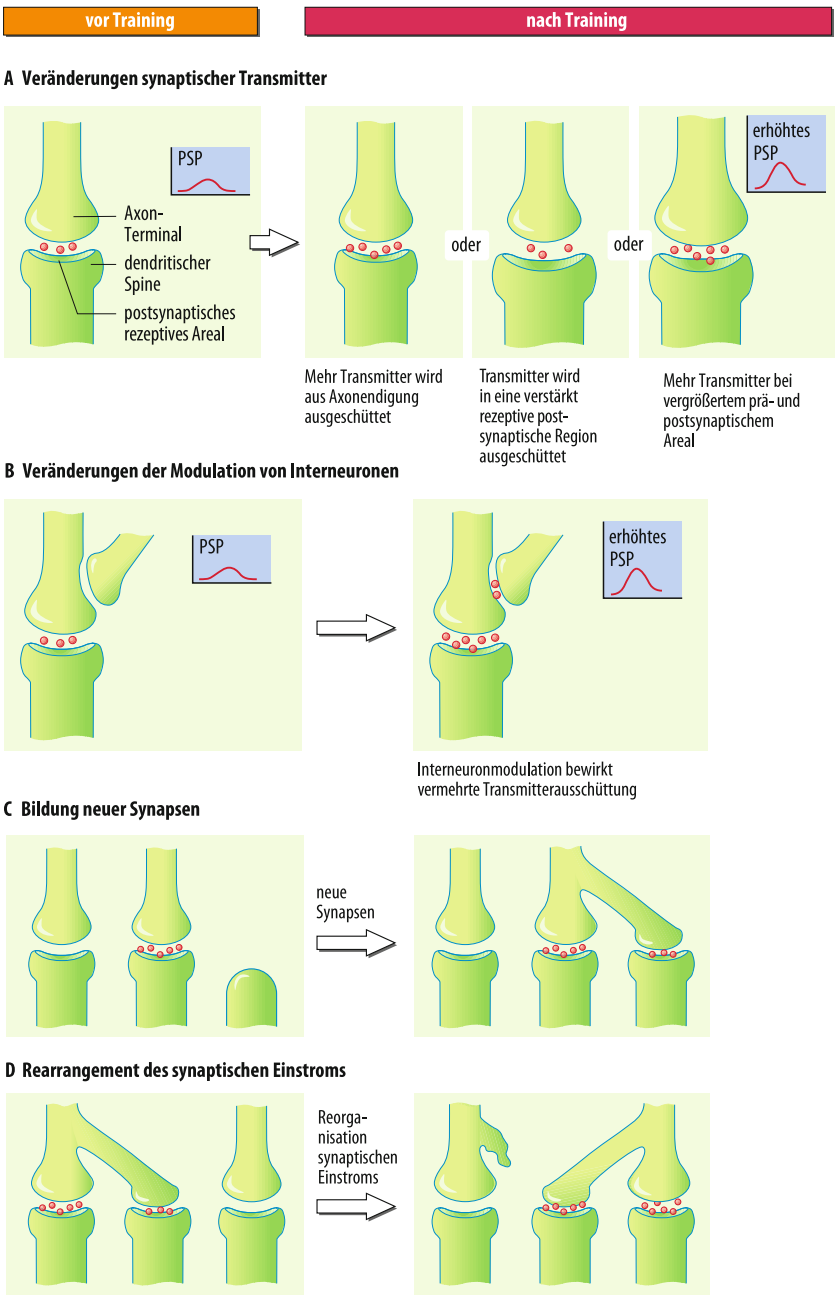
Inaktivierung und Absterben von Neuronen. Durch simultanes Feuern wird nicht nur die Stärke der Verbindung der kooperierenden Synapsen erhöht, sondern die der **inaktiven** benach-

barten Synapsen geschwächt. Durch die simultan aktiven Synapsen wird aktivitätsabhängig der Nervenwachstumsfaktor (*nerve growth factor,* NGF) von den benachbarten Synapsen »abgezogen«. Bei Nichtvorhandensein des Nervenwachstumsfaktors oder eines ähnlichen, auf den postsynaptischen Zellen aktivierten Wachstumsfaktors sterben die benachbarten nicht aktiven Zellen ab (***pruning,* Zuschneiden**). Der **Abbruch alter**, störender Verbindungen durch Absterben oder Funktionslosigkeit nicht benützter Zellen ist somit für die Entwicklung neuer Verhaltensweisen mindestens genau so wichtig wie der **Aufbau neuer** neuronaler Verbindungen (■ Abb. 10.4). Im ersten Lebensjahr werden ein Großteil aller vorhandenen Synapsen wieder abgebaut, ein erheblicher Teil der verbliebenen neuronalen Verbindungen bleibt **still** und wird erst bei adäquater Stimulation aktiviert.

Hebb-Synapsen

Die Hebb-Regel stellt die neurophysiologische Grundlage der Bildung von Assoziationen dar.

Hebb-Regel. Aus dem Studium der selektiven Deprivation einzelner Wahrnehmungsfunktionen, vor allem des visuellen Sys-



■ **Abb. 10.4. Synaptische Veränderungen durch Training. A** Vergrößerung der postsynaptischen Membran nach rasch hintereinander erfolgtem Feuern mit erhöhtem postsynaptischen Potenzial (PSP). **B** Simultanes Feuern von Interneuron und Neuron. **C** Häufig benutzter Erregungskreis kann Wachstum neuer Synapsen oder postsynaptischer *spines* (»Dornen«) bewirken. **D** Ein häufig benutzter neuronaler Erregungskreis »besetzt« einen weniger aktiven Konkurrenten

II

tems, konnte man die wesentlichen der am Lernen beteiligten neuronalen Prozesse isolieren. Beispielsweise führt die Schließung eines Auges unmittelbar nach der Geburt zu einer Atrophie der okularen Dominanzsäulen im visuellen Kortex des deprivierten Auges (▶ Kap. 18.7). Dabei zeigt sich ein fundamentales Prinzip neuronaler Plastizität, das auch Lernvorgängen zugrunde liegt und das nach seinem Entdecker, dem kanadischen Psychologen Donald Hebb, als **Hebb-Regel** bezeichnet wird:

»Wenn ein Axon des Neurons A nahe genug an einem Neuron B liegt, sodass Zelle B wiederholt oder anhaltend von Neuron A erregt wird, so wird die Effizienz von Neuron A für die Erregung von Neuron B durch einen Wachstumsprozess oder eine Stoffwechseländerung in beiden oder einem der beiden Neurone erhöht.«

Arbeitsweise von Hebb-Synapsen. Während die meisten Neurone des Zentralnervensystems bei wiederholter Erregung durch ein anderes Neuron ihre Feuerrate reduzieren oder nicht verändern, haben Hebb-Synapsen eben diese Eigenheit, bei simultaner Erregung ihre Verbindung zu verstärken.

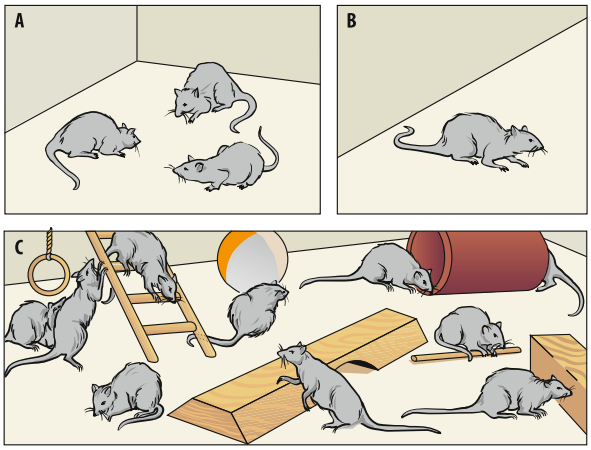
Wie wir in ▶ Abschn. 10.3 noch sehen werden, sind an der Realisierung der Hebb-Regel i. Allg. zwei präsynaptische Elemente (Synapse 1 und 2) und eine postsynaptische Zelle beteiligt: Nehmen wir an, Synapse 1 wird durch einen neutralen Ton erregt, der allein nicht ausreicht, die postsynaptische Zelle, an der sowohl Synapse 1 wie Synapse 2 konvergieren, zum Feuern zu bringen. Nun wird Synapse 2, die z. B. aus einer Zelle im Auge erregt wird, kurz nach oder gleichzeitig mit Synapse 1 durch einen Luftstoß auf das Auge erregt, der in der postsynaptischen Zelle z. B. die Aktivierung eines Blinkreflexes auslöst. Dieser Akt des **Feuerns der postsynaptischen Zelle**, ausgelöst durch Synapse 2, verstärkt nun die Aktivität aller Synapsen, die an dieser postsynaptischen Zelle gerade **gleichzeitig** aktiv waren, so auch die Erregbarkeit der »schwachen« Synapse 1. Nach mehreren zeitlichen Paarungen der beiden Reize, Ton und Luftstoß, wird die Synapse 1 zunehmend »stärker« und es genügt dann der Ton allein, um die postsynaptische Zelle zum Feuern zu bringen und damit einen Blinkreflex auszulösen: »klassisches Konditionieren« (s. oben) des Blinkreflexes wurde somit aufgebaut.

▪▪▪ Beispielsweise ist für die Ausbildung der okularen Dominanzsäulen (▶ Kap. 18.7) die simultane Aktivierung prä- und postsynaptischer Elemente im visuellen Kortex aus beiden Augen notwendig. Zeitlich **simultane Aktivierung** von präsynaptischen und postsynaptischen Elementen führt also zu einer funktionellen und anatomischen Stärkung der Verbindung zwischen prä- und postsynaptischem Element in Hebb-Synapsen.

◘ Abb. 10.4 zeigt einige der synaptischen Veränderungen, welche durch zeitlich oder örtlich simultanes Feuern vor und nach Training entstehen und als neuronale Grundlage von Gedächtnisspeicherung fungieren können.

Einfluss der Umgebung

❗ Lernen und Erfahrung sind auf spezifische anregende Reize aus der Umgebung angewiesen und führen zu verschiedenen strukturellen Änderungen, vor allem an kortikalen Dendriten.



◘ **Abb. 10.5. Wirkung anregender Umgebung**. Beispiele für stimulierende und weniger stimulierende Umgebungen aus den Untersuchungen von Rosenzweig. **A** Standardkolonie mit drei Ratten pro Käfig. **B** Reizarme Umgebung mit einer isolierten Ratte. **C** Stimulierende Umgebung mit 10–12 Ratten pro Käfig und einer Reihe von Spielmöglichkeiten. (Nach Rosenzweig 1996, in Birbaumer u. Schmidt 2006)

Wirkung anregender Umgebung. Vergleichsuntersuchungen nach Art der ◘ Abb. 10.5, bei denen Tiere in unterschiedlichen Altersstufen einerseits angereicherten, stimulierenden Umgebungen und andererseits verarmten, eintönigen Umgebungen ausgesetzt wurden, zeigten, dass Lernen und Erfahrung zu einer Vielzahl spezifischer und unspezifischer anatomischer und physiologischer Änderungen führen.

▪▪▪ Tiere, die in einer stimulierenden Umgebung aufwachsen, haben dickere und schwerere Kortizes, eine erhöhte Anzahl dendritischer Fortsätze und dendritischer *spines* (▶ Kap. 8.1), erhöhte Transmittersyntheseraten, vor allem des Azetylcholins und Glutamats, Verdickungen der postsynaptischen (subsynaptischen) Membranen, Vergrößerungen von Zellkörpern und Zellkernen sowie Zunahmen der Anzahl und der Aktivität von Gliazellen. Wenn man die Tiere zusätzlich zu ihrem normalen Verhalten noch in spezifischen Lernaufgaben trainiert, so kommt es zu einem vermehrten Auswachsen von Verzweigungen der apikalen und basalen Dendriten der kortikalen und hippokampalen Pyramidenzellen. Dieses Wachstum geht mit einer Vergrößerung der dendritischen *spines* einher.

Ort und Art des Lernens. Diese Befunde machen wahrscheinlich, dass die **apikalen dendritischen Synapsen und *spines*** als ein wesentlicher Ort des Lernens betrachtet werden können.

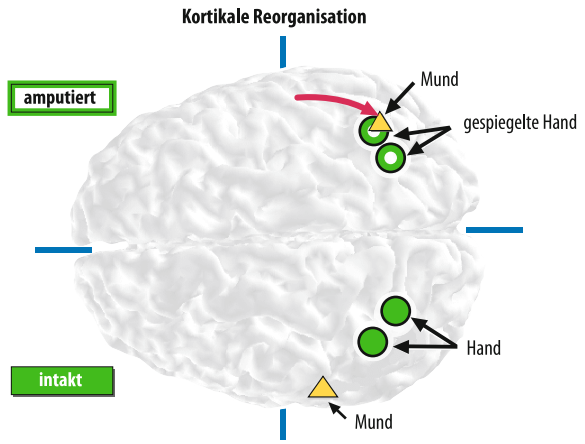
Die meisten Verbindungen zwischen präsynaptischem und postsynaptischem Neuron bestehen bereits vor der eigentlichen Lernbedingung, sodass durch Lernen vor allem **»schlafende« synaptische Verbindungen** »geweckt« werden. Die Herstellung völlig neuer Verbindungen scheint dagegen im ausgereiften Nervensystem seltener zu sein. Die physiologischen und histologischen Änderungen sind **ortsspezifisch**, d. h., sie finden dort statt, wo der Lernprozess vermutet werden kann, nämlich in der Umgebung der aktiven sensomotorischen Verbindungen (z. B. lässt sich das Erlernen visuellen Kontrastes oder von Bewegungssehen an den entsprechenden Veränderungen im visuellen Kortex ablesen).

Kortikale Karten

Durch Lernprozesse kommt es zur Ausbreitung oder Reduktion kortikaler Repräsentationen und Karten.

Plastizität kortikaler Karten. Auf anatomischer Ebene zeigen sich aktivitätsabhängige Änderungen auch an den **Modifikationen kortikaler Karten** (▶ Kap. 12.3) im Gehirn. Wenn z. B. ein Tier eine bestimmte Bewegung über einen längeren Zeitraum übt, so lässt sich eine Ausbreitung des »geübten« somatotopischen Areals auf benachbarte Areale nachweisen (■ Abb. 10.6). Es werden dann Zellantworten, z. B. von der postzentralen Handregion über früher nicht aktiven Hirnarealen abgeleitet. Diese topographischen Karten sind von Individuum zu Individuum verschieden, je nach der bevorzugten Aktivität des Sinnessystems oder des jeweiligen motorischen Outputs. Die **erworbene Individualität** eines Organismus (in Abgrenzung von der genetischen) könnte somit in unterschiedlichen topographischen (ortssensitiven) und zeitsensitiven Hirnkarten repräsentiert sein.

Phantomschmerz. ■ Abb. 10.6 zeigt ein Beispiel der Verschiebung somatotopischer Repräsentation am postzentralen Kortex des erwachsenen Menschen. Nach Amputation eines Glieds, Armes oder der Brust (bei Frauen) und auch bei Querschnittslähmungen kommt es häufig zu **Phantomempfindungen und -schmerzen** (▶ Kap. 15.5). Der/die Patient/in spürt dabei deutlich und oft quälend das nicht mehr vorhandene Glied oder Teile desselben.



■ **Abb. 10.6. Kortikale Reorganisation bei Phantomschmerzen**. *Oben* ist die Hirnhemisphäre kontralateral der amputierten, schmerzenden Phantomhand gezeigt, *unten* die gegenüber liegende Hemisphäre mit intakter Verbindung zur erhaltenen Hand. Entsprechend der Anordnung der Körperregionen am somatosensorischen Homunkulus führt taktile Stimulation der Hand am großen und kleinen Finger *(grüne Kreise, unten)* zu magnetischen Feldänderungen über der Handregion und Stimulation der Lippe und des Mundes zu Feldänderungen über der inferior gelegenen Mundregion (*gelbes Dreieck*) [aufgenommen mit Magnetoenzephalographie (MEG)]. Auf der »amputierten« Hemisphäre oben dagegen führt Stimulation des Mundes zu magnetischen Feldänderungen auch in der Handregion *(oben, gelbes Dreieck)*. Die Distanz zwischen der Mundregion und der amputierten Handregion, welche durch Spiegelung von der intakten Hemisphäre ermittelt wird, ist exakt proportional den Phantomschmerzen *(roter Pfeil)*. Je weiter der Mund in die Handregion »einwandert«, umso größer ist der Schmerz

In ■ Abb. 10.6 sind die magnetisch evozierten Felder auf taktile Reize ipsi- und kontralateral der amputierten Hand am Gyrus postcentralis zu sehen. Dabei ist auffällig, dass nach Reizung von Stumpf oder Lippe der amputierten Seite ein starkes magnetisches Feld über dem Fingerareal auftritt. Je größer die Verschiebung der Repräsentation von Lippe oder Gesicht in das Handareal, umso größer der Phantomschmerz.

Bei der Modifikation solcher topographischer (ortssensitiver) oder zeitsensitiver Hirnkarten zeigt sich wieder, dass die Hebb-Regel Gültigkeit hat: Die Ausweitung einer topographischen Repräsentation durch Lernen wird durch **gleichzeitige** Aktivierung einzelner Zellen von zwei benachbarten Fasern aus benachbarten Haut- oder Handregionen bewirkt. Im Falle des Phantomschmerzes der oberen Extremität wachsen Zellausläufer aus der Mundregion in die Region der ehemaligen Hand ein und erhöhen damit die Wahrscheinlichkeit simultanen Feuerns in der Handregion des amputierten Armes. Es ist also nicht nur der rein quantitative Anstieg der Aktivität, der für die anatomischen Veränderungen verantwortlich ist, sondern die durch **synchrone Aktivität** ausgelösten Veränderungen.

In Kürze

Lernprozess

Für einen erfolgreichen Lernprozess sind verschiedene Faktoren notwendig:

- genetisch bestimmte Reifung des Nervensystems,
- Ausbildung und Persistenz spezifischer synaptischer Verbindungen unter dem Einfluss von Umwelteinflüssen; die synaptischen Kontakte können aktiv sein oder aus »stillem«, »schlafenden« Zustand aktiviert werden.
- Abbau »überflüssiger« synaptischer Verbindungen (*pruning,* Zuschneiden) unter dem Einfluss von Umwelteinflüssen.

Da eine stimulierende Umgebung die Voraussetzung für die Modifikation der synaptischen Verbindungen darstellt, gelingt diese in anregender Umgebung besser als in verarmter.

Neuronale Grundlagen

Die makroskopischen und mikroskopischen **Veränderungen des Gehirns** durch Lernen folgen der Hebb-Regel: Gleichzeitige Aktivierung eines Neurons oder eines Hirnareals durch zwei ankommende Erregungen verstärkt die Verbindung zwischen diesen Neuronen bzw. Hirnregionen.

Als **Ort des Lernens** konnten vor allem plastische Synapsen an den dendritischen *spines* der Neurone identifiziert werden. Lernen führt zu strukturellen Änderungen dieser und zum »Verkümmern« unbenutzter Synapsen sowie zur Ausbreitung und Neuformierung kortikaler Repräsentationen und Karten.

II

10.3 Zelluläre und molekulare Mechanismen von Lernen und Gedächtnis

Klassische Konditionierung auf zellulärer Ebene

Assoziatives Lernen lässt sich durch Änderungen der Membraneigenschaften prä- und postsynaptischer Verbindungen erklären.

Wie bereits ausgeführt, wird als gemeinsame neurophysiologische Grundlage allen assoziativen Lernens die Existenz von Hebb-Synapsen betrachtet. Die molekularen Grundlagen von Hebb-Synapsen wurden an sehr einfachen Lebewesen mit geringer neuronaler Komplexität untersucht.

Dabei ergaben sich erstaunlich ähnliche molekulare Änderungen durch Lernprozesse zwischen verschiedenen Arten. In diesem Zusammenhang wurden vor allem die kalifornische Meerschnecke **Aplysia** mit etwa 20.000 Neuronen und eine andere Meerschnecke, Hermissenda crassicornis, und die gemeine Fruchtfliege Drosophila melanogaster bevorzugt untersucht. Diese Tiere zeigen sowohl nichtassoziatives Lernen wie Habituation und Sensibilisierung sowie instrumentelles und klassisches assoziatives Konditionieren (▶ Abschn. 10.1).

Kurzzeitgedächtnis und **klassische Konditionierung** weisen als gemeinsame Endstrecke eine **verstärkte Ausschüttung des Transmitters** aus den Synapsen der am Lernen beteiligten sensorischen Neurone auf. ◘ Abb. 10.7 A zeigt den Mechanismus der klassischen Konditionierung, ◘ Abb. 10.7 B einige dafür wichtige Vorgänge auf molekularer Ebene.

Bei simultaner Aktivierung eines präsynaptischen sensorischen Neurons, das einen noch unterschwelligen Reiz (konditionaler Reiz, CS) transportiert, mit einem zweiten präsynaptischen Neuron, das einen überschwelligen Reiz (unkonditionalen Reiz, US) transportiert, wird die Verbindung zwischen prä- und postsynaptischen Neuronen verstärkt.

Die Verstärkung besteht in **vermehrtem Ca^{2+}-Einstrom** durch Verlängerung des Aktionspotenzials in den präsynaptischen Neuronen. Der vermehrte Einstrom und das verlängerte Aktionspotenzial werden durch Phosphorylierung und Schließung des K^+-Kanals erreicht.

Molekulare Koinzidenzen

Zeitliche Paarung von zwei Reizen oder hochfrequente tetanische Reizung lösen die anhaltenden intrazellulären Kaskaden des Lernens aus.

Adenylatzyklase als Koinzidenzdetektor. Bei der klassischen Konditionierung des Abwehrreflexes des Siphons bei Aplysia folgt der US (z. B. Schock auf den Schwanz) 0,5 s auf den CS (z. B. schwacher taktiler Reiz auf Siphon und Mantelgerüst). Wie beim Menschen und anderen Säugern scheint dieser von Pawlow gefundene Zeitabstand auch bei Invertebraten optimal für die molekular vermittelte assoziative Bindung zu sein. Der CS vom sensorischen Neuron des Mantelgerüsts z. B. löst am sensorischen Neuron geringen Einstrom von Ca^{2+} aus (◘ Abb. 10.7 B). Die wenig später eintreffenden Aktionspotenziale aus dem US-Neuron (◘ Abb. 10.7 A) führen zu Serotoninausschüttung. Der Serotoninrezeptor ist an ein G-Protein gekoppelt, welches das Enzym Adenylatzyklase aktiviert (▶ Kap. 2.2). Adenylatzyklase synthetisiert cAMP. Dieses aktiviert danach cAMP-abhängige Proteinkinasen (Proteinkinase A). Das Enzym Proteinkinase A phosphoryliert verschiedene Proteine, d. h., es bindet eine Phosphatgruppe an den K^+-Kanal des postsynaptischen Neurons, wodurch dieser geschlossen wird (◘ Abb. 10.7 B).

Die Hemmung von K^+-Kanälen führt zu einer Verlängerung des präsynaptischen Aktionspotenzials und dies wiederum bewirkt mehr Ca^{2+}- Einstrom und damit verstärkte Transmitterausschüttung.

Langzeitpotenzierung (LTP). Die **simultane** prä- und postsynaptische Aktivität führt in der postsynaptischen Zelle zu einer Kaskade intrazellulärer Vorgänge, welche vermutlich ähnlich wie bei der in ▶ Kap. 5.6 und im nächsten Absatz beschriebenen **Langzeitpotenzierung** ablaufen (◘ Abb. 5.16 und ◘ Abb. 10.8). Am Ende dieser Kaskade steht die Freisetzung eines retrograden *messengers*, z. B. der Gase **Stickoxid** (NO), Kohlenmonoxid (CO) oder des **Nervenwachstumsfaktors** (NGF), welche in die präsynaptische Zelle diffundieren und dort die erhöhte Erregung aufrecht erhalten **(»synaptischer Dialog«)**.

Bei der Langzeitpotenzierung wird eine **kurze**, nach einmaliger tetanischer Reizung über Minuten bis Stunden anhaltende und eine **lange**, über Tage bis Wochen dauernde nach mehrmaliger tetanischer Reizung unterschieden (Kurz- und Langzeitgedächtnis). Besonders im Hippokampus ist LTP auslösbar, welche von dort an die relevanten Kortexareale weitergegeben wird (▶ Abschn. 10.4). Die lang anhaltende Langzeitpotenzierung kann durch Blockade der präsynaptischen Übertragung nicht mehr gestört werden, sondern nur durch **Störung der Proteinbiosynthese**.

Proteinbiosynthese und Langzeitgedächtnis

Konsolidierung und Langzeitgedächtnis sind mit Änderungen der Genexpression und Proteinsynthese verbunden.

Proteinbiosynthese. Eine Unterbrechung der Proteinbiosynthese (z. B. durch bestimmte Antibiotika) bei Ratten und Mäusen kurz nach oder während des Trainings führt zu dauerhafter **Störung der Konsolidierung** und somit zur Hemmung des Langzeitgedächtnisses. Die kurzfristige Einprägung (das Kurzzeitgedächtnis) wird dagegen durch eine Hemmung der Proteinbiosynthese nach dem Lerntraining nicht beeinträchtigt. Dies bedeutet, dass zur Konsolidierung eine ungestörte Proteinbiosynthese in einer kritischen Zeitspanne während und nach dem Training oder bei der Rekonsolidierung nach der Wiedergabe notwendig ist. Dabei bleibt die Frage offen, ob bei der makromolekularen Synthese von Proteinen das Langzeitgedächtnis dadurch erzeugt wird, dass eine Stabilisierung der intra- und extrazellulären Mechanismen des Kurzzeitgedächtnis erreicht wird oder aber, ob **neue** Prozesse ins Spiel kommen, die dann zu einer dauerhaften Veränderung der synaptischen Effizienz führen.

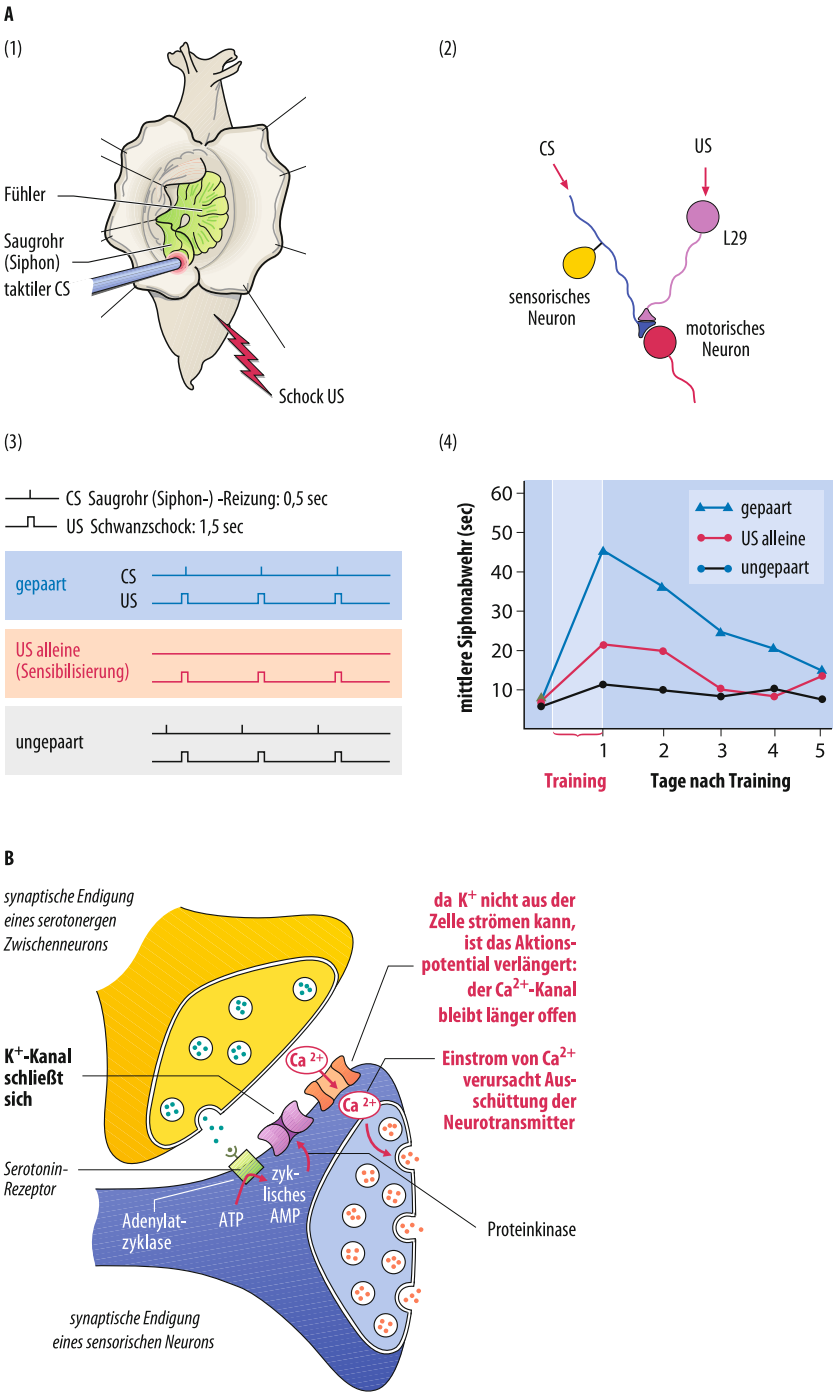
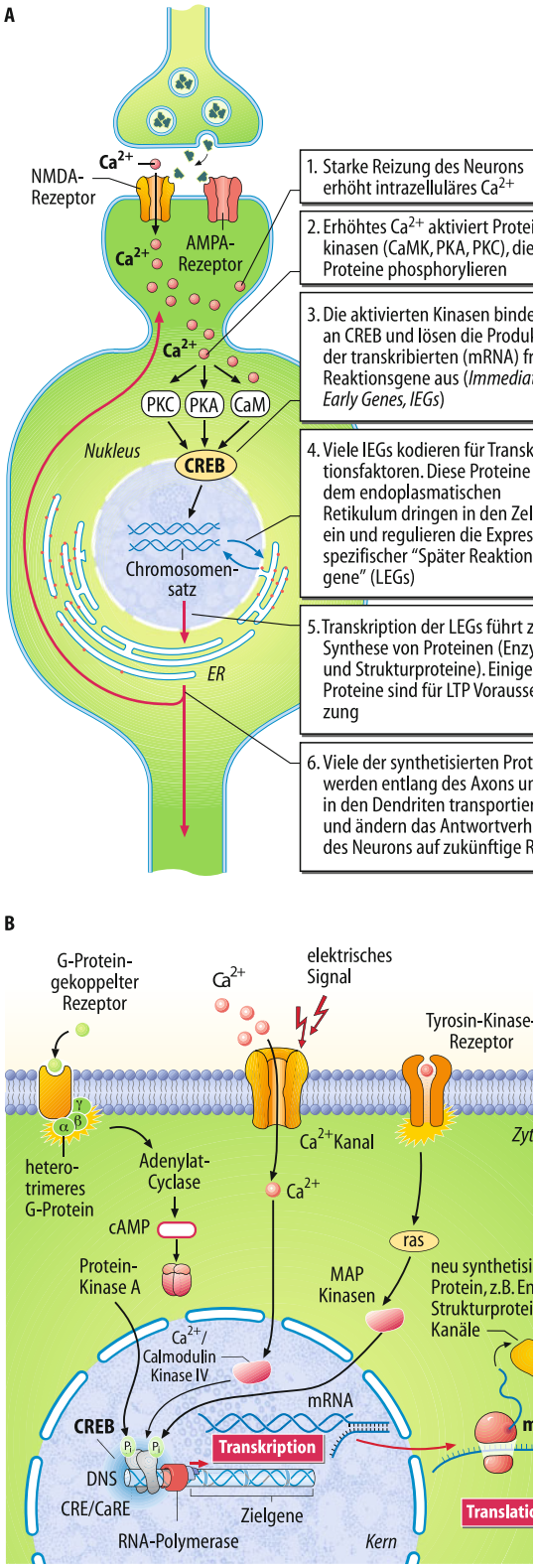


Abb. 10.7. Klassische Konditionierung von Aplysia. A Versuchsanordnung. *(1)* Ein taktiler Reiz fungiert als konditionierter Reiz (CS), ein elektrischer Schlag als unkonditionierter Reiz (US). Die Kontraktion von Fühler und Saugrohr ist die Reaktion. *(2)* Neuronale Verschaltung von CS-Neuron und US-Neuron. Beide konvergieren präsynaptisch am motorischen Neuron. *(3)* Konditionierung, Sensibilisierung und ungepaarte Kontrollbedingung. *(4)* Verlauf der Stärke der konditionierten Reaktion *(blau)*, der Sensibilisierung *(rot)* und ungepaarten Kontrolle *(schwarz)*. **B** Molekulare Mechanismen. Die Ausschüttung von 5-HT durch ein Interneuron verursacht die Schließung von Kaliumkanälen in den Synapsen des sensorischen Neurons und bewirkt damit eine Verlängerung des Aktionspotenzials, verstärkten Ca^{2+}-Einstrom und verstärkte Ausschüttung des Neurotransmitters. (Mod. nach Schmidt u. Schaible 2006)



◀ **Abb. 10.8. Intrazelluläre Lernkaskaden. A** Abfolge der neurochemischen Kaskade während Langzeitpotenzierung (LTP) im Hippokampus. **B** Regulation der Transkription durch CREB. Die verschiedenen intrazellulären Kaskaden, von Langzeitpotenzierung (LTP) ausgelöst, konvergieren an Proteinkinasen, welche CREB phosphorylieren. Die häufigsten Proteinkinasen in Nervenzellen sind Ca^{2+}/Calmodulin-Kinase, MAPK (Mitogen-aktivierte Proteinkinase) und Proteinkinase A. Die Phosphorylierung erlaubt die Bindung verschiedener Koenzyme, welche die RNA-Polymerase stimulieren und damit die RNA-Synthese einleiten. Die RNA wird dann ins Zytoplasma transportiert, wo sie als mRNA die Translation in ein Protein bewirkt. Weitere Erläuterungen s. Text. (Nach Birbaumer u. Schmidt 2006)

Zellensembles. Bei allen vorausgegangenen Überlegungen zu den zellulären Mechanismen des Gedächtnisses darf nicht vergessen werden, dass die Individualität und der Inhalt eines Gedächtnis nicht in einer **einzelnen Zelle** oder **Synapse** niedergelegt sein kann, sondern, wie in ▶ Kap. 8.3 beschrieben, dass **Gedächtnisinhalte** immer in **neuronalen Netzen** oder **Ensembles *(assemblies)*** ihre Entsprechung haben und nicht auf molekulare Kaskaden reduzierbar sind. Wie wir in den vorausgegangenen Abschnitten gesehen haben, wird die **Spezifität** gespeicherter Information über Modifikationen synaptischer Effizienz in umschriebenen neuronalen Netzwerken bestimmt. Dafür können verschiedene Moleküle die Grundlage bilden:

- Enzyme, die Synthese und Abbau von Transmittern regeln,
- Rezeptormoleküle an der postsynaptischen Membran,
- Strukturproteine,
- Proteine, die der »Erkennung« *(matching)* interzellulärer Kommunikation dienen (▶ Kap. 2.2).

Intrazelluläre Kaskaden bei der Proteinexpression

Die Expression neuer Proteine nach simultaner Erregung hängt von der Aktivierung von cAMP-Reaktions-Element-Bindungsproteinen (CREB) ab.

Genexpression und Übertragung ins Langzeitgedächtnis. Abb. 10.8 A gibt eine Grobübersicht der einzelnen neurochemischen Schritte, welche durch Induktion lang anhaltender LTP (oder andere durch simultane Reizung zweier Synapsen verursachte Erregungswellen) ausgelöst werden. Abb. 10.8 B verdeutlicht in Nahsicht auf Zellmembran und Zellkern die intrazellulären Kaskaden.

Die intrazellulären Botenstoffe *(second messengers)*, welche durch die anhaltende Erregung oder Hemmung der postsynaptischen Zelle synthetisiert werden, regen über die RNA-Synthese die Expression von Proteinen an. Langzeit-LTP ist ein Mechanismus, der zu diesen dauerhaften intrazellulären Veränderungen führt. Der **Aufbau neuer Proteine** benötigt minimal 30–60 min, während die oben besprochenen Prozesse der Phosphorylierung und Ionenflüsse extrem rasch (von wenigen Millisenkunden bis Minuten) ablaufen. Genetische »Schalter« können die Struktur und Antworteigenschaften eines Neurons permanent ändern. Die Menge synthetisierter Proteine hängt von der Transkriptionsrate von der DNA auf die RNA ab.

Die Proteinsynthese beginnt mit der Bindung von **Transkriptionsfaktoren** (am DNA-Molekül eines bestimmten Chromosoms). Meist binden sie am Beginn einer bestimmten Gensequenz am DNA-Molekül. Als Folge dieser Bindung kann das Enzym RNA-Polymerase an die Promotorregion der DNA »andocken« und die Transkription beginnen (◘ Abb. 10.8).

CREB als Anreger der Transkription. Die in den vorausgegangenen Abschnitten beschriebenen intrazellulären Signalkaskaden (◘ Abb. 10.7 und ◘ Abb. 10.8) regulieren die Genexpression, indem sie die Transkriptionsfaktoren aus einem inaktiven Zustand in einen aktiven überführen, sodass sie an die DNA binden können. Dieser entscheidende Aktivierungsschritt benützt das **cAMP-Reaktionselement-Bindungsprotein (CREB)** als universell verfügbaren Anreger der Transkription.

CREB ist normalerweise in Zellen, die nicht länger erregt werden, inaktiv am Beginn einer Gensequenz an der DNA lokalisiert. Im inaktiven Zustand nennt man es daher nur cAMP-Reaktionselement (CRE), wie in ◘ Abb. 10.8 B dargestellt. Nur die **länger anhaltende** Phosphorylierung von CRE aktiviert es.

Einige Möglichkeiten dafür sind in ◘ Abb. 10.8 sichtbar. Besonders intrazelluläres Kalzium (Ca^{2+}) bewirkt die Phosphorylierung von CRE, das für diesen Fall CaRE (Kalziumreaktionselement) genannt wird. Viele Gene können durch CREB reguliert werden, z. B. die Vorläufer der Katecholamine, Neuropeptide und Neurotrophine (BDNF, *brain derived neurotrophic factor*, NGF, SP; ▶ Kap. 5.5). Damit wird sowohl die Menge und Wirkung von Neurotransmittern wie auch die Struktur der Zellmembranmoleküle spezifisch verändert und die »Kartographie« des Gehirns (z. B. neuronale Karten wie oben beschrieben) neu geformt.

In Kürze

Molekulare Lernprozesse: Kurzzeitgedächtnis
Bei den molekularen Mechanismen von Lernen und Gedächtnis gibt es Unterschiede zwischen assoziativem Lernen bzw. Kurzzeitgedächtnis und dem Langzeitgedächtnis:

Einfache Assoziationsbildungen entstehen durch eine Verstärkung der synaptischen Verbindungen zwischen denjenigen sensorischen Neuronen, die den konditionalen (CS) und unkonditionalen (US) Reiz an die efferenten Neurone leiten. Die Gleichzeitigkeit der beiden ankommenden Erregungen löst eine Kaskade intrazellulärer Vorgänge aus, die zu verstärkter Ca^{2+}-Konzentration und erhöhter Transmitterausschüttung führen.

Molekulare Lernprozesse: Langzeitgedächtnis
Für die **Überführung** der einmal gelernten Information **ins Langzeitgedächtnis** wird Langzeitpotenzierung im Hippokampus und Kortex verantwortlich gemacht.

- **Langzeitgedächtnis:** Die Fixierung der Information im Langzeitgedächtnis erfolgt durch Anregung oder Hemmung der vom genetischen Apparat gesteuerten Synthesen von Kanalproteinen der Zellmembran. Die Bildung von Langzeitgedächtnisspuren hängt von der Synthese neuer Proteine ab, welche die Erregbarkeit der postsynaptischen Zellmembran dauerhaft modifizieren.
- **Intrazelluläre Kaskaden bei der Proteinexpression:** Bei LTP oder anders ausgelöstem verstärktem Ca^{2+}-Einstrom werden entweder direkt von Ca^{2+} oder durch Adenylatzyklasen und Proteinkinasen CREB an der DNA phosphoryliert. Dies löst Transkription im Zellkern und Translation am endoplasmatischen Retikulum aus, wodurch Enzyme zur Synthese und Abbau von Neurotransmittern, Strukturproteine und Rezeptormoleküle an der postsynaptischen Membran entstehen.
- **Veränderung des Entladungsverhaltens durch Lernen:** Durch die Neustrukturierung der postsynaptischen Membran wird eine Modifikation der Erregbarkeit dieser Zelle in einem Zellensemble erreicht und die Entladungswahrscheinlichkeit und Oszillation eines spezifischen Zellensembles verändert.

10.4 Neuropsychologie von Lernen und Gedächtnis

Die Neuropsychologie untersucht die Zusammenhänge zwischen Gehirn und Verhalten am kranken Menschen. Dabei werden Patienten untersucht, die umschriebene Zerstörungen der Hirnsubstanz aufweisen. Aus den gemessenen Ausfällen im Verhalten (z. B. Merkfähigkeitsstörungen) schließt man auf die Bedeutung der zerstörten Hirnregion.

Lernen von Fakten und Ereignissen: explizites (deklaratives) Gedächtnis

Das Gedächtnissystem des medialen Temporallappens ist für die Herstellung von assoziativen Verbindungen bei deklarativem (explizitem) Lernen verantwortlich.

Amnesieformen. Der Ausgangspunkt für die systematische Klassifikation des Gedächtnisses auf neurobiologischer Basis war ein Einzelfall, der Patient H. M. (1926–2008), der nach einer beidseitigen Entfernung der Hippocampi und der darüber liegenden Kortexschichten eine schwere anterograde Amnesie erlitt, die auch 30 Jahre nach der Operation bis zu seinem Tod unverändert geblieben war.

Unter **anterograder Amnesie** verstehen wir die Tatsache, dass eine Person nach einer Hirnschädigung (Unfall, Schlaganfall, Operation etc.) keine neue Information behalten (lernen) und wiedergeben kann.

Unter **retrograder Amnesie** verstehen wir die Tatsache, dass eine Person Ereignisse vor einer Hirnschädigung, z. B. vor einem Unfall, nicht erinnern kann.

Der Patient H.M. und viele der nach ihm untersuchten Patienten mit Amnesien schienen auf den ersten Blick keinerlei neue Informationen und Ereignisse nach der Zerstörung des

II

Hippokampus aufnehmen zu können. Bei genauer testpsychologischer Untersuchung ergab sich aber, dass bei diesen Patienten das prozedurale (implizite) Lernen erhalten bleibt. Dagegen zeigten systematische Studien dieser Patienten und Läsionsstudien an Affen, dass deklaratives Lernen von der Intaktheit des Hippokampus, des entorhinalen Kortex und der darüber liegenden perirhinalen und parahippokampalen Kortizes abhängt.

10.3. Korsakow-Syndrom

Carl Wernicke beschrieb 1881 eine »Enzephalopathie«, welche nach Vergiftungen und Alkoholismus zu Ataxie (Gleichgewichtsstörung), peripherer Neuropathie mit Schmerzen und Verwirrtheit führt. Sergei Korsakow fügte diesem Syndrom 1887 eine schwere Gedächtnisstörung (Amnesie) mit Konfabulationen hinzu. Konfabulationen sind »Erfindungen« der Patienten, um den verwirrten Zustand zu ordnen. Die Patienten sind Alkoholiker und Alkoholismus geht durch die chronische Lebererkrankung mit einem Defizit an Vitamin B1 (Thiamin) einher. Thiamin ist zur Synthese von Azetylcholin und GABA im Gehirn notwendig. Der Thiaminmangel führt vor allem in den Mamillarkörpern und dem dorsomedialen Kern des Thalamus zu Zelluntergang. Beide Areale projizieren in den Hippokampus und Teile des präfrontalen Kortex, welche für exekutive Funktionen und deklaratives Gedächtnis verantwortlich sind. Im Gegensatz zu Läsionen des mediotemporalen Hippokampussystems spricht man daher beim Korsakow-Syndrom von »dienzephaler Amnesie«. Korsakow beschrieb seine Patienten so: »Der Patient vergisst selbst das, was gerade einen Moment davor geschah: Du kommst herein, sprichst mit ihm, gehst eine Minute raus, kommst wieder herein, und der Patient hat absolut keine Erinnerung, dass Du gerade bei ihm warst ... Wenn man ihn fragt, wie er seine Zeit verbracht hat, erzählt er häufig eine Geschichte, die Nichts mit dem zu tun hatte, was wirklich geschah; z. B. er erzählt, dass er gestern in die Stadt gefahren sei, obwohl er schon zwei Monate im Bett gelegen war usw.«

Ähnliche Defizite treten beim **Korsakow-Syndrom** auf (▶ Box 10.3). Korsakow-Patienten zeigen auch ein intaktes implizites (prozedurales) Gedächtnis bei teilweisem Verlust des expliziten (deklarativen) Gedächtnisses. Das dienzephal-frontale System ist anatomisch eng mit dem medialen Temporallappensystem verbunden, hat aber vor allem Funktionen des Arbeitsgedächtnis, von dessen Intaktheit das Speichersystem des medialen Temporallappensystems abhängt. Im Fall der **Konfabulation** aber kommt noch hinzu, dass der posteriore Orbitofrontalkortex (beim Korsakow durch die toxische Wirkung von Alkohol) zerstört ist und damit ein wesentlicher Teil des kortikalen Dopaminsystems ausfällt: Das Dopamin-System zeigt nicht mehr an, dass auf eine Reaktion keine Belohnung mehr erfolgt und die Person behält perservativ ein- und dieselbe Aussage bei.

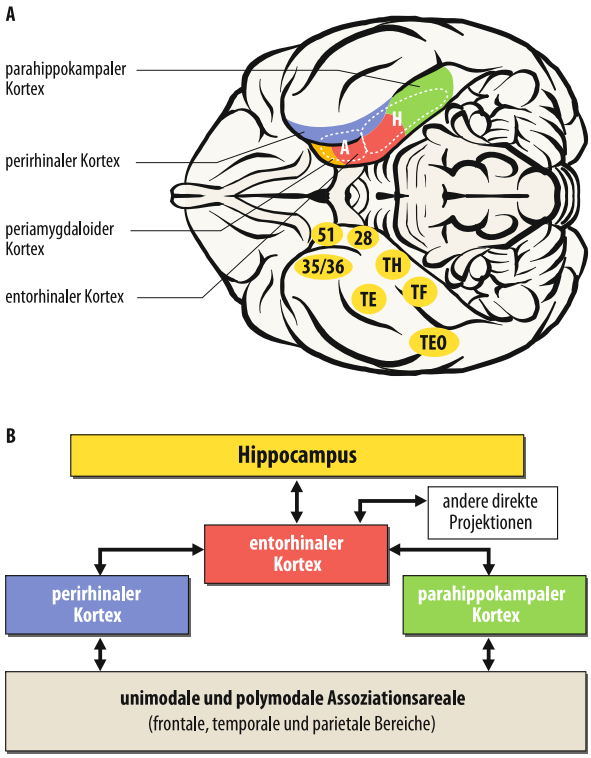


Abb. 10.9. Das mediale Temporallappen-Hippokampus-System. **A** Ventrale Ansicht des Affengehirns mit den verschiedenen Läsionsorten, die im Tiermodell zur Amnesie führten. Amygdala *(A)* und Hippokampus *(H)* sind *punktiert* eingezeichnet und die benachbarten kortikalen Regionen in Farbe. *Blau* der perirhinale Kortex (Area 35 und 36); *orange* der periamygdaloide Kortex (Area 51); *rot* der entorhinale Kortex (Area 28) und *grün* der parahippokampale Kortex (Areale TH und TF). **B** Schematischer Aufbau des Gedächtnissystems des medialen Temporallappens (TE). Der entorhinale Kortex projiziert in den Hippokampus, wobei zwei Drittel der kortikalen Afferenzen in den entorhinalen Kortex aus den benachbarten perirhinalen und parahippokampalen Kortizes entspringen. Diese wiederum erhalten Projektionen von unimodalen und polymodalen kortikalen Arealen (z. B. TEO, temporal-okzipitaler Kortex). Der entorhinale Kortex erhält darüber hinaus direkte Afferenzen vom orbitalen Frontalkortex, dem Gyrus cinguli, dem insulären Kortex und dem oberen Temporallappen. Alle diese Projektionen sind reziprok. (Nach Birbaumer u. Schmidt 2006)

Rolle des medialen Temporallappensystems beim deklarativen (expliziten) Lernen. Abb. 10.9 gibt eine Übersicht über das mediale Temporallappensystem, das **deklarativem** Lernen zugrunde liegt. Der Hippokampus erhält über den entorhinalen Kortex Informationen aus allen Assoziationsfeldern des Neokortex sowie aus Teilen des limbischen Systems, vor allem dem Gyrus cinguli und dem orbitofrontalen Kortex sowie aus verschiedenen Regionen des Temporalkortex. Alle diese Verbindungen sind reziprok, d. h. der Hippokampus hat auch efferente Verbindungen zu den Assoziationskortizes, wo die eigentlichen Langzeitveränderungen im Rahmen der Gedächtnisspeicherung stattfinden (▶ Abschn. 10.3 und ▶ Box 10.4).

10.4. Londons Taxifahrer haben größeren Hippokampus

Londons Taxifahrer müssen ein zweijähriges Training der Navigation in der Stadt und mehrere strenge Prüfungen absolvieren. Ihre Orientierungsfertigkeiten sind daher deutlich besser als bei der Durchschnittsbevölkerung. In einer PET-Studie an 16 Taxifahrern mit unterschiedlich langer Erfahrung konnte gezeigt werden, dass deren posteriore Hippokampi deutlich vergrößert und ihre anterioren deutlich verkleinert waren. Die Vergrößerung und Durchblutungssteigerung im rechten posterioren Hippokampus war hoch (r = 0,6) mit der Erfahrung der Fahrer (Zeit im Dienst in Jahren) korreliert. Die Verringerung im rechten anterioren Hippokampus war negativ (r = –0,6) mit der Erfahrung korreliert. Besonders dieses Ergebnis der Verkleinerung veranlasste die Wochenzeitschrift »The Economist« zu der ironischen Bemerkung: »Es blieb allerdings barmherzigerweise offen, ob der Verlust des vorderen Hippokampusgewebes einen Zusammenhang mit den starren politischen Einstellungen hat, für die Londons Taxifahrer bekannt sind«.

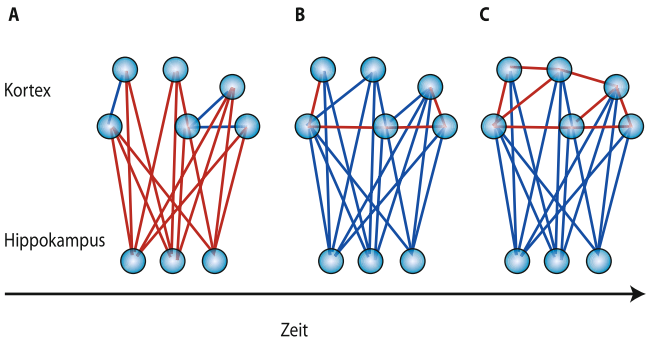


Abb. 10.10. Notwendige und überflüssige Verbindungen zwischen Hippokampus und Kortex im Verlauf der Konsolidierung. Notwendige assoziative Verbindungen sind rot gezeichnet, blau sind schwache assoziative Verbindungen. Am Beginn der Einprägung (**A**) werden die kortikalen Zellensembles (Kreise) vom Hippokampus verknüpft. Die intrakortikalen assoziativen Verbindungen sind aber noch schwach (blaue Linien in **A**). Mit Wiederholung (**B**) schwächen sich diese kortiko-hippokampalen Verbindungen ab und die intrakortikalen werden stärker (rote Verbindungen oben in **B**). Noch sind aber nicht alle intrakortikalen Verbindungen fest, daher sind noch nicht alle Verbindungen aktiv (nur wenige rote Verbindungen intrakortikal). Nach abgeschlossener Konsolidierung (**C**) werden die hippokampalen Verbindungen überflüssig (alle blau), und die festen intrakortikalen Verbindungen reichen zur Wiedergabe aus

Kontextlernen

Das hippokampale System verbindet im Kortex isolierte Gedächtnisinhalte zu einem größeren Kontext.

Das mediale Temporallappensystem muss während der Darbietung oder Wiederholung des Gedächtnismaterials aktiv sein, damit sich zwischen den verschiedenen Reizen, die während der Einprägung präsent sind, assoziative Verbindungen ausbilden können. Der Hippokampus und der darüber liegende entorhinale Kortex müssen die verschiedenen Repräsentationen der gesamten Umgebung, die während des Lernens präsent sind, zeitlich wie örtlich miteinander verketten.

Die Herstellung eines solchen **Kontextes** ist vor allem dann notwendig, wenn neue Situationen und neues Lernmaterial eingeprägt werden müssen, da in einer solchen Situation neue Wahrnehmungen und neue Gedanken, die bisher nicht assoziativ miteinander verbunden waren, miteinander verbunden werden müssen. Sobald diese neuen Inhalte **assoziativ verkettet** sind, genügt zu einem späteren Zeitpunkt ein **kleiner Ausschnitt** oder ein **Einzelaspekt** dieser Situation, um die **Gesamtsituation zu reproduzieren**. Das hippokampale System verbindet also die kortikalen Repräsentationen einer bestimmten Situation miteinander, sodass sie ein **Gesamt des Gedächtnisinhaltes** bilden *(binding)*. Fällt dieses System aus, so erscheint uns jede Situation neu, völlig unabhängig davon, wie oft wir sie schon gesehen oder erlebt haben, da sie zu keiner der gleichzeitig vorliegenden Aspekte dieser Situation irgendeine Beziehung hat.

Abb. 10.10 symbolisiert dieses Modell der Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte: in den Anfangsphasen der Speicherung bei neuer Information wird diese als Muster von Verbindungen zwischen Hippokampus und Kortex gespeichert, da die einzelnen Elemente eines Ereignisses (Farbe, Gegenstände, Töne etc.) im Kortex als verteilt und unverbunden aktiviert werden, während der Hippokampus sie schneller als Elemente assoziativ verbinden kann (Abb. 10.10 A). Bei Zerstörung fällt jede Konsolidierung neuer, vor allem **episodischer Information** aus, während die bereits konsolidierte und weniger auf Hippokampus angewiesene semantische Information erhalten bleibt. Durch wiederholte Reaktivierung bei bewusster Erinnerung bildet verzögert auch der Kortex Assoziationen zwischen den Einzelelementen (B). Bei abgeschlossener Konsolidierung wird der Hippokampus nicht mehr benötigt (C), ein Wiedergabereiz kann die ganze Episode als Einheit im Kortex aktivieren.

Implizites (prozedurales) Lernen

Lernen von Fertigkeiten ist von der Funktionstüchtigkeit motorischer Systeme und der Basalganglien abhängig.

Arten und Orte impliziten Lernens. Wie in Abb. 10.1 sichtbar, lassen sich verschiedene Arten impliziten Lernens unterscheiden. Für jeden dieser Lernvorgänge konnten unterschiedliche Hirnsysteme als strukturelle Voraussetzung identifiziert werden. Dabei existieren zwischen verschiedenen Arten von Lebewesen große Unterschiede in der neuroanatomischen Grundlage der aufgeführten Lernmechanismen. Im Allgemeinen spielen kortikale Prozesse in der Steuerung prozeduralen Lernens eine geringere Rolle als beim deklarativen Lernen, wenngleich beim Menschen für den Erwerb und das Behalten von **motorischen Fertigkeiten** motorische und präfrontale kortikale Areale unerlässlich sind. Die Tatsache aber, dass die meisten der prozeduralen Lernvorgänge der bewussten Erinnerung schwer zugänglich sind, i. Allg. reflexiv ablaufen und keinen aktiven, bewussten Suchprozess benötigen, zeigt bereits, dass primär subkortikale

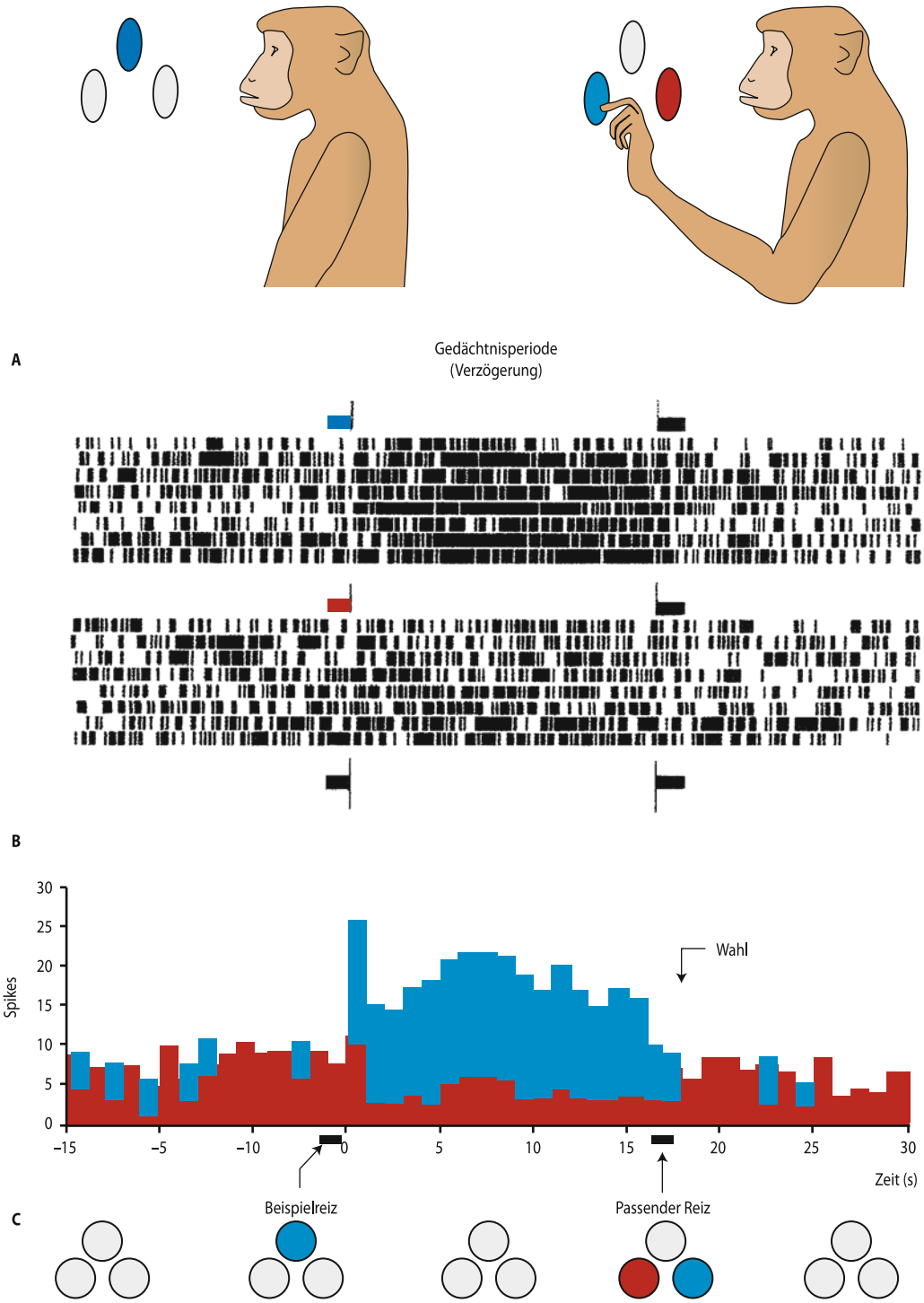


Abb. 10.11. Verzögerte Wahlreaktionsaufgabe (*delayed matching to sample***-Aufgabe).** In diesem klassischen Experiment wird der Affe trainiert, verzögert auf eine von mehreren Reizkategorien (hier Farbe und nicht Position) zu antworten, in diesem Fall auf den blauen Lichtpunkt (*oben*). In **A** sieht man die Original-Entladungsraten der Zellen, wenn der korrekte Zielreiz dargeboten wird (*oben blau*) und darunter die Entladungen der Zellen, wenn ein irrelevanter Reiz dargeboten wird (*rot*). Der Affe zeigt, dass er den Reiz (blauen Lichtpunkt) nach einer Verzögerungsperiode erkannt hat, indem das Tier auf den Lichtpunkt mit derselben Farbe wie der zuvor gezeigte Beispielreiz in Gegenwart eines gleichartigen Reizes mit anderer Farbe drückt (**C**, Wahlreaktion). Dies bedeutet, dass das Gehirn die Farbe des Beispielreizes in der Verzögerungsperiode im Gedächtnis »am Leben hält«, eine typische Leistung des Arbeitsgedächtnisses. Der Affe kommuniziert damit, »das ist, was ich sah.« In der Verzögerungsperiode der Gedächtnisaufgabe steigt die Entladungsrate der Zellen im dorsolateralen Präfrontalkortex an (blaues Histogramm in **B**)

Regionen, vor allem die **Basalganglien** und das **Kleinhirn** für die Steuerung prozeduralen Fertigkeiten-Lernens verantwortlich sind.

▪▪▪ **Hirnläsionen und implizites Lernen.** Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass einfache klassische **Lidschlagkonditionierung** und sog. ***priming*** nicht mehr möglich sind, wenn Läsionen im Vermis des Kleinhirns vorliegen. Bei der klassischen Konditionierung des Lidschlagreflexes wird ein neutraler Ton (CS) mit einem Luftstoß auf das Auge (US) gepaart, sodass nach wenigen Darbietungen der CS alleine die unkonditionierte Reaktion (UR) des Lidschlusses auslöst.

Bei Patienten mit Kleinhirnläsionen bleiben aber die deklarativen Gedächtnismechanismen unbeeinflusst, d. h., diese Personen können Fakten, Episoden und Daten (»gewusst was«) weiter erwerben. Was fehlt, ist das Speichern des zeitlichen Ablaufs von gezielten Bewegungsfolgen (»Fertigkeiten«). Der Erwerb und die Wiedergabe von komplizierten Verhaltensregeln und Fertigkeiten ist beim Menschen auch an die Funktionstüchtigkeit der Basalganglien, vor allem des **Neostriatums**, gebunden.

Arbeitsgedächtnis

Arbeitsgedächtnisprozesse halten Information stabil, die den Sinnessystemen nicht mehr direkt zugänglich ist und bereiten diese Information für die Übertragung in permanente Speicherung, z. B. durch Gruppenbildung (*chunking*) auf. Dazu wird der dorsolaterale Präfrontalkortex (DL-PFC) benötigt.

Der DL-PFC ist auch beim Menschen in der Aufrechterhaltung von Hirnaktivität bei visuell-räumlichen Aufgaben involviert, während der rechte ventrale Teil des inferioren frontalen Gyrus (ventraler PFC, Areae 45/47) beim Arbeitsgedächtnis für Objekte gemeinsam mit dem rechten unteren Temporallappen die **Bedeutung** visueller Objekte im ventralen Strom der visuellen Reizverarbeitung (▶ Kap. 18) für einige Zeit stabil hält, bevor sie im medialen Temporallappensystem miteinander assoziativ verbunden und gespeichert werden. Der linke homologe Abschnitt des ventralen inferioren frontalen Gyrus (Area 45/47) repräsentiert die semantische Verarbeitung von Sprachinformation gemeinsam mit dem medialen temporalen Gyrus (Area 21). Die Bedeutung und Mechanismen des Arbeitsgedächtnisses werden in ◘ Abb. 10.11 am Beispiel einer **verzögerten Reaktionszeitaufgabe** im Tierversuch illustriert: der Affe muss einige Zeit warten und den anfangs (links oben in der Abb.) gezeigten Zielreiz (blaues Oval) im Gedächtnis aktiv halten, bevor er auf die korrekte Taste mit den Zielreiz (rechts oben) drückt (und bei korrekter Lösung dafür belohnt wird).

Für taktile, auditorische und visuelle Arbeitsgedächtnisaufgaben und **Vorstellungen** (welche ja auch Leistungen des Arbeitsgedächtnis repräsentieren) gilt, dass neben den strategisch-exekutiven präfrontalen Arealen die jeweilige sekundären posterioren Projektionsfelder aktiv sind und dort auch die vorverarbeitete Information permanenter gespeichert wird. Wie oben bereits festgestellt, sind vor allem die präfrontalen Abschnitte des Arbeitsgedächtnisses neben der Aufrechterhaltung von Information auch an deren Organisation (*chunking* – Gruppenbildung) und der **Auswahl** der für eine Zielreaktion relevanten Information zentral beteiligt und erfüllen damit **Aufmerksamkeitsfunktionen**, wie wir sie in ▶ Kap. 9 beschrieben haben.

In Kürze

Neuropsychologie von Gedächtnis

Man unterscheidet verschiedene Amnesieformen:

- **Anterograde Amnesien** treten nach der beidseitigen Entfernung oder Zerstörung des medialen Temporallappens und der darunter liegenden Strukturen wie Hippokampus und Teilen des limbischen Systems auf. Die Patienten können keinerlei neue explizite Informationen behalten und wiedergeben, lernen aber durchaus motorische und kognitive Fertigkeiten implizit neu.
- **Retrograde Amnesie**: Die Patienten können Ereignisse, die vor einer Hirnschädigung liegen nicht erinnern.

Neurobiologische Grundlagen

- **Deklaratives (explizites) Lernen**: Die bewusste Speicherung neuer Information, vor allem von Fakten und Ereignissen und das Abrufen von Wissen benötigt das mediale Temporalsystem und den Hippokampus.
- **Prozedurales (implizites) Lernen**: Klassische Konditionierung und der Erwerb von motorischen Fertigkeiten ist auf die Intaktheit der beteiligten sensomotorischen Systeme und der Basalganglien angewiesen.
- **Arbeitsgedächtnis**, vor allem in den dorsalen und ventralen Abschnitten des präfrontalen Kortex und den sekundären Rindenfeldern hält die ankommende Information einige Zeit stabil, organisiert sie und wählt die für Handeln relevanten Abschnitte aus.

Literatur

Baars B, Gage N (eds) (2007) Cognition, Brain, and Consciousness. Academic Press, New York

Birbaumer N, Schmidt RF (2010) Biologische Psychologie, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Braitenberg V, Schüz A (1991) Anatomy of the cortex. Springer, Berlin Heidelberg New York

Eichenbaum H (2002) The cognitive neuroscience of memory. Oxford Univ Press, Oxford

Hebb DO (1949) The organization of behavior. Wiley, New York

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds) (2000) Principles of neural science, 4th edn. Elsevier, New York

Purves D et al (eds) (2008) Principles of Cognitive Neuroscience. Sinauer, Sunderland, MA

Roediger HL III, Dudai Y, Fitzpatrick S (eds) (2007) Science of Memory: Concepts.Oxford University Press, Oxford.

Rosenzweig M, Breedlove SM, Watson N (2004) Biological psychology, 4th edn. Sinauer, Sunderland, MA

Squire LR (2004) Memory. Rev Issue Neuron 44: 5–208

Weinberger NM (2004) Specific long-term memory traces in primary and auditory cortex. Nat Rev Neurosci 5: 279–290

Kapitel 11
Motivation und Emotion

Wilfrid Jänig, Niels Birbaumer

11.1 Emotionen als physiologische Anpassungsreaktionen – 219

11.2 Zentrale Repräsentationen von Emotionen – 222

11.3 Freude und Sucht – 225

11.4 Sexualverhalten – 230

11.5 Hunger – 232

Literatur – 236

Einleitung

Herr S., 47, Besitzer eines Reisebüros, wurde bei einer Trunkenheitsfahrt mit einem Blutalkoholgehalt von 2,3 Promille auffällig. Die psychologische Untersuchung ergab, dass Herr S. mit 15 Jahren zu trinken begonnen hatte. Während des Dienstes bei der Bundeswehr steigerte sich der Konsum von 3 auf bis zu 10 Flaschen Bier pro Tag, an Wochenenden und bei festlichen Angelegenheiten deutlich mehr. Der Vater von Herrn S. war Alkoholiker und hatte Ehefrau und Sohn jahrelang, vor allem an Wochenenden nach ausgedehnten Sauftouren, misshandelt. Nach der Bundeswehr studierte Herr S. Betriebswirtschaft und trat einer Studentenverbindung bei, in der ebenfalls exzessiv getrunken wurde. Nachdem er geheiratet hatte und bis zur Geburt des Sohnes und einzigen Kindes, reduzierte Herr S. seinen Alkoholkonsum auf durchschnittlich 2 Flaschen Bier abends, wobei an Wochenenden erneut häufiger Trinkexzesse auftraten. Schließlich traten auch geschäftlich zunehmend Probleme auf. Nach der Beratung durch einen Klinischen Psychologen entschloss er sich zu einer stationären sechsmonatigen Entzugsbehandlung, von der er trocken zurückkehrte.

Eineinhalb Jahre später traf Herr S. auf der Straße einen Freund aus der Studentenzeit. Dieser lud ihn in seine Stammkneipe, die in der Nähe lag, ein. Nach anfänglicher Weigerung bestellte Herr S. ein kleines Bier, da der Freund ihm versicherte, dass ein kleines Bier keinen Rückfall bedeute. Herr S. kam an diesem Abend vollkommen betrunken heim und nahm seine alten Trinkgewohnheiten wieder auf.

Dieser typische Fall zeigt, dass Rückfälle in der Regel nicht aus Entzugssymptomen resultieren, sondern durch positiv konditionierte Hinweisreize (Freund, Kneipe) vor dem Hintergrund eines konstitutionell erhöhten Suchtrisikos (Vater) verursacht werden.

11.1 Emotionen als physiologische Anpassungsreaktionen

Psychische Kräfte und psychische Funktionen

Motivation (Trieb) und Emotion sind psychische Kräfte, die das Auftreten, die Intensität und die Richtung (Annäherung–Vermeidung) von Verhalten und psychischen Funktionen (Denken, Wahrnehmen, Lernen) bestimmen.

Motivation. Jedes Verhalten ist **motiviert** und hängt nicht nur von **externen** und **internen** (z. B. dem Blutzuckerspiegel) **Reizen** und **genetischen Vorbedingungen** ab, sondern vor allem von Zuständen innerhalb des Gehirns. Motivation bedeutet also, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten bestimmter Verhaltensweisen bei spezifischen Körperreizen oder externen Reizen von Erregungsschwellen aktivierender oder hemmender Systeme im Gehirn abhängt.

Homöostatische und nichthomöostatische Triebe. Unter einem Trieb verstehen wir jene psychobiologischen Prozesse, die zur bevorzugten Auswahl einer Gruppe abgrenzbarer Verhaltensweisen (z. B. Nahrungsaufnahme) bei Ausgrenzung anderer Verhaltensweisen (z. B. sexuelles Verhalten und Fortpflanzung) führen.

- **Homöostatische Triebe** orientieren sich an Sollwerten der körperinternen Homöostaten. Bei Abweichungen von diesen Sollwerten kommt es zu einer stereotypen Sequenz von Verhaltensweisen bis zur Wiederherstellung des Sollwertes. Die **Sollwerte**, auf die geregelt wird (wie z. B. die Körperkerntemperatur oder Osmolalität des Blutes) dürfen nicht als fixe Werte verstanden werden (wie das bei technischen Automaten der Fall ist); sie unterliegen in Abhängigkeit von den inneren und äußeren Bedingungen des Körpers großen Schwankungen.
- Bei den **nichthomöostatischen Trieben** ist die Triebstärke wesentlich mehr von den Lern- und Umgebungseinflüssen abhängig als bei den homöostatischen Trieben.

Temperaturerhaltung, Hunger, Durst, Schlaf und möglicherweise einige Aufzuchtreaktionen sind homöostatisch. Sexualität, Explorations«trieb« und Bindungsbedürfnis sind nichthomöostatisch organisiert.

Verstärkung. Positive Verstärker (Belohnungsreize wie z. B. Futter) begünstigen das Wiederauftreten eines Verhaltens (z. B. Hebeldruck auf ein Lichtsignal bei einer Ratte), wenn die Verstärker unmittelbar nach diesem Verhalten auftreten. **Negative Verstärker** (»Strafreize«, z. B. schmerzhafte Elektrostimulation) sind dagegen Reize, welche die Unterdrückung von Verhaltensweisen bewirken. Die positiven und negativen neuronalen Verstärkersysteme fördern die synaptischen Verbindungen zwischen den sensorischen Systemen (z. B. dem visuellen System, welches das Lichtsignal vor dem Hebeldruck kodiert) und dem motorischen neuronalen System, welches ein bestimmtes Verhalten (z. B. Hebeldruck) kontrolliert.

Kognitive Prozesse, wie Vergleiche zwischen gespeicherten und aktuellen Verstärkern, bestimmen auch, welche Wirkung sie auf Verhalten haben: Bei höheren Säugern, deren Verhalten wesentlich durch Lernen bestimmt ist, sind Reize positiv verstärkend, wenn sie häufiger auftreten als erwartet, und negativ verstärkend (d. h. bestrafend), wenn sie seltener auftreten als erwartet.

Emotionen. Emotionen sind Reaktionen (psychische Kräfte) von relativ kurzer Dauer, die das Auftreten von Verhaltensweisen und Gedächtnisinhalten, welche durch externe oder interne Ereignisse hervorgerufen werden, begünstigen. Sie werden vom Gehirn organisiert und bestehen aus subjektiven, vegetativen, neuroendokrinen und somatomotorischen Reaktionen. Sie werden deshalb auch als emotionales Verhalten bezeichnet. Emotionen werden auf den Dimensionen angenehm–unangenehm (Annäherung–Vermeidung) und erregend–beruhigend erlebt.

Annäherung und Vermeidung

Emotionen sind Verhaltensweisen (subjektive, motorische, vegetative, endokrine Reaktionen), die als positiv oder negativ und aktivierend oder beruhigend erlebt werden und der Anpassung des Organismus an veränderte Umweltbedingungen dienen.

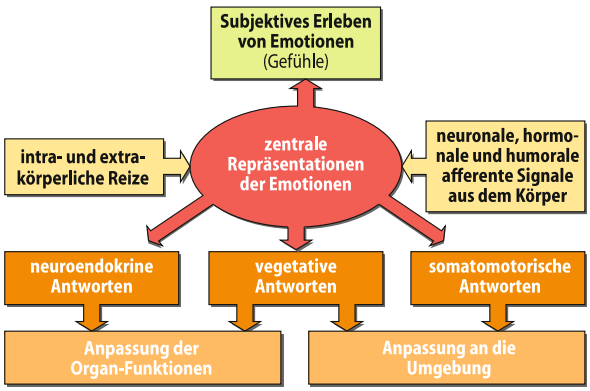


Abb. 11.1. Zentrale Repräsentation von Emotionen und ihre Verknüpfungen. Schema zu den zentralen Repräsentationen der Emotionen und ihre Beziehung zu somatomotorischen, vegetativen und endokrinen Reaktionen einerseits und den emotionalen Empfindungen andererseits. Diese zentralen Repräsentationen werden durch die afferenten Rückmeldungen aus dem Körperinneren, die neuronal (z. B. von den Eingeweiden und aus dem tiefen somatischen Bereich) oder endokrin (z. B. von den endokrinen Drüsen oder von den endokrinen Zellen im Gastrointestinaltrakt) sein können, moduliert

Primäre und sekundäre Emotionen. Höhere Vertebraten besitzen ein Repertoire emotionaler Verhaltensweisen, die sich im Laufe der Evolution entwickelt haben. Dieses Repertoire besteht

- aus den sechs **Basisemotionen** (oder **primären** Emotionen) Angst (unbestimmt), Furcht (gerichtet), Trauer, Abscheu, Freude und Überraschung und
- aus den **sekundären (»sozialen«) Emotionen**, welche auf den primären Emotionen aufbauend durch Kultur und Erziehung moduliert werden.

Emotionen halten für Sekunden bis Minuten an. Sie variieren auf den Dimensionen **Aktivierung** (erregt–ruhig) und **Valenz** (positiv-annähernd und negativ-vermeidend). Von den primären und sekundären Emotionen werden Stimmungen unterschieden, die über Stunden und Tage anhalten. **Stimmungen** sind **emotionale Reaktionstendenzen**, die das Auftreten einer bestimmten Emotion wahrscheinlicher machen (»gereizte Stimmung« führt z. B. häufiger zu Ärger). Sie können auch als **Hintergrundemotionen** bezeichnet werden.

Reaktionsmuster von Emotionen. Jede Basisemotion hat ein charakteristisches Reaktionsmuster (Abb. 11.1). Die sechs Basisemotionen sind am besten im **Ausdruck des Gesichts**, der durch die neuronale Aktivierung der Gesichtsmuskulatur erzeugt wird, beschreibbar. Obwohl Entwicklung und Ausdruck der Emotionen beim Menschen eng mit kognitiven Funktionen (Wahrnehmung, Bewertung von äußeren und inneren Reizen, Gedächtnis) verbunden sind, bestehen die Basisemotionen **unabhängig von Erziehung und Kulturraum**. Sie können transkulturell in allen Regionen der Erde erkannt und in ihrer biologischen Bedeutung interpretiert werden.

Funktion der Emotionen. Die Basisemotionen haben sich in der Evolution der höheren Primaten als Mechanismus zur Kommunikation von Annäherung und Vermeidung entwickelt. Sie dienen der raschen Mobilisation von komplexen Verhaltenstrategien und haben soziale Funktionen:

- Die **intrapersonellen Funktionen** bestehen, je nach Basisemotion, in der Selektion eines bestimmten Verhaltensrepertoires und einer **Fokussierung von Aufmerksamkeit** und Gedächtnis auf dieses Verhaltensrepertoire. Damit haben Emotionen **Signalcharakter nach innen**. Sie verstärken oder hemmen Verhaltensweisen und veranlassen das Individuum, sich an Veränderungen in der Umwelt und im sozialen Feld durch Ausbildung neuer Verhaltensweisen anzupassen.
- Die **interpersonellen Funktionen** bestehen in einer Kommunikation und Ausführung von Annäherung an und Vermeidung von Artgenossen.

Der Signalcharakter von Emotionen gegenüber Artgenossen wird folgendermaßen interpretiert: **Furchtausdruck** und **Weglaufen** signalisieren Gefahr; **Trauer** (nach Verlust) bedeutet Isolation, Hilfsbedürftigkeit; **Freude** und **Ekstase** signalisieren Besitz, Erwerb eines Gefährten; **Ekel** bedeutet Zurückweisung; **Überraschung** wird als Orientierung interpretiert.

Ausdruck von Emotionen

Emotionen werden durch spezifische Anpassungsreaktionen vegetativer Systeme, die mit den somatomotorischen Reaktionen (z. B. Gesichtsausdruck) korreliert sind, ausgedrückt.

Peripher-physiologische Reaktionen. Nicht nur die somatomotorischen Reaktionen (z. B. Weglaufen, Gesichtsausdruck), sondern auch die **vegetativen Anpassungsreaktionen** sind spezifisch für verschiedene Basisemotionen. Sie sind für die schnellen Änderungen der Herzfrequenz (abhängig von der Aktivität in den parasympathischen Kardiomotoneuronen), der Schweißproduktion an der Hand (Hautwiderstand; abhängig von den Sudomotoneuronen) und der Hautdurchblutung an der Hand (abhängig von der Aktivität in den kutanen Vasokonstriktorneuronen) bei den Basisemotionen verantwortlich (Abb. 11.2).

Zentralnervöse Reaktionen. Die vegetativen Reaktionen, die während der Emotionen ablaufen, sind keine allgemeinen Aktivierungsreaktionen, sondern der Ausdruck dafür, dass das Gehirn jene zentralen neuronalen Programme, die zu diesen **spezifischen vegetativen Anpassungsprozessen** führen, während der Emotionen selektiv aktiviert. Deshalb sind nicht nur die Emotionen und ihre somatomotorischen Reaktionen zentral im Kortex, limbischen System und Hypothalamus repräsentiert, sondern auch die spezifischen vegetativen Anpassungsreaktionen des Körpers. Die subjektiv erlebten Emotionen (Gefühle), ihr motorischer (Gesichts-)Ausdruck und das Muster der Aktivierung vegetativer und hormoneller Systeme sind miteinander korreliert.

Emotionstheorie nach William James. Die einflussreichste, auf physiologischen Argumenten fußende Emotionstheorie wurde von dem amerikanischen Psychologen **William James** und dem dänischen Physiologen **Carl Lange** Ende des 19. Jahrhunderts formuliert. Diese **Emotionstheorie** besagt vereinfachend, dass die Perzeption eines äußeren Ereignisses durch das Gehirn zu

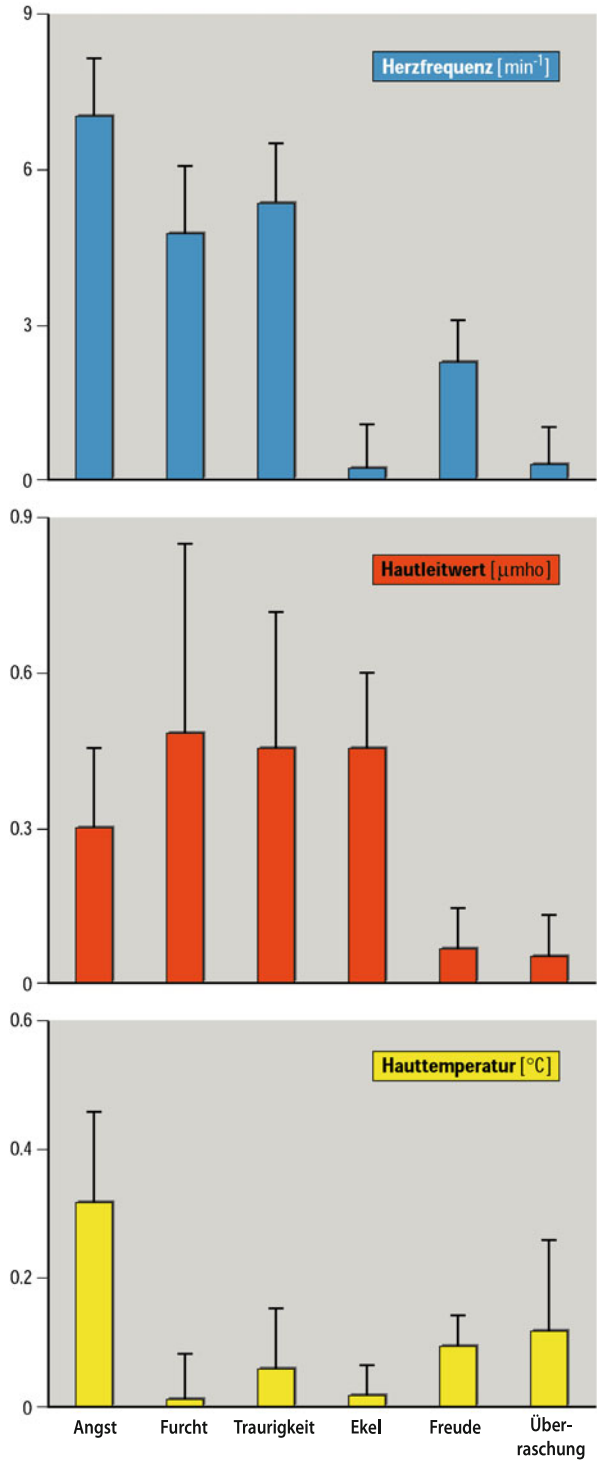


Abb. 11.2. Veränderungen vegetativer Parameter bei sechs verschiedenen Basisemotionen. Der motorische Ausdruck der Basisemotionen im Gesicht wurde bei den Versuchspersonen unter visueller Kontrolle und Anleitung des Experimentators hervorgerufen. Gleichzeitig wurden die Veränderungen der Herzfrequenz (in min^{-1}, abhängig von der Aktivität in den parasympathischen Kardiomotoneuronen), der Hauttemperatur eines Fingers (in °C; Hautdurchblutung abhängig von der Aktivität in kutanen Vasokonstriktorneuronen) und des Hautleitwertes (in Ohm^{-1}; anhängig von der Aktivität in den Schweißdrüsenneuronen) gemessen. Die empfundenen Emotionen wurden danach durch Befragung der Versuchspersonen ermittelt. Daten von 12 Versuchspersonen mit Angabe der Mittelwerte und Standardfehler

somatomotorischen (z. B. Gesichtsausdruck) und vegetativen Reaktionen führt und dass die afferenten Rückmeldungen aus der Peripherie (z. B. von inneren Organen und von der Skelettmuskulatur) zum Gehirn erst die Emotionen erzeugen. Nach dieser Theorie wären die empfundenen Emotionen die **Folge** der Aktivität in den afferenten Neuronen aus den peripheren Organen (»Wir sind traurig, weil wir weinen«). Die Theorie von James und Lange ist in dieser extremen Form nicht mehr haltbar. So lassen sich z. B. die Basisemotionen im entsprechenden Umgebungskontext durch Hirnreizung auslösen.

Afferente Rückmeldungen vom Körper. Die zentralen Repräsentationen der Emotionen benötigen jedoch für ihre Entwicklung und die Aufrechterhaltung ihrer Funktionen **afferente Rückmeldungen** vom Körper. Diese Rückmeldungen sind **neuronal** (besonders von den Eingeweiden und den tiefen somatischen Geweben), **hormonell** (z. B. von den endokrinen Drüsen des Magen-Darm-Trakts, ◘ Abb. 11.13) und **humoral** (z. B. Blutglukose, Bluttemperatur). In ◘ Abb. 11.5 sind die afferenten Rückmeldungen aus dem Körper links eingezeichnet, sie enden im oberen Parietalkortex, wo sie bewusst wahrgenommen werden können. In diesem Sinne hat die Emotionstheorie von James und Lange nach wie vor ihre Bedeutung für die Neurobiologie der Emotionen. Dies schließt nicht aus, dass einmal gelernte Emotionen auch ohne körperinnere Afferenzen (z. B. bei Gelähmten) auftreten.

▪▪▪ **Emotionen bei reduzierter Afferenz.** Die afferenten Rückmeldungen vom Körper sind reduziert nach vollständigem Ausfall der Muskulatur bei bestimmten Lähmungen (z. B. amyotrophe Lateralsklerose), bei hoher Querschnittslähmung (z. B. komplette Durchtrennung des Rückenmarkes bei thorakal Th2; ▶ Box 20.4, 20.5) oder bei Blockade der neuromuskulären Übertragung durch Kurare (▶ Kap. 5.4). Die Emotionen sind bei diesen Menschen erhalten. Im Gegensatz dazu führen Läsionen der für Emotionen verantwortlichen Hirnregionen immer zum Ausfall der jeweiligen emotionalen Reaktionskomponente (subjektive Gefühle, somatomotorische und vegetative Reaktionen).

In Kürze

Psychische Kräfte und psychische Funktionen

Das Auftreten, die Intensität und die Richtung psychischer Funktionen (Denken, Wahrnehmung, Lernen) werden durch Motivation (Trieb) und Emotionen bestimmt. Verhaltensweisen werden durch positive oder negative Verstärker gefördert oder unterdrückt.

Motivationen sind Antriebszustände (psychische Kräfte), die von zentralen Erregungsschwellen im Gehirn abhängen und die Wahrscheinlichkeit bestimmter Verhaltensweisen erhöhen oder senken. Sie werden auch als **Triebe** bezeichnet und sind im Gehirn entweder homöostatisch oder nichthomöostatisch organisiert.

Emotionen sind kurzzeitige vom Gehirn organisierte Reaktionen (psychische Kräfte), die alle Verhaltensweisen mitbestimmen und entweder als angenehm oder unangenehm erlebt werden (Valenz). Sie bestehen aus subjektiv benennbaren Gefühlen und vegetativen, neuroendokrinen ▼

II

und somatomotorischen Reaktionen. Die sechs verschiedenen **Basisemotionen** Angst, Furcht, Trauer, Abscheu, Freude und Überraschung können psychophysiologisch unterschieden werden. Sie sind durch die parallel ablaufenden subjektiven Gefühle, motorischen Reaktionen und vegetativen Reaktionen charakterisiert. Die Emotionen regulieren Anpassungen des Verhaltens bei wechselnden Umweltkonstellationen, Annäherungs- und Vermeidungsverhalten und lenken Entscheidungen im sozialen Kontext.

11.2 Zentrale Repräsentationen von Emotionen

Emotionen (Gefühle) und Hirnaktivität

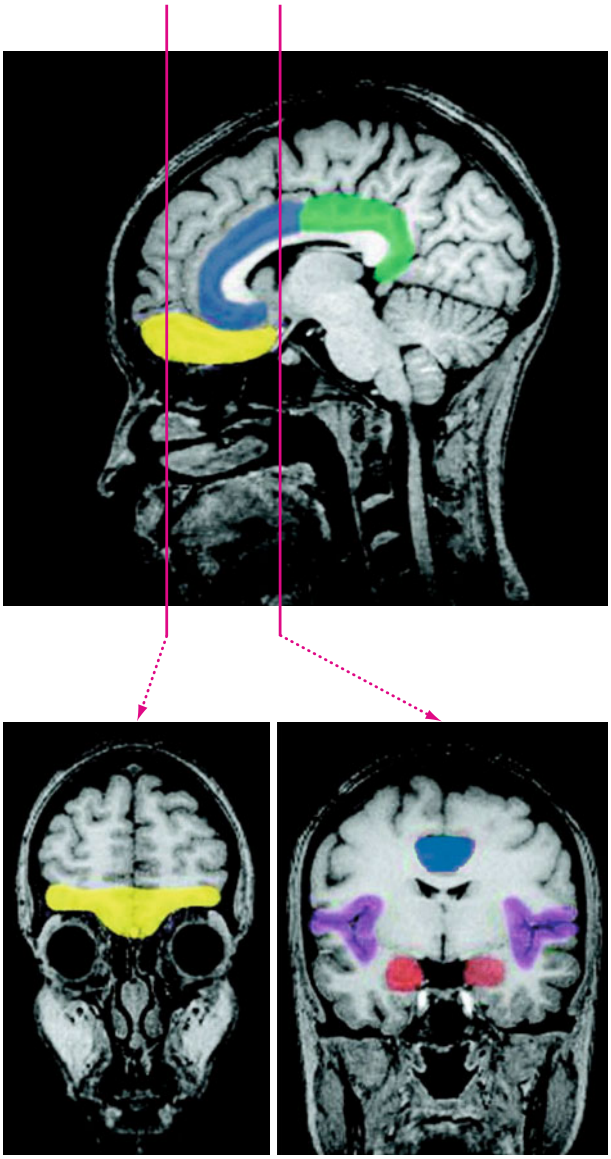
Bei Gefühlen werden verschiedene kortikale und subkortikale Hirnbereiche aktiviert oder deaktiviert.

Kortikale und subkortikale »Emotionsareale«. Emotionen können auch durch Vorstellung (Imagination) willkürlich hervorgerufen werden. Diese intern hervorgerufenen wie auch extern ausgelösten Gefühle werden durch die Änderung der Aktivität im **Gyrus cinguli anterior et posterior**, im **Inselkortex** (und dem benachbarten sekundären **somatosensorischen Kortex**; ▶ Kap. 14.7, 15.4) und in den **orbitofrontalen Kortizes**, den **Amygdalae** und den damit verbundenen **subkortikalen Strukturen** erzeugt (◘ Abb. 11.3). Die peripheren emotionalen Reaktionen aus dem Körperinneren (tief somatisch, viszeral) gelangen über afferente Rückmeldungen in den oberen Parietalkortex und tragen wesentlich zur Identifikation der spezifischen Emotion bei (◘ Abb. 11.4). Bei jeder Basisemotion tritt ein spezifisches Muster von Aktivierung oder Abnahme der Aktivität in diesen Hirnarealen oder in Teilen von ihnen auf.

▪▪▪ Die subkortikalen Hirnstrukturen, die Emotionen repräsentieren, teilen den kortikalen Regionen (z. B. dem primären visuellen Kortex bei Darbietung eines Reizes, der Belohnung signalisiert) sofort die Richtung (Annäherung und Vermeidung) des durch den Reiz ausgelösten Verhaltens mit. Damit wird bereits sehr früh in der Reizverarbeitung die Wahrnehmung emotional gefärbt, sodass es subjektiv kaum möglich ist, die Wahrnehmung und das Denken vom Gefühl zu trennen.

Beteiligung von Hirnstamm und Hypothalamus. Parallel zur Änderung der Aktivität in den genannten Kortexarealen werden Veränderungen der Aktivität in bestimmten Bereichen von Hypothalamus und Hirnstamm (vor allem Mesenzephalon und Pons) beobachtet. Hirnstamm und Hypothalamus enthalten die neuronalen Netzwerke für folgende globale Funktionen:

- die **stereotype Regulation der Motorik**, welche die motorischen Muster, die typisch für die Basisemotionen sind, erzeugen (Gesichtsausdruck, Körperhaltung); hieran sind auch Zerebellum und Basalganglien beteiligt;
- die **homöostatischen Regulationen vegetativer Funktionen** (▶ Kap. 20.6 und 20.9);
- die **neuroendokrinen Regulationen** (▶ Kap. 21.1).



◘ **Abb. 11.3. Hirnregionen, die bei intern oder extern hervorgerufenen Emotionen aktiviert werden**. Orbitofrontaler Kortex *(gelb)*, Inselkortex *(violett)*, Cingulum anterior *(blau)*, Cingulum posterior *(grün)*. Die Amygdala *(rot)* ist eine zentrale neuronale Verbindung zwischen den Kortexarealen, welche die Perzeption der Emotionen repräsentieren, und den vegetativen, neuroendokrinen und somatomotorischen Anpassungsreaktionen sowie den Gedächtnisfunktionen (◘ Abb. 11.4). *Oben:* Parasagittalschnitt. *Unten:* Frontalschnitte, deren Lage im Parasagittalschnitt angezeigt ist. fMRI *functional magnetic resonance imaging-Aufnahme*

Motorische, vegetative und neuroendokrine Reaktionen sind also spezifisch für jede Basisemotion (◘ Abb. 11.1). Dieses schlägt sich auch in den spezifischen Veränderungen der Aktivitäten in den verschiedenen Kerngebieten von Hirnstamm und Hypothalamus nieder.

Furchtverhalten und Amygdala

Furcht und Angst und die assoziierten motorischen, vegetativen und endokrinen Anpassungsreaktionen werden durch die Amygdala organisiert.

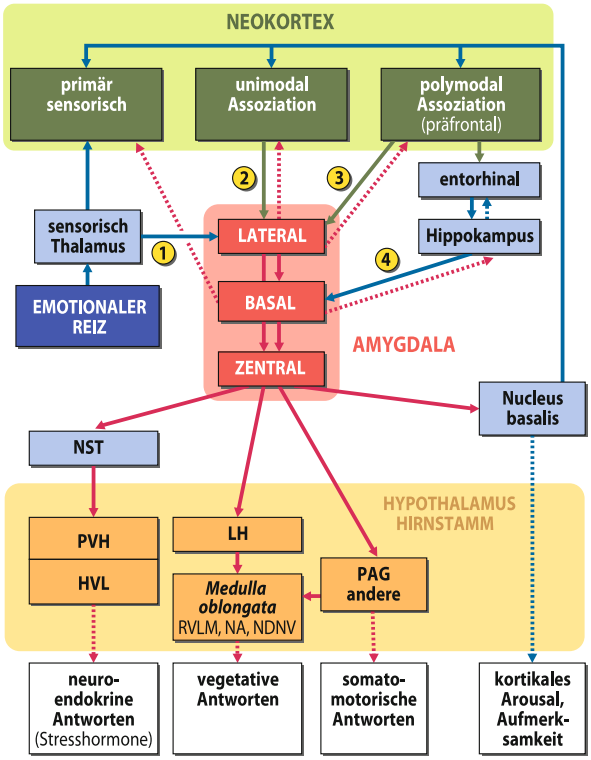


Abb. 11.4. Amygdala und Furchtkonditionierung. Der laterale Kern der Amygdala erhält Informationen aus den sensorischen Kernen des Thalamus *(1)*, vom Neokortex *(2)* und von höheren Assoziationskortizes *(3)* und der basale Kern vom Hippokampus *(4)*. Während der Furchtkonditionierung verarbeitet die Amygdala parallel die synaptischen Eingänge aus diesen Kanälen. Bei einfachen Hinweisreizen, die keine Diskrimination erfordern, kann die Konditionierung schon über *(1)* erfolgen. *(2)*, *(3)* und *(4)* sind notwendig, wenn das Ereignis von anderen Ereignissen genau diskriminiert und im Rahmen von Vergangenheit und Zukunft (Erwartung) beurteilt wird. Die Amygdala projiziert praktisch zu allen kortikalen Arealen (und zum Hippokampus) zurück. Die somatomotorischen, endokrinen und vegetativen Reaktionen während der Furchtkonditionierung werden über den zentralen Kern der Amygdala und die entsprechenden Kerngebiete im Hypothalamus und Hirnstamm vermittelt. Die Weckreaktion des Kortex bei Furcht wird über den zentralen Kern der Amygdala und den Ncl. basalis vermittelt. *HVL* Hypophysenvorderlappen; *LH* lateraler Hypothalamus. *NA* Ncl. ambiguus; *NDNV* Ncl. dorsalis nervi vagi; *NST* Ncl. der Striae terminalis; *PAG* periaquäduktales Höhlengrau; *PVH* Ncl. paraventricularis hypothalami; *RVLM* rostrale ventrolaterale Medulla

Auslösung und Komponenten des Furchtverhaltens. Umweltreize, die **Gefahr** signalisieren (emotionale Reize wie z. B. Schlangen, Spinnen, ein Angreifer, ein Erdbeben usw.), lösen Furchtverhalten aus. Dieses Verhalten wird von **Kerngebieten der Amygdala** organisiert (Abb. 11.4). Es besteht aus

- dem subjektiven Gefühl Furcht und dem entsprechenden Gesichtsausdruck,
- motorischen Verhaltensweisen [Flucht, Konfrontation (Kampf) oder Erstarren, je nach Umweltkonstellation],
- vegetativ vermittelten kardiovaskulären Regulationen (z. B. Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz, Erniedrigung der Durchblutung des Darmes bei Kampf und Flucht),
- vegetativ vermittelten anderen Reaktionen (z. B. Abnahme der Darmmotorik, Aktivierung der Schweißdrüsen) und
- neuroendokrinen Reaktionen (z. B. Aktivierung des ACTH/Kortisol-Systems über den Hypophysenvorderlappen und die Nebennierenrinde; Freisetzung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark).

Ein- und Ausgänge der Amygdala. Die **synaptischen afferenten Eingänge** vom sensorischen **Thalamus**, den uni- als auch **polymodalen Assoziationskortizes** (einschließlich den **präfrontalen Kortexarealen**) und dem entorhinalen Kortex gehen zum lateralen Kerngebiet der Amygdala (1 bis 3 in Abb. 11.4). Die synaptischen Eingänge vom Hippokampus gehen zu den basalen Kerngebieten (4). Die **efferenten Ausgänge** zu **motorischen, vegetativen** und **neuroendokrinen Regulationszentren** haben ihre Ursprünge im Ncl. centralis der Amygdala. Der efferente Ausgang, welcher über den Ncl. basalis (Meynert) die kortikale Weckreaktion *(arousal)* und die Aufmerksamkeitsfokussierung erzeugt, hat ebenso seinen Ursprung im Ncl. centralis. Efferente Ausgänge zu den Kortexarealen (gestrichelt in Abb. 11.4) haben ihre Ursprünge in den lateralen und basalen Kerngebieten.

11.1. Mangel an Angst: Neurobiologie des Bösen

Menschliche Sozialisation und reibungsarmes Zusammenleben hängen davon ab, dass wir im Laufe unserer Entwicklung konditionierte Angst erwerben: »Wenn du das tust, dann …«. Wir lernen angstvoll zu antizipieren, dass bestimmte Handlungen von negativen, schmerzhaften Konsequenzen für uns selbst oder andere gefolgt sind. Zusätzlich zum Erlernen antizipatorischer Vermeidung lernen wir aus den Folgen für uns selbst auch, sich in unser Gegenüber hineinzuversetzen und gewissermaßen stellvertretend und empathisch die negativen Folgen für den/die anderen vorauszufühlen und antisoziale Handlungen zu unterlassen.

Personen, die sich durch wiederholte massive antisoziale Handlungen auszeichnen, also ohne jede Angst vor den Folgen wiederholt kriminell werden, Sensationen und Gefahren lieben, oft Alkohol oder Drogen einnehmen, werden als Psychopathen bezeichnet. Bildgebende Untersuchungen des Gehirns solcher Personen (z. B. bei immer wieder extrem gewalttätigen Schwerstkriminellen) ergaben, dass bei diesen Personen jene Hirnteile, die das Erlernen antizipatorisch-konditionierter Angst und Vermeidung steuern, in solchen Situationen nicht aktiv sind: Es werden also die Amygdala, der vordere Inselkortex, das anteriore Cingulum und vor allem der laterale Orbitofrontalkortex in Erwartung negativer oder schmerzhafter Konsequenzen nicht erregt. (Dagegen sind bei Angstpatienten diese Hirnareale während derselben Lernsituationen überaktiviert.) Obwohl Soziopathen kognitiv-bewusst durchaus um die negativen Konsequenzen ihres Verhaltens wissen, fehlt die emotionale Komponente der Angst vollkommen, und ihre verantwortungslosen Taten erfolgen ohne jedes Gefühl für die Konsequenzen und ohne Reue. Eine Behandlung dieses neuropsychologischen Defizits erfordert daher Trainingsmaßnahmen, die dem Betroffenen ermöglichen, in sozialen Situationen mit potenziell schädigenden Konsequenzen, diese beschriebenen Hirnteile des Angstsystems zu aktivieren.

II

Ablauf der Furchtentstehung. Folgende Komponenten der Erzeugung der Emotion Furcht können unterschieden werden (Abb. 11.4 und Abb. 11.5):

- Über die direkte subkortikale Verbindung vom Thalamus findet eine **vorbewusste (präattentive) Erzeugung der Emotion** statt. Dieser neuronale Weg der Aktivierung ist schnell und läuft ohne das bewusste Gefühl Furcht ab. Eine genaue Diskrimination des Reizes findet nicht statt (Verbindung 1; Abb. 11.4). Es ist allerdings unklar, ob diese Verbindung beim Menschen wichtig ist.
- Bereits diskriminierte und verarbeitete Reize erreichen die Amygdala von den unimodalen Assoziationskortizes. Über diese synaptischen Verbindungen können neutrale **konditionierte Reize** (z. B. ein Berührungsreiz) mit den biologisch bedeutenden (Gefahr signalisierenden) **unkonditionierten Reizen** kombiniert werden. Die synaptische Übertragung im lateralen Amygdalakern wird verstärkt, sodass jetzt der konditionierte Reiz die Furchtreaktion auslösen kann (Verbindung 2; Abb. 11.4).
- Die Bewertung der **Bedeutung des Reizes** in der Furchtkonditionierung im **räumlichen** (Umwelt) und **zeitlichen Kontext** (Erfahrungen in der Vergangenheit) findet in den kortikalen Arealen und im Hippokampus statt (Verbindungen 3 und 4; Abb. 11.4).
- Die **Verstärkung** oder **Löschung (Extinktion) der Furchtkonditionierung** (z. B. im sozialen Kontext) benötigt den medialen präfrontalen Kortex und andere präfrontale Kortexareale (Verbindung 4; Abb. 11.4).

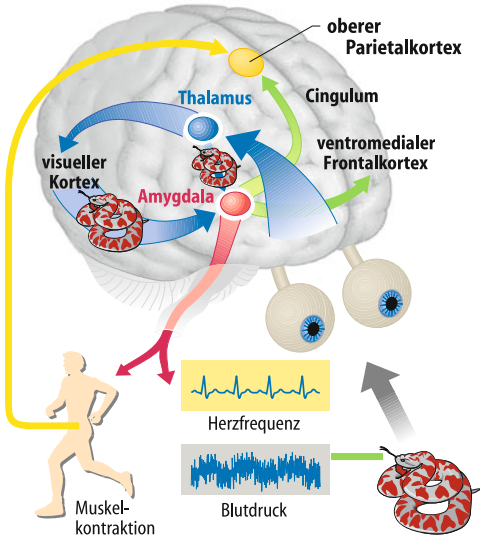


Abb. 11.5. Konditionierte emotionale Furchtreaktion mit motorischen, vegetativen und endokrinen Reaktionen. Die Reaktion wird schnell und stereotyp über die thalamoamygdalären Verbindungen und über die kortikalen Verbindungen von und zur Amygdala erzeugt. Die sensorische Information vom Thalamus zur Amygdala ist schemenhaft und auf den biologischen Sachverhalt reduziert (z. B. grobe Konturen einer Schlange), die vom Kortex ist präzise. Die Information gelangt von der Amygdala in den ventromedialen Frontalkortex, wo die Entscheidung über die Bewegung fällt. Exekutive Aufmerksamkeitsfunktionen werden über das Cingulum aktiviert (Abb. 11.4). Die Rückmeldung aus der Körperperipherie erreicht den oberen Parietalkortex *(links, gelb)*

Die Organisation der lateralen, basalen und zentralen Kerngebiete der Amygdala und ihre synaptischen Verknüpfungen erklären die Mechanismen des emotionalen Verhaltens Furcht. Sie erklären **nicht** die Mechanismen, welchen den anderen (primären) Basisemotionen und den sekundären (sozialen) Emotionen zugrunde liegen. Die Kerne der Amygdala sind aber auch an anderen (positiven und negativen) Emotionen beteiligt.

Veränderung der Emotion Furcht nach zentralen Läsionen

Nach Läsionen der Amygdala und im präfrontalen Kortex ist das emotionale Verhalten vor allem im sozialen Kontext gestört.

Die neuronale Regulation der Emotion Furcht (Abb. 11.4) ist wichtig für die Regulation des Verhaltens im sozialen Kontext. Deshalb treten nach Läsionen der Amygdala, des präfrontalen Kortex, der vorderen Inselregion oder des vorderen Gyrus cinguli charakteristische Verhaltensstörungen bei Tier und Mensch auf (▶ Box 11.1):

- Nach **bilateraler Zerstörung der Amygdala** sind Affen nicht mehr in der Lage, innerhalb ihrer Horde die soziale Bedeutung exterozeptiver (visueller, auditiver, somatosensorischer und olfaktorischer) Signale zu erkennen und zu den eigenen affektiven Zuständen (Stimmungen) assoziativ in Beziehung zu setzen. Die Annäherung und Meidung anderer Mitglieder der Gruppe in der sozialen Interaktion wird unmöglich (Abb. 11.6).
- **Menschen mit bilateraler Zerstörung der Amygdala** können Reize, welche Gefahren signalisieren (z. B. Verhalten anderer, die auf Betrug hindeuten), nicht als gefährlich erkennen.
- **Menschen mit zerstörtem orbitofrontalem Kortex** sind bei normalen intellektuellen Leistungen nicht mehr in der Lage, vorausschauend Angst zu erlernen. Sie können die negativen Folgen für sich und andere nicht vorhersehen und entwickeln abnorme soziale Verhaltensweisen.

In Kürze

Zentrale Repräsentationen von Emotionen

Emotionen (Gefühle, motorische, vegetative und neuroendokrine Reaktionen) sind in bestimmten Großhirnarealen (Cingulum anterior et posterior, Insula, präfrontalen Kortexarealen), Amygdala, Hypothalamus und Hirnstamm repräsentiert. Für jede Emotion ist ein spezifisches Repräsentationmuster in diesen Großhirnarealen vorhanden. Die zentralen Repräsentationen erhalten kontinuierliche afferente Rückmeldungen aus den Körpergeweben, welche das emotionale Reaktionsmuster vervollständigen.

Furchtverhalten

Bestimmte Kerngebiete der **Amygdala** steuern über afferente Verbindungen von Thalamus und Kortexarealen und efferente Verbindungen zu Hypothalamus und oberem Hirnstamm die Emotion Furcht. Störungen der neuronalen Regulation von Emotionen führen zu psychopathologischen Veränderungen und/oder somatischen Erkrankungen.

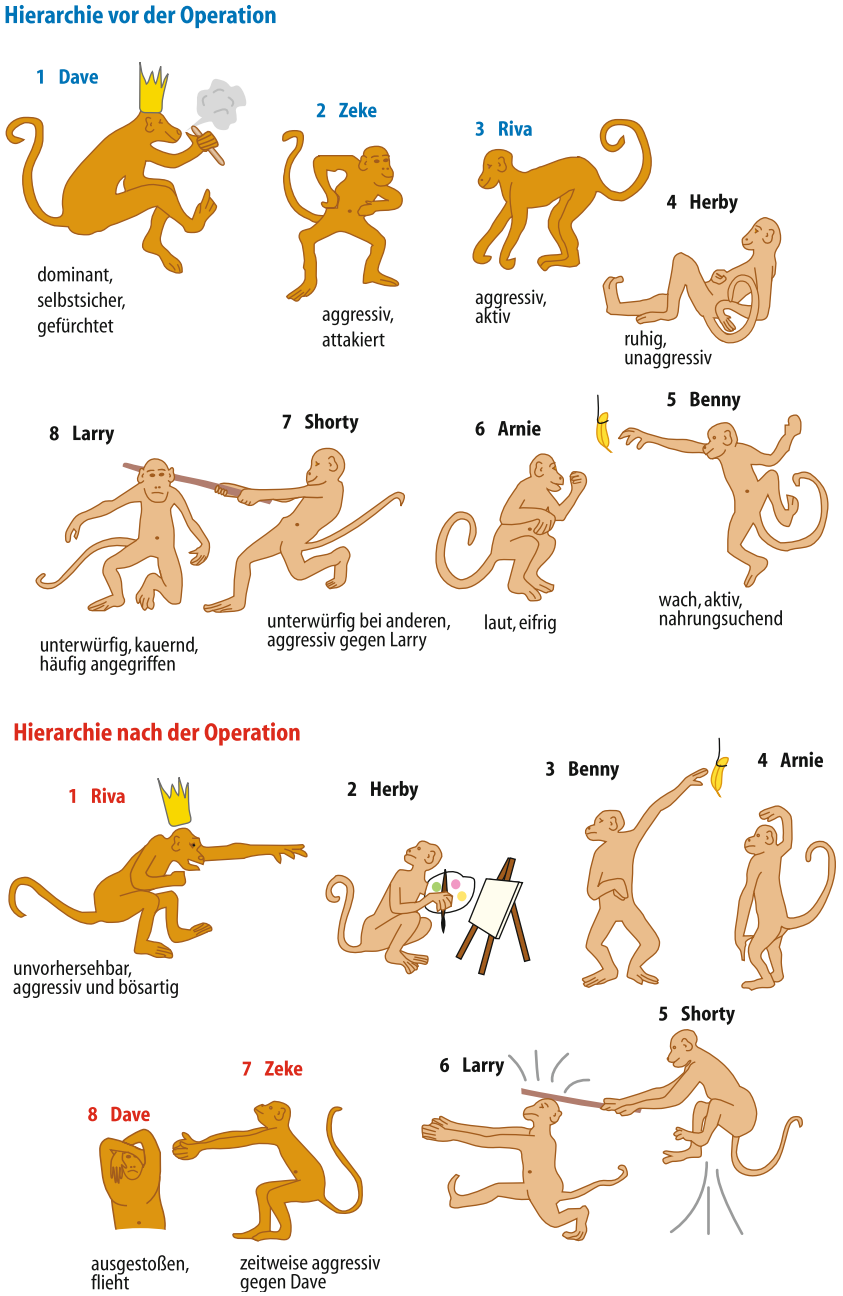


Abb. 11.6. Störung der Sozialhierarchie von Affen nach Läsion der Mandelkerne. Hierarchie einer Affenhorde vor *(oben)* und nach *(unten)* Läsion bei den Affen Dave, Riva und Zeke. Erläuterungen s. Text. (Nach Rosvold et al. 1954, in Birbaumer u. Schmidt 2006)

11.3 Freude und Sucht

Positive Verstärkung im Gehirn

Belohnungssysteme im Hirnstamm und im limbischen System erzeugen Gefühle der Freude und sind für positive Verstärkung wichtig.

Zusätzlich zu Mechanismen, die den in ▶ Abschn. 11.4 (Sexualverhalten) und ▶ Abschn. 11.5 (Hunger) sowie in ▶ Kap. 30.4 (Durst) beschriebenen spezifischen Trieben zugrunde liegen, scheint es im Säugetiergehirn einen Mechanismus zu geben, der Verhalten unabhängig von spezifischen Triebzuständen verstärkt. Das neuronale System, dessen Aktivierung diesen Zustand erzeugt, ist subkortikal lokalisiert. Es wurde von seinem Entdecker J. Olds **positives Verstärkungssystem** genannt (▶ Box 11.2).

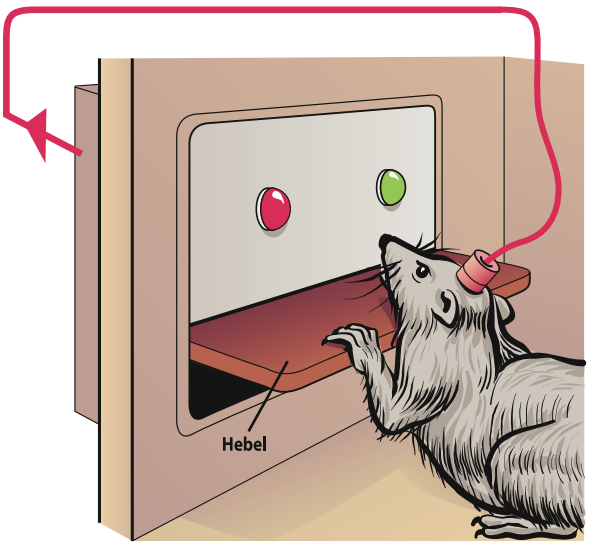
11.2. Die Entdeckung des »Zentrums der Freude«

1954 untersuchten James Olds und sein Student Peter Milner die aktivierende Wirkung von elektrischer Reizung der Formatio reticularis der Ratte. Eine der Reizelektroden verfehlte ihr Ziel und endete vermutlich im Hypothalamus. Olds ▼

II

beschrieb, welch seltsames Verhalten das Tier plötzlich bei der Reizung zeigte: »Ich reizte mit einem kurzen 60-Hz-Sinusimpulsstrom immer dann, wenn das Tier in eine Ecke des Käfigs lief [Olds wollte sicher sein, dass die Reizung für das Tier nicht unangenehm ist]. Das Tier vermied die Ecke aber nicht, sondern kam nach einer kurzen Pause sofort in die Käfigecke zurück, nach der erneuten Reizung lief es sogar noch schneller dorthin. Nach der dritten elektrischen Reizung war klar, dass das Tier zweifellos mehr Reizung wollte«. Diese Zufallsbeobachtung bedeutete die Entdeckung eines »positiven Verstärkungszentrums« oder, wie Olds es euphorisch nannte, des »Zentrums der Freude«.

Damit war die neurobiologische Grundlage eines zentralen Begriffs der Motivationspsychologie gefunden und ein wichtiger Schritt zum Verständnis der **Triebkräfte** menschlichen Verhaltens getan. Erhalten Menschen und Tiere (◘ Abb. 11.7) die Gelegenheit, Teile dieses Systems elektrisch (z. B. über Elektroden, die zur Schmerzbekämpfung implantiert wurden) oder chemisch selbst zu aktivieren, tun sie dies bis zur Erschöpfung. Eine solche **intrakranielle Selbstreizung** ist unabhängig von einer spezifischen Triebbefriedigung; ihr Effekt wird durch vorhandene Triebzustände (z. B. Hunger) verstärkt.



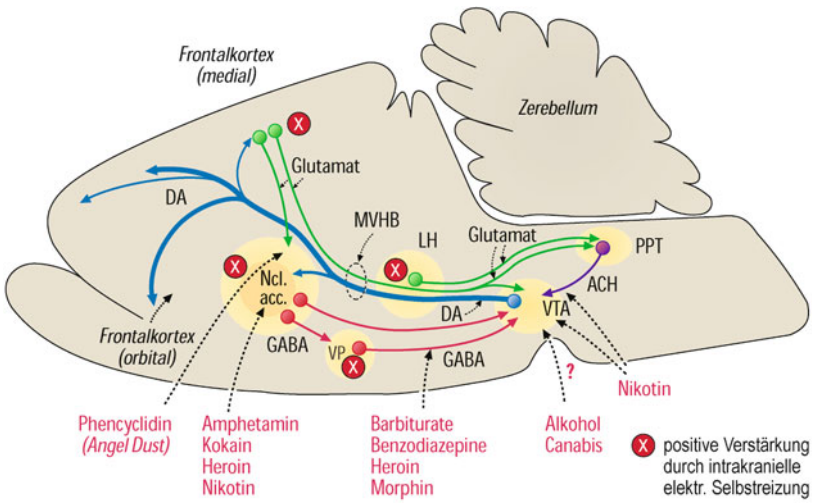
◘ **Abb. 11.7. Anordnung von OLDS zur intrakraniellen Selbstreizung.** Das Tier löst durch Drücken des Hebels einen kurzen Stromstoß in das eigene Gehirn aus. Leuchtet das rote Licht auf, führt Hebeldruck zur intrakraniellen Selbstreizung. Leuchtet das grüne Licht auf, hat Hebeldruck keinen Effekt

Mesolimbisches Dopaminsystem

Dopamin des mesolimbischen Dopaminsystems wirkt als positives Verstärkungssignal vor allem im Ncl. Accumbens.

Rolle dopaminerger Neurone in der positiven Verstärkung. Bei Ratten und vermutlich auch bei höheren Säugern, einschließlich des Menschen, werden dopaminerge Neurone im ventralen Tegmentum des Mittelhirns für **positive Verstärkung** verantwortlich gemacht. Diese Neurone projizieren durch das **mediale Vorderhirnbündel** ins Vorderhirn, vor allem in den Ncl. accumbens im ventralen Striatum (◘ Abb. 11.8). Viele Dopaminneurone ändern ihre Aktivität in Abhängigkeit vom **Belohnungsvorhersagewert** *(reward prediction error)*: Ist die Belohnung größer als erwartet, erhöhen sie die Aktivität, ist sie kleiner, erniedrigen sie diese.

Positive Verstärkersysteme und ihre Beeinflussung durch Pharmaka (◘ Abb. 11.8). Der Ncl. accumbens des ventralen Striatums ist Teil des **mesolimbischen Systems** und liegt in enger Nachbarschaft zu Hypothalamus und Septum. **Dopaminantago-**



◘ **Abb. 11.8. Das mesolimbische dopaminerge System der Ratte, seine Beziehung zum Frontalkortex und die Angriffspunkte Sucht erzeugender Substanzen.** Dopaminerge Neurone (DA) des ventralen tegmentalen Areals im Mesenzephalon (VTA) projizieren zum Ncl. accumbens (Ncl. acc.) und zum Frontalkortex. Der Ncl. accumbens projiziert mit GABAergen Neuronen direkt oder über das ventrale Pallidum (VP) zum VTA. Glutamaterge Neurone im medialen Frontalkortex projizieren zum Ncl. acc. und direkt oder indirekt [über den lateralen Hypothalamus (LH) oder das präpedunkuläre pontine Tegmentum (PPT)] durch das mediale Vorderhirnbündel (MVHB) zum VTA. Die Angriffspunkte der Wirkung Sucht erzeugender Substanzen sind am unteren Rand aufgeführt (Mechanismen ◘ Tab. 11.1). Orte intrakranieller elektrischer Selbstreizung (◘ Abb. 11.7), die zur positiven Verstärkung führen, sind durch Kreuze angezeigt

Tab. 11.1. Sucht erzeugende Substanzen und ihre Mechanismen

Sucht erzeugende Substanz	Mechanismus der Aktivierung dopaminerger Neurone und Freisetzung von Dopamin im Ncl. accumbens
Alkohol	Stimuliert $GABA_A$-Rezeptorfunktionen und hemmt NMDA-Rezeptorfunktionen
Amphetamine (Speed, Ecstasy)	Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin in Dopaminneuronen im Ncl. accumbens
Barbiturate	Erregung GABAerger Neurone, nicht im Ncl. accumbens
Benzodiazepine	Erregung GABAerger Neurone, nicht im Ncl. accumbens
Kanabinoide	Agonist von Kanabinoidrezeptoren
Heroin	Hemmung GABAerger Neurone zu dopaminergem System
Kokain	Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin in Dopaminneuronen im Ncl. accumbens
Morphin (Opiate)	Hemmung GABAerger Neurone zu dopaminergem System, vermittelt durch μ- und δ-Rezeptoren
Nikotin	Erregung dopaminerger Neurone über nikotinische Rezeptoren
Phencyclidin *(angel dust)*	Blockade von NMDA-Glutamat-Rezeptoren auf GABAergen Neuronen im Ncl. accumbens

GABA (gamma-amino-butyric acid) γ-Amino-Buttersäure; *NMDA* N-Methyl-D-Aspartat

nisten, wie z. B. Neuroleptika, hemmen die positive Verstärkung und führen zu **Anhedonie (»Lustlosigkeit«)**. Ihre therapeutische Wirkung bei Psychosen ist auf diesen generell dämpfenden Effekt zurückzuführen. **Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin** durch **Amphetamin** und **Kokain** (beides süchtig machende Substanzen) fördern die positive Verstärkung. **Opiate** stimulieren indirekt die dopaminergen Neurone im ventralen Tegmentum des Mittelhirns, aber auch Neurone im Ncl. accumbens, lateralem Hypothalamus, Pallidum und periaquäduktalem Grau (Tab. 11.1). Auch das noradrenerge System, welches zum limbischen System projiziert (Abb. 9.13 A), hat bei Reizung meist positiv verstärkende Effekte.

Negative Verstärkersysteme. Hirnregionen, deren Reizung zu Aversion und Vermeidung führt, werden als negative Verstärkersysteme **(Bestrafungssysteme)** bezeichnet. Ihre neuronalen Strukturen sind weniger gut lokalisiert, da sie mit den zentralen Systemen zur endogenen Kontrolle von Schmerzen (opioid und nichtopioid; ▶ Kap. 15.4) und den Regionen, die Sättigung und Ekel auslösen, überlappen. Viele negative Reaktionen auslösende Regionen befinden sich **periventrikulär im Mesenzephalon**. Eine relativ einheitliche anatomische und neurochemische zentralnervöse Struktur, wie wir sie für positive Verstärkung finden, scheint nicht zu existieren.

Pharmaka und negative Verstärkersysteme. Die negativen Verstärkersysteme hemmen die mesolimbischen positiven Verstärkersysteme. Serotonin [5-HT (5-Hydroxytryptamin)], Cholezystokinin und Substanz P sind je nach ihrer anatomischen Position und je nach der Ausschüttungs- und Rezeptorkonfiguration aversiv oder positiv verstärkend. Viele Substanzen beeinflussen über das serotonerge System unser Verhalten:

- Antidepressiva verbessern die Stimmung durch Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin oder Noradrenalin in die entsprechenden Neurone.
- Ecstasy (3,4-Methylendioxymethamphetamin) stimuliert den 5-HT_2-Rezeptor und Dopaminrezeptoren und verbessert Stimmung und Antrieb.
- Kokain hemmt sowohl die Wiederaufnahme von Dopamin und Serotonin und stimuliert somit beide Systeme, indem es die Verfügbarkeit im synaptischen Spalt erhöht.
- Halluzinogene wie LSD (Lysergsäurediäthylamid) und Psilocybin stimulieren den 5-HT_2-Rezeptor. Sie erzeugen außer Hallizunationen auch negative Gefühle (Panik, Paranoia).
- Herabgesetzte Verfügbarkeit von Serotonin am Rezeptor ist häufig mit gesteigerter Aggression und Autoaggression korreliert.

Sucht

Suchtverhalten ist eine extreme Form positiv motivierten Verhaltens; es unterscheidet sich quantitativ von der positiven Motivation durch erhöhte Anreizwirkung bestimmter Reize (Salienz), verstärkte Aversionssymptome bei Entzug und, je nach Sucht, durch Entwicklung von Toleranz.

Suchtentstehung. Erfolgt die Aktivierung der Verstärkungssysteme nicht mehr durch physiologische Reize, sondern werden Neurone des positiven Antrieb erzeugenden Systems **direkt** (chemisch) gereizt, kann, wenn die zeitlichen Abstände zwischen diesen Aktivierungen kurz sind, Sucht entstehen. Die Aktivierung dieses Systems kann direkt oder indirekt durch viele Sucht erzeugenden Substanzen geschehen [wie z. B. Heroin, Morphin, Kokain, Marihuana, Amphetamine, Barbiturate, Nikotin und Alkohol (und ihre Analoga); Abb. 11.8, Tab. 11.1]. Sucht ist eine extreme Form positiv motivierten Verhaltens; sie unterscheidet sich biologisch nicht von anderem positiv motiviertem Verhalten wie Freude, Bindung, Appetit usw. Sucht ist durch die folgende Eigenschaft charakterisiert: Wiederholt ausgelöste intensive **Freude (Euphorie)** kann **zwanghaftes Verlangen (Suche)** nach Sucht erzeugenden Substanzen (oder Sucht erzeugenden Zuständen) bewirken.

WHO-Definition der Sucht. Die **Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO)** von **Drogenabhängigkeit** legt ihren Schwerpunkt ebenfalls auf den fließenden Übergang von »normalem« Annäherungsverhalten und Sucht: »Abhängigkeit ist ein Syndrom, das sich in einem Verhaltensmuster äußert, bei dem die Aufnahme der Droge Priorität gegenüber anderen Verhaltensweisen erlangt, die früher einen höheren Stellenwert hatten. Abhängigkeit ist nicht absolut, sondern existiert in unterschiedlicher Stärke. Die Intensität des Syndroms wird an den Verhaltensweisen gemessen, die im Zusammenhang mit der Drogensuche und -aufnahme gezeigt werden, und anderen Verhaltensweisen, die daraus resultieren.«

Rolle der Umwelt. Sucht kann in ihren biologischen Grundlagen ohne Berücksichtigung der Umgebung, in der sie entsteht und auf-

rechterhalten wird, nicht verstanden werden. Die biologischen Mechanismen, die einer Sucht zugrunde liegen, werden nur unter ganz bestimmten Umgebungsbedingungen und nur bei umschriebenen Bedingungen in dieser Umgebung (z. B. unter Stress) aktiviert.

Toleranz und Abhängigkeit. Süchte werden von natürlichen Motivationen vor allem dadurch unterschieden, dass bei Wegfall der Einnahme einer süchtig machenden Substanz starke psychische und/oder körperliche Aversionen **(»Entzug«)** entstehen. Einige der Sucht erzeugenden Substanzen führen auch zu **Toleranz**. Toleranz bedeutet, dass die zugeführte Menge gesteigert werden muss, um positive Effekte der Euphorie zu erzielen. **Abhängigkeit** entsteht vor allem durch die Attraktivität von Situationen und Reizen, die in der Vergangenheit mit der süchtig machenden Substanz assoziiert waren.

Sucht und mesolimbisches Dopaminsystem

Die neuronale Grundlage der Sucht liegt in der Förderung der synaptischen Übertragung im mesolimbischen Dopaminsystem.

Essenzielle Beteiligung des Dopaminsystems. Das **mesolimbische Dopaminsystem** spielt eine strategische Rolle in der Entstehung von Sucht, weitgehend unabhängig von den Sucht erzeugenden Substanzen. Nach Zerstörung dieses Systems oder Blockade der Dopaminrezeptoren nimmt das Suchtverhalten bei Ratten ab. Dopaminerge Neurone im ventralen Tegmentum des Mittelhirns werden auch von Opiaten stimuliert. Alkohol und Cannabinoide erhöhen die Freisetzung von Dopamin im Ncl. accumbens.

Positive Verstärkung (Euphorie) und Verlangen. Die Entwicklung des Verlangens nach wiederholter Drogeneinnahme ist mit der Aktivität im mesolimbischen Dopaminsystem korreliert. Euphorie und Verlangen haben unterschiedliche Verläufe nach Einsetzen der Drogeneinnahme: Während das Verlangen (die Suche) nach der Droge kontinuierlich ansteigt (die Sucht im engeren Sinne!), nimmt parallel dazu die erzeugte Euphorie (Suchtbefriedigung) ab. Allerdings steigt das Verlangen stärker, als die Euphorie abnimmt. Diese Beobachtung zeigt, dass beiden Verhaltensweisen unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen. Die Aktivität im Ncl. accumbens nimmt in der Phase der Suche nach der Droge stark zu, nicht jedoch in der Phase der Suchtbefriedigung (Euphorie).

Rückfall in die Sucht. Für die gleich hohe Rückfallhäufigkeit bei allen Süchten sind weniger Toleranz und Abstinenzreduktion verantwortlich, sondern die **gelernten Anreizwerte** aller Situationen und Gedanken, die in der Vergangenheit mit der Substanzeinnahme assoziiert waren. Im Laufe wiederholter Einnahme süchtig machender Substanzen wird die **Sensibilität des dopaminergen Systems** größer, was zum **Anstieg des Verlangens** bei Auftritt von Hinweisreizen für die Aufnahme der Substanz führt. Die Freude oder Lust, die durch das Suchtmittel erzeugt werden, ist davon wenig berührt. Ebenso sind Abstinenzerscheinungen für die meisten Rückfälle nicht verantwortlich, die in der Regel lange nach Abklingen des Entzugs auftreten. Um Süchte wieder zum Verschwinden zu bringen (**Extinktion**), müssen dieselben Situationen, die mit der Einnahme des Suchtmittels assoziiert waren, wiederholt **ohne** Einnahme der Substanz dargeboten werden. Vermutlich nimmt auf diese Weise die Verstärkung der synaptischen Übertragung (z. B. im mesolimbischen Dopaminsystem), die sich bei der Entstehung der Sucht gebildet hat, wieder ab.

Opiate und das Dopaminsystem. Während die dopaminergen Neurone bei operantem Verhalten (▶ Kap. 10.1) und Sucht mehr das **Verlangen** nach positiv motiviertem Verhalten erzeugen, werden die endogenen Opioide mit der **positiven affektiven Tönung** von Belohnungsreizen in Verbindung gebracht. Diesen Effekt üben **endogene Opioidsysteme** vermutlich primär durch Aktivierung endogener antinozizeptiver Systeme aus. Opiatrezeptoren befinden sich vor allem in Hirnstrukturen, die nozizeptive Impulse verarbeiten und für die Entstehung von Schmerzen bei noxischen Ereignissen (sowie psychischen Schmerzen, z. B. als Folge von Trennung) verantwortlich sind (z. B. Hinterhorn des Rückenmarks, Thalamus, periaquäduktales Höhlengrau, Amygdala, Frontalkortex; ▶ Kap. 15.4). Der **Sucht erzeugende Effekt** von Opiaten basiert vermutlich auch auf dieser Aktivierung antinozizeptiver Systeme.

Sucht erzeugende Substanzen und ihre Wirkungen an Neuronen. Allen Sucht erzeugenden Substanzen ist gemeinsam, dass das Verlangen nach der Droge über ihre substanzspezifischen Rezeptoren durch Aktivierung des mesolimbischen Dopaminsystems erzeugt werden (◘ Abb. 11.8). Die Mechanismen dieser Aktivierung sind, soweit bekannt, in ◘ Tab. 11.1 aufgeführt.

Neuroadaptation des mesolimbischen Systems

Die molekularen Mechanismen der Kurzzeit- und Langzeitwirkung von süchtig machenden Substanzen sind verschieden.

Suchtverlauf. Die Neurone des mesolimbischen Dopaminsystems (ventrales Tegmentum des Mittelhirns, Ncl. accumbens) spielen eine wichtige Rolle in der Suchtentstehung und -aufrechterhaltung. Eine Vielzahl von charakteristischen **zellulären Änderungen** treten im Verlauf einer »Drogenkarriere« (von der akuten Einnahme über die chronische Einnahme bis zu Kurzzeit- und Langzeitabstinenz) auf, welche mit dem veränderten Verhalten von drogenabhängigen Menschen und Tieren korrelieren. ◘ Abb. 11.9 fasst die einzelnen Phasen und einige wichtige molekulare und hormonelle Änderungen, die im Folgenden z. T. besprochen werden, zusammen.

Akute Einnahme einer süchtig machenden Substanz. Die Bindung der zugeführten Substanz an die Dopamin- oder Opiatrezeptoren der Neurone des mesolimbischen Dopaminsystems aktiviert G-Proteine, welche die Aktivität der Adenylatzyklase hemmen (▶ Kap. 2.3). Dies führt zur Abnahme der Aktivität von **cAMP** und **cAMP-abhängigen Proteinkinasen**. Experimentelle Verhinderung des cAMP-Abfalls hemmt die intrakranielle Selbststimulation bei Ratten und damit vermutlich auch die »Freude«, die durch diese Reizung erzeugt wird (◘ Abb. 11.10). Durch die Reduktion der cAMP-Aktivität wird auch die Phosphorylierung von Ionenkanälen und vermutlich anderer zellulärer Effektoren reduziert.

Chronische Einnahme einer süchtig machenden Substanz. Die intrazelluläre Signalübertragung ändert sich radikal bei chronischer Einnahme: Die Aktivität des Adenylatzyklase-cAMP-Systems nimmt zu und die Aktivität der cAMP- oder Ca^{2+}-

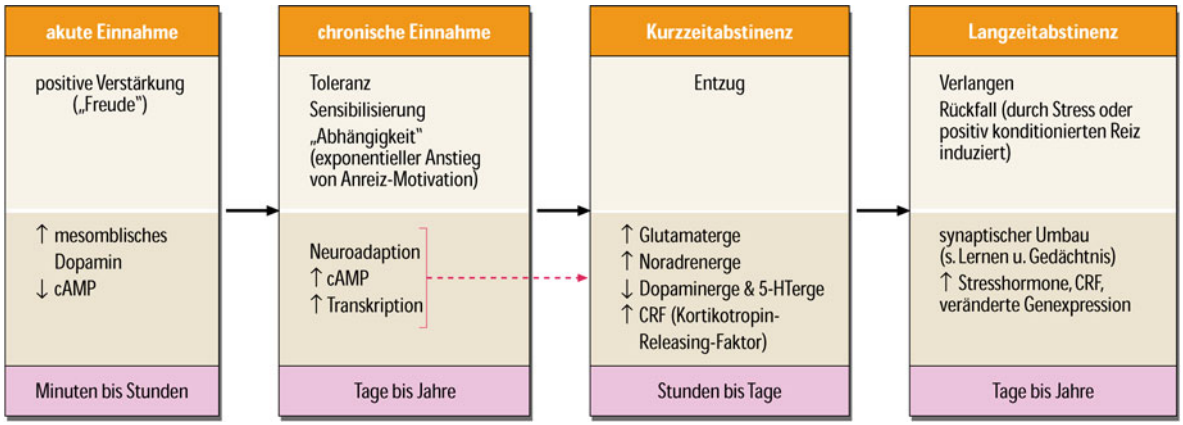


Abb. 11.9. Verlauf von Suchtverhalten auf psychologischer (oben) und molekularer Ebene (unten) in Neuronen des mesolimbischen Systems. *cAMP* zyklisches Adenosinmonophosphat; *5-HT* 5-Hydroxytryptamin (Serotonin). ↑ Zunahme oder Aktivierung; ↓ Abnahme. Weiteres s. Text

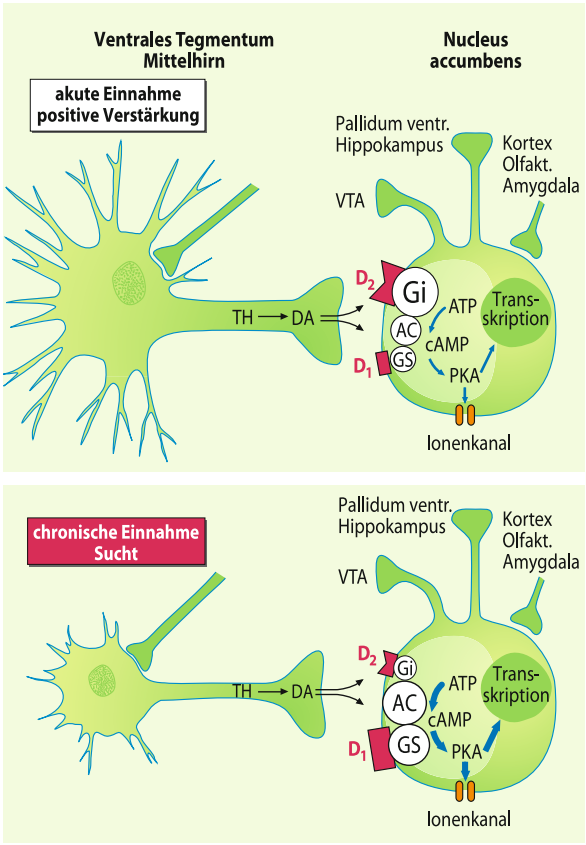


Abb. 11.10. Biochemische, anatomische und physiologische Neuroadaptation des mesolimbischen Systems im Suchtzustand. Im Suchtzustand schrumpfen die dopaminergen Neurone, das cAMP-System in den Neuronen des Ncl. accumbens wird über D1-Rezeptoren und das G_s-System vermehrt aktiviert, das die Transkription für verschiedene Moleküle aktiviert (Abb. 11.9). *D1, D2* Dopamin-*(DA-)*Rezeptoren; *AC* Adenylylzyklase; *ATP* Adenosintriphosphat; *cAMP* zyklisches Adenosinmonophosphat; G_i inhibitorisches G-Protein; G_s stimulierendes G-Protein; *PKA* cAMP-abhängige Proteinkinase A; *TH* Tyrosinhydroxylase; *VTA* ventrales tegmentales Areal im Mesenzephalon (Abb. 11.8)

abhängigen Proteinkinasen führt zu Phosphorylierung von Transkriptionsfaktoren im Zellkern (▶ Kap. 10.3). Die Transkriptionsvorgänge haben u. a. eine Hochregulation der Postrezeptorsignalkette für den **dopaminergen D1-Rezeptor** und eine Herunterregulation für den **D2-Rezeptor** zur Folge (G-Protein, Adenylatzyklase usw.; Abb. 11.10). Die Erregbarkeit der adaptierten Neurone nimmt dauerhaft zu.

Neuroadaptation. Aus dem eben Beschriebenen können wir schließen, dass die zellulären Prozesse, die der Erzeugung und Aufrechterhaltung von Sucht zugrunde liegen, bei akuter und bei chronischer Verabreichung des Suchtmittels verschieden sind. Im chronischen Zustand **schrumpfen** die dopaminergen Neurone des mesolimbischen Systems, während die Neurone im Ncl. accumbens mit dem kompensatorischen cAMP-Anstieg und der beschleunigten Transkription **überaktiv** werden, wenn nicht die an die Rezeptoren bindende Substanz erneut zugeführt wird. Die **Affinität der D2-Rezeptoren** für Dopamin nimmt mit zunehmender Drogeneinnahme ab. Diese Veränderung verschwindet Wochen nach Entzug wieder, während die durch Transkription erzeugten intrazellulären Änderungen über längere Zeit anhalten (Abb. 11.10). Die biochemischen, morphologischen und physiologischen Veränderungen der Neurone (hier des mesolimbischen Systems), die bei chronischer Einwirkung von Suchtsubstanzen stattfinden, werden als **Neuroadaptation** bezeichnet.

In Kürze

Freude

Die neurobiologischen Grundlagen von positiven Emotionen und Verstärkung wurden durch die Selbstreizversuche von Olds etabliert. Das **dopaminerge mesolimbische positive Verstärkungssystem** bildet einen wichtigen Teil eines ausgedehnten subkortikal-limbischen Systems, das die Wirkung von Belohnungsreizen in allen Arealen des Vorderhirns vermittelt. Dabei projizieren dopaminerge Neurone durch das **mediale Vorderhirnbündel** ins Vorderhirn, vor allem in den Ncl. accumbens im ventralen Striatum und erzeugen so

▼

II

positive Verstärkung. Dopaminneurone des mesolimbischen Systems signalisieren dem Kortex auch, wenn Abweichungen vom erwarteten Verstärkersignal auftreten.

Sucht

Dopaminagonisten wie **Amphetamin** und **Kokain** (beides süchtig machende Substanzen) fördern diese positive Verstärkung. Erfolgt die Aktivierung des Verstärkungssystems nicht mehr durch physiologische Reize, sondern **direkt** (chemisch), kann Sucht entstehen. Eine solche direkte chemische Aktivierung kann durch viele Sucht erzeugende Substanzen geschehen (wie z. B. Heroin, Morphin, Kokain, Marihuana, Amphetamine, Barbiturate, Nikotin und Alkohol).

Das mesolimbische positive Verstärkungssystem bildet die gemeinsame anatomische Endstrecke für die Entwicklung und Aufrechterhaltung von Sucht.

Blockade oder Zerstörung dieses Systems nimmt allen Situationen, in denen hohe positive Erregung (»Lust«) z. B. durch Drogeneinnahme erzeugt wird, ihren Anreizwert und führt zum Erliegen der Sucht. Die Neurone des mesolimbischen Systems verändern sich biochemisch, anatomisch und physiologisch bei chronischer Einwirkung von Drogen. Dieser Zustand wird als **Neuroadaptation** bezeichnet.

11.4 Sexualverhalten

Entwicklung des Sexualverhaltens

Die anatomische und funktionelle Geschlechtsentwicklung ist genetisch bedingt. Sie hängt von den XY-Chromosomen ab (XY männlich, XX weiblich). Das Gen SRY (Sex-Determining Region Y) auf dem Y-Chromosom ist entscheidend für die männliche Entwicklung.

Die prä- und postnatale Differenzierung von Sexualorganen und Gehirn bestimmt gemeinsam mit Lernprozessen das Sexualverhalten des Menschen.

Defeminisierung und Maskulinisierung. Unabhängig von den Geschlechtschromosomen entwickelt sich der Fetus in den ersten Schwangerschaftswochen bisexuell, d. h. geschlechtsindifferent. Bei Vorhandensein eines XY-Chromosoms werden ab der 6.–7. Woche **Testeswachstum** und **Androgenproduktion** und somit Maskulinisierung von Körper und Gehirn eingeleitet. Ohne Androgene bleibt der sich entwickelnde Organismus weiblich **(Eva-Prinzip)**. Androgene, vor allem **Testosteron**, haben in der Zeit vor und kurz nach der Geburt den entscheidenden **organisierenden** Effekt für die Hirnentwicklung, und in der Pubertät und danach einen primär **aktivierenden** Effekt auf das Sexualverhalten.

▪▪▪ Unter dem organisierenden Einfluss von Hormonen verstehen wir die Tatsache, dass sie den Zellstoffwechsel in einer bestimmten Körperregion reversibel oder irreversibel ändern, z. B. den Aufbau der für Sexualverhalten verantwortlichen hypothalamischen Kerne. Aktivierend wirken Hormone dann, wenn sie eine bestehende Struktur des Zellstoffwechsels, die bisher inaktiv war, zu ihrer Funktion anregen, ohne sie qualitativ zu ändern.

Bei der Entwicklung des Fetus unterscheiden wir zwischen **Defeminisierung** und **Maskulinisierung:**

- **Defeminisierung** ist die Folge der Hemmung der Entwicklung jener neuronalen Strukturen, die weibliches Sexualverhalten steuern, durch Androgene.
- **Maskulinisierung** des Verhaltens ist die Folge der Anregung der Entwicklung jener neuronalen Strukturen durch Androgene, die männliches Sexualverhalten steuern.

Beim Menschen wird der aktuelle Ablauf des Sexualverhaltens durch die unterschiedliche Entwicklung einzelner neuronaler Strukturen (s. unten) wenig beeinflusst; weiblicher und männlicher sexueller Reaktionszyklus (▶ Kap. 20.8) sind ähnlich. Entscheidend ist der organisierende Einfluss der Androgene auf die **sexuelle Orientierung** des späteren Heranwachsenden und Erwachsenen. Die kritischen Wochen in der Schwangerschaft sind die 8.–22. Woche. Im Gehirn wird Testosteron in Estradiol umgewandelt, welches die Maskulinisierung des Gehirns bewirkt. Während der Schwangerschaft wird das Gehirn, vor allem des weiblichen Organismus, vor der Maskulinisierung durch das Protein Alphafetoprotein geschützt, welches in der Leber, im Dottersack und im Magen-Darm-Trakt produziert wird.

Mechanismen der Maskulinisierung in der Entwicklung. Das **Y-Chromosom** ist verantwortlich für die Umwandlung undifferenzierter Gonaden in männliche Testikel. Beim Fehlen des Y-Chromosoms differenzieren die Gonaden zu Ovarien. Die Entwicklung der Testikel löst eine Kaskade von Veränderungen aus, von denen die **sexuelle Diffenzierung des Gehirns** die wichtigste ist. Die Testes produzieren Androgene, welche die Maskulinisierung des zentralen Nervensystems steuern. Im Nervengewebe wird durch das Enzym Aromatase aus Testosteron Estradiol gebildet. Dieses Steroid fördert das Wachstum von Neuronenverbindungen und verhindert den Zelltod (Apoptose) in einigen Regionen des Hypothalamus. Der **dimorphe Kern** in der **Area praeoptica** vergrößert sich; er ist nach der Pubertät für die sexuellen Reaktionen beim Mann wichtig. Da die weiblichen Gonaden keinen Anstieg von Estrogenen in der frühen Entwicklung bewirken, »entgehen« weibliche Gehirne dieser steroidabhängigen Transformation.

Weibliche und männliche Homosexualität. Androgenisierung des sich entwickelnden **weiblichen Gehirns** führt zur Defeminisierung der weiblichen Partnerwahl, d. h. die Wahrscheinlichkeit für die Wahl eines männlichen Partners sinkt; gleichzeitig kann aber Maskulinisierung auftreten, d. h., die Wahrscheinlichkeit für die Wahl eines weiblichen Partners steigt **(Lesbismus)**. Androgenisierung des weiblichen Fetus kann noch relativ spät in der Schwangerschaft erfolgen, z. B. durch pathologischen Anstieg der von der Nebenniere produzierten Androgene (▶ Box 11.3).

Homosexuelle Orientierung beim Mann ist nicht eindeutig auf reduzierte Androgeneinflüsse in der Schwangerschaft zurückzuführen. Wahrscheinlich sind reduzierte Defeminisierung und reduzierte Maskulinisierung als Ursache anzusehen. Reduzierte Maskulinisierung durch zu geringe Testosteronkonzentrationen im Fetus in den mittleren oder letzten Schwangerschafts-

monaten könnte z. B. durch starke psychische Belastung der Mutter während der Schwangerschaft bedingt sein oder organisch erzeugt werden. Tatsächlich wurde im vorderen Hypothalamus bei homosexuellen Männern ein androgensensibler Kern gefunden, der dieselbe Größe wie bei heterosexuellen Frauen aufwies, aber etwa 3-mal kleiner war als bei heterosexuellen Männern. Das Testosteronniveau erwachsener männlicher Homosexueller und Bi- oder Heterosexueller ist gleich.

Für die **primäre Homosexualität** bei Frau und Mann, die bereits vor der Pubertät ausschließlich auf das eigene (sichtbare) Geschlecht gerichtet ist, auch wenn die Möglichkeit andersgeschlechtliche Partner zu wählen vorhanden ist, spielen Erziehung und psychologische Einflüsse vermutlich keine oder nur eine geringe Rolle.

11.3. Kongenitale adrenale Hyperplasie (CAH)

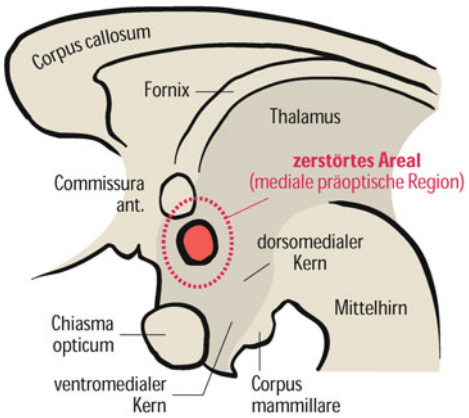
Bei genetisch weiblichen Personen kommt es gelegentlich vor, dass die Nebennierenrinden hohe Mengen von Androgenen erzeugen, sodass der weibliche Organismus, vor allem das Gehirn, in der Entwicklung diesen zirkulierenden Androgenen ausgesetzt ist. Bei der Geburt haben diese Frauen normale Ovarien und keine Testes, aber die äußeren Genitalien sind fehlentwickelt: Sie haben eine große Klitoris oder einen kleinen Penis. Durch chirurgische Eingriffe und Medikation werden diese Frauen in ihrem äußeren Aussehen verweiblicht. Je nach Ausmaß der Vermännlichung des Gehirns und dem Zeitpunkt der Schädigung ist im Vergleich zu normalen Frauen ein höherer Prozentsatz der erwachsenen CAH-Frauen homosexuell: Sie sind in ihrem Verhalten aggressiver und »männlicher«.

Integration neuronaler und hormonaler Mechanismen

Sexualverhalten ist an die Integration von neuronalen und hormonalen Mechanismen im Rückenmark und Hypothalamus gebunden.

Spinale und supraspinale Mechanismen des Sexualverhaltens. Die reflexhaften Anteile der männlichen und weiblichen sexuellen Reaktionen, wie **Erektion, Ejakulation** und **orgastische Vaginalkontraktion** können vom sakralen Rückenmark allein ausgelöst werden. Neurone in diesen Spinalregionen sind reich an Rezeptoren, die Androgene und Östrogene binden. Diese **autonomen spinalen Reflexe**, die von Strukturen des Zwischenhirns moduliert werden, stellen das periphere Ende der sexuellen Reflexhierarchie dar (▶ Kap. 20.8).

Bei **männlichen** Säugetieren ist die **mediale präoptische Region (MPOR)** des Hypothalamus für koordiniertes Kopulationsverhalten verantwortlich. Innerhalb der MPOR (◘ Abb. 11.11) ist vor allem der sog. **sexuell dimorphe Nukleus** (SDM, zentraler Teil der MPOR) reich an Testosteron und Testosteronrezeptoren. Über seine präzise Lage im menschlichen Gehirn besteht noch Unklarheit.



◘ **Abb. 11.11. Mediale präoptische Region des Hypothalamus und Kopulationsverhalten**. Sagittale Ansicht dieser Region beim Rhesusaffen. Ihre Zerstörung *(gestrichelte rote* und *dick umrandete Region)* führt zu Störung kopulatorischer Reaktionen. Dieser Kern ist auch für die Maskulinisierung verantwortlich und beim männlichen Geschlecht vergrößert (s. Text)

▪▪▪ Dieses Kerngebiet ist allerdings nicht für die »Lust« auf sexuelles Verhalten oder die sexuelle Orientierung verantwortlich, denn Tiere mit Zerstörung des SDM masturbieren und nähern sich weiblichen Tieren »in sexueller Absicht« an, können aber die vorhandenen Umweltreize nicht mit ihren motorischen Programmen zu einem geordneten Reaktionszyklus koordinieren.

Das **weibliche** Pendant zur MPOR liegt im **ventromedialen Kern des Hypothalamus**. Teile dieses Kerns sind reich an Estradiol-Progesteron und steuern die Koordination der Körperposition (z. B. die Lordose bei der Ratte), die dem Männchen Intromission ermöglicht. Beim weiblichen Tier ist diese Region größer und mehr als doppelt so reich an weiblichen Sexualhormonen wie beim Männchen.

Rolle der Sexualhormone bei der Förderung sozialer Bindung. Sexuelles Verhalten hat nicht nur reproduktive Bedeutung, sondern verstärkt und festigt **soziale Bindung** und **Zusammenhalt**. Die Hypophysenhormone **Oxytozin, Adiuretin** und **Prolaktin**, die auch in Neuronen in verschiedenen Regionen des limbischen Systems und des Hypothalamus synthetisiert werden, sind an diesen Funktionen beteiligt. Oxytozin, welches aus der Neurohypophyse freigesetzt wird, löst Geburtswehen aus. Darüber hinaus begünstigt dieses Neuropeptid mütterliche Zuwendung, in Kombination mit Androgenen reproduktives Verhalten und in Kombination mit Opioiden körperliche Annäherung.

In Kürze

Sexualverhalten

Sexualverhalten und sexuelle Orientierung werden primär durch die **pränatale Entwicklung** von Teilen des Zwischenhirns unter dem Einfluss von peripheren Sexualhormonen bestimmt. Hetero- und homosexuelle Orientierung hängen von den organisierenden Effekten von Androgenen auf das ZNS ab. Weibliches und männliches Gehirn zeigen in Regionen, die eine hohe Dichte von Rezeptoren für Sexualhormone aufweisen, **anatomische Unterschiede**.

▼

Sexualverhalten ist an die Integration von neuronalen und hormonalen Mechanismen im Rückenmark und Hypothalamus gebunden:

- Die reflexartigen Anteile sexueller Reaktionen können vom **sakralen Rückenmark** alleine ausgelöst werden.
- Die **präoptische Region** des Hypothalamus scheint für die Organisation koordinierten Sexualverhaltens von Attraktion bis Kopulation wichtig zu sein. Ihre Funktionstüchtigkeit hängt beim männlichen Organismus von der Produktion der Androgene in den Sexualorganen ab.

11.5 Hunger

Hunger, Sattheit und homöostatische Regulationen

Hunger und Sattheit sind Funktionen der homöostatischen Langzeitregulation der Energiereserven des Körpers und der homöostatischen Kurzzeitregulation der Nahrungsaufnahme.

Die hauptsächliche Energiereserve des Körpers ist das Fettgewebe (etwa 5- bis 6-mal 10^5 KJ bei einem 75 kg schweren Mann mit 15% des Körpergewichts als Fett). Ein kleiner Teil der verfügbaren Energiereserve ist als Kohlenhydrat (in der Leber und im Skelettmuskel) gespeichert. Diese Energiereserve steht praktisch sofort zur Verfügung und reicht für etwa einen Tag (Abb. 11.12):

Regulation des Fettgewebes. Die Regulation des Fettgewebes ist eine **Langzeitregulation**, die **langsam** und **quantitativ sehr genau** ist. Unter biologischen Bedingungen wird die Größe des Fettgewebes (und damit auch das Körpergewicht) auf < 1% über Monate und Jahre konstant gehalten. Die Kontrollzentren dieser Regulation im Hypothalamus erhalten zwei Rückkopplungssignale, deren Konzentration im Blut proportional der Größe des Fettgewebes ist (**Adipositassignale**). Es handelt sich um das Peptid **Leptin**, welches von den Adipozyten synthetisiert wird, und **Insulin** aus den B-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas.

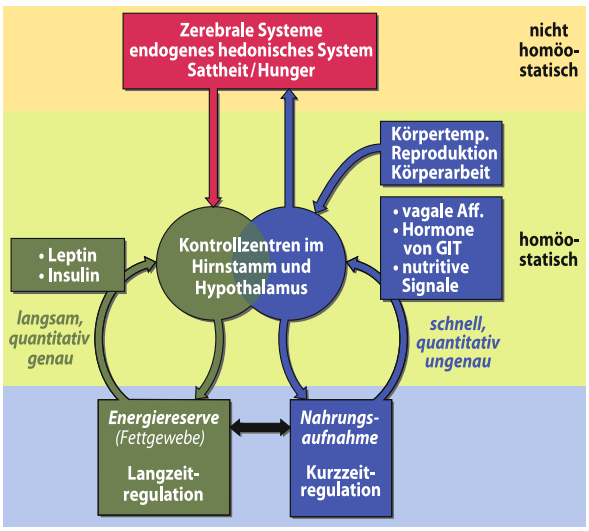


Abb. 11.12. Konzept der homöostatischen Lang- und Kurzzeitregulation von Energiereserven und Nahrungsaufnahme und ihre Kontrolle durch zerebrale Systeme. Rückkopplungssignale für homöostatische Regulationen mit *Punkten* markiert. Nutritive Signale sind Glukose und Lipide. *GIT* Gastrointestinaltrakt

Regulation der Nahrungsaufnahme. Die Regulation der Nahrungsaufnahme durch den Gastrointestinaltrakt ist eine **Kurzzeitregulation**, die **schnell** und **quantitativ relativ ungenau** ist. Die Regulationszentren liegen in der Medulla oblongata [Ncl. tractus solitarii (NTS), Ncl. dorsalis nervi vagi (NDNV)] und im Hypothalamus. Sie erhalten multiple afferente neuronale und hormonelle Signale vom Gastrointestinaltrakt, die vor allem die Beendigung der Nahrungsaufnahme kontrollieren **(Sättigungssignale)**. Vagale Afferenzen zum NTS signalisieren mechanische und chemische (Glukose, Aminosäuren, Lipide) Reize. Diese Reize werden z. T. über Cholezystokinin (CCK) als Neuromodulator vermittelt. Die Hormone aus dem Magen-Darm-Trakt CCK, *glucagon like peptide 1* (GLP-1), pankreatisches Peptid (PP) und Neuropeptid PYY signalisieren über das neurohämale Organ Area postrema den Lipid- bzw. Glukosegehalt im oberen Dünndarm. Das Neuropeptid **Ghrelin** aus der Mukosa des Magens fördert die Nahrungsaufnahme. Das Neuropeptid **PYY** aus der Mukosa des Dünndarms hemmt die Nahrungsaufnahme. Beide Neuropeptide wirken antagonistisch über Neurone im Ncl. arcuatus des Hypothalamus (Abb. 11.13).

Zentren der homöostatischen Lang- und Kurzzeitregulationen. Die Zentren der homöostatischen Lang- und Kurzzeitregulationen des Fettgewebes und der Nahrungsaufnahme im **Hypothalamus** und in der **Medulla oblongata** sind synaptisch miteinander verknüpft und wirken zusammen (Abb. 11.13). An dieser Integration sind Neurone in verschiedenen Kerngebiete im Hypothalamus und mehrere Neuropeptide beteiligt: Abb. 11.13 stellt dar, wie die verschiedenen Populationen von Neuronen im Hypothalamus und unteren Hirnstamm mit ihren Transmittern und die neuronalen, hormonellen und nutritiven Signale aus der Peripherie (vom Fettgewebe und vom Magen-Darm-Trakt) zusammenwirken in der Regulation von Metabolismus und Nahrungsaufnahme. Dabei wird eine **katabole Stoffwechsellage** (Abnahme der Energiereserven, Abnahme der Nahrungsaufnahme) von einer **anabolen Stoffwechsellage** (Aufbau der Energiereserven, Zunahme der Nahrungsaufnahme) unterschieden:

- Die Konzentrationen von Leptin und Insulin im Blut sind proportional dem Volumen des Fettgewebes. Beide fördern die Umstellung auf eine katabole Stoffwechsellage und eine Abkehr von einer anabolen Stoffwechsellage. Sie erregen Neurone im Ncl. arcuatus des Hypothalamus über spezifische Leptin- bzw. Insulinrezeptoren. Diese Neurone enthalten α-Melanozyten-stimulierendes Hormon (α-MSH), welches aus dem Vorhormon Proopiomelanokortin (POMC) abgespalten wird. Aktivierung dieser Neurone aktiviert Neurone im Ncl. paraventricularis hypothalami (PVH), die die Peptide Oxytozin, Kortikotropin-releasing-Hormon (CRH) oder Thyreotropin-

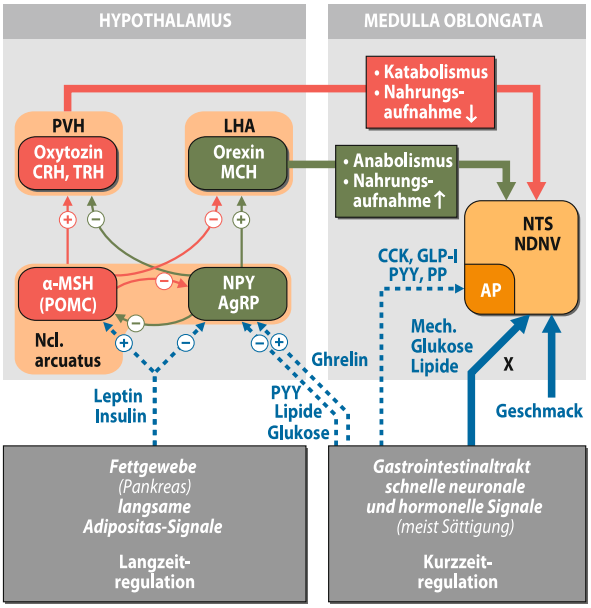


Abb. 11.13. Neuronale und hormonale Komponenten der Regulation von Metabolismus und Nahrungsaufnahme. Afferente hormonale Signale (Leptin, Insulin, Cholezystokinin [CCK], Ghrelin, pankreatisches Peptid [PP], Peptid YY [PYY], *glucagon-like peptide-1* [GLP-1]) und neuronale vagale Signale vom Fettgewebe und vom Gastrointestinaltrakt. Neuronenpopulationen und ihre Verschaltung im Hypothalamus [Ncl. arcuatus, Ncl. paraventricularis hypothalami (PVH), laterales hypothalamisches Areal (LHA)]. Die Neurone sind durch ihre Neuropetide charakterisiert (s. Text). Durch Wirkung auf den dorsalen Vaguskomplex (*NTS* Ncl. tractus solitarii; *NDNV* Ncl. dorsalis nervi vagi; *AP* Area postrema; *X* N. vagus) (1) hemmen die Neurone im PVH die Nahrungsaufnahme und fördern eine katabole Stoffwechsellage und (2) fördern die Neurone im LHA die Nahrungsaufnahme und eine anabole Stoffwechsellage. ⊕ Aktivierung; ⊖ Hemmung

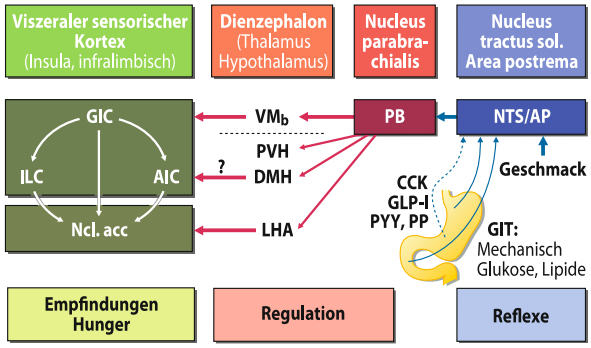


Abb. 11.14. Zentrale Repräsentation afferenter Signale vom Gastrointestinaltrakt (GIT) und von Geschmacksrezeptoren. Übertragung afferenter [neuronaler und hormoneller [CCK, GLP-1, PP, PYY; Abb. 11.13)] Signale zu den Reflexzentren in der Medulla oblongata, den Regulationszentren im Hypothalamus und den viszeralen sensorischen Kortexarealen. *PB* Ncl. parabrachialis. Dienzephalon: *DMH* Ncl. dorsomedialis im Hypothalamus; *LHA* laterales hypothalamisches Areal; *PVH* Ncl. paraventricularis hypothalami; *VMb* basaler Teil des Ncl. ventromedialis im Thalamus; Kortex: *AIC* agranulärer insulärer Kortex; *GIC* granulärer insulärer Kortex; *ILC* infralimbischer Kortex (Teil des medialen präfrontalen Kortex); *Ncl. Acc* Ncl. accumbens

releasing-Hormon (TRH) enthalten. Diese Aktivierung geschieht über den Melanokortinrezeptor Mc4R. Die oxytozinergen Neurone projizieren zum unteren Hirnstamm (NTS, NDNV). Unterbrechung der Signalkette Leptin/Insulin→α-MSH→Mc4R führt zur Abnahme des Katabolismus und fördert den Anabolismus, was eine Zunahme der Nahrungsaufnahme, des Fettgewebes und des Körpergewichtes zur Folge hat.

- Aktivierung einer zweiten Gruppe von Neuronen im Ncl. arcuatus erzeugt eine anabole Stoffwechsellage. Diese Neurone enthalten die Peptide NPY (Neuropeptid Y) und Agouti-related-Peptide (AgRP). Ihre Erregung führt zur Aktivierung von Neuronen im lateralen hypothalamischen Areal (LHA), die durch Y_1- und Y_5-Rezeptoren vermittelt wird. NPY/AgRP-Neurone im Ncl. arcuatus werden durch die Adipositassignale Leptin und Insulin, das Peptid YY (PYY) vom Magen-Darm-Trakt und die nutritiven Signale im Blut (Glukose und Lipide) gehemmt und durch das Peptid Ghrelin aus der Magenmukosa erregt. Das Letztere stimuliert akut die Nahrungsaufnahme. Die Neurone im LHA enthalten entweder das Peptid Orexin oder das Peptid Melanin-concentrating-Hormon (MCH). Injektion beider Peptide in den Hypothalamus erhöht bei Ratten die Nahrungsaufnahme.
- Die Neurone, deren Erregung eine katabole Stoffwechsellage erzeugt (rot in Abb. 11.13), und die Neurone, deren Erregung eine anabole Stoffwechsellage erzeugt (grün in Abb. 11.13), hemmen sich gegenseitig. Diese Hemmung wird im Ncl. arcuatus durch den Transmitter GABA vermittelt. Im Ncl. paraventricularis hypothalami wirkt das AgRP wie ein endogener Antagonist an den Mc4-Rezeptoren und blockiert die α-MSH vermittelte synaptische Übertragung auf die oxytozinergen Neurone.
- Die afferenten neuronalen und hormonellen Signale zum NTS und zur Area postrema sind meistens Sättigungssignale. Die vagalen Afferenzen sind mechanosensibel oder chemosensibel (für Glukose und/oder Lipide). Die gastrointestinalen Hormone sind CCK, GLP-1, PP und PYY.

Zentrale Repräsentationen der Empfindungen von Hunger und Sattheit

Empfindungen von Hunger und Sattheit und spezifische Geschmacks- und Geruchsempfindungen sind im viszeralen sensorischen Kortex repräsentiert.

Anteile und Eingänge des Viszeralkortex. Die bewussten Körperempfindungen von Hunger und Sattheit und die speziellen Geschmacksempfindungen sind im **viszeralen sensorischen Kortex** repräsentiert. Dieser Kortex besteht aus dem **Inselkortex** (granulär und agranulär) und dem infralimbischen Kortex, der ein Teil des medialen präfrontalen Kortex ist. Er wird durch vielfältige mechano- und chemosensible Afferenzen vom Gastrointestinaltrakt, mechanosensible Afferenzen vom Oropharynx, durch Geschmacksafferenzen und vermutlich auch gastrointestinale Hormone [z. B. Cholezystokinin (CCK) über die Area postrema] aktiviert.

Verlauf der Afferenzen. Die Afferenzen vom Gastrointestinaltrakt, vom Oropharynx und von den Geschmacksrezeptoren projizieren **viszerotop** zum **Ncl. tractus solitarii** (NTS). Die Se-

kundärneurone im NTS projizieren viszerotop zum **Ncl. parabrachialis** (PB), dessen Neurone einerseits zu den Kerngebieten der hypothalamischen Regulationszentren projizieren und andererseits über einen **spezifischen Thalamuskern** (basaler Teil des Ncl. ventromedialis, VMb) zum Inselkortex (◘ Abb. 11.14). Weitere synaptische Eingänge bekommt der Inselkortex von den hypothalamischen Kerngebieten.

Viszerotopie. Im PB, VMb und im Inselkortex sind Geschmack und Gastrointestinaltrakt (neben anderen viszeralen Organen) topisch organisiert. Diese **Viszerotopie** ist die Grundlage für die allgemeinen Körperempfindungen (wie z. B. Hunger und Sattheit) und spezielle Geschmacksempfindungen. Das **dopaminerge mesolimbische Verstärkersystem** steht über den Ncl. accumbens unter der Kontrolle des viszeralen sensorischen Kortex (◘ Abb. 11.14).

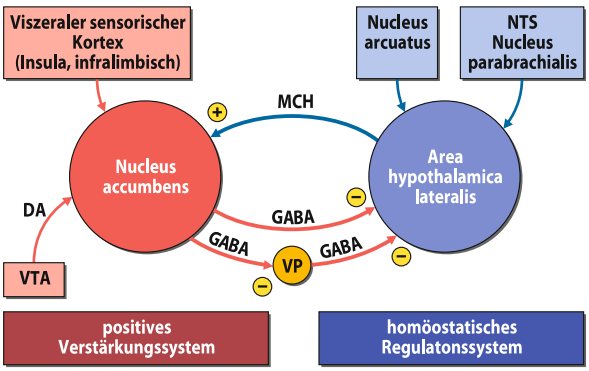
Mesolimbisches System und homöostatische Regulationen der Körperenergien und Nahrungsaufnahme

Gelernte Anreize zur Nahrungssuche und -aufnahme überspielen die homöostatische Regulation der Körperenergien und Nahrungsaufnahme.

Modulation der Homöostase. Die homöostatischen Regulationen der Energiereserven und der Nahrungsaufnahme können durch nichthomöostatische Mechanismen außer Kraft gesetzt werden (◘ Abb. 11.12 und ◘ Abb. 11.14). So können Anblick, Geruch, Vorstellung und Erwartung von wohlschmeckender und schön zubereiteter Nahrung die homöostatischen Sättigungsprozesse überspielen. Diese Einflüsse werden vermutlich über das **mesolimbische dopaminerge Verstärkersystem** vermittelt.

Interaktionsorte der homöostatischen mit den nichthomöostatischen Mechanismen. Der **Ncl. accumbens**, welcher seinen dopaminergen synaptischen Eingang vom ventralen Tegmentum des Mittelhirns (VTA) bekommt und unter der Kontrolle des **viszeralen sensorischen Kortex** steht (◘ Abb. 11.14), ist mit den Neuronen im lateralen hypothalamischen Areal (LHA) synaptisch reziprok verbunden. Das mesolimbische Verstärkersystem aktiviert über diese neuronale Verbindung, durch Hemmung GABAerger Neurone, die Neurone im lateralen hypothalamischen Areal und fördert die **Nahrungsaufnahme** und **anabole Stoffwechsellage** (◘ Abb. 11.13). Weiterhin können die Neurone im Ncl. accumbens von den MCH-Neuronen im LHA aktiviert werden (◘ Abb. 11.15).

Die neuronale Verschaltung zwischen LHA, Ncl. accumbens, viszeralem Kortex und dopaminergem System ist vermutlich das neuronale Substrat für die **Integration der homöostatischen und nichthomöostatischen Komponenten** der Regulation von Energiereserven und Nahrungsaufnahme. Unter physiologischen Bedingungen interagieren die homöostatischen Regulationssysteme und das endogene Verstärkersystem. Der modulierende Einfluss des mesolimbischen Verstärkersystems und der kortikalen Systeme auf die homöostatischen Regulationssysteme ist vermutlich auch mitverantwortlich für die Entgleisungen dieser homöostatischen Regulationen bei Essstörungen.



◘ **Abb. 11.15. Integration zwischen homöostatischem Regulationssystem von Nahrungsaufnahme und Energiestoffwechsel und positivem Verstärkersyst**em. Der Ncl. accumbens wird aktiviert vom lateralen Hypothalamus über MCH-Neurone und wirkt auf den lateralen Hypothalamus über (hemmende) GABAerge Neurone. Er steht unter der Kontrolle des viszeralen sensorischen Kortex und des dopaminergen Systems im ventralen tegmentalen Areal (VTA) des Mesenzephalons *DA* Dopamin; *MCH* Melatonin-concentrating-Hormon (◘ Abb. 11.13); *NTS* Ncl. tractus solitarii; *VP* ventrales Pallidum

▪▪▪ **Konditionierte Nahrungsaufnahme.** Bei ausreichendem Nahrungsangebot wird Essen in der Regel durch **klassische Konditionierung** (▶ Kap. 10.1) ausgelöst. Soziale Reize und Umgebungsreize, wie Essenszeit, Geschmack und Aussehen von Speisen und die beim Essen anwesenden Personen, bestimmen Zeitpunkt und Menge der Nahrung mehr als physiologische Faktoren. Geschmacksreize allein, vor allem süß schmeckende Speisen, erhöhen den Appetit, obwohl der Hunger schon längst »gestillt« ist. Wesentlich für die Selektion bestimmter Nahrungsmittel sind besonders gelernte Geruchsaversionen oder -vorlieben.

Es handelt sich hier also um eine **vorausplanende Nahrungsaufnahme**, die abhängig ist von Kultur und Erziehung und bei der nicht ein bereits entstandenes Defizit ausgeglichen, sondern der **erwartete Energiebedarf vorwegnehmend abgedeckt** wird. Dieses Verhalten entspricht dem sekundären Trinken, welches die normale Form der Flüssigkeitszufuhr für die vorausplanende Wasseraufnahme ist (▶ Kap. 30.4).

Präresorptive und resorptive Sättigung

Präresorptive und resorptive Sättigung sorgen für eine zeitlich gut abgestimmte Nahrungsaufnahme.

Faktoren der präresorptiven Sättigung. Die mit der Nahrungsaufnahme verbundene **Reizung der Geruchs-, Geschmacks- und Mechanorezeptoren** des Nasen-Mund-Rachen-Raumes und der Speiseröhre und möglicherweise der Kauakt selbst tragen zur präresorptiven Sättigung bei. Ihr Einfluss auf Einleitung und Aufrechterhaltung der Sättigung ist allerdings gering. Diese temporäre präresorptive Sättigung wird gefördert durch Erregung von chemosensiblen (Glukose, Aminosäuren, Lipide) und mechanosensiblen vagalen Afferenzen vom Magen und oberen Dünndarm.

Faktoren der resorptiven Sättigung. An der resorptiven Sättigung sind **chemosensible vagale Afferenzen und gastrointestinale Hormone des Verdauungstraktes**, welche die Regulationszentren über die im Darm vorhandene Konzentration an verwertbaren Nahrungsstoffen informieren, beteiligt (Abb. 11.13). Außerdem spielen gastrointestinale Hormone bei der Langzeitsättigung eine bedeutsame Rolle. So wirken verschiene Hormone des Magen-Darm-Trakts über die Area postrema hemmend und fördern die Sättigung (Abb. 11.13).

11.4. Übergewicht und Fettsucht als medizinisches und gesundheitspolitisches Problem

Übergewicht und Fettsucht sind ein Ausdruck für die Fehlregulation von Energiehaushalt, Hunger und Sattheit. Beide können durch den Körpermasseindex (Body-Mass-Index, BMI) quantitativ bestimmt werden [Körpergewicht in kg geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat (kg/m^2)]. Der BMI ist proportional zur Menge des Fettgewebes. Nach epidemiologischen Untersuchungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gilt folgende Beziehung zwischen der Maßzahl des BMI und der Einstufung des Körpergewichtes als normal oder krankhaft:

BMI	WHO	Populäre Beschreibung
< 18,5	Untergewicht	Dünn
18,5–24,9	Normalgewicht	Gesund, normal
25–29,9	Grad 1 Übergewicht	Übergewicht
30–39,8	Grad 2 Übergewicht	Fettsucht
> 40	Grad 3 Übergewicht	Krankhafte Fettsucht

Der BMI ist hoch korreliert mit der Häufigkeit des Auftretens bestimmter Erkrankungen, wie z. B. Erkrankungen des kardiovaskulären Systems (Bluthochdruck, Koronarerkrankungen), Diabetes Typ 2, Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen. Die Prävalenz (Häufigkeit) des Auftretens von Fettsucht (BMI > 30) in den industrialisierten westlichen Ländern betrug im Jahre 2000 etwa 15–20% und wird voraussichtlich im Jahre 2025 auf 30–40% der erwachsenen Bevölkerung ansteigen. Wenn keine gesundheitspolitischen und therapeutischen Maßnahmen getroffen werden, wird diese vorhergesagte Entwicklung die finanziellen Möglichkeiten jedes solidarisch organisierten Gesundheitssystems erschöpfen. Ein wichtiger Weg, diesem Trend Einhalt zu gebieten, besteht darin, die Erkenntnisse über die neuronalen, neuroendokrinen, molekularen, psychobiologischen und sozialen Mechanismen der Regulation von Energiehaushalt, Hunger und Sattheit in präventive und therapeutische Maßnahmen umzusetzen.

Entgleisung der Regulation von Hunger und Sattheit

Fettsucht (Obesitas) und Magersucht (Anorexia nervosa) kombiniert mit Essattacken nach freiwilligen Perioden des Fastens (Bulimia nervosa) haben biologische und psychologische Ursachen.

Anorexie und Bulimie. Essensverweigerung, welche zur Magersucht führt, und Ess-Brech-Sucht (Bulimie) sind überdurchschnittlich häufig bei Mädchen oder jüngeren Frauen der Mittel- und Oberschicht anzutreffen. Ihre Entstehung wird primär **kulturell-psychologisch** durch die Angst vor Übergewicht und Verlust des Schlankheitsideals erzeugt. Beide Störungen werden stets von einer **Diät** ausgelöst.

Die biologischen Folgen **exzessiven Fastens**, die mit der psychologischen Störung ursächlich nicht verknüpft sind, stellen die eigentliche Gefährdung dar und halten den Teufelskreis aus Fasten und Erfolgserlebnis (schlank bleiben) aufrecht: Endokrine Systeme, vor allem das Hypophysen-Nebennierenrinden-System und Systeme, welche die Sexual- und Reproduktionsfunktionen steuern, sind während des Fastens gestört. Vereinzelt wurde sogar der Verlust von Hirnsubstanz beobachtet. Diese Veränderungen werden für die negativen **Langzeitfolgen** (psychische Störungen, dauerhafte Gewichtsprobleme) bei etwa 30% der Patienten verantwortlich gemacht. Es wird vermutet, dass die psychischen und organischen Folgen dieser Störungen das Beibehalten strenger Fastenregeln erleichtern.

Malignes Übergewicht (Adipositas). Anders ist die Situation bei der Adipositas. Biologisch-hereditäre Faktoren der Stoffwechselrate spielen dabei eine große Rolle, aber auch hier wird durch häufiges Diäten und Fasten der langfristige Gewichtsanstieg erhöht und damit das Problem verschlimmert. Diäten führen häufig zum Phänomen des »Cycling«: nach jeder Gewichtsreduktion durch Diät stellt sich das Körpergewicht durch Rückfall in die alten Essgewohnheiten auf einen höheren Wert ein. Natürlich überschreitet bei übergewichtigen Personen netto die Energieaufnahme die verbrauchte Energie; aber Übergewichtige nehmen i. Allg. kaum mehr Kalorien als Normalgewichtige auf. Untersuchungen an getrennt aufgewachsenen **eineiigen Zwillingen** und Adoptierten zeigen, dass die Stoffwechselrate und Wärmeabgabe in Ruhe, die Energieabgabe bei Bewegung und die Vorlieben für die Zusammensetzung der Nahrung (Anteile an Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten) einen genetischen Anteil von 50–80% aufweisen. Dicke Personen sind häufig **effizientere »Verwerter«**, die ihre überschüssigen Kalorien im Langzeitfettreservoir ablegen und weniger in Wärme umwandeln (▶ Kap. 39.5). Hinzu kommt, dass das Gehirn Übergewichtiger auf die Sättigungssignale Insulin und Leptin insensibel reagiert und die Nahrungsaufnahme nicht zeitgerecht beenden kann.

II

In Kürze

Homöostatische Regulation von Hunger und Sattheit

Hunger und **Sattheit** sind eng verknüpft mit den homöostatischen Regulationen der Körperenergiereserven und Nahrungsaufnahme. Diese Körperempfindungen sind im viszeralen sensorischen Kortex (Inselkortex) mit anderen viszeralen Empfindungen repräsentiert.

Die homöostatischen Regulationen werden vom dopaminergen mesolimbischen System moduliert und stehen auch unter der Kontrolle des viszeralen Kortex. Diese Einflüsse können die homöostatischen Sättigungsprozesse überspielen.

Präresorptive und resorptive Sättigung

- Präresorptive und resorptive Sättigung sorgen für eine zeitlich gut abgestimmte Nahrungsaufnahme:
- Die Reizung der Geruchs-, Geschmacks- und Mechanorezeptoren des Nasen-Mund-Rachen-Raumes und der Speiseröhre und möglicherweise der Kauakt selbst tragen zur **präresorptiven Sättigung** bei.
- An der **resorptiven Sättigung** sind chemosensible Afferenzen und gastrointestinale Hormone des Verdauungstraktes, welche die Regulationszentren über die im Darm vorhandene Konzentration an verwertbaren Nahrungsstoffen informieren, beteiligt.

Entgleisungen der homöostatischen Regulationen und ihrer übergeordneten Modulation führen zu Übergewicht (Adipositas) oder Anorexie (Magersucht).

Literatur

Bakker, J, DeMees, C, Donkard, Q, Szpirer, C (2006) Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. NatNeurosci 9: 220–226

Becker SB, Breedlove SM, Crews D (eds) (2002) Behavioral endocrinology. 2nd edn. MIT Press, Cambridge, Massachusetts

Birbaumer N, Schmidt RF (2010) Biologische Psychologie, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Birbaumer N, Öhman A (eds) (1993) The structure of emotions. Hogrefe, Huber, Toronto

Carlson NR (1991) Physiology of behavior, 4th edn. Allyn & Bycon, Boston

Davidson RJ, Scherer KR, Goldsmith HH (eds) (2003) Handbook of affective sciences. Oxford Univ Press, New York

Jänig W (2006) The integrative action of the autonomic nervous system. Neurobiology of homeostasis. Cambridge University Press, Cambridge New York

LeVay S, Valente S (2002) Human sexuality. Sinauer, Sunderland

Robinson T, Berridge K (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. Brain Res Rev 18: 241–291

Schmidt RF, Schaible HG (Hrsg) (2006) Neuro- und Sinnesphysiologie. 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Stahl SM (2000) Essential psychopharmacology. 2nd edn. Cambridge Univ Press, Cambridge

Kapitel 12
Kognitive Funktionen und Denken

Niels Birbaumer, Robert F. Schmidt

12.1 Zerebrale Asymmetrie – 238

12.2 Neuronale Grundlagen von Kommunikation und Sprache – 240

12.3 Assoziationsareale des Neokortex: Höhere geistige Funktionen und Sozialverhalten – 243

Literatur – 247

II

Einleitung

Der Sprengmeister Phineas Gage erledigte seine Arbeit gewissenhaft und war ein »vorbildlicher« Familienvater. Bei einer frühzeitigen Detonation drang der Eisenstab, den er zum Feststampfen des Dynamits im Sprengloch nutzte, in sein Stirnhirn ein. Er überlebte und nach seiner Genesung zeigten sich in vieler Hinsicht keine besonderen Ausfälle. So war seine Intelligenz unverändert, sein Gedächtnis gut und seine Sinnesfunktion und die Bewegungsabläufe normal. Aber sein Verhalten war und blieb verändert: Arbeit und Familie interessierten ihn nicht mehr, er lebte in den Tag hinein, wurde unzuverlässig und vulgär. Mit der Zerstörung eines großen Teils seines präfrontalen Kortex war es zum Ausfall spezifischer kognitiver Funktionen gekommen, die auch für unser Sozialverhalten von großer Bedeutung sind.

Unter kognitiven Funktionen verstehen wir alle bewussten und nicht bewussten Vorgänge, die bei der Verarbeitung von Organismus-externer oder -interner Information ablaufen, z. B. Verschlüsselung (Kodierung), Vergleich mit gespeicherter Information, Verteilung der Information und sprachlich-begriffliche Äußerung. Als psychische Funktionen grenzen wir Denken, Gedächtnis und Wahrnehmung von den Trieben und Gefühlen als psychische Kräfte ab.

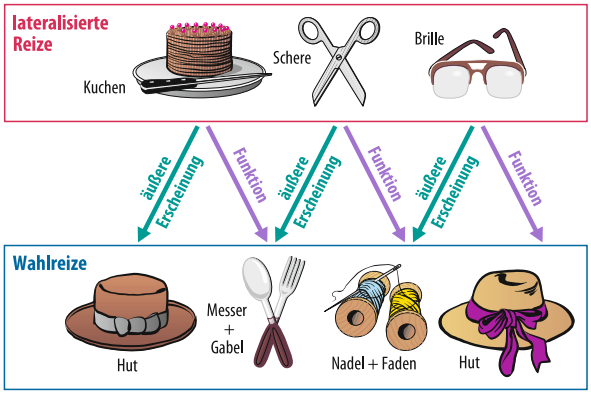


Abb. 12.1. Funktion und äußere Erscheinung. Informationsverarbeitung der rechten und linken Hemisphäre bei *split brain*-Patienten. Die Figuren der *oberen Reihe* werden lateralisiert einer der beiden Hemisphären dargeboten, d. h. das Objekt wird entweder nur in das linke Gesichtsfeld (rechte Hemisphäre) oder das rechte Gesichtsfeld (linke Hemisphäre) projiziert. Der Patient wird instruiert, aus den Wahlreizen der *unteren Zeile* jene herauszusuchen, die am besten zu dem Reiz der oberen Objekte passen. Bei Präsentation in das linke Gesichtsfeld (rechte Hemisphäre) werden Wahlreize eher nach der äußeren Erscheinung und bei Präsentation in das rechte Gesichtsfeld eher nach der Funktion zugeordnet

12.1 Zerebrale Asymmetrie

Gestalthafte und sequenzielle Verarbeitung

Die beiden Hemisphären des Neokortex weisen zwar unterschiedliche Arten von Informationsverarbeitung auf, für Verhalten und Denken ist aber die Zusammenarbeit der rechten mit der linken Hemisphäre unerlässlich.

Dynamische Knotenpunkte. Denken und Sprache sind weitgehend an die Intaktheit beider Großhirnhälften gebunden, die kortikal-kognitiven Funktionen sind aber gleichzeitig eng mit subkortikalen motivationalen Prozessen verknüpft. Obwohl der Neokortex keine »fest verdrahteten« Verbindungen zu Organsystemen außerhalb des Gehirns aufweist (abgesehen von den primär sensorischen und motorischen Rindenfeldern), ist doch eine gewisse **Groblokalisation dynamischer Knotenpunkte** für einzelne psychische Funktionen erkennbar. Die Analyse dieser dynamischen Knotenpunkte ist nicht nur von theoretischem Interesse, sondern für die Diagnose und Rehabilitation von Hirnschäden und geistigen Störungen von praktisch-klinischer Bedeutung.

Hemisphärenasymmetrien. Aus Untersuchungen von Menschen mit einseitigen Hirnläsionen, von Patienten mit durchtrenntem Corpus callosum *(split brain)* und aus psychophysiologischen Experimenten ergibt sich, dass für eine Reihe von Verhaltensleistungen jeweils eine der beiden Hemisphären besonders wichtig ist. Tab. 12.1 gibt eine Übersicht über die **zerebrale Lateralisation** bei rechtshändigen Menschen. Dieses Muster von lateralisierten Funktionen findet sich in dieser Form bei keinem Tier, wenngleich einzelne Funktionen auch bei Tieren lateralisiert sind (z. B. der Gesang männlicher Vögel aus der linken Hemisphäre oder, wie beim Menschen, das »Gesichtererkennen« in der rechten unteren Temporalregion bei Menschenaffen).

Die in Tab. 12.1 angeführten Unterschiede sind nicht als absolut, sondern nur als **relativ, als »Übergewicht« einer Seite** zu sehen. Die inter- und intraindividuellen Variationen sind dagegen erheblich. Im sprachlichen Bereich besteht die Dominanz der linken Hemisphäre primär für **syntaktische Funktionswörter und Phrasen** (z. B. der, jetzt, ist), während **Inhaltswörter** (Haus, Vater, schön) weniger stark lateralisiert sind.

Denkstrategien rechts und links. Wie jede Person spezifische Begabungen aufweist, so scheinen auch die beiden Hemisphären bevorzugte »Begabungen« für bestimmte Denkstrategien zu besitzen. Abb. 12.1 illustriert an einem einfachen Experiment, worin diese bevorzugten Denkstrategien bestehen:

- Die **rechte** Hemisphäre denkt in Analogien, also in Ähnlichkeitsbeziehungen und versucht das Ganze einer räumlichen oder visuellen Struktur »gestalthaft« zu erfassen. Man spricht auch von **analog-gestalthafter Informationsverarbeitung**.
- Die Informationsverarbeitung der **linken** Hemisphäre ist dagegen auf die kausalen Inferenzen, auf Ursache-Wirkungs-Beziehungen und auf das Ausgleichen logischer Widersprüche konzentriert. Man spricht auch von **sequenzieller Informationsverarbeitung**.

Anzumerken bleibt, dass praktisch alle in Tab. 12.1 gezeigten Funktionen von der jeweils gegenüberliegenden Hemisphäre übernommen werden können, wenn eine Hemisphäre vor dem 4. Lebensjahr geschädigt wird.

Tab. 12.1. Zusammenfassung der Daten zur zerebralen Lateralisation

Funktion	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
Visuelles System	Buchstaben, Wörter	Komplexe geometrische Muster, Gesichter
Auditorisches System	Sprachbezogene Laute	Nicht sprachbezogene externe Geräusche
Somatosensorisches System	?	Taktiles Wiedererkennen von komplexen Mustern
Bewegung	Komplexe Willkürbewegung	Bewegungen in räumlichen Mustern
Gedächtnis	Verbales Gedächtnis	Nonverbales Gedächtnis
Sprache	Sprechen, Lesen, Schreiben, Rechnen	Prosodie (Satzmelodie und Betonung)
Räumliche Prozesse		Geometrie, Richtungssinn, mentale Rotation von Formen
Emotion	Neutral-positiv	Negativ-depressiv

Anmerkung: Funktionen der jeweiligen Hemisphären, die überwiegend von der einen Hemisphäre bei Rechtshändern gesteuert werden

Evolution der zerebralen Asymmetrie

Die zerebrale Asymmetrie entwickelt sich möglicherweise in utero; die Lateralität von Händigkeit, Sprache und visuell-räumlicher Funktionen sind weitgehend unabhängig voneinander.

Verteilung von Händigkeit und Sprachdominanz. Der bevorzugte Gebrauch der rechten Hand könnte entweder Ursache oder Folge der Hirnlateralisierung sein. Lateralisierung von Sprache und Händigkeit könnten aber auch unabhängig voneinander sein. Die Lateralisierung von Sprachdominanz in der linken Hemisphäre tritt meist, aber nicht immer, mit Rechtshändigkeit zusammen auf, Sprachdominanz rechts (kommt nur bei wenigen Personen vor), ist nicht mit Linkshändigkeit korreliert.

Ursache der zerebralen Asymmetrien. Die Präferenz für die rechte Körperseite bei Bewegungen und des rechten Ohres (linke Hemisphäre) für Sprachlaute ist bei der Geburt bereits vorhanden. Dabei entwickelt sich eine stabile rechte Handpräferenz bei motorischen Aufgaben später als die überlegene Fähigkeit der rechten Hemisphäre für die Verarbeitung visuell-räumlicher Aufgaben. Die Lateralisierung der visuell-räumlichen Funktionen in der rechten Hemisphäre könnte durch die **bevorzugte Aktivierung** der **fetalen linken Vestibulärorgane** und damit der **rechten Hemisphäre** während der Schwangerschaft entstehen.

Die übliche Lage des Fetus mit der rechten Körper- und Gesichtsseite nach außen bewirkt nämlich, dass einerseits der **linke** Utrikulus (der bevorzugt in die rechte Hemisphäre projiziert) und andererseits das **rechte** Ohr (projiziert bevorzugt in die linke Hemisphäre) durch das Gehen bzw. Sprechen der Mutter bevorzugt gereizt werden. Unter dem Einfluss akustischer Reize, insbesondere von Sprachreizen, entwickelt sich in den letzten Schwangerschaftsmonaten die **dominante Verbindung rechtes Ohr – linke Hemisphäre** mit verstärkter anatomischer Ausprägung der linken Hemisphäre für die Sprachregionen. So gesehen ist es wahrscheinlich, dass die bei ca. 75% der Erdbevölkerung anzutreffende **Bevorzugung** der **rechten Hand** mit dem **aufrechten Gang des Menschen** zu tun hat, da bei unseren nächsten Verwandten, den Menschenaffen, keine starke Lateralisierung von Hand und Kommunikation vorhanden ist. Der horizontale Gang auf vier Beinen stimuliert den Fetus rechts und links gleich. Erst durch die Aufrichtung des Menschen wird die Stimulation des Fetus rechts und links unterschiedlich. Dies könnte dann Sprachlokalisation und Händigkeit beeinflussen.

Begabungsunterschiede und zerebrale Asymmetrie

Die Ausprägung unterschiedlicher Talente könnte mit der Lateralisierung für bestimmte Verhaltensweisen zusammenhängen.

Geschlechtsunterschiede der Lateralisierung

Die Hypothese der bevorzugten Reizung von linkem Vestibularorgan und rechtem Ohr während der Schwangerschaft versucht eine Reihe von **Unterschieden** in der **Lateralisierung** zu erklären. Zu diesen zählen:

- Das weibliche Geschlecht ist in **verbalen Fähigkeiten** (linkshemisphärische Funktion), vor allem verbaler Flüssigkeit leicht überlegen, andererseits ist die Sprachlateralisation weniger ausgeprägt, während Männer **räumlich-geometrische** Aufgaben wie das mentale Drehen von dreidimensionalen Körpern besser lösen. Frauen haben ausgeprägtere Sprachstörungen nach links-frontalen Läsionen, Männer nach links-parietalen Läsionen.
- Das mehr nach außen gerichtete Ohr des männlichen Fetus (verursacht durch eine größere linke Gesichtsseite) bewirkt eine **verstärkte Linkslateralisierung der Sprache** bei zwei Drittel der **Männer**. Die geringere Lateralisierung der Frauen für Sprache beruht wahrscheinlich auf starkem interhemisphärischen Informationsaustausch, der durch das bei Frauen oft dickere posteriore Corpus callosum ermöglicht wird.
- Die etwas **bessere Sprachleistung der Frauen** und die leicht erhöhte **räumliche (vestibuläre) Fähigkeit der Männer** könnten mit der geringeren Lateralisierung des jeweiligen Geschlechts für diese beiden Funktionen zusammenhängen. Eine weniger ausgeprägte Lateralisierung ermöglicht verbesserten und rascheren Informationsaustausch durch verringerte kontralaterale Hemmung der jeweils gegenüberliegenden Hemisphäre.

II

Strukturelle Unterschiede als Grundlage der Lateralisierungen. Die Lateralisierung kognitiver Funktionen beruht möglicherweise auf anatomischen Unterschieden der beiden Hirnhälften. So wurden Links-Rechts-Unterschiede nicht nur in verschiedenen Teilen des Kortex – z. B. in der Broca-Region und in der Wernicke-Region (s. unten) – gefunden, sondern auch subkortikal, etwa im Thalamus. Diese Unterschiede sind nicht nur makroskopisch, d. h., sie betreffen die Größe einzelner Hirnareale, z. B. die des Planum temporale, das meist links größer ist, sie zeigen sich auch mikroskopisch in der Neuroanatomie einzelner Neurone, etwa der Somagröße von Pyramidenzellen oder der Verzweigungsstruktur ihrer Dendritenbäume.

Hauptursache der zerebralen Asymmetrie. Alle angeführten Unterschiede zwischen den Leistungen der rechten und linken Hemisphäre könnten auf einen gemeinsamen anatomischen Unterschied zurückzuführen sein: die **variablere** intrakortikale axonale **Kommunikation der linken Hirnhemisphäre**, bedingt durch variablere Myelinisierung der intrahemisphärischen Verbindungen auf der linken Seite. Die Bildung syntaktischer Strukturen (z. B. Verb am Ende eines Satzes) erfordert zeitlich variable Assoziationsketten. Sprache und Syntax könnten auch auf die raschere Bildung von assoziativen Verkettungen in der linken Hirnhemisphäre zurückzuführen und nicht sprachspezifisch sein.

In Kürze

Zerebrale Asymmetrie

Die rechte und die linke **Hirnhemisphäre** unterscheiden sich in ihrem makro- und mikroanatomischen Aufbau. Bestimmte Denkmuster und Bewegungsprogramme werden dabei von einer Hemisphäre bevorzugt:

- von der **rechten** Hemisphäre wird eine auf Ähnlichkeit und visuell-räumliche Gestalten ausgerichtete Informationsverarbeitung vorgenommen,
- von der **linken** syntaktisch-sprachliche und sequenziell-kausale Verarbeitung praktiziert.

Ursachen und Ausmaß der zerebralen Asymmetrie

Die **Ursachen** der zerebralen Lateralisierung sind unbekannt, beim Menschen entsteht sie für einige Leistungen bereits im Mutterleib, ist aber bis zum 4. Lebensjahr veränderbar.

Das **Ausmaß** der Hemisphärenasymmetrie für bestimmte mentale, motorische oder sensorische Tätigkeiten bestimmt die Ausprägung von Talenten mit.

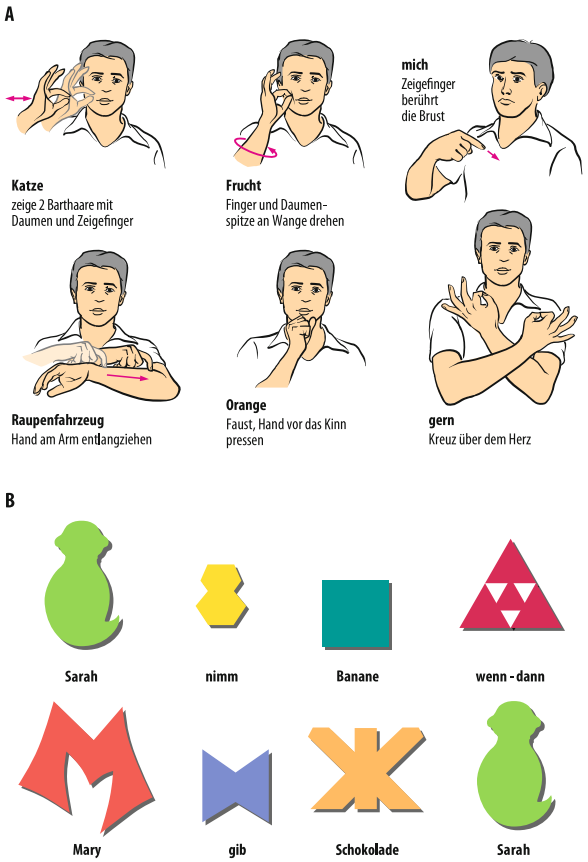


Abb. 12.2. Sprache bei Affen. A Beispiele der amerikanischen Zeichensprache, die auch Schimpansen erlernen können. **B** Beispiel einer »Unterhaltung« von Sarah, einer Schimpansin David Premacks. Das Tier musste die Sprachsymbole (Worte) aus einer Vorratsbox mit anderen »Worten« auf einer Magnettafel von oben nach unten anordnen, um die gewünschten Reaktionen auszulösen

12.2 Neuronale Grundlagen von Kommunikation und Sprache

Sprachentwicklung

Sprache hat sich vermutlich im Laufe der Evolution des Menschen aus dem Gebrauch von (nicht mehr ausreichender) Gestik entwickelt.

Sprachentwicklung beim Menschen. Wann und warum menschliche Sprache entstand, ist unklar. In jedem Fall scheinen sich die Sprachen der Erde aus einer **einzigen gemeinsamen Sprache** in den letzten 50 000 Jahren entwickelt zu haben. Paläontologen und Linguisten führen die Sprachentstehung auf die Verselbstständigung der Gestik mit dem aufrechten Gang zurück. Für effektives Jagen und Sammeln reichte die gestisch-mimische Kommunikation nicht mehr aus. Für eine **Gestiktheorie der Sprache** (z. B. Abb. 12.2 A im Vergleich zur Symbolsprache wie in Abb. 12.2 B) spricht u. a., dass die Steuerung der Zeichensprachengestik dieselben Hirnstrukturen benützt, und nach Läsion der linken Hemisphäre die Zeichensprache bei Taubstummen ausfällt. Andererseits können sich Taubstumme nach Läsion der linken Hemisphäre weiterhin durch Pantomime (nichtsprachliche Gestik) verständlich machen. Schriftliches Festhalten von Sprache ist wahrscheinlich erst vor weniger als 10.000 Jahren entwickelt worden.

Andere Theorien bringen die Entstehung von Sprache mit dem Werkzeuggebrauch in Verbindung. Dafür spricht die enge zeitliche Koppelung von **Sprachentwicklung und Werkzeuggebrauch** in der Entwicklung des Kindes. Im Alter von 2–7 Jahren kommt es zu einem Wachstumsschub der linken Hemisphäre, der eng mit dem Erwerb komplizierten Werkzeuggebrauchs und der Sprachentwicklung einhergeht. Bis zum 7. Lebensjahr besteht die **kritische sensitive Periode**, während der neue Sprachen ohne Einbußen in der Sprachflüssigkeit gelernt werden können.

Sprache bei Tieren. Bei sozial lebenden Tieren haben sich z. T. hochdifferenzierte Kommunikationsformen entwickelt, die bei Menschenaffen schließlich in ein Repertoire von **30–40 Lautäußerungen** (Vokalisationen) münden, die eine Vielzahl von emotionalen und kognitiven Bedeutungen haben können (von Gefühlsäußerungen bis Richtungsanzeigen für Beute oder Feind).

Obwohl der vokale Apparat bei Menschenaffen und Delphinen kein Sprechen zulässt, sind diese Tierarten in der Lage, bis zu 200 Worte einer »künstlichen« (nichtverbalen) Sprache, wie z. B. der Taubstummen-Zeichensprache (Abb. 12.2 A) oder einer reinen Symbolsprache (Abb. 12.2 B), zu erwerben und auch spontan zu nutzen. Ihr **»Sprachverständnis«** geht noch weit über die aktive expressive **Sprachäußerungsfähigkeit** hinaus. Allerdings bleiben auch Menschenaffen auf einer beschränkten Menge von benutzbaren Zeitworten, Hauptworten und Eigenschaftsworten stehen und sie lernen nur selten, syntaktisch-grammatikalische Regeln spontan zu nutzen. Das »Vokabular« eines Schimpansen bleibt auf dem Niveau eines 3-jährigen Kindes, wie auch sein Werkzeuggebrauch.

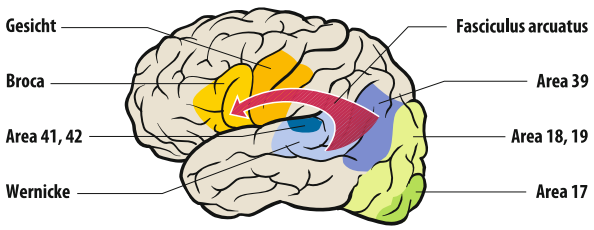
Sprachkortizes

Aus Sprachstörungen können wir auf die Lokalisalisation, Organisation und Produktion von Sprache im Gehirn schließen.

Aphasien und Lateralisation des Gehirns. Aphasien sind hirnorganische Sprachstörungen, die bei Menschen auftreten, die eine Sprache bereits beherrschen. Die Ursache ist meist ein ischämischer oder hämorrhagischer Insult, seltener ein Tumor, eine Enzephalitis oder ein Trauma.

Bei Rechtshändern führen Schädigungen der linken Hemisphäre meist zu Aphasien. Dieser Befund begründete die These, dass bei **Rechtshändern** die **linke Hemisphäre sprachdominant** sei, was aus heutiger Sicht, wie weiter unten erläutert, eine sehr vereinfachende (aber immer noch gebrauchte) Annahme ist.

Broca- und Wernicke-Regionen. Die Aphasie verursachenden Läsionen betreffen primär die Areale in der Nähe der **sylvischen Furche** (perisylvischer Kortex). Hier lässt sich, wie in Abb. 12.3 zu sehen, die **Broca-Region** (Brodmann Areae 44 und 45) von der **Wernicke-Region** (Area 22; auch Abb. 8.1 B) unterscheiden (die Namensgebung erfolgte nach den Erstbeschreibern dieser Regionen Ende des 19. Jahrhunderts).



1	gesprochenes Wort	►	Area 41, 42	►	Wernicke (Area 22)	►	**Hören und Wortverstehen**	
2	**Verstehen**	►	Wernicke	►	Broca	►	Gesicht	► Hirnnerven ► **Sprechen**
3	geschriebenes Wort	►	Area 17	►	Area 18, 19	►	Area 39 (Gyrus angularis)	► Wernicke ► **Lesen**

Abb. 12.3. Vom Sprachverständnis zum Lesen. Geschwinds Modell der an Sprachkonstruktion beteiligten Hirnregionen. Es fehlen die subkortikalen Verbindungen. Schematisch sind die Subprozesse dargestellt, die das aus der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts stammende Modell für Wortverstehen *(1)*, Sprechen *(2)* und Lesen *(3)* postuliert. Unterdessen hat sich als wahrscheinlich herausgestellt, dass die beiden Sprachzentren, Broca und Wernicke, sowohl bei der Produktion als auch bei der Perzeption von Sprache zusammenarbeiten. Bezüglich der Nummerierung der Areale nach Brodmann siehe auch Abb. 8.1 B)

Das präfrontale Sprachzentrum (Broca) wird auch die **»motorische Sprachregion«** genannt. Das posteriore Zentrum (Wernicke) wird auch als **»sensorische Sprachregion«** bezeichnet. Diese Etikettierungen beruhen allerdings auf einer, ebenfalls aus klinisch-pathologischen Beobachtungen resultierenden, sehr vereinfachten Sichtweise, nach der die Sprachproduktion primär durch frontale und das Sprachverständnis nur durch parietotemporale Hirnstrukturen gesteuert wird.

Multimodale Sprachregionen

Die Broca- und Wernicke-Regionen sind nicht auf motorische bzw. sensorische Sprachfunktionen beschränkt; auch rechtshemisphärische Prozesse sind an der Sprachverarbeitung beteiligt.

Multimodale Aktivität der Broca- und Wernicke-Regionen. Läsionen einer der beiden Regionen verursachen in der großen Mehrzahl der Fälle multimodale, also motorische wie sensorische Sprachstörungen. Dies macht wahrscheinlich, dass diese beiden Sprachareale sowohl bei der Sprachproduktion als auch beim Sprachverständnis zusammenarbeiten. Das **»motorische«** Sprachzentrum wird also auch für die **Perzeption von Sprache** benötigt und das **»sensorische«** Sprachzentrum für die **Sprachproduktion**.

Dazu kommt, dass in der Nachbarschaft der Wernicke-Region weitere Hirnareale liegen, deren Läsion regelmäßig zu Aphasien führt: der Gyrus angularis (Area 39), der Gyrus supramarginalis (Area 40) sowie die mittlere Temporalwindung. **Sprachverarbeitende neuronale Einheiten** sind also über den gesamten perisylvischen Kortex verteilt.

Kortexaktivierungen bei verschiedenen Sprachleistungen. Abb. 12.4 zeigt für die linke Hemisphäre, dass bei **allen** Sprachleistungen der **linke posteriore ventrobasale Temporalkortex** aktiviert wird. Diese multimodale Konvergenzzone verbindet assoziativ getrennte Elemente sensorischer Inhalte (Wortklang, Wortgestalt, Buchstaben-Laut-Kombination) zu Wortformen. Um diesen Wortformen **Bedeutung** (Semantik) zu verleihen, müssen aber je nach Wortinhalt die damit assoziativ verbundenen Gedächtnisareale (für sensorisches Material im inferioren Parietalkortex, für motorisches, z. B. Verben, im prämotorischen Präfrontalkortex etc.) mitaktiviert werden. Nach ihrer semantischen und syntaktischen Analyse in den jeweiligen Assoziationsarealen konvergieren viele der Sprachprojektionen im linken inferioren frontalen Gyrus (IFG), wo sie sowohl für die exekutiven Funktionen (z. B. Aussprechen) wie auch für sprachbasiertes Denken und Planen benützt werden können. Der obere (superiore) Abschnitt des IFG ist dabei für phonologische, der mittlere für syntaktische und der untere für semantische Aspekte der Sprachproduktion und des Arbeitsgedächtnisses zuständig. Bereits Wilhelm Wundt hat im 19. Jahrhundert auf die **Gesamtvorstellung** eines Satzes oder einer Phrase hingewiesen, welche alle Aspekte der Sprachproduktion vereint.

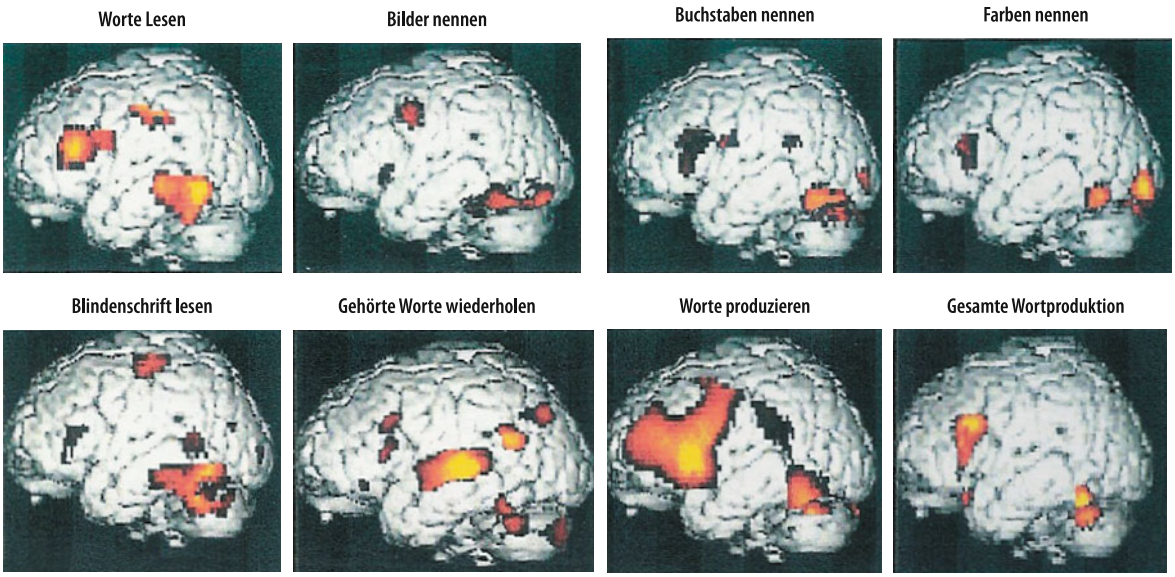


Abb. 12.4. Hirndurchblutung und Sprache. Hämodynamisch mit PET gemessene Aktivierungen bei verschiedenen Sprachaufgaben. Nur linke Hemisphäre dargestellt. Erläuterungen s. Text

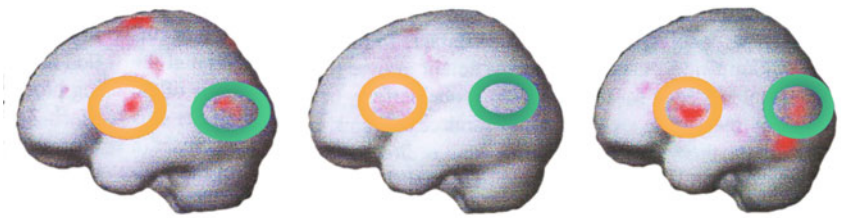


Abb. 12.5. Hirnaktivität bei normalen und dyslektischen Kindern. Hirnaktivierungen (fMRT) bei Kindern ohne (*links*) und mit Dyslexie (*Mitte*). *Rechts* ist die Hirnaktivierung derselben dyslektischen Kinder nach Therapie gezeigt

Beteiligung der rechten Hemisphäre an der Sprachverarbeitung. Bereits in ▶ Abschn. 12.1 wurden rechtshemisphärische sprachliche Leistungen angesprochen. Es gibt zusätzlich vielerlei Hinweise darauf, dass im intakten Gehirn auch rechtshemisphärische Prozesse in die Sprachverarbeitung eingebunden sind. So sind z. B. die durch Wörter evozierten Gehirnpotenziale im EEG meist über beiden Hemisphären sichtbar, wenn manche Komponenten auch über einer Hemisphäre stärker ausgeprägt sind. Leistungen, zu denen die **rechte Hemisphäre** nicht nur beiträgt, sondern sogar selbstständig in der Lage ist, sind:

- Sprachverstehen,
- Worterkennung (vor allem von Inhaltswörtern),
- Generieren von Satzmelodie und Betonung (Prosodie) sowie
- Klassifikation von Sprachakten (z. B. als Frage oder als Vorwurf).

Dennoch tritt, wie eingangs bereits gesagt, beim rechtshändigen Erwachsenen nach Schädigung im perisylvischen Bereich der linken Hemisphäre in der Regel eine Aphasie auf.

Dyslexie. Unter Dyslexie, früher als »Wortblindheit« bezeichnet, versteht man die weitgehend angeborene Schwierigkeit von 5–17% aller Kinder, Lesen zu lernen. Mit Hilfe evozierter Hirnpotenziale (▶ Kap. 8) auf Sprachlaute können bereits kurz nach der Geburt Kinder, die später dyslektisch sind, von gesunden Kindern unterschieden werden. Die Bezeichnung **Wortblindheit** ist irreführend, da es sich bei der Dyslexie um ein Defizit der auditorischen Verarbeitung von Sprachlauten, also um eine **phonologische Störung** handelt. Abb. 12.5 zeigt die Hirnaktivierung, gemessen mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT, ▶ Kap. 8) bei Kindern ohne Dyslexie (links), mit Dyslexie (Mitte) und denselben dyslexischen Kindern nach einem computerbasierten phonologischen Training von Sprachlautunterscheidung (rechts). Man erkennt, dass vor allem der linke parietotemporale Kortex, der sich zum Teil mit dem oben bereits beschriebenen posterioren ventrobasalen Temporalkortex überlappt, unteraktiviert ist. Aber auch linke präfrontale Regionen des Arbeitsgedächtnis für Sprachlaute sind unteraktiviert und die Verbindungen zwischen posterioren und frontalen Sprachregionen schwächer ausgeprägt. Durch rechtzeitiges, vor allem präventives Training der Unterscheidung von Sprachlauten können diese Defizite und ihre Hirnkorrelate beseitigt werden.

12.1. Klinisch häufige Aphasieformen

Beim Aphasiker (oder Aphatiker) sind in der Regel **alle sprachlichen Modalitäten** von der Störung betroffen (Sprachproduktion, Sprachverständnis, Nachsprechen, Schreiben, Lesen etc.). Selektive organische Sprachstörungen, die nur eine Modalität betreffen, sind selten. Alle Aphasien beinhalten also Störungen des Benennens von Objekten, der Produktion und des Verständisses von Sätzen, sowie des Lesens (Alexie) und Schreibens (Agraphie). Bei umschriebenen Läsionsorten im Gehirn können eine Reihe aphasischer Syndrome durch ihre jeweils charakteristischen Symptome voneinander abgegrenzt werden

- **Broca-Aphasie:** Sprachproduktionsprobleme stehen im Vordergrund. Artikulationen erfolgen meist sehr mühevoll und ohne Prosodie. Wörter sind phonematisch entstellt. In komplexen Sätzen fehlen häufig die grammatikalischen Funktionswörter. Das Verständnis vieler Satztypen (z. B. Passivsätze) ist oft nicht möglich. Probleme beim Nachsprechen von Sätzen treten auf. Organische Grundlage: Schädigung der Broca-Region und angrenzender Gebiete.
- **Wernicke Aphasie:** Sprachproduktion ist zwar »flüssig«, jedoch oft unverständlich. Viele Wörter sind phonematisch entstellt, sodass noch verständliche phonematische Paraphasien (z. B. »Spille« statt »Spinne«) oder ganz unverständliche Neologismen auftreten. Oft werden Wörter durch bedeutungsverwandte ersetzt (semantische Paraphasien). Das Sprachverständnisdefizit ist sehr ausgeprägt. Das Verständnis einzelner Wörter gelingt häufig nicht. Das Nachsprechen von Wörtern und Sätzen ist beeinträchtigt. Organische Grundlage: Schädigung der Wernicke-Region und angrenzender Gebiete.
- **Globale Aphasie:** Schwerste Sprachproduktionsstörung, bei der oft nur noch stereotype Silben- oder Wortfolgen geäußert werden können. Ebenso stark ausgeprägtes Defizit im Sprachverständnis und im Nachsprechen. Organische Grundlage: Schädigung der gesamten perisylvischen Region.
- **Amnestische Aphasie:** Leichte Sprachstörung, bei der semantische Paraphasien auffallen und Benennstörungen im Vordergrund stehen. Probleme treten vor allem mit bedeutungstragenden Inhaltswörtern auf. Das Sprachverständnisdefzit ist schwach ausgeprägt. Organische Grundlage: Schädigung des Gyrus angularis oder anderer Areale, die dem linken perisylvischen Kortex eng benachbart sind. Gelegentlich führt bei Rechtshändern eine Schädigung der rechten Hemisphäre zu amnestischer Aphasie (»gekreuzte Aphasie«).

Aphasien treten auch bei subkortikalen Läsionen in der weißen Substanz, in den Basalganglien oder im Thalamus auf. Diese **subkortikalen Aphasien** mit einem anfänglichen Mutismus bilden sich in der Regel rasch zurück.

In Kürze

Neuronale Grundlagen von Sprache

Die Lokalisation, Organisation und Produktion von Sprache im Gehirn kann aus Sprachstörungen geschlossen werden, die auf Läsionen bestimmter Regionen beruhen. Beim Menschen sind syntaktische Regeln und Funktionswörter primär links in der perisylvischen Region lokalisierbar (sprachdominante Hemisphäre). Sprachverständnis, vor allem von Inhaltswörtern findet sich aber auch rechts. Aphasie erzeugende Läsionen betreffen vor allem zwei Areale der perisylvischen Region:

- **Broca-Region:** Dieses präfrontale Sprachzentrum wird auch die »motorische Sprachregion« genannt, da Beobachtungen zeigten, dass diese Region vor allem die Sprachproduktion steuert.
- **Wernicke-Region:** Dieses posteriore Zentrum wird auch als »sensorische Sprachregion« bezeichnet, da man dieser Region vor allem das Sprachverständnis zuordnen konnte.

Multimodale Sprachstörungen

Obwohl bei den verschiedenen Aphasieformen tatsächlich unterscheidbare Läsionsorte vorliegen können, ist bei der Mehrzahl der Fälle eine genaue Lokalisation der einzelnen Sprachfunktionen in bestimmte Kortexareale nicht möglich. Läsionen einer der beiden Sprachzentren (Broca- oder Wernicke-Region) verursachen meist multimodale, also motorische wie sensorische Sprachstörungen. Dies macht wahrscheinlich, dass diese beiden Sprachareale sowohl bei der Sprachproduktion als auch beim Sprachverständnis zusammenarbeiten.

12.3 Assoziationsareale des Neokortex: Höhere geistige Funktionen und Sozialverhalten

Exekutive Funktionen

Der präfrontale Assoziationskortex steuert die zielorientierte, exekutive Planung des Verhaltens und das Arbeitsgedächtnis.

Definition und Lage assoziativer Kortexarelale. Abb. 8.1 gibt die wichtigsten Assoziationsareale des Neokortex wieder. Unter **Assoziationsarealen** verstehen wir, wie dort schon erläutert, Rindenfelder, die keine eindeutigen sensorischen, sensiblen oder motorischen Funktionen aufweisen, sondern das **Zusammenwirken** zwischen den einzelnen Sinnessystemen und den motorischen Arealen **integrieren (»assoziieren«)**. Nachdem in ▶ Kap. 11.2 die limbischen Regionen und ihre Rolle bei der Gefühlsproduktion und in ▶ Kap. 10.4 die Gedächtnisfunktion des mediotemporalen Kortex beschrieben wurden, werden hier beispielhaft die frontalen und parietalen Assoziationskortizes mit einigen wichtigen Funktionen dargestellt.

II

Tab. 12.2. Überblick über Funktionsausfälle nach Läsion des Frontallappens

Symptom	Läsionsort
Störung der Bewegungsabläufe	
Verlust der Feinmotorik	Areal 4
Kraftverlust	Areale 4, 5; dorsolateral
Fehlerhafte Bewegungsplanung	Prämotorisch, dorsolateral
Willentliche Fixierung der Augen	Frontale Augenfelder
Gestörte korrolare Entladung	Dorsolateral, prämotorisch
Broca-Aphasie (▶ Box 12.1)	Areal 44 und Umgebung
Verlust divergenten Denkens	
Reduzierte Spontaneität	Orbital, vorderes Cingulum
Verhaltensstrategien und -pläne gestört	Dorsolateral, orbital
Handlungen anderer nachvollziehen (Empathie, Spiegelneurone)	Ventraler Präfrontalkortex, prämotorische Broca-Region, ventromedial präfrontal und tempero-parietal
Reizkontrolle des Verhaltens	
Schlechte Reaktionshemmung	Dorsolateral
Risikofreude und Regelverletzung	Ventromedial präfrontal, orbital
Bewertung und Vergleich von internen Ereignissen und Episoden	Anteriorer Frontalpol (BA 10)
Arbeitsgedächtnis, Zeitgedächtnis	
Gestörte Frequenzwahrnehmung	Dorsolateral
Gestörte Wiedergabe von Reihenfolgen	Dorsolateral
Verzögerte Reaktionsaufgabe	Dorsolateral
Arbeitsgedächtnis für räumliche Orientierung	Dorsolateral, superior
Arbeitsgedächtnis für Objekte	Inferior, dorsolateral
Sozial-emotionales Verhalten	
Gestörtes Sozialverhalten, Hemmung inadäquaten Sozialverhaltens	Orbital, ventromedial – Amygdala
Verändertes Sexualverhalten	Orbital
Gestörte Geruchsunterscheidung und Verstärkerbewertung	Orbital

Evolution des präfrontalen Kortex (PFC). Der präfrontale Assoziationskortex ist ungleich größer als es im Vergleich zur phylogenetischen Entwicklung anderer Hirnstrukturen zu erwarten wäre. Die Hirnevolution scheint also hier einen besonderen Sprung gemacht zu haben. Aus diesem Grund wurde der präfrontale Kortex schon im vorigen Jahrhundert mit »spezifisch menschlichen« Eigenschaften in Verbindung gebracht. Bei genauer Analyse lassen sich allerdings auch hier die Verhaltensfunktionen auf einige elementare Eigenheiten in verschiedenen Abschnitten des Frontalkortex zurückführen (Abb. 8.1), die wir mit anderen hoch entwickelten Säugern teilen. Tab. 12.2 gibt dazu eine zusammenfassende Übersicht anhand von Funktionsausfällen nach **Läsionen** des **Frontallappens**, wobei die rein motorischen und sprachlichen Funktionen des prämotorischen und supplementären Rindenfeldes weggelassen sind, Abb. 12.6 zeigt die anatomische Struktur und Verbindungen des PFC.

Verbindungen des präfrontalen Kortex (PFC). Zum Verständnis der Ursachen dieser Ausfälle und der Funktionen des Frontallappens ist die genaue Kenntnis der anatomischen Verbindungen notwendig. Abb. 12.6 zeigt zwei zentrale Bereiche des PFC, ihre Nummerierung nach Brodmann und die wichtigsten Verbindungen, den dorsolateralen PFC (DLPFC) und den ventromedialen PFC (VMPFC). Während der orbitofrontale Kortex primär von limbischen Afferenzen aus der Amygdala und dem Cingulum sowie den olfaktorischen Rindenregionen und der Inselregion versorgt wird, erhält der dorsolaterale Teil Afferenzen vom parietalen und temporalen Kortex sowie vom medialen Thalamus und den motorischen und sensorischen Regionen. Der ventromediale PFC ist mit Amygdala, dem medio-temporalen Gedächtnissystem und den primären und sekundären sensorischen Regionen verbunden. **Beide**, DLPFC und VMPFC teilen sich enge Verbindungen zu Thalamus (Tha), Basalganglien (BG), anteriorem Cingulum (ACC) und dem insulären Kortex (Ins). Die Tatsache, dass all diese Verbindungen reziprok sind, gibt einen ersten Eindruck von der zurzeit kaum zu verstehenden Komplexität der Aufgaben dieser Systeme. Bei höheren Säugern scheinen ein Teil der subkortikalen Afferenzen in den Frontalkortex dopaminerg zu übertragen; sie bilden somit die Endstrecke (oder Ursprungsstrecke) des dopaminergen Verstärkersystems und auch vieler serotonerger und noradrenerger Faserzüge (▶ Kap. 11.3).

Verhaltenskontrolle durch den präfrontalen Kortex. Die multisensorische Konvergenz im dorsolateralen Frontalkortex hängt mit einer seiner zentralen Funktionen, der Ausbildung von konsistenten Erwartungen durch **Hinauszögern von Verstärkern** (▶ Kap. 11.3), zusammen. Bei bilateraler Läsion des Frontalkortex fällt vor allem die Irregularität des Verhaltens und das Fehlen langfristiger Verhaltenspläne sowie die Unfähigkeit auf, Selbstkontrolle zu erzielen. Selbstkontrolle bedeutet, dass die Person in der Lage ist, auf eine unmittelbar vorhandene Belohnung zu verzichten und sie zugunsten langfristiger Belohnungen aufzuschieben, also z. B. das Angebot, sofort eine kleinere Summe Geldes zu erhalten, auszuschlagen zugunsten einer höheren Summe, die aber erst Tage später zu erhalten ist. Diese Störung hängt auch mit einer Störung des **Arbeitsgedächtnisses** zusammen, das mit den motivationalen Analysesystemen des orbitalen und medialen Frontalkortex oft gemeinsam beeinträchtigt ist. So war es auch bei dem eingangs beschriebenen Phineas Gage, dessen präfrontaler Kortex weitgehend ausgefallen war. Auch einige **Schizophrenieformen** sind eng mit einer Dysfunktion (nicht Ausfall!) dorsolateraler und dorsomedialer präfrontaler Areale (vor allem links) und des dorthin projizierenden mediodorsalen Thalamus korreliert (▶ Box12.2).

Selbstkontrolle

Das Ausüben von Selbstkontrolle ist eine beim Menschen im Vergleich zu nicht-humanen Primaten am weitesten fortgeschrittene Funktion, die an präfrontale Hirnregionen gebunden ist.

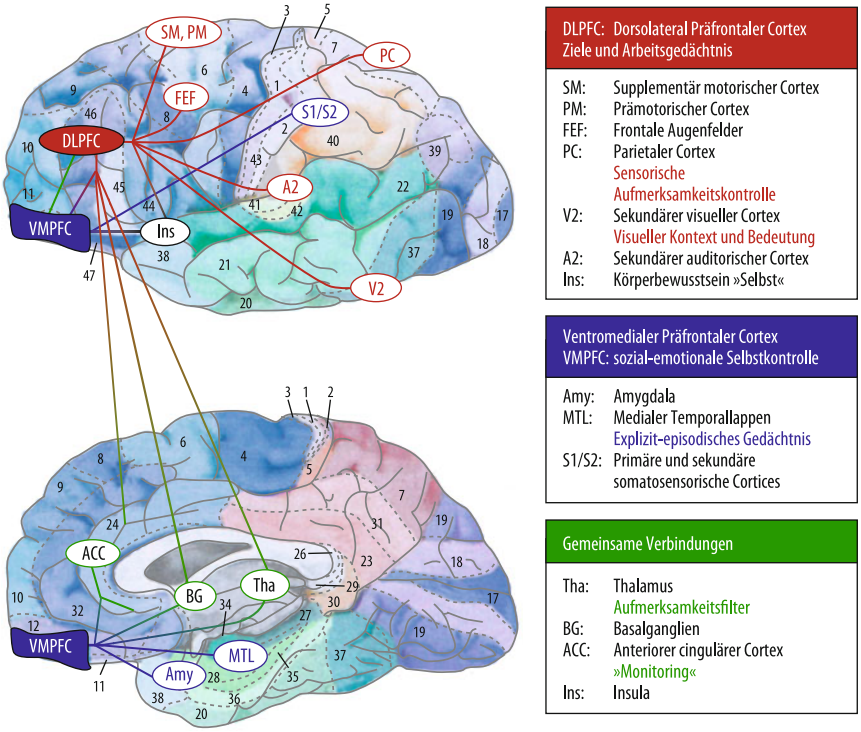


Abb. 12.6. Struktur und Verbindungen des präfrontalen Kortex (PFC). Erläuterungen siehe Text und Tabelle 12.2. Die Funktionsbezeichnungen fassen grob jene Verhaltensleistungen und kognitive Prozesse zusammen, die an die jeweiligen Strukturen gebunden sind

Um **Selbstkontrolle** zu erzielen, muss

- die gegenwärtige oder vergangene **(Langzeitgedächtnis)** Information über den Reizkontext aus den Parietalregionen in den ventro- und dorsolateralen Präfrontalkortex transportiert werden;
- dort muss diese Information auch in Abwesenheit der Reize zumindest für Sekunden bis Minuten präsent gehalten werden (**Arbeitsgedächtnis** im ventromedialen und dorsolateralen präfrontalen Kortex);
- es muss eine **Entscheidung** für einen bestimmten **Handlungsplan** auf der Grundlage der antizipierten positiven oder negativen Konsequenzen (Informationsfluss aus limbischen in orbitofrontale Regionen) und der gegenwärtig vorhandenen oder erinnerten (vorgestellten) Situationen (aus den Parietalregionen) erfolgen;
- diese Entscheidung muss von einem generellen Handlungsplan (präfrontal) in zunehmend spezifische **Handlungsziele** und **-abfolgen** bzw. deren Hemmung umgesetzt werden (über supplementärmotorisches Areal zu motorischem Kortex unter Einschluss der Basalganglien und des Thalamus)
- der gegenwärtig vorhandene emotionale und der erwartete Verhaltensablauf muss kontinuierlich registriert (»Monitoring«) und an die sich laufend verändernden Bedingungen und innere Ziele angepasst werden (vorderes Zingulum, ACC).

Diese Integrationsleistung geht nach frontaler Läsion ohne Einschränkung der sonstigen intellektuellen Leistungsfähigkeit verloren, was oft zu einem **»pseudopsychopathischen«** Zustandsbild führt; d. h., die Patienten beachten scheinbar die Regeln und Sitten sozialen Zusammenlebens nicht mehr konsistent. Da **Erwartungen** wesentlich an der Steuerung der selektiven Aufmerksamkeit beteiligt sind, ist auch diese nach Läsion oder Dysfunktion des PFC erheblich beeinträchtigt, wenn auch nicht völlig aufgehoben (▶ Kap. 9.4). **Empathie**, also die Fähigkeit, sich in andere hineinzuversetzen und deren Absichten abzuschätzen, ist daher auch an präfrontale Regionen gebunden, da solche Funktionen soziale Erwartungen voraussetzen. Empathie hängt eng mit der Aktivität sog. **Spiegelneurone** zusammen, das sind Zellen, die bevorzugt entladen, wenn man Bewegungen anderer oder eigene Bewegungen (im Spiegel) beobachtet: Viele dieser Spiegelneurone liegen im inferioren lateralen Präfrontalkortex (Area 44 und 45) und posterior im parietalen transmarginalen Gyrus und der tempero-parietalen Kreuzung.

Intelligenz, Erblichkeit und präfrontales Hirnvolumen

Genetische Faktoren beeinflussen die Intelligenz über Wachstumssteuerung der Frontalregionen der Hirnrinde.

In Abb. 12.7 sind die Beziehungen zwischen Genen, allgemeiner Intelligenz (Problemlösen) und Hirnvolumen dargestellt. Etwa **40-50%** der Intelligenz kann **genetischen Faktoren** zugeschrieben werden. Die Wirkungen von Genen auf die Hirnentwicklung kann man abschätzen, indem man das Hirnvolumen von eineiigen und zweieigen Zwillingen und Familienmitgliedern vergleicht und mit der psychometrisch erfassten Intel-

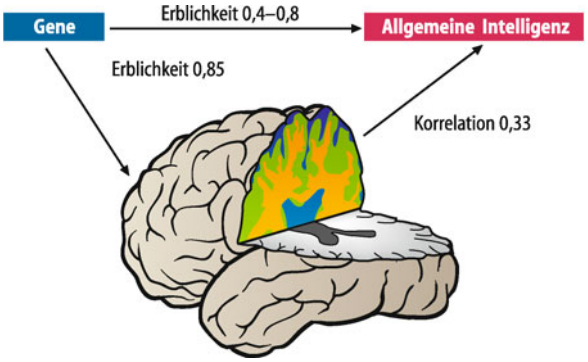


Abb. 12.7. Beziehung zwischen Genen, Gehirnstruktur und Intelligenz. Je nach Schätzmethode und Altersstufe ist Intelligenz zu 40–80% vererbt *(waagrechter Pfeil oben)*. Das Gesamtvolumen der grauen *Kortexoberfläche (grün im senkrechten Anschnitt)* und der weißen Substanz (*gelb* im Anschnitt) ist zu 85% vererbt *(linker Pfeil von oben nach unten)* und korreliert mit einem Wert von 0,33 mit Intelligenz *(rechter Pfeil von unten nach oben)*. Intelligenz und Volumen der grauen Substanz hängen zwar von denselben Genen ab, die Korrelation beträgt aber nur 0,25. Allerdings ist diese Korrelation von Volumen und grauer Substanz und Intelligenz über die Kortexabschnitte verschieden, die höchste besteht zur Frontalregion, vor allem zum dorsolateralen Frontalkortex (Arbeitsgedächtnis) und zum medialventralen Präfrontalkortex (Area 10, Aufmerksamkeitssystem; ▶ Kap. 9). Die Zerebralflüssigkeit ist *blau* gefärbt. Weitere Erläuterungen im Text. (Mod. Nach Gray u. Thompson 2004)

ligenz korreliert: Dabei kann man das Volumen der grauen Substanz (Abb. 12.7, links grün), der weißen Substanz (gelb) oder der Zerebralflüssigkeit (blau) als getrennte Parameter korrelieren.

Perzeptive Funktionen

Der parietale Assoziationskortex ist mit der Steuerung komplexer, sensorischer Reizverarbeitung, der visuellen Aufmerksamkeit, mit Handlungsplanung und mit räumlichen Funktionen befasst.

Läsionen des Parietallappens. Im parietalen Assoziationskortex konvergieren die benachbarten sensorischen Rindenareale sowie links die sensorischen Sprachregionen; die Resultate somatosensorischer (taktil, propriozeptiv, nozizeptiv), optischer und akustischer Analysen sowie Zuflüsse aus den vestibulären Afferenzen werden hier verarbeitet. Dementsprechend vielfältig sind die neuropsychologischen Ausfälle nach Läsionen der rechten oder linken parietalen Region. Bei Läsionen im rechten Parietallappen stehen vor allem Störungen der visuell-räumlichen Fähigkeiten im Vordergrund (▶ Kap. 18.11).

Läsionen des Parietallappens können außerdem zu folgenden Störungen führen:

- **Kontralateraler (unilateraler) Neglekt** bedeutet völliges Ignorieren des gegenüberliegenden (meist linken) Körper- und Außenraumes trotz intakter sensorischer Verarbeitung. Abb. 12.8 gibt dafür ein typisches Beispiel wieder. Neglekt tritt am häufigsten nach Läsionen (meist Blutungen) der rechten inferioren parietotemporalen Region auf. Der Patient kann die Aufmerksamkeit nicht mehr von der kontralateralen Seite (meist linker Wahrnehmungsraum) lösen (▶ Kap. 9.4 und 18.11), weil die gesunde (meist linke) Parietalregion über die gestörte (meist rechte) dominiert.
- **Agnosien (»Seelenblindheit«)** treten auf, wenn die Regionen in der Umgebung der sensorischen Projektionsfelder ausfallen. **Taktile** oder **visuelle Agnosie** bedeutet das Nichterfassenkönnen der Bedeutung einer Wahrnehmung (z. B. wird die Funktion eines Schlüssels erst erkannt, wenn man damit Geräusche macht). **Prosopagnosie** bedeutet das Nichterkennen von Gesichtern. Diese Funktion wird allerdings vor allem vom **Gyrus fusiformis** im Übergang zum inferioren Temporallappen (»ventraler visueller Pfad«; ▶ Kap. 18.11) gesteuert.

Intentionale Karten. Die multisensorische Integration im hinteren Parietalkortex schafft erst die Voraussetzung für die **Entwicklung von Handlungsplänen**. Vor allem Bewegungen im Raum hängen von der Intaktheit dieser Areale ab. Antizipatorische Kurzzeithandlungsplanung ist daher nach Läsionen des

12.2. Schizophrenie als genetisch bedingte Entwicklungsstörung

Symptome. Schizophrenien sind eine Gruppe von Denk- und Verhaltensstörungen, die durch eine erstmalige Manifestation nach der Pubertät, extrem lose Assoziationen (manchmal produktiv-kreativ), mangelhafte selektive Aufmerksamkeit, Wahnideen und akustische Halluziationen gekennzeichnet sind.

Ursachen und Pathogenese. Es besteht eine polygenetische Verursachung, deren Manifestation von familiären und psychischen Umweltbelastungen und dem Alter abhängt. Bereits prä- und perinatal kommt es zu veränderter Genexpression, deren Proteine entscheidende Bedeutung für die Entwicklung von präfrontalen und vermutlich auch mediotemporalen Hirnarealen haben. Die **veränderte Genexpression** führt im Laufe der Entwicklung bis etwa zum 20. Lebensjahr zu einer kumulativen Anhäufung von Hirndefekten, die allerdings nur dann zum »Ausbruch« der Erkrankung führen, wenn starke externe Belastungen (»Stress«) oder Anwachsen der Komplexität der Umwelt (z. B. Urbanisierung, »Überschwemmung« mit Information) auftreten. Eine Vielzahl von histologischen Veränderungen und Änderungen der Konnektivität von Nerven- und Gliazellen im Präfrontalkortex, Thalamus und im mediotemporalen Hippokampussystem (▶ Kap. 9.4) wurden bei Schizophreniepatienten gefunden, von denen aber keine ausreicht, die Schwere, die Art und den Verlauf der Erkrankung zu erklären. (Zur Frage der Schizophrenie als Aufmerksamkeitsstörung ▶ Box 9.1).

Einige Symptome der Schizophrenien werden aus einer **präfrontal-temporalen Unterfunktion** bei gleichzeitigem Anstieg der Variabilität frontaler Hirnaktivität erklärt (▶ Kap. 9.4 und ▶ Box 12.2).

Parietalkortex ebenso gestört wie die oben beschriebene Aufmerksamkeit bei Neglekt. Langfristige Handlungspläne benötigen allerdings zusätzlich den präfrontalen Kortex.

Gerstmann-Syndrom. Bei diesem Syndrom treten auf: rechts-links Verwechslungen, ferner Fingeragnosien (Nichterkennen, welcher Finger berührt wurde), Dysgraphie (Schreibstörung trotz intakter Sensorik und Motorik) und Dyskalkulie (Rechenstörung). Bei den letzten beiden Störungen ist meist der linke untere Parietallappen zerstört. Da der Parietallappen vor allem in frontale und temporale Assoziationsareale projiziert und von dort reziprok versorgt wird, sind weiterhin Störungen der Aufmerksamkeit (frontale Projektion), des Kurzzeitgedächtnisses (präfrontal-dorsolateral) und der Einprägung (temporale Verbindung) ebenfalls nach großen Läsionen häufig.

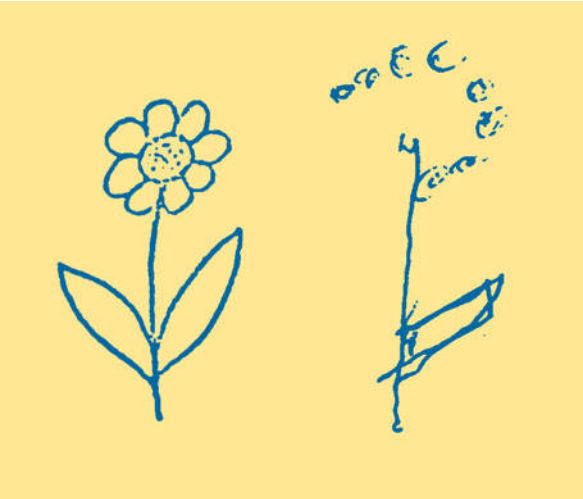


Abb. 12.8. Unilateraler Neglekt. Nachzeichnung einer Blume (Vorlage *links*) durch einen Patienten mit unilateralem Neglekt *(rechts)*

In Kürze

Assoziationskortizes

Assoziationsareale sind Rindenfelder, die keine eindeutigen sensorischen, sensiblen oder motorischen Funktionen aufweisen, sondern das Zusammenwirken zwischen den einzelnen Sinnessystemen und den motorischen Arealen integrieren (»assoziieren«).

Aufgaben der Assoziationskortizes

Der **präfrontale Assoziationskortex** ist für die motorische Planung und Bewegungskontrolle sowie das Arbeitsgedächtnis wichtig. Für die Selbstkontrolle über das eigene Verhalten und normales Funktionieren des Arbeitsgedächtnisses ist der Aufschub von unmittelbar von Trieben und Gefühlen motivierten Verhaltensweisen (Verzögerung von Verstärkung) notwendig. Dafür sind die präfrontalen Hirnregionen verantwortlich.

Der **parietale Assoziationskortex** ist mit der Steuerung sensorischer Reizverarbeitung (optisch, taktil, akustisch, vestibulär) befasst. Die parietalen Felder ermöglichen Aufmerksamkeit und Lokalisierung (»Wo«?) sensorischer Reizquellen.

Der **Temporalkortex** ist dabei in seinem unteren Abschnitt mit Erkennen und Bedeutungsanalyse vor allem visueller Reize (bei Ausfall Agnosie), in seinem medialen Teil mit explizitem Gedächtnis und superior mit akustischen Funktionen und Sprache verbunden. Der anteriore Pol und die Amygdala dienen höheren emotional-sozialen Funktionen.

Literatur

Birbaumer N, Schmidt RF (2010) Biologische Psychologie, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Gazzaniga M (ed) (2004) The new cognitive neurosciences III. MIT Press, Cambridge, MA

Gray JR, Thompson PM (2004) Neurobiology of intelligence: science and ethics. Nature Neurosci Rev 5: 471–482

Kolb B, Whishaw I (2001) An introduction to brain and behavior. Worth, New York

Heilman KM, Valenstein E (eds) (2003) Clinical neuropsychology, 4th edn. Oxford Univ Press, New York

Squire L et al. (eds) (2003) Fundamental neuroscience, 2nd edn. Academic Press, San Diego

Purves D et al. (2008) Principles of cognitive neuroscience. Sinauer, Sunderland

Allgemeine und Spezielle Sinnesphysiologie

Kapitel 13 Allgemeine Sinnesphysiologie

Kapitel 14 Das somatoviszerale sensorische System

Kapitel 15 Nozizeption und Schmerz

Kapitel 16 Die Kommunikation des Menschen: Hören und Sprechen

Kapitel 17 Der Gleichgewichtssinn und die Bewegungs- und Lageempfindung des Menschen

Kapitel 18 Sehen und Augenbewegungen

Kapitel 19 Geschmack und Geruch

Kapitel 13
Allgemeine Sinnesphysiologie

Hermann O. Handwerker, Martin Schmelz

13.1 Sinnesphysiologie und Wahrnehmungspsychologie – 252

13.2 Sinnesmodalitäten und Selektivität der Sinnesorgane für adäquate Reizformen – 254

13.3 Informationsübermittlung in Sensoren und afferenten Neuronen – 256

13.4 Molekulare Mechanismen der Transduktion – 259

13.5 Informationsverarbeitung im neuralen Netz – 261

13.6 Sensorische Schwellen – 264

13.7 Psychophysische Beziehungen – 267

13.8 Integrierende Sinnesphysiologie – 269

Literatur – 271

III

Einleitung

Eine Anekdote berichtet, der Physiologe Johannes Müller (1801–1858) sei einmal in folgendem Kriminalfall um ein Gutachten gebeten worden: In finsterer Nacht war ein Bürger niedergeschlagen und beraubt worden. Er zeigte seinen Nachbarn an, dieses Verbrechen begangen zu haben. Da die Geschichte vor Einführung der städtischen Straßenbeleuchtungen spielt, konnte er diesen aber wegen der stockdunklen Nacht gar nicht erkannt haben. Der Beraubte machte nun geltend, er habe vom Räuber einen Schlag auf den Kopf erhalten, der ihn »Sterne« sehen ließ. Im Lichte dieser »Sterne« habe er deutlich seinen Nachbarn erkannt. Müller soll beim Nachdenken über diese Geschichte auf sein »Gesetz der spezifischen Sinnesenergien« gekommen sein, das besagt, dass jedes Sinnesorgan ausschließlich Empfindungen seiner eigenen Sinnesmodalität vermittelt, unabhängig davon, ob es durch einen adäquaten Reiz erregt wird (das Auge durch Licht, also elektromagnetische Wellen), oder durch inadäquate (einen Schlag auf den Kopf). Das hängt damit zusammen, dass jedes Sinnessystem im Gehirn mit einem ihm eigenen neuronalen Apparat verbunden ist, der die entsprechende Sinnesmodalität vermittelt. Sinnesorgane und zugehörige zentralnervöse Systeme müssen als Einheit betrachtet werden. Aufgabe der allgemeinen Sinnesphysiologie ist es, die Beziehungen zu analysieren, die zwischen Erregungen von Sinnessystemen und Empfindungen bestehen, und die allgemeinen Gesetzmäßigkeiten zu beschreiben, die der Funktion von Sinnessystemen zugrunde liegen.

13.1 Sinnesphysiologie und Wahrnehmungspsychologie

Objektive und subjektive Sinnesphysiologie

Die Sinnesphysiologie hat eine objektive und eine subjektive Dimension; Sinneseindrücke werden als Wahrnehmungen erfahren, die durch aktive Leistungen unseres Gehirns zustande kommen.

Objektive Sinnesphysiologie. Aus der Mannigfaltigkeit der Umwelteinflüsse, die unseren Organismus treffen, vermögen einige (bei weitem nicht alle) unsere Sinnesorgane zu beeinflussen. Sie werden unter diesem Aspekt als **Sinnesreize** bezeichnet. Diese Reize erzeugen an den Zellmembranen von Sensoren Potenzialänderungen, die zur Erregung afferenter sensorischer Nervenfasern führen. Die Erregungen vieler solcher afferenter Nervenfasern gelangen in sensorische Gehirnzentren und werden dort verarbeitet. Bis dahin können wir die Kette physikochemischer Ereignisse beobachten und analysieren, so wie wir andere physiologische Vorgänge erforschen. Man hat dieses Forschungsgebiet als **objektive Sinnesphysiologie** bezeichnet.

Wahrnehmungspsychologie. Die Sinnesphysiologie hat aber noch mit einer weiteren Dimension zu tun, nämlich den **subjektiven Wahrnehmungen**. Diese erfahren wir an uns selbst, oder sie werden uns von anderen Menschen mitgeteilt. Bei Tieren können wir das Vorhandensein von Wahrnehmungen aus dem Verhalten erschließen.

In der praktischen Medizin werden meist **subjektive Empfindungen des Patienten** zur Prüfung der Leistungen von Sinnesorganen herangezogen, etwa bei Hör- oder Sehtests. Früher bezeichnete man diesen Wissenschaftszweig als »subjektive Sinnesphysiologie«, heute gehört er zur Wahrnehmungspsychologie.

Empfindungen und Wahrnehmungen

Sinnesreize induzieren subjektive Sinneseindrücke, die wir als Empfindungen bezeichnen; Wahrnehmungen beruhen auf Empfindungen, sie werden aber durch Erfahrungen modifiziert.

Wahrnehmung als erfahrungsgeprägte Empfindung. Den Unterschied zwischen Empfindung und Wahrnehmung soll ein Beispiel verdeutlichen: Elektromagnetische Schwingungen der Wellenlänge 400 nm lösen den Sinneseindruck »blau« aus. Die Aussage: »Ich sehe eine blaue Fläche, in die runde weiße Flächen verschiedener Größe eingelagert sind«, beschreibt Sehempfindungen. Allerdings würden wir selten so sprechen. »Sehempfindungen« sind ein Konstrukt einer analytischen Bemühung. Normalerweise nimmt unser Bewusstsein unmittelbar eine Deutung des Gesehenen vor, wir ordnen es in Erfahrenes und Erlerntes ein. Der geschilderten Empfindung entspricht z. B. die Wahrnehmung »Ich sehe einen blauen Himmel mit Wolken«. **Wahrnehmungen sind immer erfahrungsgeprägt**. Daher sieht ein Meteorologe Stratocumuli, ein Kinderbuchillustrator hingegen Schäf-

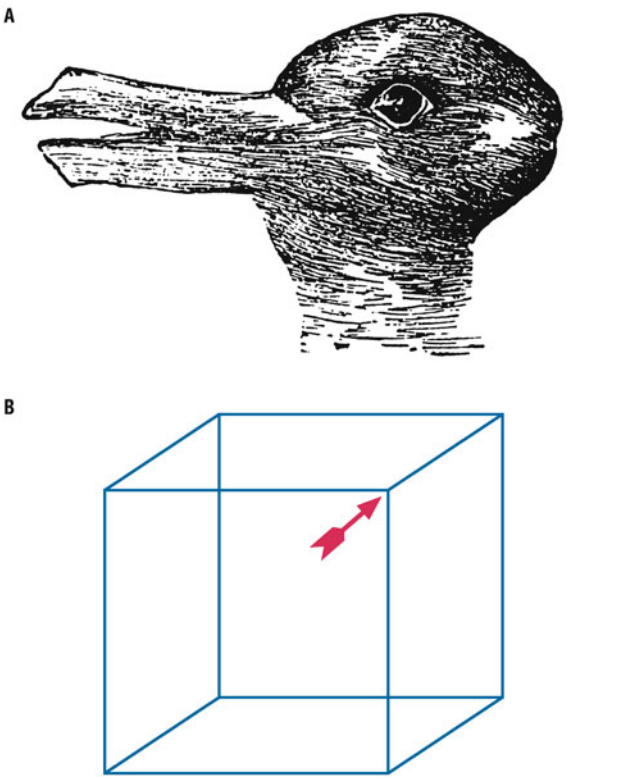


Abb. 13.1. Vexierbilder. A Die »Hasenente«, ein Vexierbild von Jastrow in Attneave (1971). **B** Der Necker-Würfel, ein geometrisch einfacheres Vexierbild, an dem sich besonders deutlich das Umkippen der Wahrnehmung demonstrieren lässt. Das mit einem Pfeil markierte Eck des Würfels kann als rechtes oberes Eck der dem Betrachter zugewandten Seite oder als hinteres oberes Eck der Bodenfläche eines Würfels, in den man hineinsieht, aufgefasst werden

chenwolken. Wahrnehmungen werden von vielen psychischen Faktoren beeinflusst, z. B. der Gemütslage.

Wahrnehmung von Vexierbildern. Abb. 13.1 zeigt zwei **Vexierbilder**. Sie veranschaulichen, dass die visuelle Wahrnehmung nicht einfach fotografische Abbilder der Umwelt liefert. Man kann nämlich den Kopf in Abb. 13.1 A entweder als Hasen- oder als Entenkopf sehen. Bei längerer Betrachtung kippt die Wahrnehmung bei vielen Menschen spontan von einer in die andere Anschauung, ohne dass sich die von den Augen vermittelte Information verändert hat. Es fällt ferner auf, dass wir den Hasen und die Ente nur schwer gleichzeitig sehen können, obwohl wir wissen, dass das Bild ambivalent ist.

Noch deutlicher ist das Umschlagen von einer in die andere perspektivische Wahrnehmung bei dem in Abb. 13.1 B dargestellten **Necker-Würfel**. Beide Abbildungen zeigen, dass Wahrnehmungen durch aktive, integrative Prozesse des Hirns strukturiert und eindeutig gemacht werden.

Vom Reiz zur Wahrnehmung. Abb. 13.2 zeigt ein grobes Schema der aufeinander folgenden Ereignisse in Sinnessystemen. Bis zum Übergang in die psychische Dimension der Empfindungen und Wahrnehmungen handelt es sich um physikochemische Vorgänge, die im Rahmen der objektiven Sinnesphysiologie analysiert werden können.

13.1. Agnosie

Bei bestimmten Hirnrindenprozessen kann es zu einer Agnosie kommen, einer Störung des Wahrnehmungsprozesses. So können z. B. Tumoren oder Verletzungen im Okzipitallappen der Hirnrinde zu einer visuellen Agnosie führen, die in der Unfähigkeit besteht, gesehene Gegenstände mit den Erinnerungen an diese Gegenstände zu verknüpfen. Ein Patient, der an einer solchen Krankheit leidet, wird zwar den Sinneseindruck z. B. eines Buches empfinden, aber es nicht als Buch wahrnehmen, d. h. nicht begreifen, dass es etwas ist, das man aufschlagen und in dem man lesen kann. Ein normaler Wahrnehmungsprozess kommt nicht zustande.

Hirn-Bewusstsein-Problem

Der Zusammenhang von neuralen Prozessen und subjektiver Wahrnehmung wird je nach philosophischer Einstellung unterschiedlich gedeutet.

Hypothesen zum Hirn-Bewusstsein-Problem

- Die Frage nach dem Zusammenhang von physiologischen Vorgängen und Bewusstseinsinhalten wird als **Hirn-Bewusstsein-Problem** bezeichnet. Synonyme sind **Hirn-Geist-Problem** und allgemeiner **Leib-Seele-Problem**. Zu diesem Problem, das auch viele Sinnesphysiologen faszinierte und fasziniert, haben Philosophen im Laufe der Jahrhunderte verschiedene Theorien entwickelt:
- Nach der **monistischen Hypothese** sind die subjektiven Empfindungen identisch mit den neuralen Prozessen, die einem Sinnesreiz folgen. Sie sind sozusagen die »andere Seite« dieser Prozesse.
- Nach der **dualistischen Hypothese** sind hingegen seelische Prozesse von neuronalen Prozessen völlig verschieden, wenn sie auch offenbar aufeinander einwirken. Nach traditioneller Anschauung ist das Hirn Instrument einer unabhängigen Seele.
- Nach neueren Auffassungen, die u. a. als **Emergenzhypothese** bezeichnet werden, sind geistige Phänomene zwar eigene Prozesse, die aber in bisher noch unbekannter Weise aus Hirnprozessen hervorgehen. – Diese Hypothese umgeht einige Schwierigkeiten der älteren Vorstellungen, klärt aber nicht wirklich das Hirn-Bewusstsein-Problem.

Das Hirn-Bewusstsein-Problem ist ein philosophisches, kein mit naturwissenschaftlichen Methoden lösbares Problem. Bisher konnten Neurowissenschaftler nur Teile dieses Problems angehen, z. B. die Frage, welche Vorgänge im Hirn mit bewusster Wahrnehmung eines Gegenstandes verbunden sind.

Im Alltagsdenken überwiegt ein praktischer Dualismus. Eine strikt monistische Deutung des Hirn-Bewusstsein-Problems lässt sich nur schwer durchhalten. Ein Beispiel: Wenn wir sehen, dass ein Mensch etwas wahrnimmt und sich daraufhin ärgert und dabei errötet, d. h., eine Vasodilatation in der Gesichtshaut,

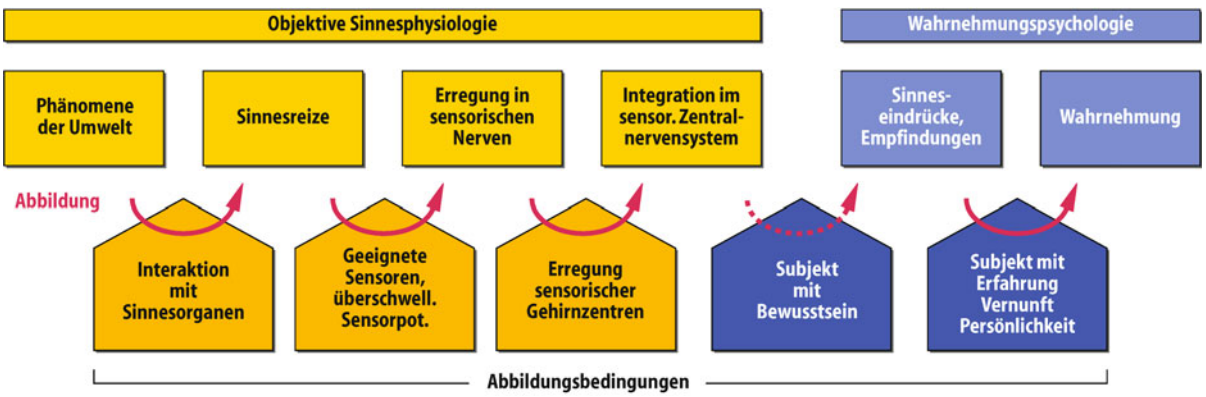


Abb. 13.2. Schema der Abbildungsverhältnisse in der Sinnesphysiologie. In den *Kästchen* Grundphänomene der Sinnesphysiologie, die *Pfeile* dazwischen bedeuten »führt zu« oder »induziert«. *Gestrichelter Pfeil* am Übergang von physiologischen zu psychischen Prozessen

Anstieg des Blutdrucks usw. eintritt, dann sagen wir zur Erklärung dieser physiologischen Vorgänge: Der Ärger hat sie herbeigeführt. Wir nehmen also an, dass subjektives Erleben nicht nur durch Hirnfunktionen bedingt ist, sondern auch seinerseits auf körperliche Prozesse einwirkt. Damit deuten wir den Vorgang entsprechend einem dualistischen Denkschema.

Bindungsproblem und Parapsychologie

Die verschiedenen Aspekte eines Sinnesreizes werden in unterschiedlichen Kortexarealen verarbeitet und durch Bindung zu einer einheitlichen Wahrnehmung verknüpft; die Parapsychologie bietet keine Lösung.

Hirnforschung und Bewusstseinsprozesse. Auch wenn sich das Bewusstsein – zumindest derzeit – nicht aus unseren Kenntnissen der Hirnprozesse ableiten lässt, so können doch viele Bewusstseinsphänomene durch entsprechende Hirnprozesse erklärt werden (dazu auch ▶ Kap. 9.4). Dieses Lehrbuch bietet z. B. in ▶ Kap. 18.11 »Sehen und Okulomotorik« eine Reihe von Beispielen. Die Aktivität von Neuronen in der Hirnrinde wird in vielen Fällen durch bestimmte Eigenschaften der Sinnesreize hervorgerufen, z. B. durch eine bestimmte Farbe, durch Formelemente oder Bewegungen. Die Analyse verschiedener Aspekte eines Sinnesreizes kann in verschiedenen Hirnregionen stattfinden. Unser Bewusstsein spiegelt aber eine einheitlich empfundene komplexe Reizsituation wider, von der noch nicht bekannt ist, wie sie zustande kommt.

Da die Konstellationen der Neurone, die in verschiedenen Hirnregionen erregt werden, sich mit der Reizkonstellation rasch ändern, ist zu vermuten, dass es einen Mechanismus geben muss, der bei Bedarf rasch z. T. weit auseinander liegende Hirnregionen in irgendeiner Form funktionell verbindet. Diese Forderung nennt man **Bindungsproblem**. Ein Anzeichen der Bindung scheint darin zu bestehen, dass verschiedene Neuronengruppen in der Hirnrinde im selben Rhythmus von ca. 40 Hz aktiviert werden.

Parapsychologie und Hirn-Bewusstsein-Problem Nach Meinung ihrer Anhänger löst die Parapsychologie das Hirn-Bewusstsein-Problem. Parapsychologen beschäftigen sich mit dem empirischen Nachweis von Phänomenen wie **Gedankenlesen (Telepathie)** und **Hellsehen (Präkognition)**. Diese Phänomene wurden unter dem Begriff **ESP** (extra sensory perception, außersinnliche Wahrnehmung) zusammengefasst, und Versuchsanordnungen wurden erdacht, um sie nachzuweisen.

Wenn es ESP gäbe, dann wäre das natürlich ein **starkes Argument für eine vom Gehirn unabhängige Seele**, die außersinnliche, also nicht vom Körper abhängige, Informationen erhält. Allerdings haben parapsychologische Untersuchungen bisher nicht zu einem auch für Skeptiker überzeugenden Beleg der Existenz von ESP-Phänomenen geführt. Für den Misserfolg der parapsychologischen Forschung lassen sich vor allem folgende Gründe anführen:

- Häufig werden **ESP-Phänomene** beschrieben, die unter **schlecht kontrollierten Bedingungen** auftraten und sich nicht reproduzieren ließen. Ein Beispiel sind die vielen Erzählungen von Menschen, die angeblich unmittelbar »extrasensorisch« den Tod eines nahe stehenden Menschen »erfuhren«, von dem sie nichts wissen konnten. Bei solchen nachträglich berichteten Ereignissen ist es sinnlos, von statistischen Wahrscheinlichkeiten zu sprechen. Das Ereignis ist ja mittlerweile eingetreten. Möglicherweise treten solche **vermeintlich »extrasensorischen Wahrnehmungen«** sehr viel häufiger in Bezug auf gefährdete Personen auf, von denen sich nachträglich herausstellte, dass sie noch am Leben sind.
- **Die Parapsychologie bietet eine faszinierende Geschichte der Täuschungen**, denen auch scheinbar kritische Wissenschaftler zum Opfer gefallen sind. »ESP-Begabte« entziehen sich gern strengen experimentellen Kontrollen mit dem Hinweis, dass diese ihre »übersinnlichen« Kräfte mindern. Experimente auf diesem Gebiet erfordern daher sehr genaue Kontrollen, kriminalistischen Spürsinn und gute Kenntnisse der Techniken professioneller Zaubertrickkünstler, die Wissenschaftlern meist fehlen.

In Kürze

Sinnesphysiologie

Die Sinnesphysiologie hat eine objektive und eine subjektive Dimension. Die **objektive Sinnesphysiologie** beschreibt die Kette physikochemischer Ereignisse, die von der Aufnahme der Sinnesreize bis zur Verarbeitung in den sensorischen Gehirnzentren durchschritten werden. Die aufgenommenen Sinnesreize induzieren **subjektive Sinneseindrücke**, die wir als Empfindungen bezeichnen; **Wahrnehmungen** beruhen auf diesen Empfindungen, werden aber durch Erfahrung geprägt und modifiziert.

Bewusstsein

Die Erklärung des Zustandekommens von Bewusstseinsprozessen durch neuronale Prozesse wird je nach philosophischer Einstellung unterschiedlich gedeutet und bleibt damit eines der wichtigsten Ziele der Hirnforschung. Ein noch nicht endgültig gelöstes Problem der Entstehung von Wahrnehmungen aus physiologischen Hirnprozessen ist die Frage, wie die Aktivität verschiedener Neuronengruppen zusammengefasst wird, die einen Sinneseindruck bestimmen. Man nennt diese offene Frage **»Bindungsproblem«**.

13.2 Sinnesmodalitäten und Selektivität der Sinnesorgane für adäquate Reizformen

Sinnesmodalitäten und Sinnesqualitäten

Die von einem Sinnesorgan vermittelten Empfindungen werden als Sinnesmodalität bezeichnet, sie können in verschiedenen Qualitäten auftreten.

Gesetz der spezifischen Sinnesenergien. Dieses von Johannes Müller formulierte Gesetz besagt, dass eine Sinnesmodalität nicht durch den Reiz bestimmt wird, sondern durch das gereizte Sinnesorgan. Empfindungskomplexe wie Sehen, Hören, Riechen und Schmecken werden als **Sinnesmodalitäten** bezeichnet. Innerhalb einer Sinnesmodalität gibt es wiederum verschiedene **Qualitäten**. So ist die Farbe Rot eine Qualität der Modalität Sehen. Das Gesetz der spezifischen Sinnesenergien wurde gelegentlich mit einem (undurchführbaren) Gedankenexperiment veranschaulicht: Wenn wir den Sehnerven und den Hörnerven vertauschen könnten, dann würden wir Blitze hören und den Donner sehen (s. auch die Einleitung dieses Kapitels).

Qualitätsschwellen. Sinnesmodalitäten lassen sich direkt messend nicht miteinander vergleichen. Anders ist es bei den Quali-

täten: Verändert man die Frequenz eines Tones langsam, dann lässt sich eine **Qualitätsschwelle** angeben, von der ab wir einen höheren, also qualitativ anderen Ton hören. In gleicher Weise kann man durch Veränderung der Frequenz elektromagnetischer Schwingungen die Farbe eines Lichts ändern. Auch in dieser Sinnesmodalität lässt sich eine Schwelle bestimmen, von der ab man eine andere Farbe sieht. Diese Schwellen beim Übergang von einer Sinnesqualität zu einer anderen dürfen nicht mit den **Intensitätsschwellen** verwechselt werden, die in ▶ Abschn. 13.5 besprochen werden.

13.2. Allodynie

Bei manchen neurologischen Erkrankungen, aber auch beim banalen Sonnenbrand kann leichtes Streicheln der Haut, beim Sonnenbrand auch Anziehen eines Hemdes, sehr schmerzhaft sein. Man nennt diesen Schmerz Allodynie, da er durch Erregung empfindlicher Mechanosensoren hervorgerufen wird, deren Reizung normalerweise nur Berührungsempfindungen hervorruft. Die Mechanosensoren werden in diesem Fall adäquat gereizt, aber ihre Erregungen führen im Zentralnervensystem durch Veränderung der synaptischen Übertragungen zur Erregung von Neuronen, die zur Schmerzentstehung beitragen.

Dieses pathophysiologische Phänomen stellt einerseits eine Abweichung vom »Gesetz der spezifischen Sinnesenergien« dar. Es belegt aber andererseits eindrucksvoll, dass nicht der Reiz, sondern der gereizte Sinneskanal die Modalität der Wahrnehmung bestimmt.

Einteilung der Sinne. In der klassischen Medizin des Altertums und der frühen Neuzeit wurden fünf Sinne unterschieden: das **Sehen**, das **Gehör**, das **Gefühl** (oder Getast), der **Geschmack** und das **Riechen**. Wir kennen heute eine ganze Reihe weiterer Sinnesmodalitäten, z. B. den Temperatursinn und den Gleichgewichtssinn. Es wird immer eine Interpretationsfrage sein, über wie viele Sinne der menschliche Körper verfügt.

Schmerz und andere **Dysästhesien** (Missempfindungen), wie das Jucken, sind schwierig einzuordnen. Der Schmerz ist eine Sinnesmodalität, der das Jucken als Qualität zugeordnet werden kann, während der **Kitzel** eher in den Bereich der Mechanorezeption gehört. **Nozizeptoren**, die Sensoren des Schmerzsinnes, haben eine Sonderstellung unter den Hautsensoren, da sie nicht in erster Linie Information über die Außenwelt vermitteln, sondern Informationen über Verletzungen oder drohende Verletzungen unseres Körpers. Schmerz ist eine körperbezogene Sinnesmodalität. Eine eingehende Darstellung der Schmerzphysiologie findet sich in ▶ Kap. 15.

▪▪▪ **Sinnesorgane anderer Wirbeltiere.** Man sollte sich auch vergegenwärtigen, dass andere Wirbeltierarten Sinnesorgane haben, die uns fehlen. So besitzen Schlangen im Grubenorgan empfindliche **Infrarotsensoren**, mit denen sie die Körperwärme von Beutetieren erfühlen, und Fledermäuse orten ihre Umgebung mit **Ultraschallsensoren**, die das Echo der von ihnen selbst ausgesandten Ultraschallsignale auffangen. Manche Fische verfügen über **Sinnesorgane für elektrische Felder**, mit denen sie die Muskelaktionsströme von Beutetieren wahrnehmen können, die sich im Sand des Seebodens versteckt haben. Der Mensch baut sich mit seiner Technik vergleichbare künstliche Sinnesorgane, deren Signale aber in visuelle (oder seltener in akustische) Signale umgesetzt werden müssen.

Adäquate Reize

Sinnesorgane haben eine besondere Empfindlichkeit für spezifische Reize; diese nennt man adäquate Reize.

Adäquate und inadäquate Sinnesreize. Im Laufe der Evolution haben sich in allen tierischen Organismen spezialisierte Sinnesorgane herausgebildet, die daraufhin angelegt sind, auf bestimmte physikalische oder chemische Reize optimal zu reagieren. Meist ist das der Reiz, der die **minimale Energie** benötigt, um das betreffende Organ zu erregen. Wir nennen die Reizformen, auf die ein Sinnesorgan optimal reagiert, **adäquate Reize**. Ein Beispiel: Stäbchen und Zapfen der Retina lassen sich zwar auch erregen, wenn man den Bulbus kräftig mit dem Finger massiert. Dies führt nämlich zu »inadäquaten« visuellen Eindrücken (s. die Einleitung dieses Kapitels). Optimale und damit adäquate Reize sind aber elektromagnetische Schwingungen mit Wellenlängen zwischen 400 und 800 nm. Bei dieser Reizart genügt die Energie weniger Photonen, um die Retinasensoren zu erregen.

Da Sensoren im biophysikalischen Sinn nicht absolut spezifisch sind, ist es nicht immer einfach, aus einer rein formalen Betrachtung des Energiebedarfs den adäquaten Reiz für ein Sinnesorgan zu erschließen. So reagieren z. B. die **Kaltsensoren** in der Schleimhaut von Mund und Nase nicht nur auf Abkühlung, sondern auch auf Kontakt mit einem chemischen Reiz, nämlich **Menthol**. Die Erregung der Kaltsensoren durch diese chemische Substanz (z. B. beim Rauchen einer Mentholzigarette) führt daher zur Kälteempfindung.

Ursachen der spezifischen Reizempfindlichkeit. Die spezifische Empfindlichkeit eines Sinnesorgans für adäquate Reize kann durch die Membraneigenschaften der Sensoren, aber auch durch den Bau des gesamten Sinnesorgans bedingt sein. So sind z. B. adäquate Reize für die Sinneszellen im Vestibularorgan und in der Kochlea des Innenohrs jeweils Änderungen von Druckgradienten in der Endolymphe, welche die Haarzellen mechanisch erregen (7 Kap. 16.3). Aber durch den Bau der Kochlea ist gewährleistet, dass solche Druckänderungen nur dann auftreten, wenn mechanische Schwingungen mit Frequenzen von 20–20.000 Hz die Kochlea erreichen, während im Vestibularorgan entsprechende Gradienten bei Lageänderungen des Kopfes auftreten.

Sinnesorgane als Sensoren in Regelkreisen

Manche Sensoren haben vor allem die Aufgabe, an der Regelung physiologischer Prozesse mitzuwirken; sie erzeugen meist keine bewussten Empfindungen.

Vor allem die Sensorsysteme für Muskellänge, Sehnendehnung, Gelenkstellung und andere Parameter der Lage und Bewegung unseres Körpers **(Propriozeptoren)** und die Sensoren im Bereich der inneren Organe (**Enterozeptoren** oder **Viszerozep-**

toren) sind in Regelkreise eingebunden. Der überwiegende Anteil der Information, die dem ZNS von solchen Sensoren zugeleitet wird, erreicht unser Bewusstsein nicht. So sind uns z. B. die Informationen der **Barorezeptoren** aus dem Karotissinus, die kontinuierlich den arteriellen Blutdruck registrieren, nicht bewusst.

In Kürze

Sinnesmodalitäten und -qualitäten

Das **Gesetz der spezifischen Sinnesenergien** besagt, dass Sinneswahrnehmungen in ihrer Modalität durch das aktivierte Sinnesorgan bestimmt werden. **Sinnesmodalitäten** bezeichnen Empfindungskomplexe wie Hören, Riechen und Schmecken. Die **Qualitäten** innerhalb der Modalität spiegeln die Eigenschaften des Reizes wider; die Farbe Rot ist also eine Qualität der Modalität Sehen.

Sinnesorgane und adäquate Reize

Sinnesorgane entwickelten sich im Laufe der Evolution, um bestimmte, überlebenswichtige Reize aus der Umwelt oder aus dem Körper aufzunehmen. Der Reiz, der die **minimale Energie** benötigt, um das betreffende Sinnesorgan zu erregen, wird als adäquater Reiz bezeichnet (z. B. Licht beim Auge, Schall beim Ohr etc.). Die Selektivität der Sinnesorgane für adäquate Reize ist aber nicht absolut, Erregung durch inadäquate Reize ist möglich.

Einteilung und Funktion

Neben den klassischen **fünf Sinnen** (Sehen, Hören, Schmecken, Riechen, Fühlen) gibt es noch eine Vielzahl anderer Sinnesorgane (z. B. Gleichgewichtssinn, Temperatursinn, Tiefensensibilität, Schmerzsinn). Viele Sinnesorgane haben überwiegend oder ausschließlich die Aufgabe, als Messfühler an der Regelung physiologischer Prozesse mitzuwirken. Die meisten von ihnen vermitteln keine bewussten Empfindungen.

13.3 Informationsübermittlung in Sensoren und afferenten Neuronen

Transduktionsprozess

Sensoren sind Abschnitte der Zellmembranen sensorischer Neurone, die für die Aufnahme von Reizen und ihre »Übersetzung« (Transduktion) in nervöse Erregung spezialisiert sind.

Sensoren. In jedem Sinnesorgan gibt es Rezeptoren, deren Erregung den sensorischen Prozess auslöst. Der Begriff **Rezeptor** ist heute aber leider nicht mehr eindeutig. Ursprünglich verstand man darunter eine Sinneszelle. Heute wird dieser Begriff von den Molekularbiologen in Anspruch genommen, die darunter Molekülkomplexe in Zellmembranen verstehen, die mit anderen Molekülen (z. B. Hormonen) spezifisch reagieren. Sinnesphysiologen verstehen unter dem Begriff Rezeptor den Membranbereich einer Sinneszelle oder eines afferenten Neurons, der darauf spezialisiert ist, Reize in neuronale Information umzuformen. Zur Vermeidung von Begriffsverwirrung bezeichnen wir diesen **»sinnesphysiologischen Rezeptor«** auch als **Sensor**.

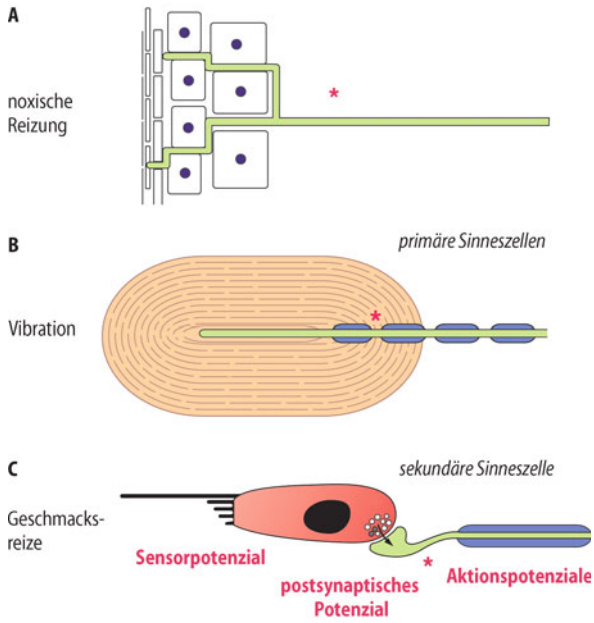


Abb. 13.3. Verschiedene Sensortypen. A Freie Nervenendigungen von Nozizeptoren in der Haut, die sich verzweigen und alle lebenden Schichten der Epidermis erreichen. **B** Pacini-Körperchen. **C** Haarzelle im Innenohr. Das Sensorpotenzial entsteht bei primären Sinneszellen (**A**, **B**) in den Nervenendigungen, im Gegensatz zu sekundären Sinneszellen (**C**), die nicht-neuronalen Ursprungs sind und das Sensorpotenzial bilden. Die Sterne markieren die Stelle, an der vermutlich die Transformation von Generatorpotenzialen zu Aktionspotenzialen erfolgt

Im Bereich der somatoviszeralen Sensibilität sind Sensoren die peripheren Axon- oder Dendritenendigungen afferenter Nervenfasern. Solche Endigungen können als **nackte Nervenendigungen** frei im Gewebe liegen oder in spezialisierte Strukturen, z. B. in **Korpuskeln** oder in Muskelspindeln, eingebettet sein. In einigen Sinnesorganen sind die afferenten Nervenendigungen hingegen mit spezialisierten, nichtneuralen Sinneszellen verbunden, z. B. in der Kochlea mit den **Haarzellen**. In der Retina gibt es schließlich Sinneszellen neuralen Ursprungs, die **Stäbchen** und **Zapfen**, auf deren Außenglieder die hier verwendete Definition des Sensors ebenfalls zutrifft.

Transduktion. Reizung von Sensoren führt zu lokalen Änderungen des Membranpotenzials, dem Sensorpotenzial. Synonym wird der Ausdruck »Rezeptorpotenzial« verwendet. Man nennt diesen Vorgang der Übersetzung eines Reizes in eine Membranpotenzialänderung Transduktion. Da **Sensorpotenziale** in den zugehörigen afferenten Nervenfasern Aktionspotenziale generieren, hat man sie auch als **Generatorpotenziale** bezeichnet.

Lokalisation des Sensorareals. Man kann Sensoren definieren als **Membranabschnitte von Zellen, die Sensorpotenziale ausbilden**. Diese werden dann in den zugehörigen afferenten Nervenfasern in Folgen von Aktionspotenzialen umkodiert. Bei einigen Sensoren kann man mit intrazellulären Mikroelektroden-

ableitungen die Potenzialänderungen bei Reizung erfassen. Abb. 13.3 zeigt Beispiele von Sensoren. Beim Sensor (A), einem Nozizeptor, und (B), einer Pacini-Endigung, wird das Sensorpotenzial in den Terminalen afferenter Nervenfasern gebildet. Das Schema in (C) zeigt eine Geschmacksfaser. Hier entsteht das Sensorpotenzial in einer nichtneuronalen Zelle (sekundäre Sinneszelle). In diesem letzteren Fall wird das afferente Axon über einen synaptischen Mechanismus erregt.

Kodierung der Reizintensität

Sensorpotenziale sind kontinuierlich abgestufte lokale Antworten, d. h., sie bilden mit ihrer Amplitude die Reizgröße ab.

Sensorschwelle und der Arbeitsbereich von Sensoren. In der Regel muss der adäquate Reiz eine Mindestgröße erreichen, um eine **Erregungsschwelle** zu überschreiten. Andererseits führen extrem starke Reize häufig nicht mehr zu einem größeren Sensorpotenzial. Jeder Sensor hat somit einen **Empfindlichkeits-** oder **Arbeitsbereich**.

Membranpotenzialänderungen bei Sensorpotenzialen. Die Sensorpotenziale sind bei den meisten Sensoren **depolarisierend.** Bei den **Photosensoren** in der Retina, den Stäbchen und Zapfen, findet ein Ionenstrom vorwiegend im Dunkeln statt. Die eintreffenden Photonen verändern die Konfiguration eines photosensiblen Moleküls in den Außengliedern der Sensoren, was einen *second messenger*-Prozess auslöst, der zur Abnahme der Leitfähigkeit von Na^+-Kanälen führt. Hier findet man also ein **hyperpolarisierendes** Sensorpotenzial.

Empfindlichkeit des Transduktionsprozesses. Der Reiz ist nicht die unmittelbare Energiequelle des Sensorpotenzials. Er steuert nur – wie bereits dargestellt – Ionenströme durch die Membran. In einigen Fällen scheint der Transduktionsprozess so empfindlich zu sein, dass die theoretische Grenze erreicht wird. So können z. B. die Haarzellen der Kochlea bereits durch eine Bewegung erregt werden, die nicht größer ist als der Durchmesser eines Wasserstoffatoms. Schon ein einziges Lichtquant kann so große Membranströme an einzelnen Stäbchen der Netzhaut auslösen, dass das entstehende Generatorpotenzial die Aktivität der nachgeschalteten Ganglienzellen der Retina messbar beeinflusst. In diesen Fällen ist mit der Transduktion ein beachtlicher **Verstärkungsprozess** verbunden.

Prozess der Transformation

Sensorpotenziale werden in afferenten Neuronen in Aktionspotenzialfolgen umkodiert; diesen Vorgang nennt man Transformation; dabei wird die Größe der Potenzialänderung des Sensorpotenzials in Aktionspotenzialfolgen unterschiedlicher Frequenz transformiert, die fortgeleitet werden.

Das Sensorpotenzial als Generatorpotenzial. Im nächsten Schritt des sensorischen Erregungsprozesses werden Sequenzen von Aktionspotenzialen durch das Sensorpotenzial induziert, das daher auch als Generatorpotenzial bezeichnet wird. Beim Pacini-Körperchen (PC-Sensor) findet diese Transformation am ersten Schnürring der afferenten Nervenfaser statt. Das Generatorpotenzial muss sich zu diesem Ort der Aktionspotenzialauslösung hin elektrotonisch ausbreiten, ganz ähnlich wie die synaptischen Potenziale am Motoneuron zum Axonhügel (Abb. 13.7).

Bei einigen Sinneszellen, wie bei den Haarzellen des Innenohrs und bei den Photorezeptoren der Retina, werden Aktionspotenziale erst bei nachgeschalteten Zellen ausgelöst. In diesen Fällen sind synaptische Prozesse zwischen das Sensorpotenzial und die Aktionspotenziale geschaltet. Bei Stäbchen und Zapfen haben die postsynaptischen Potenziale in den Ganglienzellen der Retina die Funktion von **Generatorpotenzialen**.

Umkodierung zu Aktionspotenzialen. Abb. 13.4 zeigt Generatorpotenziale und die von ihnen ausgelösten Aktionspotenziale am Beispiel der Muskelspindel des Frosches. Während beim Generatorpotenzial die Größe der Depolarisation die Reizgröße abbildet, folgen die Amplituden der fortgeleiteten Aktionspotenziale dem Alles-oder-Nichts-Gesetz. Die Abbildung der Reizgröße erfolgt durch Frequenzänderung. Impulsfrequenzen der afferenten Nervenfasern folgen kontinuierlich der Amplitude der Generatorpotenziale. Eine ähnliche **Umkodierung** von einem lokalen Potenzial, dessen **Amplitude** variiert, zu einem fortgeleiteten Signal, dessen **Frequenz** sich ändert, findet wieder an zentralnervösen Synapsen statt.

Geschwindigkeitsabhängiges und reizproportionales Antwortverhalten

Viele Sensoren kodieren in ihrem Antwortverhalten die Geschwindigkeit der Reizänderungen, andere die Reizgröße, oder beide Parameter.

Dynamisches Antwortverhalten

Man kann an Abb. 13.4 sehen, dass die Antworten der Muskelspindelafferenz den Zeitverlauf des Reizes nicht exakt wiedergeben. Dieser Sensor und seine afferente Nervenfaser reagieren überproportional, wenn der Reiz rasch zunimmt, sie signalisieren die Geschwindigkeit der Reizänderung. Man nennt diesen Aspekt der Reizantwort **dynamische, phasische** oder **differenziale Antwort** (der Differenzialquotient Längenänderung pro Zeit, dL/dt = v, entspricht der Geschwindigkeit).

Proportionales Antwortverhalten. Kodiert ein Sensor hingegen einen Reiz weitgehend unabhängig von der Geschwindigkeit, mit der er sich ändert, dann spricht man von einer **tonischen, statischen** oder **proportionalen** Antwort. Bei den meisten Sensoren nimmt auch eine tonische Antwort bei länger dauernden gleichförmigen Reizen langsam ab. Die Abnahme der Erregung über die Zeit bei gleich bleibendem Reiz nennt man **Adaptation**. Von der Adaptation zu unterscheiden ist die **Habituation**, worunter man die verringerte Reaktion eines gesamten Organismus auf länger dauernde Reizeinwirkung versteht.

Proportional-differenziales Antwortverhalten In sensorischen Systemen kommen Afferenzen mit extrem rascher Adaptation vor, z. B. PC-Afferenzen und solche mit extrem langsamer Adap-

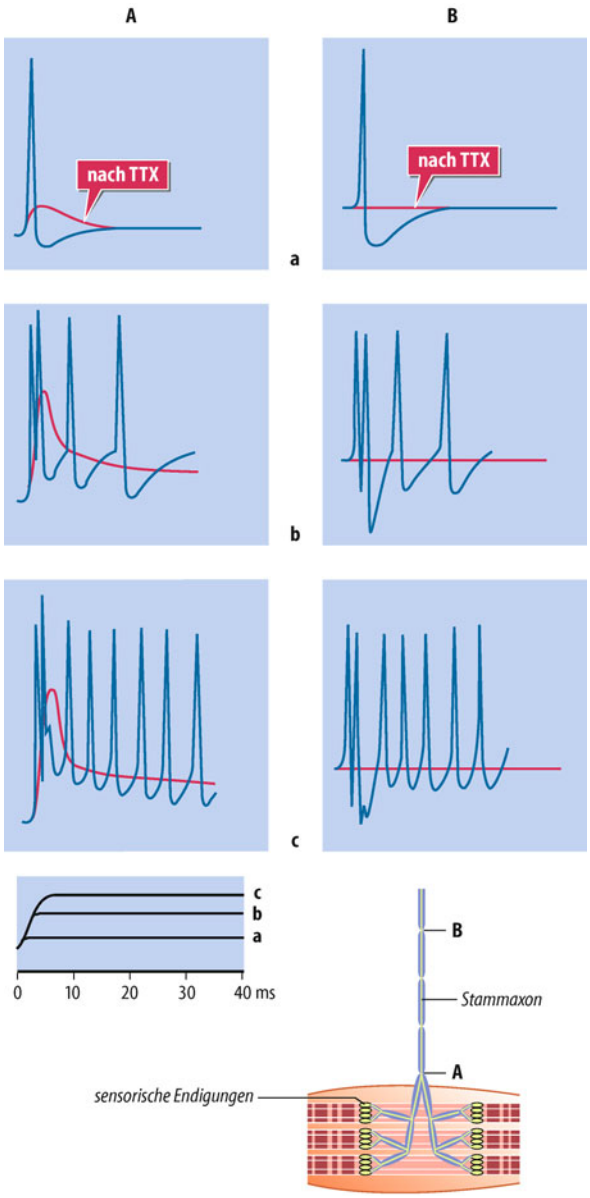


Abb. 13.4. Generatorpotenziale und Aktionspotenzialsequenzen einer Froschmuskelspindel und ihre Beeinflussung durch Tetrodotoxin. *Oben:* Ableitungen aus dem afferenten Stammaxon nahe den sensorischen Nervenendigungen (**A**) und weiter proximal (**B**) bei verschieden starken Muskeldehnungen (**a, b, c**, Reizverlauf am Fuß der Abbildung). Die *blauen Kurven* zeigen in A Aktionspotenziale superponiert auf Sensorpotenziale, bei der von den Sensoren entfernteren Ableitung in B ist kein Sensorpotenzial mehr zu registrieren. *Blaue* Ableitungen unter Normalbedingungen, *rote* nach Block der Aktionspotenziale mit Tetrodotoxin (TTX). Die Depolarisationsgeschwindigkeit und die Aktionspotenzialfrequenz sind eine Funktion der Amplitude der Depolarisation des Sensors. *Unten:* Skizze der Mittelregion einer Froschmuskelspindel mit den Ableitorten *A* und *B*. (Nach Ottoson u. Shepherd in Loewenstein 1971)

tation, z. B. sekundäre Muskelspindelafferenzen. Die meisten Afferenzen haben aber die in Abb. 13.4 gezeigte **Proportional-Differenzial-** oder **PD-Charakteristik**. Sie übermitteln dem ZNS Informationen über die Reizgröße (Proportionalantwort), heben aber die für Regelvorgänge (Reflexe) besonders wichtigen raschen Reizänderungen durch höhere Impulsraten hervor (Differenzialantwort). Diese bevorzugte Übermittlung der Information über rasche Reizänderungen wird in vielen Sinneskanälen bei der Übertragung auf höhere Neuronen im ZNS noch verstärkt.

Determinanten des Antwortverhaltens. Die unterschiedlichen Adaptationsraten verschiedener Sensoren sind teils durch den Bau der Sensoren, teils durch die Charakteristika des Transformationsprozesses bestimmt. Beim PC-Sensor ist eine wichtige Ursache der extrem raschen Adaptation, die diesen Sensor zu einem Beschleunigungsdetektor macht, in der Zwiebelstruktur zu sehen, die den Sensor umgibt. Diese Struktur ist außerordentlich derb und wirkt als **mechanischer Hochpass**, der die rezeptive Endigung, den Sensor, gegen kontinuierliche Drucke abschirmt und nur hochfrequente Erschütterungen überträgt.

Allerdings sind die unterschiedlichen Adaptationsgeschwindigkeiten nicht nur im Bau der Sensoren begründet, sondern werden auch durch den Transformationsprozess bestimmt. Depolarisiert man z. B. den ersten Schnürring einer PC-Afferenz mit einem lang dauernden Strompuls, dann löst das nur eine kurze Antwort von 1–2 Aktionspotenzialen aus. Führt man das gleiche Experiment am ersten Schnürring einer Muskelspindelafferenz des Frosches durch, dann induziert eine solche Dauerdepolarisation eine lang dauernde Serie von Aktionspotenzialen. Die **endgültige Festlegung der Adaptationsrate** einer afferenten Nervenfaser erfolgt also erst **in der konduktilen Membran** bei der Umkodierung in Aktionspotenzialfolgen.

In Kürze

Informationsübermittlung in Sensoren und afferenten Neuronen

Die Information über einen Reiz wird bei der Übermittlung ins ZNS zweimal »übersetzt«:

- **Transduktion:** Die Stärke von physikalischen und chemischen Reizen wird von speziellen Abschnitten der Zellmembran, den Sensoren, in eine Änderung des Membranpotenzials übersetzt. Das so entstehende Potenzial (Sensorpotenzial) bildet die Reizstärke durch seine Amplitude »analog« ab.
- **Transformation:** Damit dieses Potenzial über die afferenten Neuronen weitergeleitet werden kann, wird es in eine Folge von Aktionspotenzialen umkodiert. Die Amplitude des Sensorpotenzials wird dabei durch die Frequenz der Aktionspotenziale abgebildet. Bei manchen Sensoren erfolgt die Transformation mehrstufig, z. B. unter Zwischenschaltung einer Synapse.

Sensoren

Sensoren zeigen unterschiedliche Antwortverhalten auf bestimmte Reizparameter: Von einem **dynamischen Antwortverhalten** spricht man, wenn der Sensor auf die Geschwindigkeit der Reizänderung überproportional reagiert. **Proportionales Antwortverhalten** zeigt ein Sensor, der einen Reiz weitgehend unabhängig von der Geschwindigkeit, mit der er sich ändert, kodiert.

Die meisten Sensoren kodieren jedoch beide Parameter; sie zeigen ein **proportional-differenziales Antwortverhalten**.

13.4 Molekulare Mechanismen der Transduktion

Transduktion chemischer Reize

Chemische Reize reagieren in vielen Fällen mit spezifischen Rezeptoren. Diese können die Leitfähigkeit von Ionenkanälen kontrollieren (ionotrope Rezeptoren – z. B. TRP-Rezeptorfamile) oder intrazelluläre *second messenger*-Kaskaden beeinflussen (metabotrope Rezeptoren – z. B. G-Protein gekoppelte Rezeptoren).

Funktion von Chemosensoren. Seit Beginn der Evolution vielzelliger Lebewesen haben sich in den Oberflächenmembranen von Zellen komplexe Moleküle, vor allem Proteine, entwickelt, die mit spezifischen extrazellulären Botenstoffen reagieren und damit die **Kommunikation zwischen den Zellen** aufrechterhalten. Eine zweite Art von Membranrezeptoren dient der **Reaktion auf Einflüsse der Außenwelt**. Soweit es sich dabei um chemische Stoffe handelt, haben sich die Prinzipien der Zwischenzell- und der Außenweltkommunikation parallel entwickelt.

Arbeitsweise von Chemosensoren. Als Beispiel seien die Sinneszellen der **Riechschleimhaut** genannt. Die Sensoren befinden sich bei diesen Sinneszellen in den Zilien, die von den Dendriten ausgehen, die sich aus dem Riechepithel in das Nasenlumen erstrecken. In der Membran der Zilien finden sich Rezeptorkomplexe, die spezifisch mit ganz bestimmten Geruchsstoffen reagieren, die z. T. eine komplexe chemische Struktur haben. Diese sehr spezifischen **Rezeptorkomplexe** sind an G-Proteine gekoppelt, die u. a. die **Adenylatzyklase** aktivieren. Das gebildete cAMP phosphoryliert unspezifische Kationenkanäle und erhöht dadurch deren Na^+- und Ca^{++}-Leitfähigkeit. Der resultierende Kationeneinstrom bedingt eine Depolarisation des Membranpotenzials, das **Sensorpotenzial**.

Dieser Typ der Transduktion, bei dem Rezeptorkomplexe intrazelluläre Signalwege aktivieren, findet sich nicht nur in olfaktorischen Sinneszellen, sondern z. B. auch bei **Nozizeptoren** (Abb. 13.5). Die beteiligten Rezeptorkomplexe werden auch als metabotrope Rezeptoren bezeichnet, zu denen neben der zahlenmäßig dominierenden Familie der **G-Protein-gekoppelten** Rezeptoren auch noch die **Rezeptor-Tyrosinkinasen Membranproteine** gehören. Demgegenüber bilden ionotrope Rezeptoren Ionenkanäle aus, deren Leitfähigkeit durch Konformationsänderung reguliert wird. Ionotrope Rezeptoren können durch die Bindung von Liganden aktiviert werden (»ligandengesteuert«), z. B. H^+, aber auch durch unterschiedliche Temperaturen (s. unten) oder durch das anliegende Membranpotenzial (»potenzialgesteuert«). Beispiele dazu finden sich in den Kapiteln zu den einzelnen Sinnessystemen. Die unterschiedlichen Rezeptorkomplexe sind zwar primär unabhängig voneinander aktivierbar, allerdings kann die Empfindlichkeit von ionotropen Rezeptoren durch die Aktivierung von metabotropen Rezeptoren über intrazelluläre Signalketten beeinflusst werden (Abb. 13.6).

Transduktion thermischer Reize

Der molekulare Mechanismus der Thermosensoren basiert auf Kanalkomplexen, deren Konfiguration und Leitfähigkeit durch die Temperaturänderung verändert wird; dadurch entsteht dann das Sensorpotenzial. Für die Transduktion von Kälte und Wärmereizen sind Rezeptor-Kanal-Komplexe der TRP-Familie besonders wichtig.

Molekulare Strukturen von Thermosensoren. Auch bei Thermosensoren geht die Transduktion von Rezeptorkomplexen in der Sensormembran aus. Dabei decken Rezeptoren der *transient receptor potenzial*-(TRP-)Familie den physiologisch relevanten Temperaturbereich von ca. 10–55°C mit sechs unterschiedlichen Rezeptormolekülen ab. Schmerzhafte Kältereize (ca. 10°C) aktivieren dabei TRPA1, schmerzhafte Hitzereize TRPV1 (Abb. 13.5 und Abb. 13.6). Bei nur leichter Erwärmung der Haut wird TRPV3 (und TRPV4), bei leichtem Abkühlen TRPM8 aktiviert. Die TRP Rezeptoren werden auch spezifisch durch Moleküle pflanzlichen Ursprungs erregt, wobei interessanterweise diese chemisch hervorgerufene Empfindung die Temperaturempfindung widerspiegelt (Chili »brennend«, Menthol »kühlend«, Campher »warm«).

Funktion und Arbeitsbereiche von Thermosensoren. Die im letzten Absatz beschriebenen TRP-Kanäle sind an den sensorischen Endigungen von Nervenfasern der menschlichen Haut exprimiert, die für die Detektion von Abkühlung (Kaltsensoren) und Erwärmung (Warmsensoren), aber auch von noxischer Kälte und Hitze (Nozizeptoren) zuständig sind (Abb. 13.5). Diese Zuordnung (z. B. TRPV1-Nozizeptoren) ist allerdings nicht exklusiv: Das heißt, nozizeptive Nervenendigungen exprimieren eine Vielzahl von Rezeptormolekülen, wobei auch einige Nozizeptoren TRPV1 nicht exprimieren oder aber in Kombination TRPV3. Umgekehrt gibt es TRPV1-Rezeptoren auch an nicht-

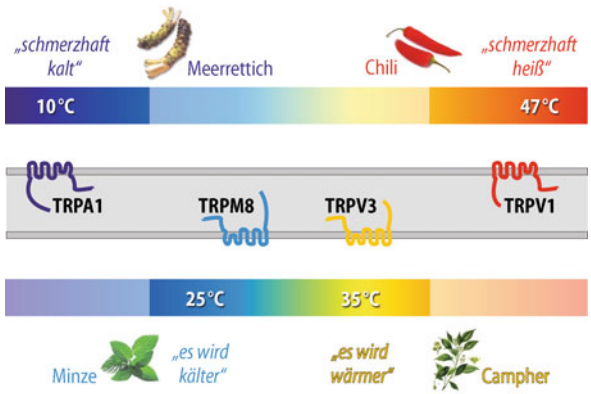


Abb. 13.5. Rezeptormoleküle der Thermosensation. Ausgewählte Mitglieder der TRP-Rezeptorfamilie sind den Temperaturbereichen, in denen sie aktiviert werden, farblich zugeordnet. Die einzelnen TRP-Rezeptoren haben nicht nur spezifische Aktivierungstemperaturen, sondern auch spezifische Liganden, die aus Pflanzen gewonnen werden können (z. B. Menthol aus Minze, Capsaicin aus Chili). Während Rezeptoren für die extremen Temperaturen (TRPA1 und TRPV1) vornehmlich auf Nozizeptoren gefunden werden *(oben)*, sind für die Warm- und Kaltempfindung vermutlich TRPV3 und TRPM8 wesentlich *(unten)*

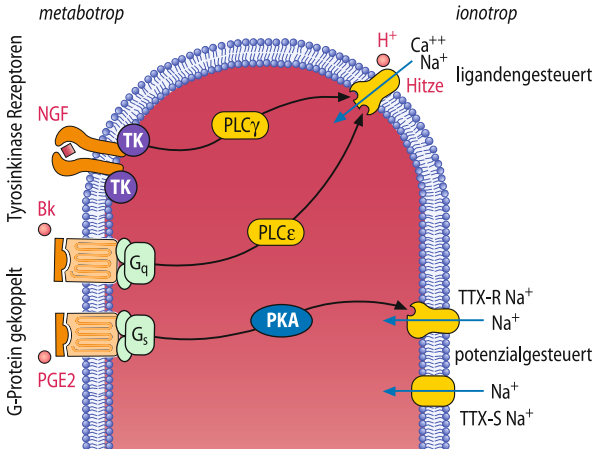


Abb. 13.6. Zusammenwirken verschiedender Rezeptormoleküle an sensorischen Nervenendigungen. Verschiedene membranständige Rezeptormoleküle an einer nozizeptiven Nervenendigung sind abgebildet: auf der *linken Seite* metabotrope Rezeptoren (G-Protein-gekoppelt und Rezeptor-Tyrosinkinasen), die bei Aktivierung intrazelluläre Signalkaskaden beeinflussen; auf der *rechten Seite* ionotrope Rezeptoren, die Ionenkanäle bilden und somit direkt das Membranpotenzial modulieren. Für die Entstehung des Sensorpotenzials *(oben, gelb)* und die Weiterleitung von Aktionspotenzialen *(unten, grün)* sind unmittelbar ionotrope Rezeptoren verantwortlich, allerdings kann deren Empfindlichkeit durch metabotrope Rezeptoren verändert werden. *NGF* Nervenwachstumsfaktor *(nerve growth factor); Bk* Bradykinin; *PGE2* Prostaglandin E2; *TTX-R* Tetrodotoxin-resistent; *TTX-S* Tetrodotoxin-sensitiv; *PLC* Phospholipase C; *PKA* Proteinkinase A; *TK* Tyrosinkinase

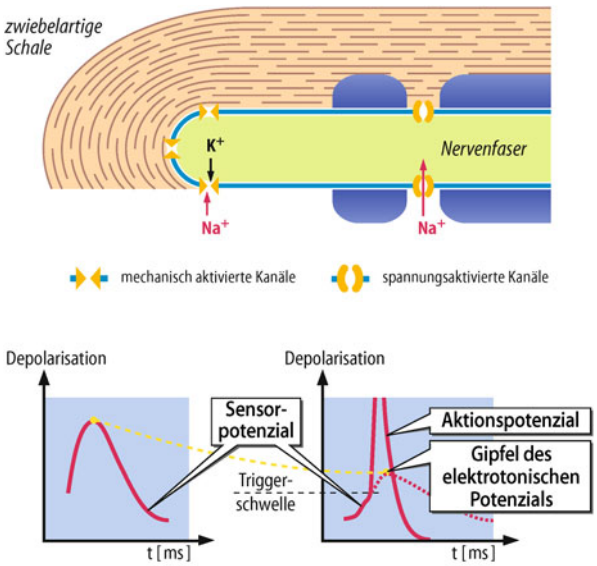


Abb. 13.7. Transduktion und Transformation am Pacini-Körperchen. In der *oberen* Hälfte der Abbildung ist ein Abschnitt des Pacini-Körperchens schematisch dargestellt. Die Kurven in der *unteren* Hälfte der Abbildung zeigen ein Sensorpotenzial und ein Aktionspotenzial, das durch dieses Sensorpotenzial ausgelöst wurde

neuronalen Zellen, die mit der Nozizeption nichts zu tun haben. Die Funktion einer sensorischen Nervenfaser wird somit nicht allein durch die Expression eines spezifischen Rezeptormoleküls determiniert, sondern ergibt sich aus dem Zusammenspiel der verschiedenen Rezeptoren an ihren sensorischen Endigungen und der zentralnervösen Verknüpfung des afferenten Neurons.

Transduktion mechanischer Reize

Auch die Funktion von Mechanosensoren hängt von Rezeptormolekülen in den Sensormembranen ab, die mit Membrankanälen verbunden sind.

Funktion von Mechanosensoren. Ein gut erforschtes Beispiel eines Mechanosensors ist das Vater-Pacini-Körperchen (PC-Sensor). Dieser Sensor besteht aus dem **marklosen** Ende einer **markhaltigen** Nervenfaser, das von einer zwiebelartigen Schale umgeben ist. Die sensorische Funktion dieser Sensoren wird im nächsten Kapitel beschrieben. Hier sei nur erwähnt, dass es sich um die **Sensoren des Vibrationssinnes** handelt. Die Sensorpotenziale werden bei diesem Sensor in der Nervenendigung selbst erzeugt, nicht in den Zellen, welche die Nervenendigung umgeben und die zum Aufbau des Sinnesorgans beitragen (Abb. 13.7). Das Axonterminale bleibt auch dann durch mechanische Reize erregbar, wenn man die umgebende Zwiebelstruktur abträgt. Weiter proximal, dort, wo die Aktionspotenziale entstehen und fortgeleitet werden (s. unten), ist die Axonmembran mechanisch hingegen unempfindlich.

Arbeitsweise von Mechanosensoren. Die molekulare Struktur der mechanoempfindlichen Kanäle (*stretch activated channel*) in primären Afferenzen ist noch nicht endgültig aufgeklärt. Das **Umkehr-** oder **Gleichgewichtspotenzial** für das Sensorpotenzial eines PC-Sensors liegt nahe 0 mV. Das deutet darauf hin, dass die Permeabilitätsänderung, die durch einen mechanischen Reiz induziert wurde, nicht auf Na^+-Ionen beschränkt ist (Nernst-Gleichung). Untersucht man Vater-Pacini-Körperchen in vitro und entfernt alles Na^+ aus der Badlösung, dann wird das Sensorpotenzial auf etwa ein Drittel reduziert, aber nicht ausgeschaltet.

Die Kanäle, deren Permeabilitätsänderung das Sensorpotenzial dieses Sensors verursacht, sind **nichtselektive Kationenkanäle**. Diese Kanäle sind unempfindlich für Tetrodotoxin (TTX), ganz im Gegensatz zu den Na^+-Kanälen an den Schnürringen des Stammaxons, die für die Aktionspotenzialbildung verantwortlich sind. Man kann daher mit TTX bei einer afferenten Nervenfaser eines PC-Sensors die fortgeleiteten Aktionspotenziale ausschalten, während das Sensorpotenzial erhalten bleibt (Abb. 13.4).

In Kürze

Molekulare Mechanismen der Transduktion

Bei den Transduktionsprozessen kann man grob die Transduktion chemischer, thermischer und mechanischer Reize unterscheiden. **Chemische Reize** reagieren in vielen Fällen mit spezifischen Rezeptoren, die überwiegend G-Protein-gekoppelt sind; alternativ kommen auch Tyrosinkinase-gekoppelte und ionotrope Rezeptoren vor. Bei der Transduktion **thermischer Reize** entsteht das Sensorpotenzial durch Kon-

▼

figurationsänderungen von Rezeptoren der TRP-Familie, die deren Leitfähigkeit verändert. **Mechanische Reize** bewirken ebenfalls eine Leitfähigkeitsänderung der Rezeptormolekülkomplexe.

Bei den meisten Sensoren sind die Membrankanäle, die für das Sensorpotenzial verantwortlich sind, nichtselektive Kationenkanäle; sie sind nicht identisch mit den spannungsabhängigen Membrankanälen, von denen die Aktionspotenzialbildung abhängt (◘ Abb. 13.7).

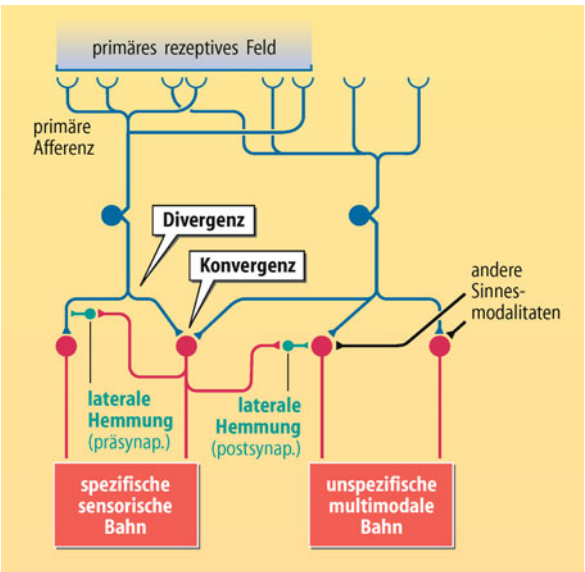
13.5 Informationsverarbeitung im neuralen Netz

Periphere (primäre) und zentrale (sekundäre) rezeptive Felder

❗ Alle Sensoren einer Nervenfaser bilden ihr primäres rezeptives Feld; die Verzweigung der afferenten Nervenfasern in ihrem Zielgewebe ist unterschiedlich ausgeprägt, sie bilden somit unterschiedlich große rezeptive Felder.

Primäre rezeptive Felder. Afferente Nervenfasern verzweigen sich in ihrem Innervationsgebiet (der Peripherie) meist in mehrere Kollateralen, die jeweils in Sensoren enden; alle Sensoren einer Nervenfaser bilden ihr primäres rezeptives Feld. Ein Mechanosensor in der Haut wird vor allem durch Reize erregt, die auf die Haut unmittelbar über ihm einwirken. Die afferente Nervenfaser dieses Sensors ist aber terminal in Kollateralen verzweigt, die ebenfalls an den Terminalen Sensoren ausbilden. Das afferente Stammaxon kann in diesen Fällen von verschiedenen Hautstellen her erregt werden (◘ Abb. 13.8).

Liegen die Sensoren eines afferenten Axons nahe beieinander, ergibt sich ein zusammenhängendes rezeptives Feld, liegen sie weiter voneinander entfernt eines, ergibt sich ein rezeptives Feld, das aus mehreren unzusammenhängenden empfindlichen Hautstellen besteht. Zur Unterscheidung von den rezeptiven Feldern zentraler Neurone nennen wir die der primären Afferenzen **primäre rezeptive Felder**.



◘ **Abb. 13.8. Schematische Darstellung eines Sinnessystems**

Sekundäre rezeptive Felder und Funktionsanpassung. Die Anzahl der Kollateralen der primär afferenten Axone und ihre mehr oder weniger weite Ausbreitung im innervierten Gewebe bestimmen Form und Größe der **peripheren rezeptiven Felder**. Bei nachgeschalteten Neuronen im ZNS wird die **Größe der rezeptiven Felder** zudem bestimmt durch die **Konvergenz** verschiedener afferenter Neurone. Unterschiedlich viele primär afferente Nervenfasern konvergieren und haben synaptische Kontakte mit einzelnen zentralen sensorischen Neuronen. Die rezeptiven Felder dieser zentralen Neurone **(zentrale rezeptive Felder)** können daher größer sein als die primären Felder afferenter Nervenfasern (z. B. das rechte Neuron der spezifisch sensorischen Bahn in ◘ Abb. 13.8).

Die **Größe** peripherer und zentraler rezeptiver Felder ist funktionsangepasst. Kleine Felder bedingen ein besseres sensorisches Auflösungsvermögen. Die rezeptiven Felder von **Mechanoafferenzen** der Haut in der Fingerspitze, dem wichtigsten Tastorgan, sind meist kleiner als solche in der Haut des Unterarms oder gar des Rumpfes. Bei den sensorischen Neuronen höherer Ordnung vergrößert sich dieser Unterschied: Im **somatosensorischen Projektionsfeld des Kortex** haben die »Fingerspitzen«-Neurone viel kleinere rezeptive Felder als die »Rumpf«-Neurone. Entsprechendes gilt von der Retina. Rezeptive Felder von Ganglienzellen, die mit **Sensoren der Fovea centralis** des Auges verbunden sind, sind kleiner als solche, die von **Sensoren der Retinaperipherie** innerviert werden.

Sensorische Bahnen als neuronale Netzwerke

❗ Sinnesbahnen im Zentralnervensystem sind nicht einfach Bündel von Axonen, die Informationen linear zu zentralen Neuronen leiten; die Projektionsneurone dieser Bahnen sind untereinander synaptisch verbunden, wodurch eine Netzwerkstruktur entsteht.

Allgemeine Struktur sensorischer Bahnen. Die **primär** afferenten Nervenfasern enden nach ihrem Eintritt ins Rückenmark oder in den Hirnstamm an **sekundären** sensorischen Neuronen (◘ Abb. 13.8 und ◘ Abb. 13.9). Deren Axone sammeln sich zu **sensorischen Bahnen**, die in höheren Kerngebieten enden. Charakteristischerweise sind mehrere solcher sensorischen Zentren für ein Sinnessystem hintereinander geschaltet. Letzte Station bilden bei fast allen Sinnen die Neurone im **Projektionsfeld der Hirnrinde**. Diesen sind bei den meisten Sinnessystemen Neurone in einem **thalamischen Projektionskern** vorgeschaltet. Bei der Somatosensorik ist ihnen wiederum ein **sensorisches Kerngebiet** im Rückenmark oder Hirnstamm vorgeschaltet, an dessen Neuronen die afferenten Nervenfasern aus der Peripherie enden.

Eine **sensorische Bahn** besteht somit aus einer **Kette** von **zentralen Neuronen**, die durch Impulse der betreffenden Sen-

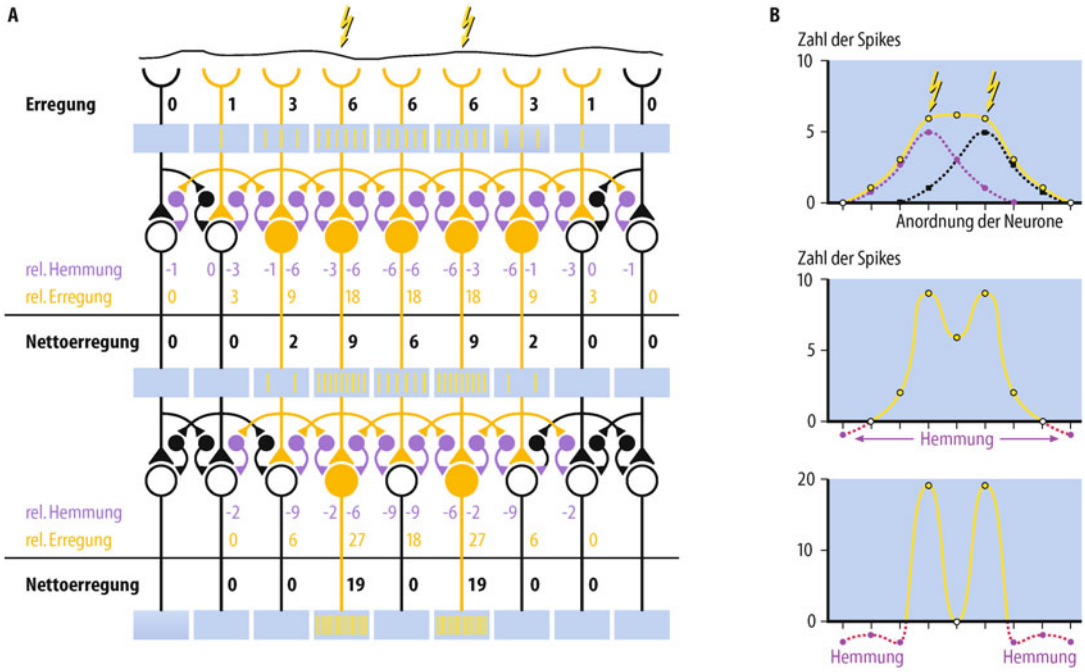


Abb. 13.9. Laterale Hemmung im Modell eines einfachen neuralen Netzwerkes. A Die beiden *Pfeile* am *oberen Rand* der Abbildung deuten zwei eng benachbarte Reize an, *darunter* ist die Matrix des Netzwerks angedeutet. Die Zahlenangaben und die *blauen Kästchen* mit den Aktionspotenzialen in *Gelb* erläutern die Erregungsverhältnisse, wenn angenommen wird, dass auf jeder Stufe Erregungen dreifach verstärkt werden, während die Hemmungen mit einfacher Verstärkung wirken. Die resultierenden Nettoerregungen ergeben sich aus Subtraktion der Hemmwerte von den Erregungswerten. **B** Darstellung der Nettoerregung auf verschiedenen Ebenen des Netzwerks

soren erregt werden und die durch Synapsen miteinander verbunden sind. Alle neuralen Verschaltungen innerhalb einer solchen sensorischen Bahn und die Hemmsysteme, die mit ihr verbunden sind, bilden gemeinsam ein **Sinnessystem**.

Divergenz und Konvergenz sensorischer Bahnen. Abb. 13.8 zeigt schematisch einige charakteristische Züge eines solchen sensorischen Systems. Die primären Afferenzen verzweigen sich üblicherweise in ihren peripheren Ausläufern im Zielorgan zu verschiedenen Sensoren und bilden so ein primäres rezeptives Feld. Sie verzweigen sich aber auch an ihren zentralen Enden und bilden synaptische Kontakte an verschiedenen sekundären Neuronen. Man nennt diese Verzweigung **Divergenz**. An jedem sekundären sensorischen Neuron bilden andererseits mehrere primäre Afferenzen synaptische Kontakte. Das wird als **Konvergenz** bezeichnet. In den höheren sensorischen Zentren liegt die gleiche Vernetzung vor.

Redundanz sensorischer Bahnen. Eine Sinnesbahn kann somit einerseits als Kette hintereinander geschalteter (in Serie liegender) Neurone verstanden werden. Andererseits wird die Sinnesinformation aber durch Konvergenz und Divergenz gleichzeitig über viele parallele Kanäle übermittelt. Diese parallele Übermittlung in einem neuronalen Netzwerk führt zur **Redundanz**. Sie ist wahrscheinlich die wichtigste Ursache für die außerordentliche »Betriebssicherheit« sensorischer Systeme. Ausfall einzelner Neurone durch Erkrankung oder Altern beeinträchtigt die Funktion dieser Systeme erst, wenn sie eine große Zahl von Neuronen erfasst hat.

Hemmende Synapsen im neuronalen Netz

Die Vernetzung in Sinnesbahnen erstreckt sich nicht nur auf erregende synaptische Kontakte; Hemmung ist für die Informationsverarbeitung ebenso wichtig wie Erregung.

Verschiedene Formen der **Hemmung** treten gesetzmäßig in sensorischen Systemen auf. Im nächsten Abschnitt wird die Funktion der **Hemmung zur Informationsextraktion** beschrieben. Sie dient aber auch anderen Zwecken:

- **Erregungsbegrenzung im neuronalen Netz:** Hemmung wird benötigt, um eine unkontrollierte Ausbreitung der Erregung im neuronalen Netzwerk zu verhindern. Die Ausschaltung eines Typs hemmender Synapse durch Strychnin führt zu einem Zusammenbruch jeder geordneten Informationsvermittlung im ZNS, zu Krämpfen und zum Tod.
- **Verstärkungsanpassung:** Häufig geben höhere sensorische Neuronen Kollaterale ab, welche Interneurone innervieren, die rückläufig vorgeschaltete sensorische Neurone derselben Bahn hemmen. Diese **Rückkopplungshemmung** dient der Einstellung der Verstärkung in der betreffenden sensorischen Bahn. Diesem Zweck dient wahrscheinlich u. a. die **primär afferente Depolarisation** (PAD) im somatosensorischen System.
- **Funktionsanpassung:** Höhere Hirnzentren können durch absteigende Hemmbahnen **(deszendierende Hemmung)** die Übermittlung in Sinnessystemen beeinflussen. Diese Hemmmechanismen dienen u. a. der Ausblendung von Sinnesinformationen bei der Fokussierung der Aufmerksamkeit. Eine andere wichtige Funktion der deszendierenden

Hemmung ist die Anpassung der Sensorik an die Motorik, z. B. beim Auge die Anpassung des Sehvorganges an die motorische Aktivität der Augenmuskel, die dazu führt, dass während Sakkaden der Sehvorgang ausgeblendet wird.

- **Kontrastbildung:** Rezeptive Felder zentraler sensorischer Neurone sind häufig komplex, d. h., diese Neurone werden durch die Erregung einer Gruppe von Sensoren erregt, durch die anderer Sensoren gehemmt.

13.3. Strychninvergiftung

Dieses hochgiftige Toxin wurde früher als Rattengift eingesetzt. Dabei kam es gelegentlich auch zur Vergiftung von Menschen. Strychnin ist ein hochaffiner Ligand des Glycinrezeptors. Es wirkt daher als kompetitiver Antagonist dieses inhibitorischen Rezeptor-Kanal-Komplexes. Die Folge der Ausschaltung dieser für das motorische System wichtigsten inhibitorischen Synapsen sind generalisierte Krämpfe, die vor allem wegen der damit verbundenen Unterbrechung einer koordinierten Atmung rasch zum Tod führen können. Dabei ist bemerkenswert, dass auch sehr geringe optische, akustische oder taktile Reize die Muskelkrämpfe auslösen können, was die extreme Übererregbarkeit der Sinnes- und Reflexbahnen nach Reduktion der Glycin-vermittelten Hemmung verdeutlicht.

Hemmende rezeptive Felder

Erregende rezeptive Felder zentraler Neurone sind häufig von hemmenden rezeptiven Feldern umgeben, die der Kontrastverschärfung dienen.

Laterale Hemmung. Viele Neurone im visuellen und im somatosensorischen System werden z. B. vom Zentrum ihres rezeptiven Feldes her erregt, von einem mehr oder minder großen und mehr oder minder regelmäßig geformten Umfeld hingegen gehemmt. Solche hemmenden rezeptiven Umfelder kommen dadurch zustande, dass die primären Afferenzen mit Interneuronen verbunden sind, die an den betreffenden zentralen sensorischen Neuronen hemmende Synapsen bilden. Da die Hemmung von sozusagen »seitwärts« liegenden Neuronen derselben Sinnesbahn ausgeht, sprechen wir von lateraler Hemmung.

Kontrastverschärfung. Die komplexen rezeptiven Felder zentraler sensorischer Neurone dienen dazu, bestimmte Züge der Sinnesinformation herauszuheben (Eigenschaftsextraktion). Eine wichtige Aufgabe ist die Kontrastverschärfung. Letztlich führt diese Hervorhebung der Kontraste dazu, dass z. B. die Augen uns weniger Information über absolute Helligkeiten, dafür aber umso genauere über **Helligkeitsunterschiede** im Bild, also über **Begrenzungen einzelner Bildelemente**, liefern.

Kontrastverschärfung durch laterale Hemmung. Nachfolgend wird ein einfaches Rechenmodell beschrieben, das die Effizienz der lateralen Hemmung bei der Kontrastverschärfung verdeutlichen soll (◘ Abb. 13.9).

▪▪▪ **Aufgabe des Modells.** Es wird angenommen, dass auf die Sensoren dieses Systems in enger Nachbarschaft gleichzeitig zwei punktförmige Reize treffen. Die resultierenden Erregungen der Sensoren überlagern sich, die beiden Reize können nicht getrennt rezipiert werden. Mit den im Modell angenommenen Parametern der lateralen Hemmung lässt sich in zwei Stufen synaptischer Übertragung eine vollständige Trennung der beiden simultan erfolgten Reize erzielen.

Modellbeschreibung. Um die laterale Hemmung zu simulieren, sind die Afferenzen in ◘ Abb. 13.9 so verschaltet, dass jede von ihnen durch Axonkollaterale Interneurone (schwarze bzw. blaue Zellkörper in . Abb. 13.9) erregt, welche die jeweils benachbarten sekundären sensorischen Neurone (weiße bzw. gelbe Zellkörper in ◘ Abb. 13.9) hemmen. Die **Größe der Hemmung** hängt natürlich von der Stärke der Erregung der Interneurone durch die jeweiligen primären Afferenzen ab. Im Modell ist angenommen, dass bei jeder synaptischen Übertragung zwischen primären Afferenzen und ihren sekundären Neuronen eine synaptische Verstärkung mit dem Faktor 3 erfolgt, die Hemmung über die Interneurone (erregende und hemmende Synapse in Serie) soll eine **synaptische Gesamtverstärkung** mit dem Faktor 1 haben. Die hemmenden Einflüsse (IPSP) werden von den erregenden (EPSP) subtrahiert. Bei der nächsten Stufe der synaptischen Übertragung wiederholt sich dieser Prozess mit den gleichen Übertragungsfaktoren.

In ◘ Abb. 13.9 sind die **resultierenden Erregungen und Hemmungen im Modell** als Zahlenwerte angegeben. die jeweils resultierenden Nettoerregungen können z. B. als »Zahl der Aktionspotenziale« interpretiert werden. In den blauen Kästchen sieht man die entsprechenden Ableitungen der einzelnen Axone. Die Änderungen, die in dieser Matrix von Stufe zu Stufe auftreten, lassen sich aufgrund der getroffenen Annahmen leicht nachrechnen.

Aufgaben der Eigenschaftsextraktion im neuronalen Netz. Die hier dargestellte Kontrastverschärfung ist nicht die einzige Aufgabe der Informationsextraktion bei höheren sensorischen Neuronen. In den Projektions- und Assoziationsfeldern des Kortex werden von einzelnen Neuronen erheblich kompliziertere Informationen aus der sensorischen Erregung extrahiert. So gibt es im somatosensorischen System Neurone, welche die Geschwindigkeit und Richtung kodieren, mit der ein Reiz sich über die Haut bewegt. Im visuellen Kortex findet man die Einfach- und Komplexzellen, die bestimmte geometrische und Bewegungseigenschaften visueller Reize darstellen.

Im Einzelnen wird die Organisation der jeweiligen kortikalen sensorischen Projektionsfelder in den Kapiteln über die betreffenden Sinnessysteme besprochen. Allgemein gilt, dass unsere zentralen Sinnessysteme – vor allem die kortikalen – eine Analyse der einlaufenden Informationen vornehmen und für den bewussten Wahrnehmungsprozess **Extrakte** oder **Abstraktionen** der Sinnesinformation liefern.

Multisensorische Hirnregionen

Alle Sinnessysteme haben auch Verbindung zu, »unspezifischen«, multisensorischen Systemen, die u. a. der Steuerung der Aufmerksamkeit dienen.

Unspezifische Neuronengruppen mit sensorischem Zustrom erhalten meist Informationen von mehreren Sinnessystemen, sie sind also **multimodal**. Ein wichtiges unspezifisches System erstreckt sich über das retikuläre Kerngebiet des Hirnstamms und des Thalamus. Wahrscheinlich übermitteln die spezifischen (»unimodalen«) Sinnesbahnen die präzise Information über Sinnesreize (sie vermitteln, was geschieht), während die unspezifischen, multimodalen zuständig sind für die sensorische Integration und für die

Verhaltensanpassung, welche diese Reize erfordern (sie vermitteln, wie wichtig das ist, was geschieht). Häufig besteht diese Verhaltensanpassung in einer Verhaltensaktivierung und in einer Ausrichtung der Aufmerksamkeit. Dies scheint eine wichtige Aufgabe des **a**ufsteigenden **r**etikulären **A**ktivierungs**s**ystems **(ARAS)** zu sein.

In Kürze

Neuronales Netz

Die zentralnervösen Anteile von Sinnessystemen sind Ketten hintereinander geschalteter, konvergent und divergent verknüpfter Neurone; sie sind als neuronale Netzwerke organisiert. Sie nehmen ihren Ausgang von den Sensoren der primär afferenten Fasern, die wiederum auf sekundäre, diese auf tertiäre etc. Neurone aufgeschaltet werden. Letzte Station ist meist die Hirnrinde. Aufgrund dieser Verschaltungen entstehen sog. primäre und sekundäre rezeptive Felder:

Afferente Nervenfasern verzweigen sich in ihrem Innervationsgebiet meist in mehrere Kollateralen, die jeweils in Sensoren enden; alle Sensoren einer Nervenfaser bilden ihr **primäres rezeptives Feld**.

Die rezeptiven Felder der zentralen Neurone (**zentrale oder sekundäre rezeptive Felder**) können größer sein als die primären Felder afferenter Nervenfasern, da unterschiedlich viele primär afferente Nervenfasern auf einzelne zentrale sensorische Neurone konvergieren.

Informationsverarbeitung

In den neuronalen Netzwerken spielen hemmende Synapsen eine wichtige Rolle bei der Erregungsbegrenzung sowie der Verstärkungs- und Funktionsanpassung.

Die rezeptiven Felder zentraler sensorischer Neurone sind oft komplex. Sie können z. B. aus erregendem Zentrum und hemmendem Umfeld bestehen. Diese Organisation dient der Kontrastverstärkung in Form der **lateralen Hemmung**. Diese ist nur ein Sonderfall der Eigenschaftsextraktion in zentralen Neuronen. Alle sensorischen Systeme haben Verbindungen zu unspezifischen, multimodalen Neuronenpopulationen, die z. B der Steuerung der Aufmerksamkeit und des Wachheitsgrades dienen.

13.6 Sensorische Schwellen

Entwicklung des Schwellenkonzeptes

Das wichtigste Konzept der subjektiven Sinnesphysiologie und ein zentrales Konzept der Wahrnehmungspsychologie ist das Konzept der Wahrnehmungsschwelle.

Zwar lässt sich das Konzept der Schwelle auf neuronale Erregungen und auf Wahrnehmungen anwenden, es wurde aber zunächst für die Erforschung der Beziehung von Reizen und subjektiven Empfindungen entwickelt. Mit der Zuordnung von Empfindungsintensitäten zu physikalischen Reizparametern befasst sich die **Psychophysik**. Ein zentrales Konzept der Psychophysik ist das der sensorischen (Intensitäts-)Schwelle.

Reizschwelle. Die kleinste Reizintensität, die bei einer bestimmten Reizkonfiguration gerade noch eine Empfindung hervorruft, wurde als Reizschwelle (abgekürzt **RL** für »Reizlimen«) oder **Absolutschwelle** bezeichnet. Von manchen Autoren wird nur der kleinstmögliche Wert der Reizschwelle bei optimaler Reizkonfiguration und Adaptation Absolutschwelle genannt. An anderen Stellen dieses Lehrbuchs sind die Reizschwellen für das Hören in Abhängigkeit von der Frequenz des Reizes und für das Sehen in Abhängigkeit von der Adaptationszeit dargestellt.

Unterschiedsschwelle. Untersucht man überschwellige Reize, dann lässt sich eine weitere Intensitätsschwelle definieren, die Unterschiedsschwelle (abgekürzt **DL** für Differenzlimen oder **jnd** *just noticeable difference*). Wie die englische Abkürzung ausdrückt, versteht man darunter den Betrag, um den ein Reiz größer sein muss als ein Vergleichsreiz, damit er gerade eben merklich als stärker empfunden wird. Als Erster hat E.H. Weber (1834) beim Vergleich von Gewichten (Kraftsinn) nachgewiesen, dass zwei schwere Gewichte sich um einen größeren Betrag unterscheiden müssen als zwei leichte, damit sie unterschieden werden können. ◘ Abb. 13.10 A zeigt die Beziehung zwischen den Ausgangsgewichten und dem zum Erreichen von DL benötigten Reizzuwachs. Diese Beziehung ist im Bereich mittlerer Reizstärken linear, d. h., es muss immer der gleiche Bruchteil des Ausgangsgewichtes dazugetan werden, damit DL überschritten wird.

Das Weber-Gesetz besagt, dass die Änderung der Reizintensität, die gerade eben noch wahrgenommen werden kann ($\Delta\phi$), ein konstanter Bruchteil (c) der Ausgangsreizintensität (ϕ) ist. Das gilt für verschiedene Sinnesmodalitäten.

Als Formel lautet Webers Gesetz (s. Gl. 1):

$$\Delta\varphi/\varphi = c \quad \text{oder} \quad \Delta\varphi = c\varphi \tag{1}$$

Nach diesem Gesetz ist der Quotient DR/R über verschiedene Reizstärken konstant. Man nennt diese wichtige Größe **Weber-Quotient**.

Der Weber-Quotient ist eine nützliche Messgröße, um die **relative Empfindlichkeit von Sinnessystemen** zu untersuchen. Es ist zwar nicht möglich, in physikalischen Dimensionen die Empfindlichkeit des Auges für Lichtintensitäten mit der des Ohres für Schallpegel zu vergleichen, man kann aber die Weber-Quotienten beider Sinnesmodalitäten miteinander vergleichen, die ja dimensionslos sind. Dabei findet man, dass die Unterscheidungsfähigkeit unseres Sehorgans für Lichtstärken etwas besser ist als die unseres Ohres für Schallintensitäten.

Grenzen der Anwendbarkeit von Webers Gesetz. Wenn man sich der Reizschwelle nähert, sind Weber-Quotienten in der Regel nicht mehr konstant, sondern nehmen zu. ◘ Abb. 13.10 B zeigt die **Abhängigkeit des Weber-Quotienten von der Reizstärke** am Beispiel der Lautstärke von Tönen. Wie man sieht, lässt sich in diesem Fall Webers Gesetz, wie es in s. Gl. 1 formuliert wurde, erst bei Reizen anwenden, die 40 dB über der Absolutschwelle liegen, da erst von dieser Reizstärke an der Weber-

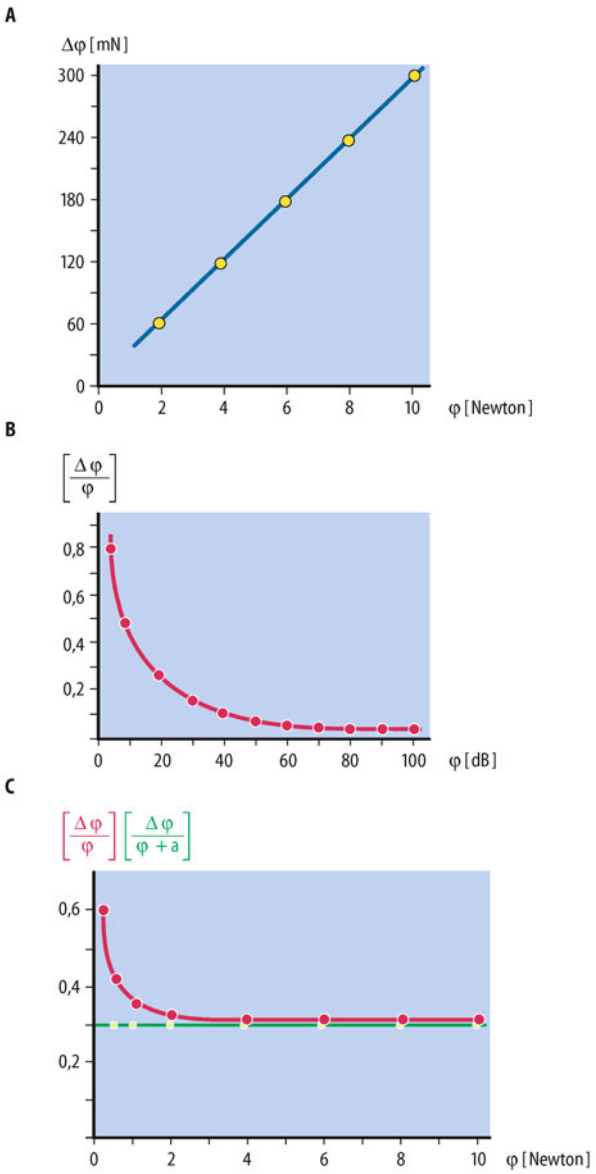


Abb. 13.10. Der Weber-Quotient und Webers Gesetz. A Beziehung zwischen Ausgangsreizgröße (f) und Reizzuwachs, der zur Überschreitung der Unterschiedsschwelle beim Kraftsinn benötigt wird (Df). **B** Abhängigkeit des Weber-Quotienten $\Delta\varphi/\varphi$ von der Reizstärke des Ausgangsreizes am Beispiel akustischer Reize. Nur bei Reizen, die mehr als 40 dB über der Absolutschwelle liegen, ist der Weber-Quotient eine Konstante. **C** Korrektur des Weber-Quotienten durch die Konstante a. Das korrigierte Gesetz (s. Gl. 2) gilt auch für schwellennahe Reize

Quotient konstant bleibt. Ähnliche Kurven erhält man bei der Bestimmung der Weber-Quotienten in anderen Sinnesmodalitäten. Bei Reizen nahe der Reizschwelle muss also ein größerer relativer Reizzuwachs hinzukommen, um die Unterschiedsschwelle zu überschreiten.

Das hängt möglicherweise damit zusammen, dass die **Rezeption schwacher Reize von stochastischen Prozessen überlagert** ist, die man in der Nachrichtentechnik als Rauschen bezeichnet. Man kann Webers Gesetz (s Gl. 1) umformulieren, um bei schwachen Reizen eine bessere Anpassung an experimentell gewonnene Daten zu bekommen:

$$\Delta\varphi/(\varphi+a) = c; \text{ oder } \Delta\varphi = cx(\varphi+a) \qquad (2)$$

In dieser Formel ist a eine Konstante mit einem meist kleinen Zahlenwert. Bei größeren Reizstärken (φ) ist ihr Einfluss vernachlässigbar, Webers Gesetz in seiner ursprünglichen Form ist dann zureichend genau (Abb. 13.10 C). Der Korrekturfaktor **a** wurde auch als Ausdruck der Größe des (nachrichtentechnisch verstandenen) **Rauschens** im Sinneskanal interpretiert.

Neurophysiologisch kann man als »**Rauschen**« die **Spontanaktivität** auffassen, die vor allem in höheren sensorischen Neuronen auch dann vorhanden ist, wenn kein Reiz auf das Sinnesorgan einwirkt. Diese Spontanaktivität muss zur Reizantwort hinzuaddiert werden und bestimmt daher mit, wie groß der Reizzuwachs sein muss, der ein eben diskriminierbar größeres Signal im ZNS hervorruft. Die Spontanaktivität ist klein im Vergleich zur Reizantwort auf kräftige Reize, sie beeinflusst aber den Weber-Quotienten bei kleinen Reizstärken. Die Idee, dass »Rauschen« (informationstheoretisch betrachtet) oder »Spontanaktivität« (neurophysiologisch betrachtet) die sensorische Auflösung beeinflusst, ist die Grundlage der »sensorischen **Entscheidungstheorie**« (auch ***signal detection theory***), deren Darstellung aber den Rahmen dieses Lehrbuches sprengt.

Methoden der Messung von Sinnesschwellen

Verschiedene Methoden der Messung von Sinnesschwellen wurden entwickelt; sie lassen sich nicht nur auf subjektive Wahrnehmungsschwellen, sondern auch auf Verhaltensschwellen von Versuchstieren und auf die Erregungsschwellen von Neuronen anwenden.

Statistische Betrachtung von Schwellen. Da biologische Systeme in ihren Reaktionen variabel sind, wird ein Proband schwache Reize wahrscheinlich manchmal wahrnehmen und manchmal übersehen. Die Schwelle kann daher nicht definiert werden als die Reizintensität, unterhalb derer ein Reiz nie wahrgenommen wird. Der Reiz muss vielmehr dem Probanden mehrmals dargeboten und die **»wahre«, mittlere Schwelle** mit einem statistischen Verfahren abgeschätzt werden. Es gibt mehrere Techniken der Schwellenbestimmung, die sich teilweise auch für die Bestimmung von Unterschiedsschwellen einsetzen lassen:

Grenzmethode. Bei der Grenzmethode ***(method of limits)*** werden abwechselnd auf- und absteigende Reizserien geboten, die z. B. mit einem intensiven Reiz beginnen, der vom Probanden leicht wahrgenommen wird. Dann verringert man die Intensität so lange, bis der Reiz unterschwellig wird. Danach beginnt man mit einem sehr schwachen Reiz, der so lange gesteigert wird, bis die Schwelle erreicht ist. Entscheidend ist, dass mehrere Werte gewonnen werden, deren **Mittelwert** als Schätzung des Schwellenwertes genommen wird.

Tierverhaltensexperiment. Die Grenzmethode lässt sich auch einsetzen, um die sensorischen Schwellen von Versuchstieren zu bestimmen. Abb. 13.11 zeigt ein Beispiel. Hier wurde eine Taube konditioniert, für eine Futterbelohnung bei sichtbarem Licht auf eine Taste A zu picken, wenn kein Licht sichtbar ist, auf

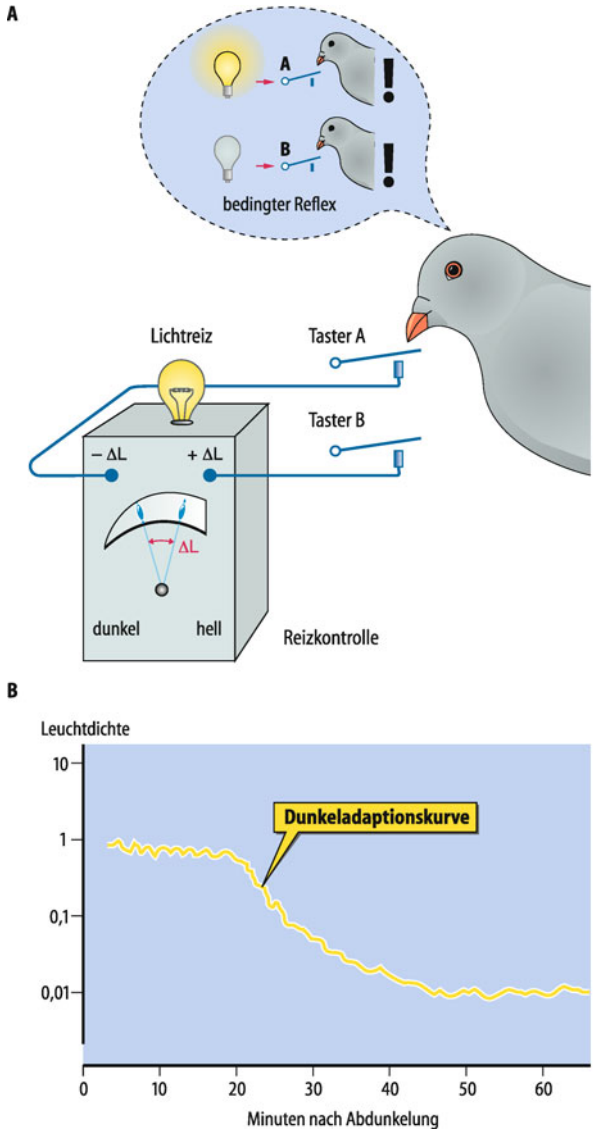


Abb. 13.11. Schwellenbestimmung im Verhaltensversuch bei einer Taube. A Schema der Versuchsanordnung: Die Taube pickt Taste A, wenn sie Licht sieht, dadurch wird der nächste Lichtreiz verkleinert. Picken von Taste B, wenn kein Licht sichtbar ist, vergrößert den nächsten Lichtreiz. **B** Verlauf der von der Taube eingestellten Schwellenreizstärke nach Abschalten einer hellen Hintergrundbeleuchtung. Die *Kurve* zeigt die Dunkeladaptationskurve der Taube. (Nach Blough u. Yager 1972)

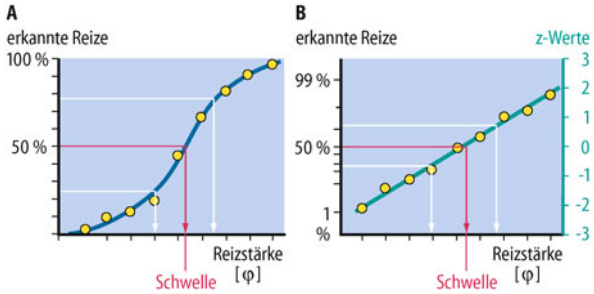


Abb. 13.12. Psychometrische Funktion, wie sie sich bei Bestimmung der Schwellenreizstärke mit dem Konstanzverfahren ergibt. Die Schwelle ist definiert als der Punkt auf der Kurve, der 50% erkannten Reizen entspricht. **A** Darstellung der relativen Trefferhäufigkeit *(Ordinate)* in Abhängigkeit von der Reizstärke *(Abscisse)*. **B** Häufig entsprechen die s-förmigen psychomotorischen Funktionen dem Integral einer Normalverteilungskurve *(Ogive)*. Transformiert man die relativen Trefferhäufigkeiten in Z-Werte (z. B. auf Wahrscheinlichkeitspapier), wird die psychometrische Funktion zur Geraden

Taste B. Taste A verringert die Reizintensität, Taste B erhöht sie. Auf diese Weise entstehen aufsteigende und absteigende Serien zur Bestimmung der visuellen Wahrnehmungsschwelle nach der Grenzmethode. Misst man auf diese Weise die Schwelle fortlaufend nach Abdunklung des Testkäfigs, entsteht eine **Dunkeladaptionskurve**, die der beim Menschen gemessenen ähnelt. Dieses Beispiel zeigt sehr anschaulich, dass die Methoden der Psychophysik auf das Tierverhaltensexperiment übertragen werden können.

Konstantreizmethode. Die Konstantreizmethode ***(method of constant stimuli)*** gilt als zuverlässig, aber zeitaufwändig. Als **Schwelle** wird derjenige **Reiz** definiert, der **in der Hälfte der Fälle wahrgenommen** wird. Dabei werden den Probanden verschiedene Reize in randomisierter Reihenfolge immer wieder dargeboten. Der Proband gibt an, ob er den Reiz wahrnimmt oder nicht. Dabei sollte der schwächste der ausgewählten Reize so klein sein, dass er fast nie wahrgenommen wird, der stärkste so groß, dass er fast immer wahrgenommen wird. Gemessen wird der Prozentsatz der wahrgenommenen Reize verschiedener Reizstärken. Abb. 13.12 zeigt ein Beispiel einer solchen Messung. Verbindet man die gemessenen relativen Wahrnehmungshäufigkeiten für Reize verschiedener Intensität untereinander, dann erhält man in den meisten Fällen eine s-förmige Kurve, die **psychometrische Funktion** genannt wird. Als **Schwelle** wird dabei, wie gesagt, diejenige Reizgröße definiert, bei der **50% der Reize erkannt** werden. Im Beispiel von Abb. 13.12 ist das keiner der gewählten Reize, sondern ein auf der Kurve interpolierter Punkt. Häufig ist die s-förmige psychometrische Funktion gut an die kumulierte Form der Normalverteilung (das Integral der Gauss-Verteilung) anzupassen. Man nennt diese Funktion **Ogive**. Trägt man die mit dem Konstantreizverfahren gewonnenen relativen Häufigkeiten in einem solchen Fall auf der Ordinate als Wahrscheinlichkeitswerte (Z-Werte) auf, dann ordnen sie sich zu einer Geraden an (Abb. 13.12 B). Die Tatsache, dass die psychometrische Funktion häufig einer Ogive folgt, ist auch von theoretischem Interesse. Sie belegt, dass ein **statistischer Prozess** die **Schwankungen der Wahrnehmung** bedingt.

In Kürze

Sensorische Schwellen

Das Schwellenkonzept wurde für die Erforschung der Beziehung von Reizen und subjektiven Empfindungen entwickelt. Man betrachtet dabei verschiedene Schwellenwerte. Unter **Reiz- oder Absolutschwelle** versteht man diejenige minimale Reizintensität, die gerade oder eben noch eine Empfindung in einem Sinnessystem hervorruft. Die **Unterschiedsschwelle** ist derjenige Reizzuwachs, der nötig ist, um eine eben merklich stärkere Empfindung auszulösen. Nach **Webers Gesetz** ist dieser Reizzuwachs ein konstanter Bruchteil des Ausgangsreizes, der Weber-Quotient. Bei kleinen Reizen,

▼

nahe der Reizschwelle ist dieser Quotient allerdings nicht mehr konstant, sondern er nimmt zu, wenn man sich der Reizschwelle nähert.

Schwellenbestimmung
Bei allen Schwellenbestimmungen müssen Reize mehrfach und in abgestufter Intensität dargeboten werden, um die Variabilität der Sinnesschwellen zu berücksichtigen. Wichtige Verfahren sind die **Grenzmethode**, bei der abwechselnd auf- und absteigende Reizserien dargeboten werden, und die **Konstantreizmethode**, bei der derjenige Reiz als Schwelle gilt, der bei 50% aller Reizversuche wahrgenommen wird.

13.7 Psychophysische Beziehungen

Fechners psychophysische Beziehung

Eine psychophysische Beziehung postuliert eine mathematisch definierbare Beziehung zwischen Reizintensitäten und Wahrnehmungsintensitäten; nach Fechner nimmt bei einer logarithmischen Zunahme der Reizstärke die Empfindungsstärke linear zu.

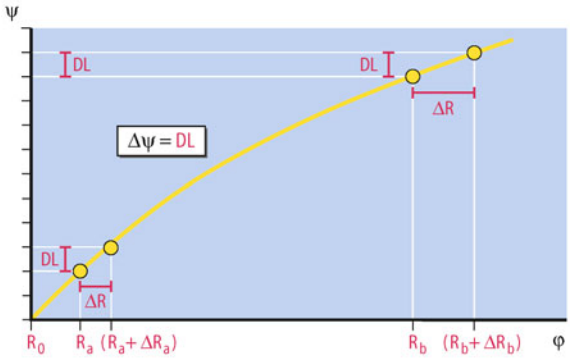
Psychophysik. G.T. Fechner veröffentlichte 1860 sein Buch »Elemente der Psychophysik«, in dem es ihm um die Beziehung zwischen Wahrnehmungsintensitäten und der Größe physikalischer Reize ging. Die Grundidee war, dass die **Wahrnehmungsintensität** von der **Stärke der Erregungen im Hirn** abhängt. Da sich diese im 19. Jahrhundert nicht messen ließen, suchte er nach der Beziehung zwischen der physikalischen Reizstärke und der Intensität der Wahrnehmung und wurde zum Mitbegründer der Psychophysik. Die psychophysische Beziehung Fechners beruht auf Webers Gesetz und besagt, dass eine **logarithmische** Zunahme der Reizstärke zu einer **linearen** Zunahme der Empfindungsstärke führt.

G.T. Fechner benutzte Unterschiedsschwellen und Webers Gesetz zur Definition einer **Skala der Empfindungsstärke**. Der Nullpunkt dieser Empfindungsstärkeskala ist die Reizschwelle, die nächst stärkere Empfindung ist gerade um eine Unterschiedsschwelle (DL) größer, die nächste wieder um eine DL usw. Eine DL ist nach Fechner der kleinste mögliche Empfindungszuwachs. Daher sind die DL die Grundeinheiten der Empfindungsstärke. Da das Kumulieren über die Weber-Quotienten ($\Delta\varphi/\varphi$) zu einer logarithmischen Reizzunahme führt (◘ Abb. 13.13), besagt **Fechners psychophysische Beziehung**, dass einem **linearen** Zuwachs der Empfindungsstärke (ψ) ein **logarithmischer** Zuwachs der Reizstärke (φ) entspricht. Trägt man die in ◘ Abb. 13.13 gezeigte psychophysische Funktion in linear-logarithmische Koordinaten ein, dann erhält man eine lineare Beziehung.

Als Formel lautet Fechners psychophysische Beziehung:

$$\Psi = k \times \log(\varphi/\varphi_0) \qquad (3)$$

wobei ψ die Empfindungsstärke, k eine Konstante, φ die Reizstärke und φ_o die Reizstärke an der Absolutschwelle ist.



◘ **Abb. 13.13. Schematische Darstellung der Beziehung zwischen Reizstärke und Empfindungsgröße nach Fechners psychophysischer Beziehung**. Die kleinstmögliche Zunahme der Empfindungsstärke ist durch die Unterschiedsschwelle (DL) definiert. Da aber die Unterschiedsschwelle nach Webers Gesetz jeweils der Zunahme der Reizgröße um die Konstante $\Delta\varphi/\varphi$ entspricht (s. oben), werden bei größeren Ausgangsreizen (R_b verglichen mit R_a) größere Reizzuwächse für einen eben merklichen Zuwachs der Empfindungsstärke benötigt. R_O Reizstärke zum Erreichen der Empfindungsschwelle; Δ/R Reizzuwachs zum Erreichen einer eben merklichen stärkeren Empfindung (Unterschiedsschwelle); *DL* eben merklich stärkere Empfindung (Unterschiedsschwelle)

Die subjektive Wahrnehmungsgröße, y-Ordinate in Fechners Gesetz, ist eher eine **Skala der Unterscheidbarkeit** als der **Empfindungsstärke**.

▪▪▪ **Sternenklassen.** Dass die Skala der Empfindungstärke bei Fechner eine **Skala der Unterscheidbarkeit** ist, lässt sich an einem eindrucksvollen Beispiel zeigen: Seit mehr als 2.000 Jahren haben Astronomen die Sterne betrachtet und klassifiziert. Etwa 150 v.Chr. führte der griechische Astronom Hipparchos eine quantitative Skala der Sternhelligkeit ein, die noch heute verwendet wird. Die hellsten Sterne gehören der ersten Klasse an, die nächst helleren der zweiten usw. bis zur sechsten Sternklasse, die man gerade noch mit bloßem Auge sehen kann.

Die **Helligkeitsschätzung von Sternen** auf dieser 6-Punkte-Skala wurde von Astronomen für viele Jahrhunderte verwendet, bis die photometrische Helligkeitsbestimmung möglich wurde. Die **Sternklassifizierung** ist somit ein riesiges psychophysisches Experiment, das über Jahrhunderte durchgeführt wurde. Als Wissenschaftler die alte Skala mit der gemessenen Leuchtdichte verglichen, fanden sie eine logarithmische Beziehung, die man aus Fechners Gesetz voraussagen konnte.

Fechners Beziehung ist in diesem Fall anwendbar, da die Astronomen keine Schätzung ihrer **Empfindungsstärken** vornahmen, sondern mit ihrer 6-Punkte-Skala ausschließlich das Kriterium der **Unterscheidbarkeit** erfüllen wollten. Entscheidend ist, dass ein Stern erster Klasse unterscheidbar heller ist als ein Stern zweiter Klasse usw. Es ist dabei gleichgültig, um wie viel heller uns der Stern erscheint als einer aus einer niedrigeren Klasse.

13.4. Messung von Hörverlusten

Bei Patienten, die an Schwerhörigkeit leiden, messen Audiologen die Schwere des Verlustes in Dezibel (dB). Wird z. B. bei einem Patienten ein Hörverlust von 60 dB festgestellt, bedeutet das, dass der Schalldruck (Reizstärke) tausendmal größer sein muss, als bei einem Gesunden, um von diesem Patienten wahrgenommen zu werden. Dezibel ist eine loga-
▼

rithmische Skala des Schalldruckes und beruht daher auf der psychophysischen Beziehung Fechners. Im mittleren Frequenz- und Lautstärkebereich entspricht ein Reizzuwachs von 1 dB etwa einer DL, also dem Weber-Quotienten. (Zu den verschiedenen Formen der Schwerhörigkeit und ihrer Ursachen ▶ Kap. 16.2 und 16.5.)

Stevens psychophysische Beziehung

Stevens verwandte nicht Messungen der Unterschiedsschwellen, sondern direkte Schätzungen der subjektiven Wahrnehmungsintensität und kam zu dem Schluss, dass die Beziehung zwischen Reizstärke und Wahrnehmungsintensität einer Potenzfunktion folgt.

Ordinal- versus Rationalskalen. S.S. Stevens verwandte bei der Suche nach einer psychophysischen Beziehung Methoden der **direkten Skalierung** der Empfindungsstärke. Im Gegensatz zu Fechners indirekter Skala aus Unterschiedsschwellen, die lediglich den Rang einer **Ordinalskala** besitzt, soll die Empfindungsstärke nach Stevens auf einer **Rationalskala** geschätzt werden, die auch Multiplikationen erlaubt (also Aussagen wie »doppelt so hell«). Tab. 13.1 stellt die verschiedenen Skalenarten zusammen und vergleicht die in ihnen möglichen Rechenoperationen. Die Skalentypen sind in aufsteigender Reihenfolge geordnet. Die statistischen Operationen, die in den niedrigeren Skalenarten erlaubt sind, können auch in den höheren angewandt werden, aber nicht umgekehrt.

Messung der Empfindungsstärke mit proportionaler Zuordnung. Stevens hat verschiedene Methoden zur Bestimmung der Empfindungsstärke in Rationalskalen beschrieben. Wichtig ist, dass die Skala eine kontinuierliche, nicht eine in Stufen aufgeteilte Zuordnung ermöglicht. Der Proband soll Konzepte verwenden wie »halb« oder »doppelt so intensiv« usw. und entsprechende Zahlenwerte seinen Empfindungen zuordnen. Das Grundprinzip dieser Messung der Empfindungsstärke ist das der **proportionalen Zuordnung**.

Stevens Potenzfunktion. Messungen mit Rationalskalen zur direkten Einschätzung der Wahrnehmungsstärke führten Stevens zu der Annahme, dass die Beziehung zwischen der Empfindungsstärke (ψ) und der Reizintensität (φ) die Form einer **Potenzfunktion** habe. Stevens Gesetz besagt somit:

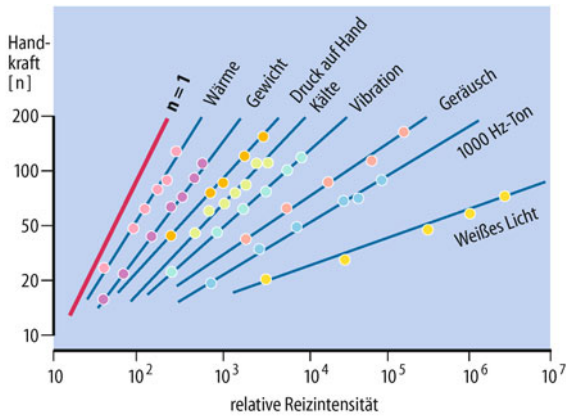


Abb. 13.14. Einschätzung der Empfindungsintensität auf einer Stevens-Skala in Abhängigkeit von der Reizstärke. Die Empfindungsintensität wurde durch intermodalen Intensitätsvergleich über die auf ein Handdynamometer ausgeübte Kraft *(Ordinate)* gemessen. Die Exponenten der gefundenen Potenzfunktionen bestimmen die Steigungen der Geraden

$$\Psi = k \times (\varphi/\varphi_0)^a \qquad (4)$$

Dabei ist ψ wieder die Empfindungsstärke, k eine Konstante, die von der Skalierung des Reizes abhängt, φ die Reizstärke und ϕ_o die Reizstärke an der Absolutschwelle; a ist der Exponent, der von der Sinnesmodalität und den Reizbedingungen abhängt.

Der Exponent bestimmt, welche Form die Kurve in einer graphischen Darstellung annimmt, bei der ψ als Funktion von φ aufgetragen wird. Ist z. B. der Exponent 1, dann ist die Beziehung eine Gerade. Ist der Exponent hingegen größer als 1, dann steigt die Empfindungsstärke schneller an als die Reizstärke, ist er kleiner als 1, verhält es sich umgekehrt.

Exponent und Sinnesmodalität. Die unterschiedliche Größe der Exponenten bei verschiedenen Sinnesmodalitäten lässt sich damit erklären, dass sich Reizintensitäten über verschieden große Bereiche erstrecken können – bei der Lichtintensität über vier Dekaden, beim Warmsinn höchstens über eine. Bei der subjektiven Einschätzung von Lichtintensitäten nach Stevens erhält man entsprechend einen kleinen Exponenten, bei der Einschätzung von Wärme einen größeren.

Tab. 13.1. Skalenarten und die mit ihnen erlaubten Operationen

Skala	Operationen	Transformationen	Statistik	Beispiel
Nominal	Identifizieren, Klassifizieren	Ersetzen einer Klassenbezeichnung durch eine andere	Zahl der Fälle, Modalwert	Nummern einer Fußballmannschaft
Ordinal	Rangordnung	Manipulationen, welche die Rangordnung erhalten	Median, Perzentil, Rangkorrelation	Schulnoten, Ranglisten im Sport
Intervall	Distanzen oder Differenzen messen	Multiplikation oder Addition von Konstanten	Arithmetisches Mittel, Standardabweichung	Temperatur °Celsius
Rational	Verhältnisse, Brüche, Vielfache	Multiplikation von Konstanten	Geometrisches Mittel	Temperatur °Kelvin

Nachweis einer Potenzfunktionsbeziehung durch Achsentransformation. Potenzfunktionen werden zu linearen Beziehungen, wenn man sie in ein logarithmisches Koordinatensystem einträgt.

$$\text{Log } \varphi = \log k + a \times \log(\varphi - \varphi 0) \quad (5)$$

An Gl. 5 ist erkennbar, dass beim Vorliegen einer Potenzfunktion eine Gerade entstehen muss, wenn man die Daten in den Koordinaten log $(\varphi - \varphi_0)$ und log ψ aufträgt. Die Steigung dieser Geraden (der Tangens des Steigungswinkels) entspricht dabei dem Exponenten a (Abb. 13.14).

13.5. Intermodaler Intensitätsvergleich beim Führen von Schmerztagebüchern

Bei Patienten, die an chronischen Schmerzen leiden, soll zur Erfassung der Schmerzen ein Schmerztagebuch geführt werden. Darin gibt der Patient seine Schmerzintensität zu bestimmten Tageszeiten auf einer visuellen Analogskala an, d. h. durch eine Markierung auf einer 10 cm langen, nicht unterteilten horizontalen Linie, deren linker Endpunkt »kein Schmerz« und deren rechter Endpunkt »stärkster denkbarer Schmerz« bedeuten. Obgleich man hier keine äußere Reizgröße zum Vergleich hat, handelt es sich bei dieser Schmerzmessmethode um einen intermodalen Intensitätsvergleich nach Stevens. Die Schmerzintensität wird als Länge eines Striches angegeben. Solche Angaben haben sich als stabil und aussagekräftiger erwiesen, als rein verbale Schmerzangaben des Patienten. Den Arzt interessiert vor allem eine Zu- oder Abnahme der Strecke, mit der Patienten ihren Schmerz angeben. Er kann damit den Erfolg seiner Therapie einschätzen.

Intermodaler Intensitätsvergleich. Eine wichtige Methode von Stevens Psychophysik beruht darin, die Intensität einer Wahrnehmung in einem Sinnessystem als Größe einer Wahrnehmung in einem anderen System auszudrücken. So lässt sich z. B. die Helligkeit eines Lichtes oder die Lautheit eines Tones als Kraft eines Handdruckes auf ein Dynamometer ausdrücken. Man nennt dieses Verfahren **intermodalen Intensitätsvergleich**. Dieser wird dadurch ermöglicht, dass unser Gehirn gut Proportionen abschätzen und Proportionen von Empfindungsgrößen miteinander vergleichen kann.

In Kürze

Psychophysische Beziehungen

Fechners psychophysische Beziehung besagt, dass einer logarithmischen Reizzunahme eine lineare Zunahme der Empfindungsintensität entspricht. Diese Beziehung beschreibt eher die **Unterscheidbarkeit** von Reizen, als die subjektive Empfindungsstärke.

Stevens psychophysische Beziehung besagt, dass Reizstärke und Empfindungsstärke über eine Potenzfunktion miteinander verbunden sind. Diese Beziehung ergibt sich, wenn die **Empfindungsstärke** nicht indirekt über Unterschiedsschwellen bestimmt, sondern direkt geschätzt wird.

13.8 Integrierende Sinnesphysiologie

Beziehungen zwischen physiologischen und Wahrnehmungsprozessen

Moderne sinnesphysiologische Forschung bearbeitet häufig integrierende Fragestellungen, d. h., sie sucht nach dem Zusammenhang von physiologischen und Wahrnehmungsprozessen.

Die doppelte Aufgabe der Sinnesphysiologie. Zu Beginn dieses Kapitels wurde festgestellt, dass die Sinnesphysiologie mit zwei Bereichen zu tun hat, der »objektiven« Sinnesphysiologie und der Wahrnehmungspsychologie. Beide Bereiche befassen sich mit unterschiedlichen Gegenständen, einerseits der **Funktion von Sinnessystemen**, andererseits den **subjektiven Wahrnehmungen**. Die Aufgabe der Sinnesphysiologie kann sich nicht innerhalb eines der beiden Bereiche erschöpfen, beide müssen aufeinander bezogen werden.

Vergleich von Sensor- und Wahrnehmungsschwellen. Ein Beispiel dafür, wie sich neurophysiologische Funktionszusammenhänge auf die Wahrnehmung auswirken, lässt sich aus Schwellenbetrachtungen entwickeln. In einem vorhergehenden Abschnitt wurde eine Hypothese für die Reizschwelle RL eingeführt, die aus dem Bereich der Neurophysiologie, also der objektiven Sinnesphysiologie, stammt. Nach dieser Hypothese ist die Schwelle dann überschritten, wenn in einem Sinneskanal eine Erregung auftritt, die unterscheidbar größer ist als die Spontanaktivität in diesem Kanal. Die Ogivenform der psychometrischen Funktion (Abb. 13.12) zeigt, dass tatsächlich ein statistischer Prozess bei der Wahrnehmung schwacher Reize im Spiel ist. Ist dafür die Variabilität der Funktion der Sensoren verantwortlich, oder Spontanaktivität von Neuronen im ZNS?

Unterschiedliche Übertragungspräzision in verschiedenen Sinneskanälen. Untersucht man z. B. die Antworten (Frequenz der Aktionspotenziale) von rasch adaptierenden Mechanosensoren der Haut der Hand (RA-Sensoren) auf einen schwachen kontrollierten Berührungsreiz, dann erhält man eine s-förmige Schwellenkurve, die der »psychometrischen Funktion« der Empfindung ähnelt (Abb. 13.15). Man kann aus dieser Ogive eine Schwelle (RL) dieses Sensortyps ableiten. Außerdem beweist die s-förmige Schwellenfunktion des Sensors, dass zumindest ein Teil der Streuung bei Schwellenmessungen den Sensoren selbst und ihrer Einbettung in das umgebende Gewebe zuzuschreiben ist. Da elektrophysiologische Untersuchungen von RA-Sensoren an wachen Probanden vorgenommen werden können (Mikroneurographie), kann man gleichzeitig deren subjektive **psychometrische Funktion** bestimmen. Führt man ein solches Experiment bei einem **RA-Sensor an der Fingerspitze** durch, dann decken sich die beiden Funktionen weitgehend. Zentralnervöse Spontanaktivität scheint also in diesem Fall **nicht** zur Variabilität der Empfindungsschwelle beizutragen.

Ganz anders ist das Ergebnis, wenn man die Schwellenfunktionen von **RA-Sensoren der Handfläche**, die etwa ebenso empfindlich sind wie die der Fingerspitzen, mit den entspre-

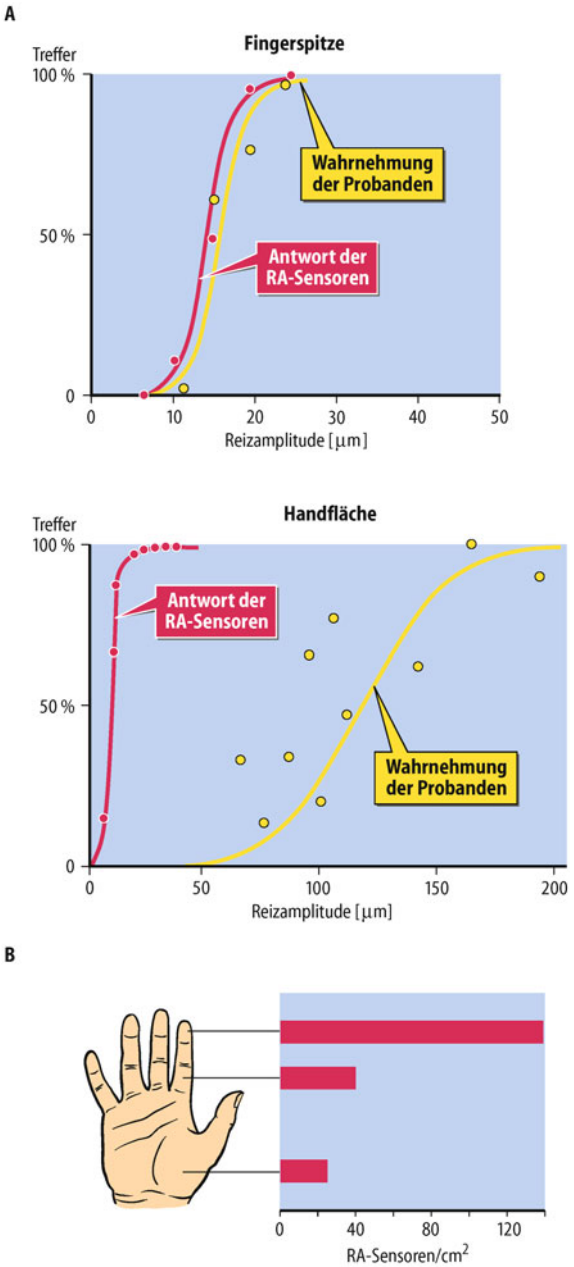


Abb. 13.15. Schwellenfunktionen rasch adaptierender Mechanorezeptoren in der Haut (RA-Sensoren) und psychometrische Funktionen. A Psychophysische Schwellenmessungen und Ableitungen der Hautafferenzen wurden gleichzeitig im mikroneurographischen Experiment vorgenommen. **B** Innervationsdichte der RA-Sensoren an verschiedenen Stellen der Handfläche

chenden psychometrischen Funktionen der Probanden vergleicht. Hier ist die psychometrische Funktion der Empfindungsschwelle nach rechts verschoben, was darauf hindeutet, dass im ZNS ein weiterer Informationsverlust eintritt. Die Ursache liegt vermutlich in **extrasensorischen Einflüssen auf die synaptische Übertragung**, die zu Spontanaktivität zentraler Neurone führen.

Übertragungssicherheit und Funktion von Sinnessystemen

Strukturell hängt die Übertragungssicherheit in einem Sinnessystem von der Zahl der Neurone ab, die von einem Reiz gleichzeitig erregt werden, von der Redundanz; funktionell wird die Übertragungssicherheit erhöht durch eine Zunahme der synaptischen Übertragungssicherheit.

Ein Beispiel für die Aufgaben einer integrierenden Sinnesphysiologie ist die Untersuchung der Übertragungssicherheit in Sinnessystemen, die nicht durch einen rein neurophysiologischen oder einen rein wahrnehmungspsychologischen Ansatz bewertet werden kann. Die Übertragungssicherheit hängt eng mit der Redundanz zusammen. Auch ein kleinflächiger mechanischer Reiz, der die Sensoren in Fingerspitze und Handfläche erregt, wird immer mehrere RA-Sensoren erregen. Nun gehören die Fingerspitzen im Gegensatz zur Handfläche zu den wichtigsten Tastorganen. Die Dichte dieser Sensoren ist entsprechend in der Fingerspitze größer als in der Handfläche (Abb. 13.15).

Auch im **somatosensorischen Projektionsfeld des Kortex** sind die Fingerspitzen durch größere Neuronengruppen präsentiert. Folglich wird die Information aus dieser Körperregion durch mehr **parallele Kanäle** übermittelt, und das kann den Informationsverlust bei den zentralnervösen synaptischen Übertragungen durch vermehrte Redundanz kompensieren.

Übertragungssicherheit. Ein Vergleich der Schwellen afferenter Nervenfasern mit Empfindungsschwellen zeigt, dass bei den sensorischen Systemen mit dem besten Diskriminationsvermögen praktisch kein Informationsverlust bei der Übermittlung im ZNS auftritt. Hingegen kann bei anderen Sinnessystemen der »Verlust« beträchtlich sein. Im nozizeptiven System z. B. kann dieser »Verlust« ein Vorteil sein. Die Erregung einer einzelnen nozizeptiven Afferenz wird noch nicht zu Schmerz führen.

Funktionell wird die Übertragungssicherheit verstärkt durch die neuralen Prozesse, die mit der **Fokussierung der Aufmerksamkeit** verbunden sind. Diese Prozesse vermindern die Informationsverluste in einzelnen Sinneskanälen durch Verstärkung der synaptischen Übertragungsprozesse.

In Kürze

Integrierende Sinnesphysiologie

Die moderne sinnesphysiologische Forschung sucht nach dem Zusammenhang von physiologischen und Wahrnehmungsprozessen. Ein Beispiel dafür, wie sich neurophysiologische Funktionszusammenhänge auf die Wahrnehmung auswirken, ist der Vergleich von Sensor- und Wahrnehmungsschwellen. Die **Empfindungsschwelle** in einem Sinnessystem hängt nicht nur von der Empfindlichkeit der Sensoren ab, sondern auch von der Übertragungssicherheit in der jeweiligen Sinnesbahn.

Je mehr Neurone im neuronalen Netz eines Sinneskanals die Sinnesinformation übertragen, je höher die **Redundanz**, umso höher die Übertragungssicherheit

Literatur

Bennett MR (1997) The idea of conscousness. Harwood Academic, Amsterdam
Churchland PS (1986) Neurophilosophy. Toward unified science of the mind-brain. MIT Press, Cambridge
Gardner M (1983) Science good, bad and bogus. Oxford Univ Press, Oxford
Gescheider GA (1997) Psychophysics: the fundamentals. Lawrence Ehrlbaum, Mahwah, NJ
Gescheider GA, Wright JH Sj (2009) information-processing channels in the tactile sensory system: a psychophysical and physiological analysis. Psychology Press Ltd
Hamill OP, Martinac B (2001) Molecular basis of mechanotransduction in living cells. Physiol Rev 81: 685–740
Handwerker H (2009) Primary afferent nociceptors. In: Basbaum A (ed) Pain and the control of pain: Pain transmission, regulation and management, The Biomedical & Life Sciences Collection, Henry Stewart Talks, London (online at http://www.hstalks.com/?t=BL0762112-Handwerker)
Kleene SJ (2008) The electrochemical basis of odor transduction in vertebrate olfactory cilia. ChemSenses 33: 839–859
Schild D, Restrepo D (1998) Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells. Physiol Rev 78: 429–466
Stevens SS (1975) Psychophysics. Wiley, New York
Talavera K, Nilius B, Voets T (2008) Neuronal TRP channels: thermometers, pathfinders and life-savers. Trends Neurosci. 31: 287–295
Tsunozaki M, Bautista DM (2009) Mammalian somatosensory mechanotransduction. CurrOpinNeurobiol 19: 362–369

Kapitel 14
Das somatosensorische System

Rolf-Detlef Treede

14.1 Submodalitäten und Bahnsysteme der Somatosensorik – 273

14.2 Funktionelle Eigenschaften somatosensorischer Neurone – 275

14.3 Mechanorezeption – 282

14.4 Propriozeption – 286

14.5 Thermorezeption – 288

14.6 Nozizeption – 291

14.7 Viszerozeption – 292

14.8 Funktionsprüfungen des somatosensorischen Systems in der Klinik – 294

14.9 Entwicklung und adulte Plastizität – 295

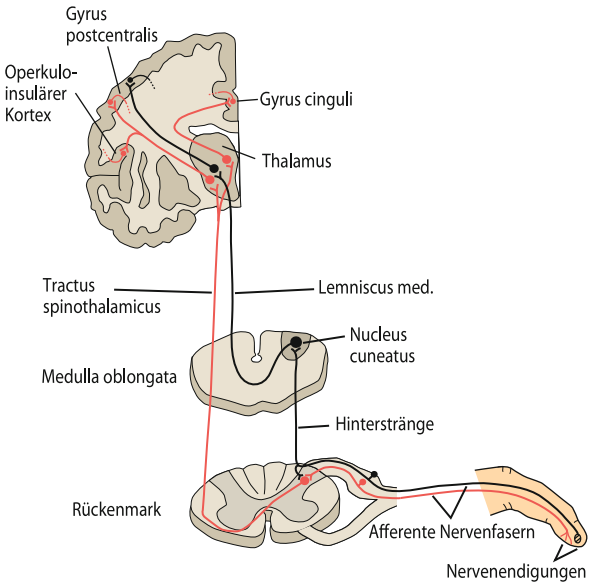
Literatur – 297

Einleitung

Eine 33-jährige Frau kommt wegen einer Schwäche des linken Beins in die Notaufnahme einer Neurologischen Universitätsklinik. Die Beschwerden hatten 5 Tage zuvor mit lokalen Rückenschmerzen und einer gürtelförmigen Muskelverspannung der linken Rumpfwand begonnen. Gleichzeitig entwickelte sich ein Taubheitsgefühl des linken Beins. Im rechten Bein besteht kein Taubheitsgefühl, dafür aber ein dauerhaftes Wärmegefühl, das sich periodisch zu einem Brennschmerz steigert.

Die klinische Untersuchung zeigt eine spastische Monoparese des linken Beins mit gesteigerten Eigenreflexen und positivem Babinski-Zeichen (► Kap. 7, ► KliBox 7.4). Die quantitative sensorische Testung ergibt eine Beeinträchtigung der Detektion von Berührung und Vibration im linken Bein sowie einen Ausfall des Temperatursinns und der Schmerzempfindung für thermische und mechanische Reize im rechten Bein. Diese Symptomatik entspricht dem Brown-Séquard-Syndrom bei einer halbseitigen Durchtrennung des Rückenmarks auf der linken Seite (◘ Abb. 14.2). Während die motorische Symptomatik ipsilateral zur Läsion vorliegt, verteilt sich die sensible Symptomatik aufgrund der Zweiteilung der somatosensorischen Bahnen (lemniskales und spinothalamisches System; ◘ Abb. 14.1) auf die ipsilaterale und kontralaterale Körperseite. Eine exakt eine Seite des Rückenmarks betreffende Läsion wie in diesem Fall ist selten. Häufiger kommt es zu partiellen Läsionen, bei denen u. U. nur Schmerz- und Temperatursinn ausgefallen sind (dissoziierte Sensibilitätsstörung).

Als Ursache für das Beschwerdebild konnte mittels einer Lumbalpunktion zur Gewinnung des Liquor cerebrospinalis und einer spinalen Magnetresonanztomographie ein entzündlicher Prozess in Höhe der Wirbelkörper Th4–Th5 (Segment Th6) identifiziert werden. Eine entzündungshemmende medikamentöse Behandlung (mit dem Glukokortikoid Kortisol in hoher Dosis) besserte die Symptomatik so weit, dass die Patientin gehfähig nach Hause entlassen werden konnte.



◘ **Abb. 14.1. Die Bahnen des somatosensorischen Systems.** *Schwarz:* Bahnen und Kerne des lemniskalen Systems (Mechanorezeption, Propriozeption). *Rot:* Bahnen und Kerne des spinothalamischen Systems (Thermorezeption, Nozizeption, Viszerozeption). Der Gyrus postcentralis enthält den primären somatosensorischen Kortex (SI). Der operkulo-insuläre Kortex enthält den sekundären somatosensorischen Kortex (SII) und die Inselrinde. Der Gyrus cinguli enthält somatosensorische Areale insbesondere im vorderen und mittleren Anteil. Zur topographischen Lage von SI und SII ◘ Abb. 14.7. (Mod. u. erw. nach Treede 2005)

14.1 Submodalitäten und Bahnsysteme der Somatosensorik

Fühlen mit dem fünften Sinn

Die Haut ist unser größtes Sinnesorgan. Ihre Sinnesleistungen umfassen mehrere Submodalitäten der Somatosensorik, die in zwei separaten Bahnsystemen des ZNS verarbeitet werden. Neben der Haut werden auch der Bewegungsapparat und die Eingeweide durch das somatosensorische System innerviert.

Drei Submodalitäten der Hautsensibilität. Nach der **traditionellen Zählung der fünf Sinne** vermittelt das somatosensorische System den fünften Sinn, das Gefühl. Mit dem Begriff »Gefühl« ist in erster Linie der Tastsinn der Haut gemeint, die **Mechanorezeption**. Die Haut kann aber noch weitere Sinneseindrücke vermitteln: Temperatur **(Thermorezeption)** und Schmerz **(Nozizeption)**. Einige Autoren sprechen von Submodalitäten, andere von Qualitäten der Somatosensorik. Qualitäten werden in anderen Sinnesmodalitäten wie Hören, Sehen oder Schmecken durch parallele Signalverarbeitung innerhalb desselben Bahnsystems kodiert (z. B. Tonotopie in der Kochlea, farbspezifische Ganglienzellen in der Retina, süß-sensitive Afferenzen von der Zunge). Das somatosensorische System besteht jedoch innerhalb des ZNS aus zwei separaten Bahnsystemen mit unterschiedlichem Verlauf und unterschiedlichen synaptischen Umschaltstationen (◘ Abb. 14.1), daher ist der Begriff **Submodalitäten** eher angemessen, zumal innerhalb jeder Submodalität der Somatosensorik noch eigene Qualitäten unterschieden werden können (► Abschn. 14.3 bis 14.7).

Lemniskales und spinothalamisches System. Die **Zweiteilung des somatosensorischen Systems** ist am augenfälligsten im Rückenmark (◘ Abb. 14.1). Dort werden die Signale der Mechanorezeption im ipsilateralen Hinterstrang geleitet und die Signale der Thermorezeption und Nozizeption im kontralateralen Vorderseitenstrang. Das Bahnsystem der Mechanorezeption wird **lemniskales System** genannt, weil die Hinterstrangbahn nach der ersten synaptischen Verschaltung in den Hinterstrangkernen der Medulla oblongata als Lemniscus medialis auf die Gegenseite kreuzt und zum somatosensorischen Thalamus zieht. Das Bahnsystem der Thermorezeption und Nozizeption wird **spinothalamisches System** genannt, weil die Fasern des Vorderseitenstrangs Axone des zweiten Neurons sind (erste synaptische Verschaltung bereits im Hinterhorn des Rückenmarks) und direkt zum somatosensorischen Thalamus ziehen. Als Synonym findet man auch den Begriff **extralemniskales System**.

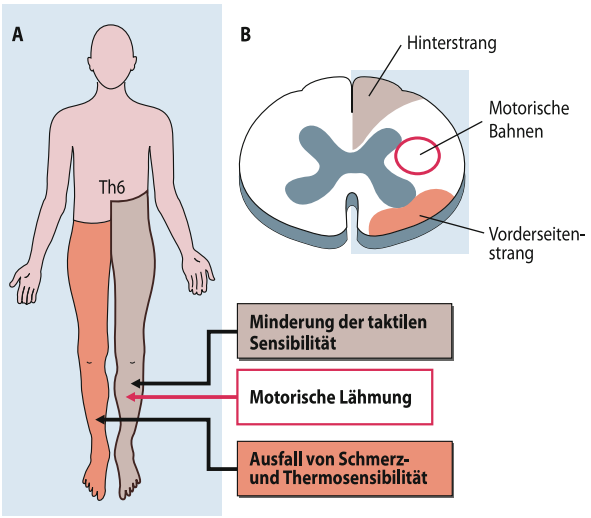


Abb. 14.2. Dissoziierte Sensibilitätsstörungen beim Brown-Séquard-Syndrom. A Topographie der sensiblen und motorischen Defizite nach halbseitiger Durchtrennung des linken Rückenmarks auf Höhe des Segments Th6. **B** Horizontalschnitt durch das Rückenmark auf der Höhe von Th6 und Lage der Bahnen, deren Durchtrennung die in **A** gezeigte und in dem Fallbeispiel in der Einleitung beschriebene klinische Symptomatik verursacht

Brown-Séquard-Syndrom. Bei halbseitiger Durchtrennung des Rückenmarks kommt es zu differenziellen somatosensorischen Defiziten auf beiden Körperseiten (Abb. 14.2). Im betroffenen Segment sind Motorik und alle Submodalitäten der Somatosensorik ipsilateral zur Läsion ausgefallen. In den weiter kaudal gelegenen Segmenten kommt es ipsilateral zu einem Ausfall der Willkürmotorik (Lähmung) sowie zu einer Beeinträchtigung der Mechanorezeption und der Propriozeption. Auf der kontralateralen Seite sind Thermorezeption und Nozizeption ausgefallen.

Fünf Submodalitäten der Somatosensorik. Neben der **Mechanorezeption** der Haut vermittelt das lemniskale System auch die **Propriozeption**, d. h. Sinneswahrnehmungen der Position des eigenen Körpers und der Muskelkraft. Das spinothalamische System vermittelt neben **Thermorezeption** und **Nozizeption** auch die **Viszerozeption**, d. h. Sinneswahrnehmungen aus den Eingeweideorganen. Entsprechend den innervierten Organen ziehen diese Afferenzen in Muskelnerven, Hautnerven oder viszeralen Nerven zunächst zum **Spinalganglion**, wo sich das Soma der somatosensorischen Afferenzen befindet, und danach weiter über die Hinterwurzel ins **Rückenmark**. Diesen **spinalen Afferenzen** entsprechen im Kopfbereich **trigeminale Afferenzen** mit analogen Funktionen. Afferenzen der Nozizeption finden sich in allen peripheren Nerven, Afferenzen der übrigen vier somatosensorischen Submodalitäten sind wie in Tab. 14.1 dargestellt auf bestimmte Nerven beschränkt.

Sinneseindrücke und Regelkreise

Während die Aktivierung somatosensorischer Afferenzen aus der Haut meist zu einer bewussten Wahrnehmung führt, ist dies bei den Afferenzen aus dem Bewegungsapparat nicht immer und bei Afferenzen aus den Eingeweiden nur selten der Fall. Hier stehen Reflexbögen und Regelkreise im Vordergrund.

Bahnen für Sinneseindrücke und zum ARAS. Um bewusst wahrgenommene Sinneseindrücke zu erzeugen, müssen die Signale aller somatosensorischen Submodalitäten über die **spezifischen somatosensorischen Bahnen** (lemniskales und spinothalamisches System) und die somatosensorischen Kerne des **Thalamus** die somatosensorischen Areale in der **Großhirnrinde** erreichen. **Unspezifische Bahnen** verschiedener Sinnessysteme innervieren zusätzlich auch das **aszendierende retikuläre aktivierende System (ARAS)** in der Formatio reticularis des Hirnstamms. Das ARAS hält über unspezifische Thalamuskerne den **Wachzustand der Großhirnrinde** aufrecht (▶ Kap. 9.5). Die Bahnen der Nozizeption besitzen eine besonders starke Verbindung zum ARAS. Daher sind schmerzhafte Reize besonders wirksame Weckreize.

Regelkreise. Daneben gibt es im Rückenmark und im Hirnstamm zahlreiche subkortikale Verschaltungen somatosensorischer Bahnen, die im Dienste **motorischer und vegetativer Reflexe** stehen. Propriozeptive Bahnen projizieren zusätzlich zum **Zerebellum** und zu den **Vestibulariskernen**. Bei den viszeralen Bahnen gibt es eine Besonderheit: der X. Hirnnerv (N. va-

Tab. 14.1. Die fünf Submodalitäten der Somatosensorik

Submodalität	Afferente Nervenfasern				Bahn im ZNS	Funktion	
	Gruppe	Hautnerv	Muskelnerv	Viszeraler Nerv		Exterozeption	Interozeption
Mechanorezeption	II (Aβ)	x			HS-ML	x	
Propriozeption	Ia, Ib, II		x		HS-ML		x
Thermorezeption	III (Aδ), IV (C)	x			STT	x	x
Nozizeption	III (Aδ), IV (C)	x	x	x	STT	x	x
Viszerozeption	III (Aδ), IV (C)			x	STT		x

Nervenfasergruppen nach Lloyd und Hunt: *I–III* myelisierte Axone unterschiedlicher Dicke und Erregungsleitungsgeschwindigkeit; *IV* nicht myelinisierte Axone; Fasergruppen nach Erlanger und Gasser in Klammern; *HS–ML* Hinterstränge und medialer Lemniskus; *STT* spinothalamischer Trakt

gus) innerviert die meisten Eingeweideorgane nicht nur mit parasympathischen Efferenzen (▶ Kap. 20.1), sondern auch mit viszeralen Afferenzen. Diese **vagalen viszeralen Afferenzen** haben ihr Soma im Ganglion nodosum und sind hauptsächlich in viszerale Reflexwege eingebunden, während bewusste Wahrnehmungen aus den Eingeweiden vorwiegend durch die **spinalen viszeralen Afferenzen** vermittelt werden.

Deszendierende Bahnen. Neben aszendierenden Bahnen zu Thalamus und Kortex sowie den Querverbindungen zu Reflexzentren im Rückenmark und im Hirnstamm besitzt das somatosensorische System auch deszendierende Bahnen. Als Teil der **Pyramidenbahn** ziehen diese vom somatosensorischen Kortex zu den Hinterstrangkernen und zum Hinterhorn des Rückenmarks. Weitere deszendierende Bahnen ziehen von verschiedenen Anteilen des Hirnstamms im **dorsolateralen Funiculus** ebenfalls zum Hinterhorn des Rückenmarks. Da die Funktionen dieser deszendierenden Bahnen insbesondere die Hemmung oder Bahnung der Nozizeption betreffen, werden sie im entsprechenden Kapitel behandelt (▶ Kap. 15.4).

In Kürze

Submodalitäten und Bahnsysteme der Somatosensorik
Das **somatosensorische System** besteht aus zwei parallel angeordneten Bahnsystemen, die fünf Submodalitäten vermitteln: das **lemniskale System** vermittelt Mechanorezeption und Propriozeption, das **spinothalamische System** vermittelt Thermorezeption, Nozizeption und Viszerozeption. Das somatosensorische System dient der bewussten **Wahrnehmung** von Sinneseindrücken aus Haut, Bewegungsapparat und Eingeweiden sowie motorischen und vegetativen **Regelkreisen**. Es ist außerdem an der Aufrechterhaltung des **Wachzustands** des Gehirns beteiligt. Die Signalübertragung an den Umschaltstationen des somatosensorischen Systems wird durch **deszendierende Bahnen** moduliert.

14.2 Funktionelle Eigenschaften somatosensorischer Neurone

Übersicht

Sowohl das lemniskale System als auch das spinothalamische System besteht aus vier Neuronenpopulationen.

Das Soma des **1. Neurons** befindet sich im ipsilateralen Spinalganglion bzw. Ganglion Gasseri des V. Hirnnerven (N. trigeminus), das Soma des **2. Neurons** liegt ebenfalls ipsilateral in den Hinterstrangkernen (lemniskales System) oder im Rückenmark (spinothalamisches System). In beiden Fällen kreuzt das Axon des 2. Neurons und innerviert das **3. Neuron** im kontralateralen somatosensorischen Thalamus. Das **4. Neuron** liegt in den kontralateralen somatosensorischen Kortexarealen.

Das 1. Neuron: Spinalganglion

Die Spinalganglien enthalten die Sinneszellen der Somatosensorik.

Aufbau des 1. Neurons. Das **Spinalganglion** enthält pseudounipolare Neurone und Gliazellen, die hier als Satellitenzellen bezeichnet werden. Die Axone der pseudounipolaren Neurone teilen sich nach kurzem Verlauf innerhalb des Ganglions in einen peripheren Ast, der ein Organ innerviert, und einen zentralen Ast, der bis zum 2. Neuron zieht und dort den präsynaptischen Anteil der ersten Synapse der somatosensorischen Bahn bildet. Der periphere Ast endet entweder in korpuskulären Endigungen (Mechanorezeption, Propriozeption) oder frei im Gewebe (Thermorezeption, Nozizeption, Viszerozeption).

Afferente Nervenfasergruppen. Nach Dicke und Erregungsleitungsgeschwindigkeit werden die afferenten peripheren Nervenfasern in vier Gruppen eingeteilt (Tab. 14.2). Myelinisierte Nervenfasern (Gruppe I–III) sind besonders empfindlich gegen

Tab. 14.2. Klassifizierung der afferenten peripheren Nervenfasern nach Leitungsgeschwindigkeit und Funktion (Tab. 5.1 und 7.1)

Fasergruppe	Leitungsgeschwindigkeit (Durchmesser)	Funktion
I (Aα*)	50–80 m/s	Ia: Primäre Muskelspindelafferenzen Ib: Afferenzen von Golgi-Sehnenorganen
II (Aβ)	30–70 m/s (7–14 µm)	Sekundäre Muskelspindelafferenzen Afferenzen von Mechanorezeptoren der Haut
III (Aδ)	2–33 m/s (2–7 µm)	Afferenzen von Kälterezeptoren der Haut Afferenzen von Nozizeptoren (Haut, Muskeln, Viszera) Afferenzen von Mechanorezeptoren der Haut
IV (C)	0,4–1,8 m/s (0,4–0,8 µm)	Afferenzen von Wärme- und Kälterezeptoren der Haut Afferenzen von Nozizeptoren (Haut, Muskeln, Viszera) Afferenzen von Mechanorezeptoren der Haut

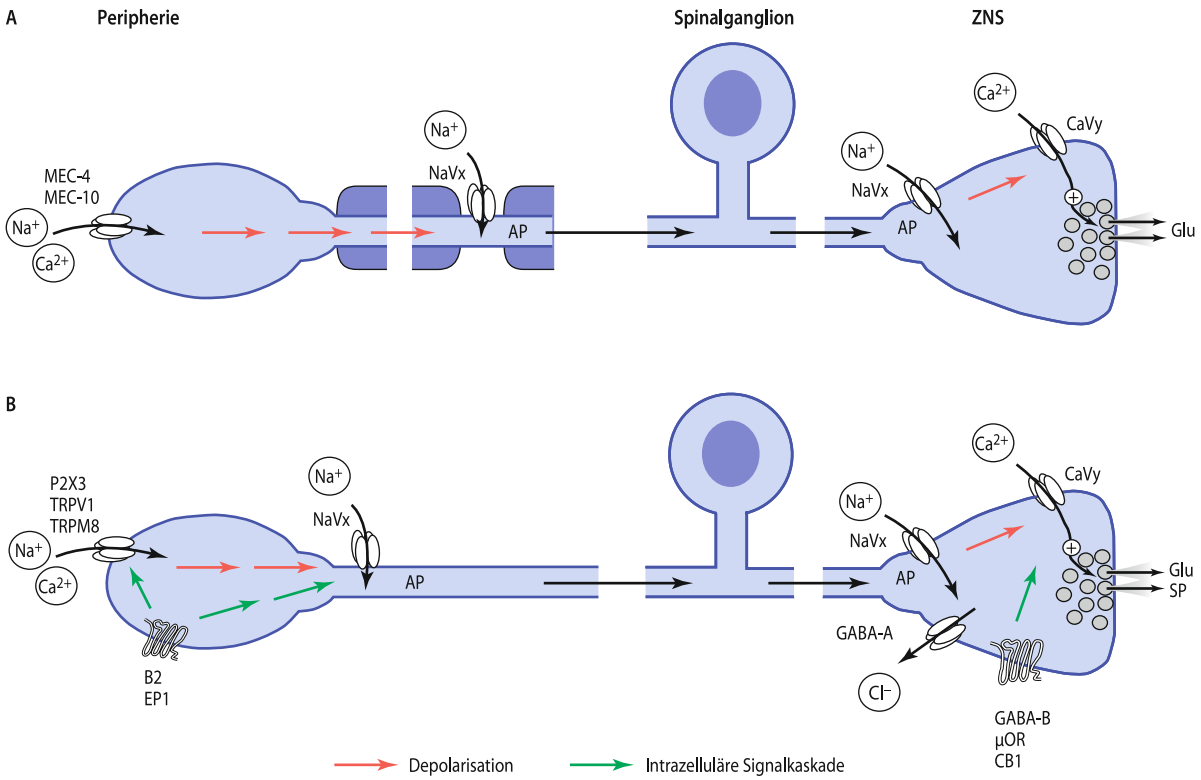
Klassifikation der afferenten Nervenfasern nach Reflexstudien von Lloyd und Hunt, Klassifikation nach Summenaktionspotenzialmessungen von Erlanger und Gasser in Klammern dahinter (* der Begriff Aα-Fasern wird hierfür üblicherweise nicht verwendet, da er für die Axone der α-Motoneurone reserviert ist), Leitungsgeschwindigkeiten aus der Mikroneurographie beim Menschen, Faserdurchmesser aus Biopsien des Nervus suralis

Druck und werden daher bei **Nervenkompression** selektiv blockiert. Umgekehrt sind unmyelinisierte Nervenfasern (Gruppe IV) empfindlicher gegen **Lokalanästhetika**, was man sich klinisch bei der rückenmarknahen Lokalanästhesie zunutze macht.

Transduktion. Die Transduktion der Sinnesreize in **Generatorpotenziale** findet sowohl in freien Nervenendigungen als auch in den korpuskulären Endigungen im Axon statt und nicht in den umgebenden Hilfszellen (◘ Abb. 14.3). Die Neurone des Spinalganglions sind also **primäre Sinneszellen**, die alle für die Transduktion nötigen Proteine synthetisieren und mittels schnellem axonalen Transport bis in die peripheren Axonendigungen transportieren. Die Transduktion für mechanische Reize erfolgt durch Ionenkanäle, die auf Zugspannungen in der Membran reagieren. Bei Nematoden sind dies z. B. MEC-4 und MEC-10 aus der Klasse der epithelialen Natriumkanäle/Degenerine, das Analogon bei Wirbeltieren ist noch nicht identifiziert. Die Transduktion für thermische Reize erfolgt durch temperaturgesteuerte Ionenkanäle (z. B. TRPV1 als Prototyp der nozizeptiven Signaltransduktionskanäle). Die Transduktion für chemische Reize erfolgt durch ligandengesteuerte Ionenkanäle oder über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (▶ Kap. 13.3).

Transformation. Die Transformation der Generatorpotenziale in **fortgeleitete Aktionspotenziale** erfolgt durch spannungsgesteuerte Natriumkanäle, die bei myelinisierten Afferenzen nur im Bereich der Schnürringe in die Axonmembran eingebaut werden, bei nicht myelinisierten Afferenzen über die gesamte Länge des Axons. Das periphere Axonende enthält außerdem verschiedene spannungsgesteuerte Kaliumkanäle. Diese helfen bei der Transformation des tonischen Generatorpotenzials in repetitive Aktionspotenziale, indem sie die Inaktivierung der Natriumkanäle durch Repolarisation und Nachhyperpolarisation aufheben.

Präsynaptische Endigung. Das zentrale Axonende enthält spannungsgesteuerte Kalziumkanäle zur Kopplung der einlaufenden Erregung an die Exozytose der synaptischen Vesikel. Diese enthalten als **Transmitter Glutamat** sowie modulatorische **Neuropeptide (Substanz P; CGRP: *calcitonin gene related peptide*)**. An der ersten **synaptischen Umschaltstation** der somatosensorischen Bahnen wirken lokale und deszendierende Hemmprozesse teilweise durch **präsynaptische Hemmung**. Daher enthalten die zentralen Axonenden der Spinalganglienneurone auch **Rezeptoren für Neurotransmitter und Neuromodulatoren** wie γ-Aminobuttersäure (GABA), Serotonin, Noradrenalin, endogene Opioide und endogene Cannabinoide.



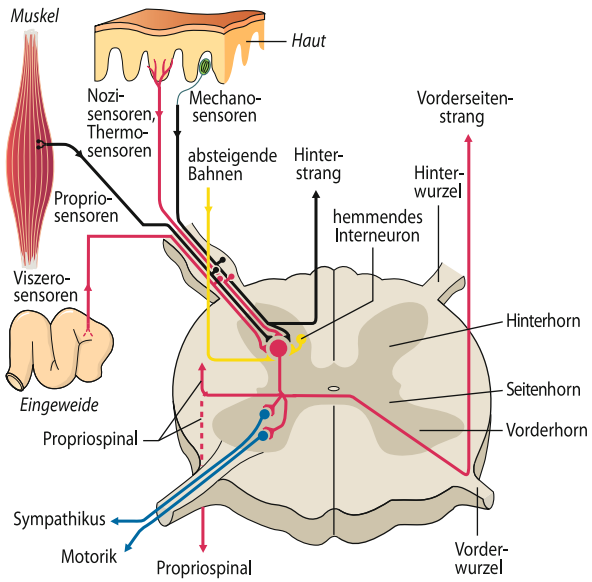
◘ Abb. 14.3. Primäre Sinneszellen im Spinalganglion. A Schematische Darstellung des ersten Neurons der Mechanorezeption. *MEC-4, MEC-10* durch Zugspannung öffnende nichtselektive Kationenkanäle; *NaVx* spannungsgesteuerte Natriumkanäle verschiedener Subtypen; *AP* fortgeleitetes Aktionspotenzial; *CaVy* spannungsgesteuerte Kalziumkanäle; *Glu* Glutamat. **B** Schematische Darstellung des ersten Neurons der Nozizeption. *TRPV1* (Capsaicin, Protonen, Hitze), *TRPM8* (Menthol, Kälte), *P2X3* (ATP) ionotrope Rezeptoren, d. h. Ionenkanäle, die durch die in Klammern stehenden Liganden und Reize geöffnet werden; *B2* (ein Bradykininrezeptor), *EP1* (ein Prostaglandinrezeptor), metabotrope Rezeptoren, die über intrazelluläre Signalkaskaden (Proteinkinase A und C) die Transduktion und Transformation modulieren; *SP* Substanz P, ein modulatorisches Neuropeptid; *$GABA_A$* präsynaptischer ionotroper Rezeptor für γ-Aminobuttersäure; *$GABA_B$* (γ-Aminobuttersäure); *μOR* (Opioide), *CB1* (Cannabinoide) präsynaptische metabotrope Rezeptoren für die in Klammern stehenden Neurotransmitter und Neuromodulatoren

Das 2. Neuron: Hinterstrangkerne und Hinterhorn des Rückenmarks

In den Hinterstrangkernen erfolgt die erste synaptische Verschaltung für Mechanorezeption und Propriozeption. Im Hinterhorn des Rückenmarks liegt die erste Synapse für Thermorezeption, Nozizeption und Viszerozeption.

Lemniskales System. Die zentralen Axonäste derjenigen Spinalganglienneurone, die ins lemniskale System projizieren, treten durch die Hinterwurzel ins Rückenmark ein und steigen ipsilateral ohne synaptische Umschaltung in den Hintersträngen bis zu einem Kerngebiet in der Medulla oblongata auf, den **Hinterstrangkernen (Nucleus cuneatus, Nucleus gracilis)**. Sie bilden dort Synapsen auf großen Neuronen, deren Axone als **Lemniscus medialis** die Mittelebene kreuzen und zum kontralateralen somatosensorischen Thalamus ziehen. Die Neurone der Hinterstrangkerne besitzen **kleine rezeptive Felder** und sind somatotopisch angeordnet, d. h. benachbarte Hautareale werden in geordneter Weise nebeneinander abgebildet (Fuß medial, Hand lateral). Es gibt wenig Konvergenz verschiedenartiger Eingänge (Mechanorezeption, Propriozeption). Die genaue räumliche Abbildung wird durch laterale Hemmung (▶ Kap. 13.5) noch verbessert. Eine **deszendierende Kontrolle** vom sensomotorischen Kortex erreicht die Hinterstrangkerne über einen Nebenweg der **Pyramidenbahn**.

Spinothalamisches System. Die zentralen Axonäste derjenigen Spinalganglienneurone, die ins spinothalamische System projizieren, treten ebenfalls durch die Hinterwurzel ins Rückenmark ein, ziehen aber direkt innerhalb des Eintrittsegments oder nach kurzem ab- oder aufsteigendem Verlauf in benachbarte Segmente in das Hinterhorn des Rückenmarks hinein und bilden dort erregende Synapsen mit der 2. Neuronenpopulation (◘ Abb. 14.4). Die **Projektionsneurone** des spinothalamischen Trakts befinden sich in den **oberflächlichen und tiefen Schichten des Hinterhorns (Lamina I und V nach Rexed)**, nicht aber in den mittleren Schichten. Ihre Axone kreuzen die Mittelebene ventral des Zentralkanals und ziehen dann zum kontralateralen somatosensorischen Thalamus. Während dünne **myelinisierte Afferenzen (Gruppe III)** die Projektionsneurone direkt erreichen können, werden dünne **nicht myelinisierte Afferenzen (Gruppe IV)** vorher noch auf kleine **Interneurone in Lamina II** umgeschaltet, die ihrerseits die Projektionsneurone in Lamina I und V innervieren. Nur wenige Neurone, vor allem in **Lamina I**, erhalten Eingänge von einer einheitlichen Rezeptorpopulation; diese haben oft **kleine rezeptive Felder**. Insbesondere in **Lamina V** herrscht ein großes Maß an **Konvergenz** vor, und zwar nicht nur von Gruppe-III- und -IV-Afferenzen, sondern sogar von Gruppe-II-Afferenzen der Mechanorezeption und Gruppe-IV-Afferenzen der Nozizeption. Auch viszerale Afferenzen und Hautafferenzen können auf dasselbe Projektionsneuron konvergieren; diese Konvergenz erklärt den übertragenen Schmerz (▶ Kap. 15.3). Konvergente Neurone in Lamina V können sehr **große rezeptive Felder** aufweisen.



◘ **Abb. 14.4. Verschaltung der somatosensorischen Bahnen im Rückenmark.** Afferente Nervenfasern aus Haut, Bewegungsapparat und Eingeweiden treten durch die Hinterwurzel ins Rückenmark ein und bilden erregende Synapsen mit Neuronen im Hinterhorn. Dabei kommt es auch zur Konvergenz unterschiedlicher Typen von Afferenzen (*schwarz:* lemniskales System, *rot:* spinothalamisches System) sowie zu segmentaler und deszendierender Hemmung *(gelb)*. Neben der Aktivierung aufsteigender Bahnen gibt es auch spinale motorische und vegetative Reflexe *(blau)*

Somatotopie und Dermatome

Die Repräsentation der Haut, der Muskeln und der Eingeweide im somatosensorischen System zeigt eine präzise räumliche Ordnung (Dermatome, Myotome, Viszerotome).

Die afferente Innervation von Haut, Bewegungsapparat und Eingeweiden zeigt eine räumliche Ordnung entsprechend der **segmentalen Gliederung** der Spinalnerven, die durch das Foramen intervertebrale in den Wirbelkanal eintreten. Diese segmentale Gliederung bleibt bei der Signalverarbeitung im Hinterhorn des Rückenmarks erhalten. Innerhalb eines Segments werden proximale Regionen medial und distale Regionen lateral repräsentiert. Die Hautafferenzen jedes Spinalnerven innervieren ein definiertes Hautgebiet, das **Dermatom** (◘ Abb. 14.5 A). Die **Dermatome der Mechanorezeption** überlappen sich, sodass eine Läsion eines einzelnen Spinalnerven nicht zu einem messbaren Ausfall des Tastsinns führt. Die Überlappung der **Dermatome der Nozizeption** ist weniger ausgeprägt, sodass die Läsion eines einzelnen Spinalnerven durch klinische Sensibilitätsprüfung mit nozizeptiven Reizen detektiert werden kann (▶ Kap. 14.8). Analog zu den Dermatomen gibt es auch **Myotome** (segmentale Zuordnung der Muskeln) und **Viszerotome** (segmentale Zuordnung der Eingeweide).

Spinale Reflexwege

Motorische Reflexe werden im Vorderhorn des Rückenmarks verschaltet, vegetative Reflexe im Seitenhorn.

Motorische Reflexe werden im **Vorderhorn** des Rückenmarks verschaltet (◘ Abb. 14.4). Die Afferenzen der Propriozeption

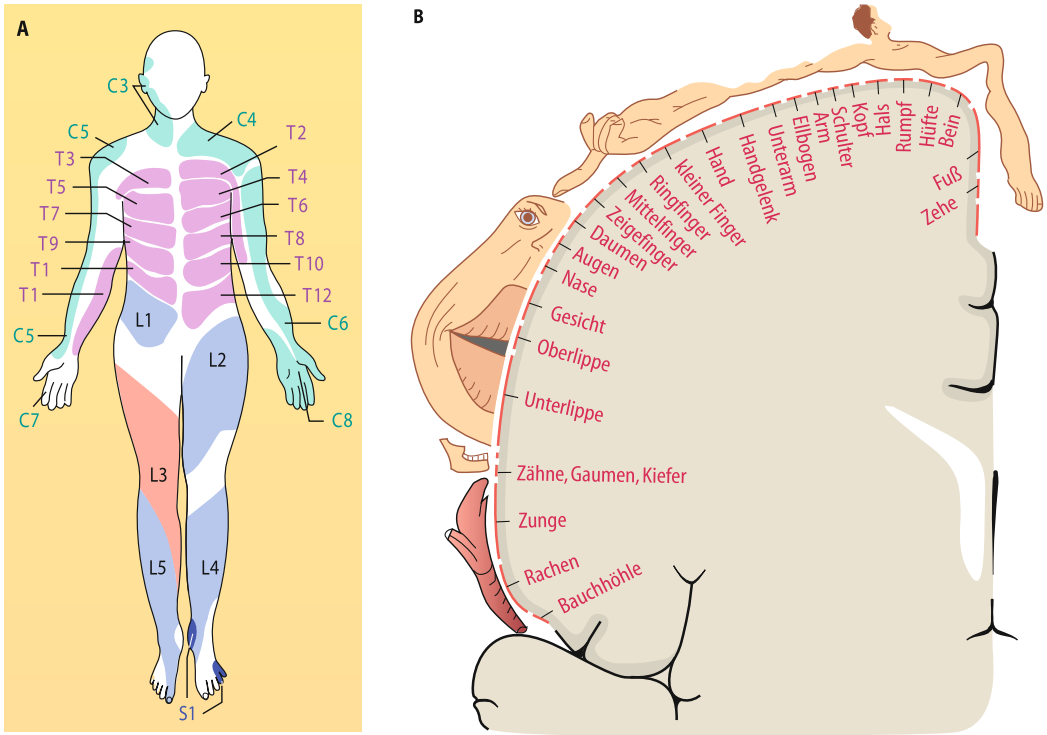


Abb. 14.5. Somatotopie: Dermatome und sensorischer Homunkulus. A Dermatome: kutane Innervationsgebiete der Hinterwurzeln. Wegen der starken Überlappung ist hier für jede Körperseite nur eine Hälfte der Dermatome eingezeichnet. (Mod. nach Foerster 1936). **B** Sensorischer Homunkulus: räumliche Zuordnung zwischen Körperoberfläche und Neuronen im primären somatosensorischen Kortex (SI). Die Menge zentraler Neurone ist proportional zum räumlichen Auflösungsvermögen des Tastsinns in der jeweiligen Körperregion (Abb. 14.8). (Mod. nach Penfield u. Rasmussen 1950)

(Gruppe-I- und -II-Fasern) ziehen ohne Umschaltung im Hinterhorn direkt ins Vorderhorn, wo sie erregende Synapsen mit Interneuronen bilden. Ia-Afferenzen erregen auch direkt die α-Motoneurone (▶ Kap. 7). Mechanorezeptive und nozizeptive Hautafferenzen der Gruppen II und III ziehen auf polysynaptischen Wegen ins Vorderhorn; nicht myelinisierte Afferenzen (Gruppe IV) wirken modulatorisch auf diese Reflexwege.

Vegetative Reflexe werden im **Seitenhorn** des Rückenmarks verschaltet (Abb. 14.4). Hierhin ziehen besonders die dünnen Afferenzen (Gruppe III und IV) der Thermorezeption, Nozizeption und Viszerozeption. Im thorakolumbalen Bereich gehören die efferenten Neurone des Seitenhorns zum sympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems, im sakralen Bereich zum parasympathischen Anteil (▶ Kap. 20).

Hirnstamm

Die somatosensorische Signalverarbeitung im Hirnstamm dient der Aufrechterhaltung des Wachzustands, der Verschaltung weiterer motorischer und vegetativer Reflexe und ist Ausgangspunkt einer deszendierenden Kontrolle des Rückenmarks.

Supraspinale Reflexe. Viele **vegetative und motorische Reflexe** werden nicht im Rückenmark, sondern in Hirnstammkernen verschaltet. Zu den motorischen Hirnstammkernen gehören der Nucleus ruber, der Nucleus vestibularis lateralis und Teile der Formatio reticularis (▶ Kap. 7). Zu den vegetativen Hirnstammkernen gehören zahlreiche Anteile der Formatio reticularis und des Nucleus parabrachialis (▶ Kap. 20). Hier treffen die aus dem Rückenmark aufsteigenden Bahnen auf den zweiten Signalweg der Viszerozeption (N. vagus und N. glossopharyngeus). Vagale Afferenzen haben ihr Soma im Ganglion nodosum und ihre erste synaptische Umschaltstation im Nucleus tractus solitarii. Von dort gibt es Projektionen zum Thalamus und Hypothalamus.

Unspezifisches sensorisches System. Die Formatio reticularis des Hirnstamms enthält auch das aszendierende retikuläre aktivierende System (ARAS). Diese Kernbereiche gehören zu einem **unspezifischen sensorischen System**, in das verschiedene Sinnesbahnen projizieren, u. a. die Hörbahn (▶ Kap. 9.5) und ein Nebenweg des spinothalamischen Systems **(Tractus spinoreticularis)**. Das unspezifische sensorische System vermittelt die Weckreaktion ***(arousal)*** und steuert den **Schlaf-Wach-Rhythmus**. Diese Funktionen werden durch aufsteigende Bahnen zum Thalamus vermittelt, insbesondere zu den unspezifischen intralaminären Thalamuskernen.

Deszendierende Kontrolle. Weiterhin enthält die Formatio reticularis noradrenerge **(Locus coeruleus)** und serotoninerge Kernbereiche **(Raphekerne)**, die Ausgangspunkte deszendierender Bahnen zum Hinterhorn des Rückenmarks sind. Diese Kernbereiche erhalten nozizeptive Eingangssignale über den Tractus spinoreticularis. Sie vermitteln sowohl **deszendierende Hemmung** als auch **deszendierende Fazilitierung** des nozizeptiven Systems und sind in ▶ Kap. 15.4 ausführlich besprochen.

In Kürze

Funktionelle Eigenschaften des 1. und 2. Neurons
Sowohl das lemniskale System als auch das spinothalamische System bestehen aus **vier Neuronenpopulationen**. In beiden Subsystemen befindet sich das **Soma des 1. Neurons** im **ipsilateralen** Spinalganglion bzw. Ganglion Gasseri. Die peripheren Axone sind entweder dicke myelinisierte Fasern der **Gruppen I und II** mit **korpuskulären Nervenendigungen** (Propriozeption, Mechanorezeption) oder dünne myelinisierte bzw. nicht myelinisierte Fasern der **Gruppen III und IV** mit **freien Nervenendigungen** (Thermorezeption, Nozizeption, Viszerozeption).

Als **primäre Sinneszelle** kodiert das 1. Neuron die somatosensorischen Reize zuerst als **Generatorpotenziale (Transduktion)** und dann als **Aktionspotenziale (Transformation)** zur Erregungsleitung ins ZNS. Dort setzen die zentralen Fortsätze des 1. Neurons als präsynaptische Nervenendigungen **Glutamat** als Transmitter frei, was wiederum einer Modulation durch **präsynaptische Hemmung** unterliegt.

Das **Soma des 2. Neurons** liegt ebenfalls ipsilateral, entweder in den **Hinterstrangkernen** (lemniskales System) oder im **Hinterhorn** des Rückenmarks (spinothalamisches System). Hier werden die synaptischen Eingangssignale vom 1. Neuron mit denen aus de**szendierenden Bahnen integriert**. Die Axone des 2. Neurons **kreuzen** auf die zum Reiz kontralaterale Seite und leiten die Erregung zum 3. Neuron im Thalamus weiter (**spezifisches sensorisches System**). Über den Tractus spinoreticularis und das aszendierende retikuläre aktivierende System können sie auch eine Weckreaktion auslösen (**unspezifisches sensorisches System**).

1. und 2. Neuron sind auch Bestandteile von **motorischen** und **vegetativen Reflexbögen**, die im Rückenmark oder Hirnstamm verschaltet sind.

Das 3. Neuron: Somatosensorischer Thalamus

Die somatosensorischen Thalamuskerne liegen zwischen den motorischen Thalamuskernen und den auditiven und visuellen Thalamuskernen und bilden den ventrobasalen Anteil des Thalamus.

Lateraler Thalamus. **Spezifische Thalamuskerne** besitzen reziproke exzitatorische Verbindungen mit topographisch präzise zugeordneten Teilen der Großhirnrinde (Abb. 14.6 A). Entsprechend der Lage der korrespondierenden Kortexareale befindet sich der somatosensorische Thalamus zwischen den motorischen Thalamuskernen und den auditiven und visuellen Thalamuskernen und bildet den **ventrobasalen Anteil** des Thalamus. Bei Primaten unterteilt man den somatosensorischen Thalamus in den Nucleus ventralis posterior lateralis (VPL), Nucleus ventralis posterior medialis (VPM) und Nucleus ventralis posterior inferior (VPI). **VPL und VPM** projizieren zum **primären somatosensorischen Kortex** im Gyrus postcentralis (SI). **VPI** projiziert zum **sekundären somatosensorischen Kortex** im parietalen Operculum (SII). Diese Kerne erhalten ihre erregenden Eingangssignale

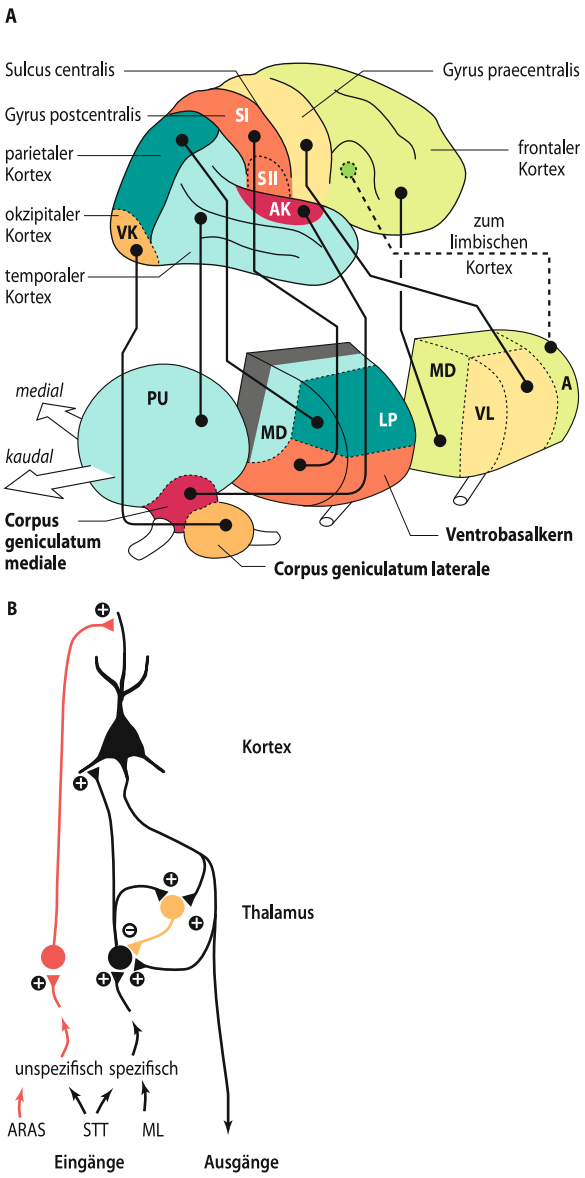


Abb. 14.6. Thalamus und Großhirnrinde. A Topographische Zuordnung der spezifischen Thalamuskerne zu den korrespondierenden Arealen der Großhirnrinde. Der retikuläre Thalamuskern bildet eine dünne Neuronenschicht, die den übrigen Thalamus lateral umgibt (nicht eingezeichnet). *Rot, ocker:* spezifische sensorische Kerne; *Gelb:* spezifische motorische Kerne; *Grün:* Assoziationskerne; *grau:* unspezifische Kerne; *A* Nucl. anterior; *AK* akustischer Kortex; *LP* Nucl. lateralis posterior; *MD* Nucl. medialis dorsalis; *PU* Pulvinar; *VL* Nucl. ventralis lateralis. **B** Thalamokortikale neuronale Verschaltung. *Schwarz:* Projektion aus spezifischen Thalamuskernen mit topographisch präziser Zuordnung in die Schicht 4 des zugehörigen Teils des Kortex und Rückprojektion vom Kortex zum Thalamus; *gelb:* inhibitorische Neurone des retikulären Thalamuskerns; *rot:* Projektion aus unspezifischen Thalamuskernen in die oberflächlichen Kortexschichten; *ML* Lemniscus medialis; *STT* Tractus spinothalamicus; *ARAS* aszendierendes retikuläres aktivierendes System

sowohl aus dem lemniskalen System (Propriozeption, Mechanorezeption) als auch aus dem spinothalamischen System (Thermorezeption und Nozizeption). **Nozizeptive und thermorezeptive Neurone** finden sich innerhalb des ventrobasalen Thalamus besonders in dessen am weitesten kaudal und ventral gelegenen Anteil. Dieser Bereich wird auch als **VMpo** bezeichnet (Nucleus

ventralis medialis, pars posterior). **VMpo** projiziert in dorsale Anteile der Inselrinde und vermittelt Funktionen der Thermorezeption, Nozizeption und Viszerozeption.

Medialer Thalamus. Die nozizeptiven Bahnen innervieren außerdem sog. mediale Thalamuskerne. Hierzu gehört einerseits die Projektion zum limbischen Kortex im Gyrus cinguli über den **spezifischen Thalamuskern MD** (Nucleus medialis dorsalis), andererseits die Projektion im Rahmen des ARAS zu den **unspezifischen intralaminären Thalamuskernen** CL (Nucleus centralis lateralis) und Pf (Nucleus parafascicularis).

Somatotopie im Thalamus. Neurone in VPL und VPM besitzen kleine rezeptive Felder, die in einer somatotopen Ordnung die Haut repräsentieren. Dabei wird das Gesicht medial abgebildet (in VPM) und Rumpf und Extremitäten schließen sich nach lateral an (in VPL), das Fußareal liegt am weitesten lateral. Auch die Neurone in VPI und VMpo zeigen eine somatotope Anordnung.

Reziproke thalamokortikale Verschaltung. Die glutamatergen Projektionsneurone der **spezifischen somatosensorischen Thalamuskerne** projizieren mit somatotopisch präziser Zuordnung in die Schicht 4 des zugehörigen Teils des somatosensorischen Kortex (fokal erregend und divergent hemmend). Unterwegs erregen sie über Axonkollateralen auch die inhibitorischen Neurone des retikulären Thalamuskerns (◘ Abb. 14.6 B). Die Rückprojektion vom retikulären Thalamuskern zu den spezifischen Thalamuskernen ist räumlich weniger spezifisch und führt daher zu einer **lateralen Hemmung**; diese dient der **Kontrastverstärkung** (▶ Kap. 13.5). Zusätzlich unterliegen die spezifischen Thalamuskerne einer **deszendierenden Kontrolle** durch die jeweiligen Kortexareale. Die Rückprojektion vom somatosensorischen Kortex zum spezifischen Thalamus erfolgt einerseits direkt erregend, andererseits indirekt hemmend über den retikulären Thalamuskern. **Unspezifische Thalamuskerne** projizieren in die oberflächlichen Kortexschichten.

Schlaf und Wachzustand. Wie in allen spezifischen Thalamuskernen, besitzen auch die somatosensorischen Neurone **zwei Funktionszustände**: Im relativ depolarisierten Zustand zeigen sie ein **tonisches Erregungsmuster**, das durch die Eingangssignale moduliert werden kann und Sinnesinformationen an die Großhirnrinde weiterleitet (Wachzustand). Im relativ hyperpolarisierten Zustand zeigen sie ein **rhythmisches Erregungsmuster**, das nicht durch Eingangssignale moduliert wird (funktionelle Deafferenzierung der Großhirnrinde im Schlaf).

Das 4. Neuron: Somatosensorischer Kortex

Somatosensorische Kortexareale befinden sich im Gyrus postcentralis, im posterioren parietalen Kortex, im parietalen Operculum oberhalb der Fissura Sylvii und in der Inselrinde. Hier findet die Identifizierung, Formerkennung und Lokalisation somatosensorischer Reize statt. Sie spielen auch eine entscheidende Rolle bei der bewussten Reizwahrnehmung.

Primärer somatosensorischer Kortex (SI). Der primäre somatosensorische Kortex befindet sich im Gyrus postcentralis (◘ Abb. 14.7 A). Die rezeptiven Felder der Neurone im primären somatosensorischen Kortex sind klein und somatotop angeordnet (Fuß medial, Gesicht lateral). Die Abbildung der kontralateralen Körperhälfte ist deutlich verzerrt (**Homunkulus**), mit einer Überrepräsentation von Mund, Fingern und Zehen (◘ Abb. 14.5 B). Die Größe der Repräsentation im primären somatosensorischen Kortex ist nicht proportional zur realen Größe des entsprechenden Hautareals, sondern **proportional zur räumlichen Auflösung des Tastsinns** in diesem Areal (◘ Abb. 14.8). Die Neurone sind in vertikal zur Hirnoberfläche liegenden Säulen angeordnet. Innerhalb einer **kortikalen Säule** findet man einheitliche rezeptive Felder und einheitliche Reizantworten. Der primäre somatosensorische Kortex besteht aus **vier zytoarchitektonisch unterscheidbaren Arealen** (Area 1, 2, 3a und 3b nach Brodmann, ◘ Abb. 14.7 A). Area 3b und 1 erhalten hauptsächlich Eingangssignale aus der **Mechanorezeption** der Haut. Area 3a und 2 erhalten hauptsächlich Eingangssignale der **Propriozeption**. Innerhalb des primären somatosensorischen Kortex erfolgen einfache Schritte der Mustererkennung wie die Detektion der Orientierung von Objektkanten oder der Richtung mit der ein Objekt über die Haut bewegt wird (▶ Abschn. 14.3). Efferente Verbindungen bestehen zum primären somatosensorischen Kortex der Gegenseite, zum sekundären somatosensorischen Kortex, zum parietalen Assoziationskortex, zum motorischen Kortex sowie deszendierend zum Thalamus, zu den Hinterstrangkernen und zum Hinterhorn des Rückenmarks. Werden die Nervensignale auf dem Weg zum primären somatosensorischen Kortex blockiert, dann wird der auslösende Reiz nicht bewusst wahrgenommen. Umgekehrt führt neuronale Aktivität im primären somatosensorischen Kortex auch dann zu somatosensorischen **Wahrnehmungen**, wenn z. B. bei Epilepsie kein peripheres Eingangssignal zugrunde liegt (▶ KliBox 14.1).

14.1. Fokale sensorische Anfälle

Sinneseindrücke entstehen im Gehirn, nicht in den Sinnesorganen. Wie das folgende Fallbeispiel zeigt, kann das Gehirn auch ohne äußeren Reiz einen Sinneseindruck erzeugen:

Ein 6-jähriger Junge bekommt abends beim Einschlafen bisweilen kribbelnde Missempfindungen in der linken Hand, die sich innerhalb kurzer Zeit über den Arm bis ins Gesicht ausbreiten. Danach fühlt sich der Arm für einige Zeit taub an. Die Untersuchung beim Kinderarzt ergibt einen unauffälligen neurologischen Befund, mit normalen Reflexen, normaler Sensibilität und altersgemäßer intellektueller Entwicklung. Im EEG finden sich *spikes* und *sharp waves* in der rechten Zentralregion, nahe dem Handareal des somatosensorischen Kortex. Unter Behandlung mit Carbamazepin (Natriumkanalblocker) bleiben diese Missempfindungen aus.

Es handelt sich hierbei um ein fokales zerebrales Anfallsleiden mit spontanen synchronisierten Entladungen der Pyramidenzellen im somatosensorischen Kortex, sog. sensorische Jackson-Anfälle (benannt nach dem Neurologen Hughlins Jackson, 1835–1911). Die Prognose bei dieser Form der Epilepsie ist gut; meist ist nach der Pubertät keine Behandlung mehr nötig.

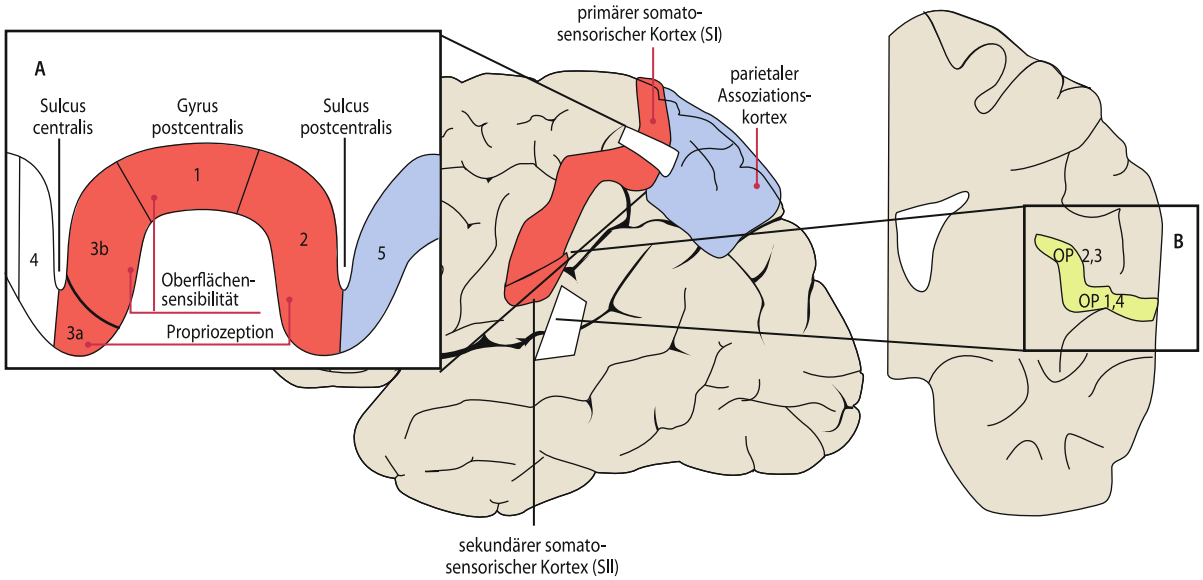


Abb. 14.7. Somatosensorische Areale der menschlichen Großhirnrinde. A Sagittalschnitt durch den primären somatosensorischen Kortex (SI) im Gyrus postcentralis mit den Arealen 3a, 3b, 1 und 2 (zytoarchitektonische Einteilung nach Brodmann, s. auch Abb. 8.1). **B** Koronarschnitt durch den sekundären somatosensorischen Kortex (SII) im parietalen Operculum oberhalb der Fissura lateralis mit den Arealen OP1–OP4 (zytoarchitektonische Einteilung nach Zilles). Weitere somatosensorische Areale befinden sich im parietalen Assoziationskortex (Area 5 und 7 nach Brodmann). *Rot:* SI; *grün:* SII; *blau:* posteriorer parietaler Kortex

Sekundärer somatosensorischer Kortex (SII). Der sekundäre somatosensorische Kortex befindet sich im parietalen Operculum (Abb. 14.7 B), oberhalb der Fissura Sylvii. Bei den meisten Menschen liegt er vollständig verborgen in der Tiefe der Fissur und kann auf einer Seitenansicht des Gehirns daher nicht dargestellt werden. Die rezeptiven Felder der Neurone im sekundären somatosensorischen Kortex sind ebenfalls somatotop gegliedert, wobei der Fuß medial nahe der Inselrinde repräsentiert ist und das Gesicht lateral nahe der Hirnoberfläche. Auf diese Weise kommen die Gesichtsareale von primärem und sekundärem somatosensorischem Kortex unmittelbar nebeneinander zu liegen. In der Umgebung des sekundären somatosensorischen Kortex liegen noch mehrere weitere vollständige somatotope Repräsentationen des Körpers. Die Anzahl und Funktion dieser multiplen Areale konnte noch nicht eindeutig bestimmt werden. Einige Neurone besitzen bilaterale rezeptive Felder. Viele Neurone im sekundären somatosensorischen Kortex kodieren die **Form von Tastobjekten**.

Posteriorer parietaler Kortex. Der posteriore parietale Kortex (Brodmann Areale 5 und 7) zählt zu den somatosensorischen Assoziationsarealen. Viele der Neurone dort antworten sowohl auf Hautreize als auch auf visuelle Reize. Neben der Identifizierung des Reizorts wird Information zur Steuerung der Motorik bereitgestellt. Diese Region ist wichtig für die kortikale Repräsentation des **Körperschemas**, d. h. des subjektiven Bildes von der Form des eigenen Körpers und dessen Zugehörigkeit zum Selbst. Läsionen in dieser Region führen zum **Hemineglekt** der kontralateralen Seite, d. h. zu einem Defizit in der Raumwahrnehmung; dies gilt sowohl für die eigene kontralaterale Körperhälfte als auch für äußere Reize aus dem kontralateralen Außenraum (► Kap. 12.3, 18.11).

Inselrinde. Die **Inselrinde** ist ein eigener Lappen der Großhirnrinde, der vollständig in die Tiefe verlagert ist. In der dorsalen mittleren Insel finden sich Projektionsziele zahlreicher somatosensorischer Bahnen, insbesondere der Thermorezeption, Nozizeption und Viszerozeption. Dies wird als zentrale Repräsentation **des inneren Zustandes des Körper**s gedeutet. Die Inselrinde projiziert in das **limbische System**.

Besonderheiten des trigeminalen Systems

Im Bereich des Kopfes (Ausnahme: obere zervikale Dermatome am Hinterkopf) werden die Funktionen der Somatosensorik durch den V. Hirnnerven vermittelt (N. trigeminus).

Mechanorezeption, Thermorezeption und Nozizeption. Das Ganglion des Nervus trigeminus enthält analog zum Spinalganglion die pseudounipolaren Neurone, die das 1. Neuron der somatosensorischen Bahn bilden. Die synaptische Verschaltung mit dem 2. Neuron erfolgt für die **Mechanorezeption** im ipsilateralen **Nucleus principalis** im Pons, für die **Thermorezeption** und **Nozizeption** im ipsilateralen **Subnucleus caudalis** des spinalen Trigeminuskerns (oberes Halsmark). Beide Kerne projizieren zum kontralateralen somatosensorischen Thalamus in den **Nucleus ventralis posterior medialis (VPM)**, wo sich das 3. Neuron befindet. Der spinale Trigeminuskern entspricht funktionell dem Hinterhorn des Rückenmarks und projiziert außer in den Thalamus daher auch in die Formatio reticularis. Das 4. Neuron liegt in der Großhirnrinde, im am weitesten lateral gelegenen Teil des Gyrus postcentralis (Abb. 14.5).

Propriozeption und Viszerozeption. Die **Propriozeption** der Kaumuskulatur wird durch einen ungewöhnlichen Signalweg

vermittelt: Hier liegt bereits das 1. Neuron innerhalb des ZNS im am weitesten kranial gelegenen **Trigeminuskern (Mittelhirn)**. Als Analogon der **Viszerozeption** im trigeminalen System kann man die **Innervation der Hirnhäute** ansehen. Diese ist im spinalen Trigeminuskern repräsentiert, was bei Kopfschmerzen relevant ist. Da sich das trigeminale System vom zervikalen Rückenmark bis ins Mittelhirn erstreckt, kann es bei Infarkten oder anderen Läsionen in dieser Region zu sehr komplexen Funktionsdefiziten kommen.

In Kürze

Funktionelle Eigenschaften des 3. und 4. Neurons
Das **Soma des 3. Neurons** befindet sich sowohl für das lemniskale System als auch für das spinothalamische System im **kontralateralen ventrobasalen Thalamus**. Hier kann die Signalübertragung unter dem Einfluss des aszendierenden retikulären aktivierenden Systems (**ARAS**) abhängig vom Schlaf-/Wachzustand blockiert werden. Durch hemmende GABAerge Verschaltung mit dem retikulären Thalamuskern kommt es zur **Kontrastverstärkung** (Umfeldhemmung).

Das **4. Neuron** liegt in den **kontralateralen somatosensorischen Kortexarealen** (primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex, posteriorer parietaler Kortex, Inselrinde). Im **primären somatosensorischen Kortex** erfolgen erste Schritte der **Mustererkennung** (Kantenorientierung, Bewegungsrichtung).

Der **sekundäre somatosensorische Kortex** ist an der **taktilen Objekterkennung** beteiligt. Die Reizlokalisation erfolgt unter Einbeziehung des posterioren parietalen Kortex. Zur **bewussten Reizwahrnehmung** ist vermutlich verteilte Aktivität im gesamten somatosensorischen Netzwerk erforderlich. Über **deszendierende Bahnen** kann die Großhirnrinde die Verarbeitung ihrer Eingangssignale z. B. im Rahmen **selektiver Aufmerksamkeit** modulieren.

14.3 Mechanorezeption

Sinnesleistungen der Mechanorezeption

Mit den Fingerspitzen, den Lippen und der Zunge erkennen wir Gegenstände durch Befühlen mit hoher räumlicher Auflösung (0,5–1 mm). An der gesamten Körperoberfläche können wir leichte Berührungen und deren Richtung orten. Handflächen und Fußsohlen sind besonders empfindlich für Vibration bei 100–200 Hz; dabei genügen schon Schwingungsamplituden von weniger als 1 µm.

Qualitäten der Mechanorezeption. Die Mechanorezeption vermittelt die Qualitäten »Druck«, »Berührung« und »Vibration«.

Lokaler Druck. Mit **statischen Druckreizen** kann man die Intensitätsschwelle und die räumliche Unterschiedsschwelle prüfen (Abb. 14.8). Die **Intensitätsschwelle** ist besonders niedrig im Gesicht, an den proximalen Extremitäten und am Rumpf. Die höchsten Werte findet man aufgrund der stärkeren Verhornung an den Fingerspitzen und besonders am Fuß. Die **räumliche Unterschiedsschwelle** zeigt eine andere Verteilung: Hier sind die Werte an der Zunge, den Lippen und Fingerspitzen besonders niedrig (0,5–1 mm), während sie im Bereich des Rumpfes besonders hoch sind (40 mm). Trotz der starken Verhornung der Zehenspitzen ist die räumliche Unterschiedsschwelle dort niedriger als am Rumpf. Die Regionen mit besonders niedriger räumlicher Unterschiedsschwelle (Zunge, Lippen und Fingerspitzen) bezeichnet man aufgrund des hohen räumlichen Auflösungsvermögens in Analogie zum visuellen System als **taktile Fovea**; hiermit können wir die **Form** von Gegenständen durch **Betasten** erkennen. Andere Hautareale erfüllen diese Funktion nicht, mit Ausnahme einer rudimentär erhaltenen Tastfunktion in den Zehenspitzen. Bei Säuglingen steht zunächst die Tastfunktion von Zunge und Lippen im Vordergrund. Bei Kleinkindern wird dann die Umwelt mit Fingern und Augen zeitgleich exploriert. Hierdurch erlernen visuelles und somatosensorisches System einen gemeinsamen **Größenmaßstab der Umwelt**, der u. a. für die **Steuerung der Motorik** unabdingbar ist. Aufgrund der höheren räumlichen Auflösung der Zunge im Vergleich zu den Fingern erscheinen uns Objekte im Mund doppelt so groß wie sie tatsächlich sind.

Berührung durch bewegte Reize. Das schlechte räumliche Auflösungsvermögen am Rumpf gilt nur bei statischer Reizapplikation von räumlichen Mustern (simultane Raumschwelle). Bei zeitlich versetzter **Berührung** an zwei Orten (sukzessive Raumschwelle) oder bei Bestreichen der Haut ist das Auflösungsvermögen besser und es kann auch die **Bewegungsrichtung** erkannt werden. Eine über die Haut laufende Fliege wird somit genau lokalisiert. Auch eine mit einem Wattestäbchen auf den Handrücken geschriebene Zahl kann man durch den Berührungssinn erkennen **(Stereognosie)**.

Vibrationen. Der **Vibrationssinn** der Haut besticht durch seine äußerst große Empfindlichkeit: Geübte Versuchspersonen können Schwingungen von weniger als **1 µm Amplitude** erkennen. Die **Vibrationsschwelle** ist jedoch nur im Bereich von **100–200 Hz** so niedrig; unterhalb und besonders oberhalb dieser Frequenzen steigt sie rasch um mehrere Größenordnungen an. Vibrationsreize können jedoch nur sehr **schlecht lokalisier**t werden. Man nimmt an, dass mit den Fußsohlen detektierte Bodenschwingungen vor der Annäherung großer und potenziell gefährlicher Lebewesen warnen können; beim Klettern gilt Ähnliches für die Detektion von Schwingungen mittels der Handflächen. Der Vibrationssinn dient auch der Texturerkennung beim Betasten von Oberflächen.

Neuronale Basis der Mechanorezeption

Vier histologisch identifizierbare korpuskuläre Nervenendigungen in der Haut entsprechen vier funktionell anhand von Adaptationsgeschwindigkeit und Größe der rezeptiven Felder unterscheidbaren Mechanorezeptoren. Die somatosensorischen Kortexareale haben unterschiedliche Aufgaben in der taktilen Mustererkennung.

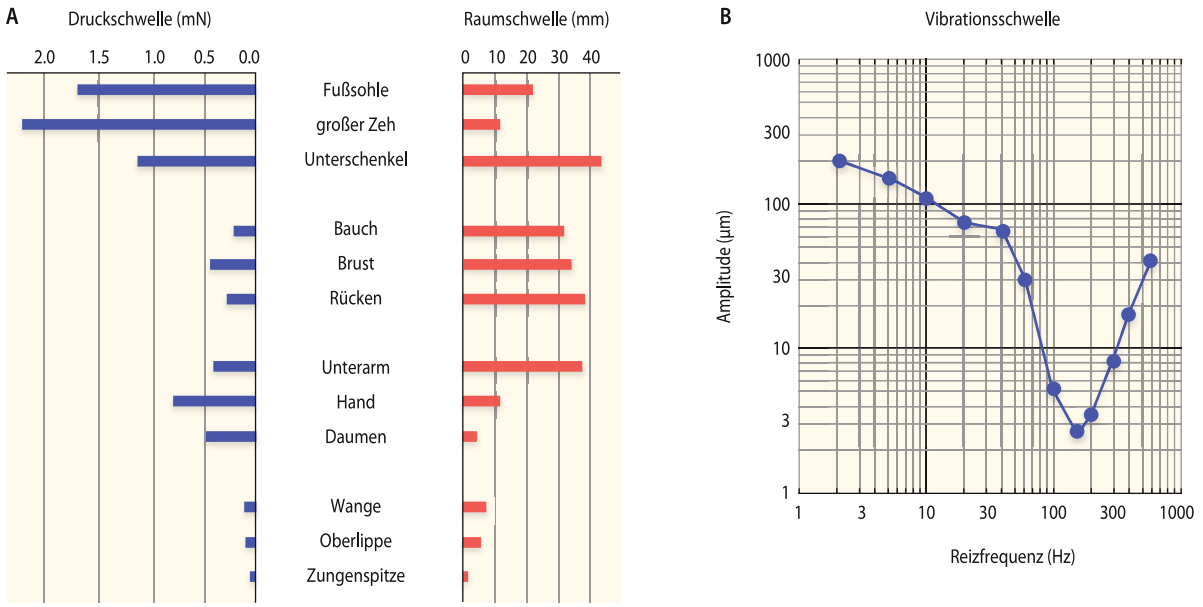


Abb. 14.8. Sinnesleistungen der Mechanorezeption. A Druckschwelle *(blau)*: minimale Krafteinwirkung, die von einer Versuchsperson bemerkt wird; räumliche Unterschiedsschwelle *(rot)*: minimaler Abstand von zwei Kanten eines Gegenstands, die als getrennt wahrgenommen werden. Diese Schwellen zeigen unterschiedliche Verteilungen über die Körperoberfläche. **B** Vibrationsschwelle: minimale Amplitude der Bewegung der Hautoberfläche durch sinusförmige Schwingungsreize verschiedener Frequenz. Die Vibrationsschwelle ist stark frequenzabhängig; selbst ungeübte Versuchspersonen erkennen im optimalen Frequenzbereich eine Schwingungsamplitude von wenigen Mikrometern; Messwerte von der Fingerspitze

Tab. 14.3. Mechanorezeptoren der Haut

Typ	Adaptation	Adäquater Reiz	Rezeptives Feld	Nervenendigung	Lage
SA1	Langsam	Vertikaler Druck	Klein	Merkel	Basale Epidermis
SA2	Langsam	Laterale Zugspannung	Groß	Ruffini	Dermis
RA	Schnell	Geschwindigkeit	Klein	Meissner	Apikale Dermis
PC	Sehr schnell	Beschleunigung	Groß	Pacini	Subkutis, Mesenterium

SA slowly adapting; *RA* rapidly adapting; *PC* Pacini

Histologie der Mechanorezeptoren. In der unbehaarten Haut der Fingerspitze kann man **vier Mechanorezeptortypen** funktionell unterscheiden, die jeweils einer **korpuskulären Nervenendigung** zugeordnet werden (Tab. 14.3, Abb. 14.9). Sie unterscheiden sich in zwei Eigenschaften: Geschwindigkeit der Adaptation bei konstantem Druckreiz und Größe der rezeptiven Felder (Abb. 14.10).

Adaptationsgeschwindigkeit. Die beiden langsam adaptierenden Mechanorezeptoren SA1 und SA2 zeigen nach der Adaptation noch eine statische Antwort; bei Beendigung des Reizes endet auch ihre Aktivität (Abb. 14.10 A). Sie funktionieren als **Proportional-Differenzial-Fühler** (▶ Kap. 13.3); reine Proportionalfühler kommen bei der Mechanorezeption der Haut nicht vor. Daher adaptiert auch unsere Druckempfindung, und man nimmt z. B. das Tragen von Kleidung nur bei Bewegungen war. Die beiden schnell adaptierenden Mechanorezeptoren RA und PC weisen keine statische Reizantwort auf, sind also reine **Differenzialfühler** (Abb. 14.10 B). Interessanterweise führt jede Druckänderung unabhängig vom Vorzeichen zu einer Aktivierung, das ist z. B. bei der differenziellen Antwortkomponente von Thermorezeptoren anders. RA-Rezeptoren sind Geschwindigkeitssensoren und PC-Rezeptoren Beschleunigungssensoren; sie unterscheiden sich daher bereits in der Geschwindigkeit der Adaptation.

Größe der rezeptiven Felder. SA1-Rezeptoren haben kleine rezeptive Felder (3 mm Durchmesser), weil sie nur auf senkrecht zur Haut aufgebrachte Druckreize reagieren. Weil SA2-Rezeptoren auf die lateralen Zugspannungen in der Haut reagieren, sind ihre rezeptiven Felder groß (3 cm Durchmesser). Die rezeptiven Felder der RA-Rezeptoren sind ähnlich klein wie die der SA1-Rezeptoren (Abb. 14.10 C). PC-Rezeptoren liegen in der Subkutis, sind aber extrem empfindlich; daraus resultieren sehr große rezeptive Felder (Abb. 14.10 D). Mechanorezeptoren der Haut sind ohne äußere Reizung nicht spontanaktiv. Nur bei SA2-Rezeptoren kann eine scheinbare Spontanaktivität vorliegen, wenn die vorliegende Gelenkstellung zu Zugspannungen im rezeptiven Feld führt.

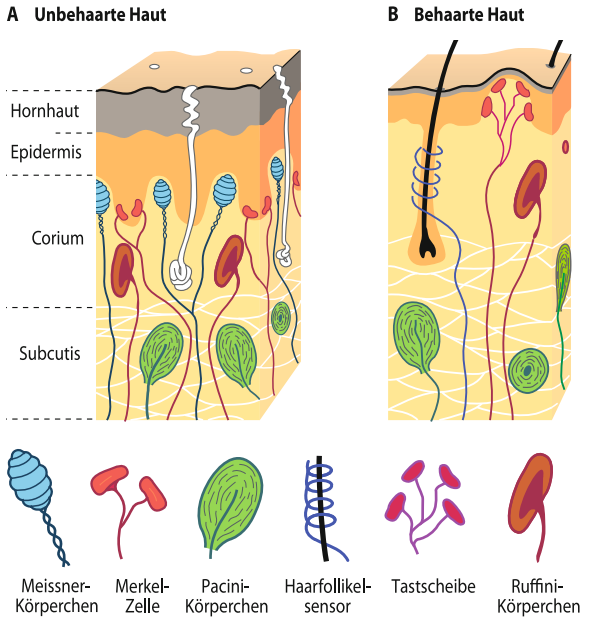


Abb. 14.9. Histologie der Mechanorezeptoren der Haut. A Unbehaarte Haut der Handflächen, Fußsohlen und Lippen. Meissner-Körperchen und Merkel-Zellen liegen oberflächlich, Pacini-Körperchen und Ruffini-Körperchen tief in der Haut. **B** Behaarte Haut der übrigen Körperoberfläche. Tastscheiben entsprechen funktionell den Merkel-Zellen, Haarfollikelrezeptoren funktionell den Meissner-Körperchen

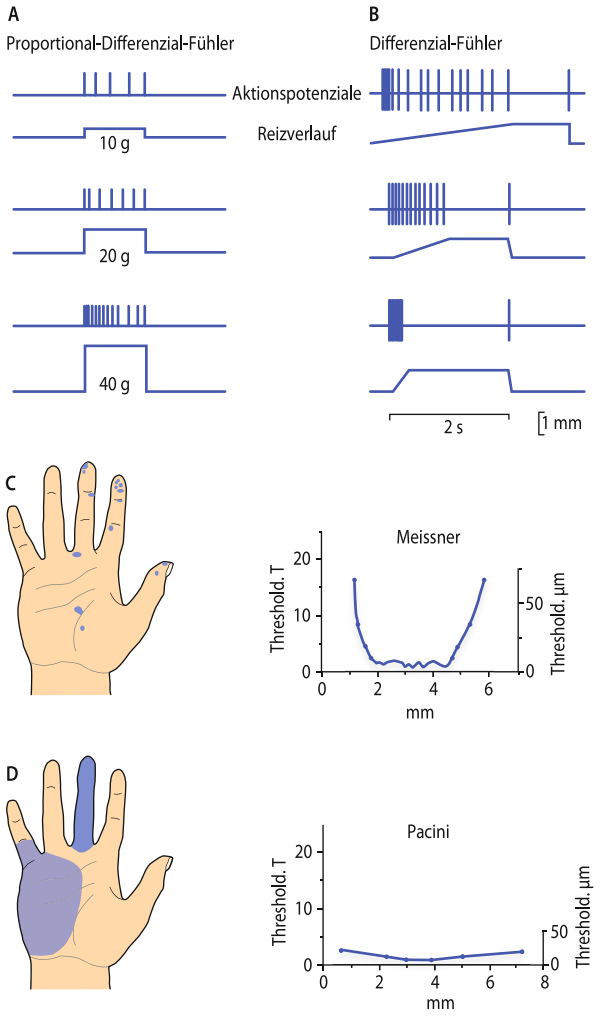


Abb. 14.10. Funktionelle Eigenschaften der Mechanorezeptoren der Haut. A Langsam adaptierende Mechanorezeptoren. Bei rechteckförmigen Reizen nimmt die Frequenz der Aktionspotenziale während des Reizes ab, ist am Ende jedoch noch von Null verschieden und proportional zur Reizstärke. **B** Schnell adaptierende Mechanorezeptoren. Bei rampenförmigen Reizen ist die Aktionspotenzialfrequenz proportional zur Änderung der Reizstärke über die Zeit (Steilheit der Rampe). Bei gleich bleibender Reizstärke adaptiert sie schnell und vollständig (keine Aktionspotenziale während des Plateaus). **C** Kleine rezeptive Felder bei oberflächlichen Mechanorezeptoren. **D** Große rezeptive Felder bei tiefen Mechanorezeptoren. *Blaue Fläche:* Das rezeptive Feld ist das Hautareal, von dem aus adäquate Reize die Nervenendigung erreichen und zu einer Erregung führen können. Es ist immer größer als die Nervenendigung selbst

Räumliches Auflösungsvermögen des Tastsinns. SA1-Rezeptoren und RA-Rezeptoren liefern aufgrund ihrer kleinen rezeptiven Felder die genaueste Information für die **räumliche Diskrimination** der Mechanorezeption. Ihre **Innervationsdichte** ist an den Fingerspitzen besonders hoch (Abb. 14.11 A), während sich SA2- und PC-Rezeptoren gleichmäßig im Bereich der Hand verteilen. SA1-Rezeptoren reagieren stärker, wenn sich eine Kante innerhalb ihres rezeptiven Felds befindet, als wenn nur Kontakt mit einer ebenen Fläche besteht. Aufgrund dieser Eigenschaft sind die SA1-Rezeptoren für die **Objekterkennung** besonders wichtig. Neben der peripheren Innervationsdichte spielt auch die Größe des kortikalen Repräsentationsareals im **primären somatosensorischen Kortex** eine Rolle für Unterschiede im räumlichen Auflösungsvermögen der Mechanorezeption in verschiedenen Hautregionen (Abb. 14.5 B).

Formkodierung beim Tastsinn. Von den peripheren SA1-Rezeptoren bis zu kortikalen Neuronen in SI (Area 3b) gibt es noch eine Punkt-zu-Punkt Repräsentation der Hautoberfläche und eine formgetreue Repräsentation von Tastobjekten (Abb. 14.11 B). Innerhalb der Subregionen des primären somatosensorischen Kortex werden die Eigenschaften der rezeptiven Felder komplexer, einige Neurone antworten z. B. bevorzugt auf das Vorliegen einer Kante mit einer bestimmten Orientierung, unabhängig von der Position im rezeptiven Feld. Auf diese Weise repräsentieren die kortikalen Neurone zunehmend **abstrakte Objektmerkmale** und nicht mehr einen einzelnen Ort an der Hautoberfläche. Mit dieser Eigenschaftsextraktion einzelner Objektmerkmale beginnt die **Mustererkennung**. Weitere Schritte der taktilen Objekterkennung (»was?«) erfolgen im **sekundären somatosensorischen Kortex** als Teil eines **ventralen Pfades** der Signalverarbeitung. Diese Mustererkennung erfolgt analog zu der im visuellen System, wo bereits mehr Details bekannt sind (▶ Kap. 18.11).

Bewegungskodierung beim Tastsinn. Hierfür liefern vor allem die RA-Rezeptoren relevante Informationen an das ZNS. In Area 1 des primären somatosensorischen Kortex befinden sich **bewegungssensitive Neurone** (Abb. 14.12). Diese Neurone antworten nur schwach auf statische Druckreize innerhalb ihres rezeptiven Feldes. Wird der Druckreiz jedoch über die Haut bewegt, antworten die Neurone bevorzugt auf eine bestimmte Bewegungs-

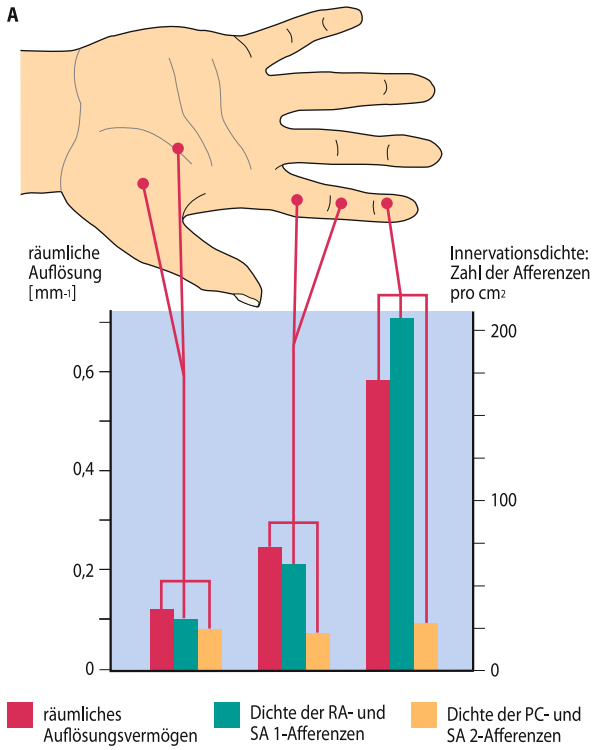


Abb. 14.11. Räumliches Auflösungsvermögen und Formkodierung des Tastsinns. A: Das räumliche Auflösungsvermögen des Tastsinns (*rot:* Kehrwert der räumlichen Unterschiedsschwelle) korreliert mit der Innervationsdichte von Mechanorezeptoren mit kleinem rezeptiven Feld (*grün:* SA1, RA), nicht aber mit der Innervationsdichte der Mechanorezeptoren mit großem rezeptiven Feld (*gelb*: SA2, PC). (Nach Vallbo u. Johansson 1984). **B** Kodierung räumlicher Muster in peripheren SA1-Rezeptoren und in Neuronen des primären somatosensorischen Kortex (Area 3b). Für dieses Bild wurden die Buchstaben des Alphabets als vorstehende Formen auf einer Trommel mit dem rezeptiven Feld des peripheren bzw. kortikalen Neurons in horizontaler Richtung abgetastet. Jeder Punkt entspricht einem Aktionspotenzial. Wegen der Größe der Buchstaben waren viele solcher Tastbewegungen nötig, die hier wieder übereinander zusammengesetzt wurden. Diese Darstellung ist äquivalent der räumlichen Repräsentation von Formen in einem regelmäßigen Raster von peripheren Rezeptoren bzw. kortikalen Neuronen

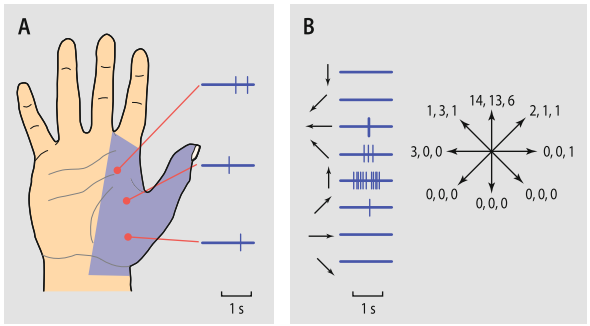


Abb. 14.12. Bewegungssensitives Neuron im primären somatosensorischen Kortex (Area 1). A Statische Druckreize (Reizorte *rot* markiert) lösen im gesamten rezeptiven Feld am Daumenballen nur geringe Antworten aus (jeder senkrechte Strich im rechten Bildteil ist ein Aktionspotenzial). **B** *Links:* Beim Bestreichen des rezeptiven Felds hängt die Zahl der Aktionspotenziale von der Richtung ab *(Pfeile)*, unabhängig von der Position des Reizes im rezeptiven Feld. *Rechts:* Bewegungen von proximal nach distal lösen die stärkste Antwort aus (*Zahlen:* Anzahl der Aktionspotenziale je Reiz, drei Reizwiederholungen je Richtung). (Daten aus Hyvärinen u. Poranen 1978)

richtung, unabhängig davon, in welchem Teil des rezeptiven Felds dieser bewegte Reiz appliziert wird. Die weitere Signalverarbeitung für die Lokalisation taktiler Reize (»wo?«) erfolgt im **posterioren parietalen Kortex** (Area 5 und 7). Diese Region ist Teil eines **dorsalen Pfades** der Signalverarbeitung, in dem es auch zur Konvergenz somatosensorischer und visueller Eingänge kommt.

Periphere Kodierung von Vibrationsreizen. PC-Rezeptoren antworten besonders gut auf **Vibrationsreize** mit Frequenzen zwischen 100 und 200 Hz. Als Schwelle gilt die Schwingungsamplitude, bei der die afferente Nervenfaser pro Schwingungsperiode genau ein Aktionspotenzial generiert; bei niedrigerer Amplitude fehlen einige Antworten, bei höherer Amplitude kommt es zu multiplen Aktionspotenzialen pro Periode. Im Bereich der maximalen Empfindlichkeit kodieren die **PC-Rezeptoren** genau die Schwingungsamplituden, die auch als Vibration wahrgenommen werden (Abb. 14.13). Unterhalb von 40 Hz sind die Schwellen der PC-Rezeptoren jedoch höher als die entsprechenden Schwellen des Vibrationssinns (Abb. 14.8 B). In diesem Frequenzbereich liefern die **RA-Rezeptoren** die afferenten Signale für den Vibrationssinn.

In Kürze

Sinnesleistungen und neuronale Basis der Mechanorezeption

Mittels der Mechanorezeption der Haut erkennen wir räumliche Details von **Tastobjekten**, lokalisieren Ort und Richtung von **Berührungen** und nehmen **Vibrationen** wahr. Die vier funktionellen Typen von peripheren Mechanorezeptoren entsprechen jeweils einem histologischen Typ einer korpuskulären Nervenendigung. **SA1-Rezeptoren** adaptieren langsam und besitzen kleine rezeptive Felder; sie ermöglichen die Erkennung räumlicher Details von Tastobjekten. Diese Fähigkeit ist aufgrund der hohen Innervations-

▼

dichte und der starken kortikalen Repräsentation an Mund und Fingerspitzen besonders ausgeprägt. **SA2-Rezeptoren** adaptieren langsam und besitzen große rezeptive Felder; sie reagieren besonders auf tangentiale Zugspannungen innerhalb der Haut und tragen zum Gelenkstellungssinn bei. **RA-Rezeptoren** adaptieren schnell und besitzen kleine rezeptive Felder; sie antworten nur bei bewegten Reizen. **PC-Rezeptoren** adaptieren noch schneller und besitzen große rezeptive Felder; sie sprechen besonders auf Beschleunigung an wie z. B. bei Vibration mit 100–200 Hz.

Im **primären somatosensorischen Kortex** wird die Form taktiler Objekte in Area 3b repräsentiert, bewegte Reiz in Area 1. Die weitere Signalverarbeitung der Objekterkennung erfolgt im **sekundären somatosensorischen Kortex** (ventraler Pfad), während die Reizlokalisation im **posterioren parietalen Kortex** erfolgt (dorsaler Pfad).

14.4 Propriozeption

Sinnesleistungen der Propriozeption

Auch mit geschlossenen Augen wissen wir stets, in welcher Position sich unsere Extremitäten befinden, und wir können die Kraft, mit der wir einen Gegenstand halten, genau dosieren. Die Leistungen dieser somatosensorischen Submodalität sind essenziell für die gesamte Stütz- und Zielmotorik.

Qualitäten der Propriozeption. Die Propriozeption vermittelt die Qualitäten »Lage«, »Bewegung« und »Kraft«.

Lagesinn. Auch bei geschlossenen Augen sind wir über die Stellung der Gelenke genau orientiert. Diese Fähigkeit kann man überprüfen, indem man z. B. ein Ellenbogengelenk passiv in eine bestimmte Position bringt, und diese dann aktiv durch den anderen Arm nachstellen lässt. Der Lagesinn der Finger- und Zehengelenke wird durch kleine Bewegungen nach dorsal und palmar bzw. plantar geprüft (Abb. 14.14 A).

Bewegungssinn. Die Wahrnehmungsschwelle für den Bewegungssinn ist eine Funktion der Winkelgeschwindigkeit der Bewegung. Sie unterscheidet sich nicht zwischen aktiven und passiven Bewegungen. An proximalen Gelenken werden bereits kleinere Winkeländerungen detektiert (z. B. 0,2 Grad bei 0,3 Grad/s im Schultergelenk) als an distalen Gelenken (z. B. 1,2 Grad bei 12,5 Grad/s im Fingergelenk).

Kraftsinn. Mittels des Kraftsinns wird das Ausmaß der Muskelkraft wahrgenommen, das für die Aufrechterhaltung einer Gelenkstellung oder für die Durchführung einer Bewegung erforderlich ist (Abb. 14.14 B). Die Unterschiedsschwelle liegt bei etwa 5% der Ausgangskraft (**Weber-Quotient** = 0,05; ▶ Kap. 13). Die Reizstärkekodierung ist über einen Bereich von etwa drei Größenordnungen nahezu linear (Abb. 14.14 C): Der Exponent der **Potenzfunktion nach Stevens** beträgt daher 1,0. Wenn man das Gewicht von Gegenständen genauer abschätzen möchte, bewegt man diese in der Hand auf und ab, und nutzt somit die Sinnesleistungen von Kraftsinn und Bewegungssinn gemeinsam.

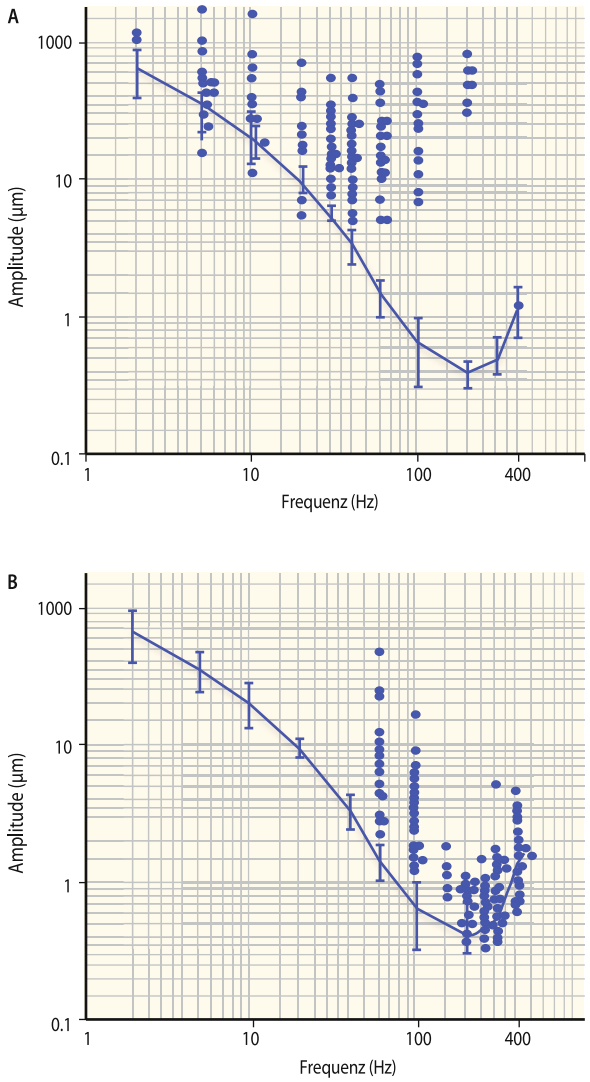


Abb. 14.13. Kodierung von Vibrationsreizen durch Meissner- (RA) und Pacini-Körperchen (PC). A Frequenzfolgeschwellen von RA-Rezeptoren. **B** Frequenzfolgeschwellen von PC-Rezeptoren. Jeder *Punkt* zeigt eine Kombination von Vibrationsfrequenz und -amplitude, bei welcher der jeweilige Rezeptor pro Schwingungsperiode genau ein Aktionspotenzial generiert und somit den Rhythmus der Vibration genau kodiert. Die *durchgezogenen Linien* zeigen die Vibrationsschwellen von Rhesusaffen, die das Erkennen von Vibrationen trainiert hatten, und bei denen die peripheren Ableitungen durchgeführt wurden

Ergorezeption. Auch bei Ausfall der normalen Propriozeption durch eine Läsion des lemniskalen Systems (s. Fallbeschreibung in KliBox 14.2) bleibt ein **grober Kraftsinn** erhalten. Dieser beruht vermutlich auf der Temperaturempfindlichkeit freier Nervenendigungen im Muskel oder auf deren Chemosensitivität für Metabolite des Energiestoffwechsels. Diese Nervenendigungen sind über dünne Afferenzen (Gruppe III und IV) mit dem spinothalamischen System verbunden.

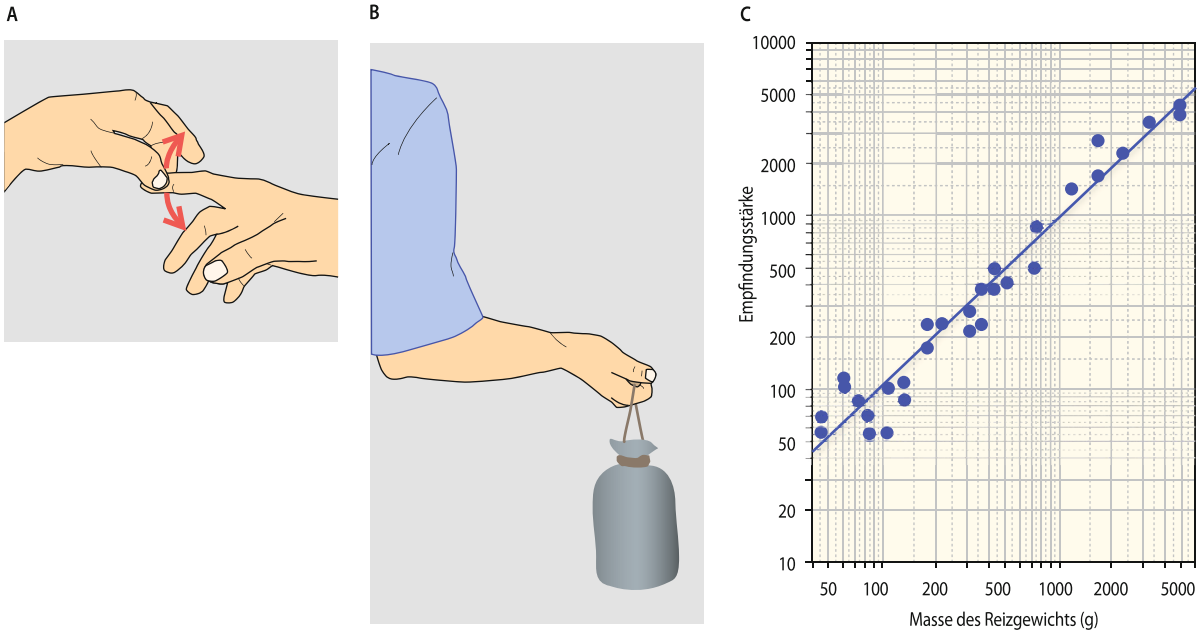


Abb. 14.14. Sinnesleistungen der Propriozeption. A Prüfung des Lagesinns durch passive Bewegung der Gelenke. Die Versuchsperson soll mit geschlossenen Augen angeben, in welcher Position sich der Zeigefinger befindet. **B** Prüfung des Kraftsinns mittels verschieden schwerer Gewichte. Die Versuchsperson soll mit geschlossenen Augen die Empfindungsstärke auf Rationalskalenniveau durch Zahlen angeben (z. B. ein doppelt so schwer erscheinendes Gewicht durch Verdopplung der Zahl; Referenzwert: Zahlenwert »500« bei einem Gewicht von 500 g). **C** Die subjektive Empfindungsstärke des Kraftsinns folgt einer Stevens-Potenzfunktion. Achtzehn verschiedene Gewichte wurden von einer Versuchsperson jeweils zweimal hochgehoben. Die Steigung im doppelt logarithmischen Maßstab (hier: 0,98) entspricht dem Exponenten der Potenzfunktion

14.2. Ein Leben ohne Propriozeption

Die Propriozeption liefert dem motorischen System auf allen Ebenen Rückmeldungen über die Ausführung der motorischen Kommandos. Welche Folgen ein Ausfall dieser Rückmeldungen hat, illustriert das folgende Fallbeispiel:

Ein 19-jähriger Mann entwickelt kurz nach einer Mononucleosis infectiosa (Pfeiffer'sches Drüsenfieber) eine sensible Neuropathie. Berührungssinn und Propriozeption sind unterhalb des Nackens vollständig ausgefallen. Die Muskelkraft ist bei klinischer Testung erhalten. Aufgrund der fehlenden Propriozeption ist der Patient zunächst vollkommen unfähig sich zu bewegen. Im Laufe einer 2-jährigen Rehabilitation erlernt der Patient wieder das Laufen. Inzwischen ist er wieder berufstätig und führt seinen eigenen Haushalt. Das Elektromyogramm ist normal, aber das sensible Neurogramm (Aβ-Fasern) ist ausgefallen. Laser-evozierte Potenziale (▶ Abschn. 14.8) zeigen eine normale Nozizeption. Jede Bewegung und allein die Aufrechterhaltung der Körperposition erfordern eine bewusste Willensleistung und visuelle Rückmeldung über die Körperposition. Daher ist der Patient leicht ermüdbar. Die Neuropathie ist auch 20 Jahre später unverändert, aber der Ausfall der Propriozeption ist durch Lernen weitgehend kompensiert.

Neuronale Basis der Propriozeption

Die Funktionen der Propriozeption beruhen hauptsächlich auf den Leistungen der Muskelspindeln (Längensensor) und der Golgi-Sehnenorgane (Kraftsensor).

Gelenkafferenzen. Die **Gelenkkapseln** enthalten neben freien Nervenendigungen der nozizeptiven Afferenzen der Fasergruppen III und IV (▶ Kap. 15) auch korpuskuläre Endigungen von Gruppe-II-Afferenzen vom Typ der **Ruffini-Endigungen**. Zum Lagesinn tragen die Dehnungsrezeptoren in den Gelenkkapseln genau wie die SA2-Rezeptoren in der Haut jedoch nur relativ wenig bei. Wie der erhaltene **Lagesinn** nach Gelenkersatz zeigt, sind hierfür hauptsächlich Muskelafferenzen verantwortlich (Tab. 14.4).

Muskelafferenzen. Der Skelettmuskel enthält zwei Typen von **korpuskulären Endigungen**: Muskelspindeln und Golgi-Sehnenorgane (Abb. 14.15). **Muskelspindeln** enthalten die Endigungen von Gruppe-Ia- (überwiegend dynamische Reizantwort) und Gruppe-II-Afferenzen (überwiegend statische Reizantwort). Sie sind parallel zu den Muskelfasern angeordnet und signalisieren daher die Muskellänge. Ihr **adäquater Reiz** ist die **Längenzunahme** des Muskels. Sie sind die Sensoren des **Längenregelkreises** der Spinalmotorik. **Golgi-Sehnenorgane** enthalten die Endigungen von Ib-Afferenzen und finden sich am Übergang vom Muskel in die Sehne. Sie sind dort in Serie zu den Muskelfasern angeordnet und signalisieren die **Muskelkraft**. Sie sind die

III

Tab. 14.4. Propriozeption: Sinnesleistung und Rezeptoren

Rezeptortyp	Adäquater Reiz	Antwortcharakteristik	Lage	Fasertyp	Sinneseindruck
Primäre Muskelspindelendigung	Dehnung	Dynamisch und statisch	Muskel	Ia	Bewegung
Sekundäre Muskelspindelendigung	Dehnung	Statisch	Muskel	II (Aβ)	Lage
Golgi-Sehnenorgan	Aktive Kraft	Dynamisch und statisch	Sehne	Ib	Kraft
Ruffini-Rezeptor	Dehnung	Dynamisch und statisch	Gelenk	II (Aβ)	(Lage)

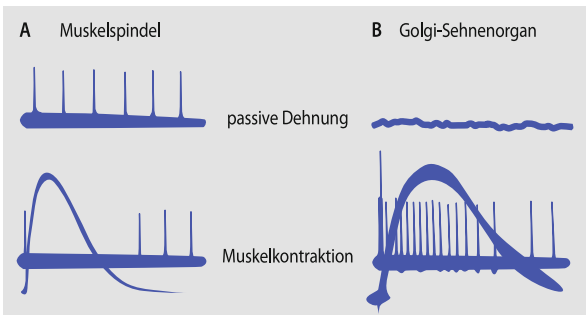


Abb. 14.15. Funktionelle Eigenschaften der peripheren Propriozeptoren. A Eine Ia-Afferenz aus der Muskelspindel wird durch leichte passive Dehnung des Muskels aktiviert und durch Muskelkontraktion inaktiviert (Spindelpause). **B** Eine Ib-Afferenz aus dem Golgi-Sehnenorgan antwortet nicht auf leichte passive Dehnung, wird aber schon bei einer geringen aktiven Muskelkontraktion aktiviert. Jeder senkrechte Strich ist ein Aktionspotenzial. Die geschwungene Linie stellt den Kraftverlauf bei einer Einzelzuckung dar. Zur Anatomie der Muskelspindeln und Golgi-Sehnenorgane Abb. 7.3

Sensoren des **Kraftregelkreises** der Spinalmotorik und sind als einzige Propriozeptoren durch isometrische Kontraktionen aktivierbar. Bei passiver Dehnung des Muskels sind Golgi-Sehnenorgane recht unempfindlich und haben wesentlich höhere Schwellen als die Muskelspindeln. Daher wurde ihnen früher fälschlicherweise eine nozizeptive Funktion zugeschrieben. Bei aktiver Muskelkontraktion sind ihre Schwellen jedoch äußerst niedrig. Das liegt daran, dass eine geringe Muskelkraft dadurch erzeugt wird, dass einige wenige motorische Einheiten sich maximal kontrahieren, was die am Übergang von Muskelfasern zu Kollagenfasern liegenden Nervenendigungen erregt. Ihr **adäquater Reiz** ist die **aktiv erzeugte Muskelkraft**. Eine Regelung der Empfindlichkeit des **Längenregelkreises** erfolgt über **Gamma-Motoneurone** (▶ Kap. 7, Abb. 7.3). Dabei wird die Empfindlichkeit der Muskelspindeln immer so eingestellt, dass sie eine mittlere Aktionspotenzialfrequenz generieren und daher auch eine Verkürzung des Muskels durch Aktivitätsabnahme signalisieren können. Die Empfindlichkeit des **Kraftregelkreises** wird über die **Ib-Interneurone** geregelt. Golgi-Rezeptoren sind nicht spontanaktiv.

Kortikale Projektion. Die propriozeptiven Signale erreichen über das **lemniskale System** hautpsächlich Area 3a und 2 im primären somatosensorischen Kortex sowie den primären motorischen Kortex (Abb. 14.7). Neben der bewussten Wahrnehmung von Lage, Bewegung und Kraft dienen diese Signalwege auch der **Rückmeldung über die Bewegungsausführung** an das motorische System. Propriozeptive Afferenzen projizieren auch in die spinozerebellären Bahnen und liefern dort dem **Spinozerebellum** die Afferenzkopie zur Feinregelung der Zielmotorik.

In Kürze

Sinnesleistungen und neuronale Basis der Propriozeption

Mittels der Propriozeption nehmen wir **Lage** und **Bewegung** der Gelenke sowie die von den Skelettmuskeln erzeugte **Kontraktionkraft** wahr. Die Funktionen der Propriozeption beruhen hauptsächlich auf den Leistungen von zwei peripheren Rezeptortypen im Muskel: **Muskelspindeln** (Längensensoren) und **Golgi-Sehnenorgane** (Kraftsensoren). SA2-Rezeptoren in den Gelenkkapseln und in der Haut leisten nur einen geringen Beitrag. Im **primären somatosensorischen Kortex** wird die Propriozeption in Area 3a und Area 2 repräsentiert. Die Signalwege der Propriozeption dienen auch der **Rückmeldung** über Kraftentwicklung und Bewegungsausführung an das **motorische System**. Nach Verlust der normalen Propriozeption bei Läsionen des lemniskalen Systems bleibt ein grober Kraftsinn erhalten (**Ergorezeption**).

14.5 Thermorezeption

Sinnesleistungen der Thermorezeption

Schon geringe Veränderungen der Hauttemperatur werden uns bewusst, wenn sie schnell erfolgen. Aber innerhalb kurzer Zeit adaptiert unser Temperatursinn. Außerhalb des Bereichs 30–35°C kommt es auch bei langer Reizdauer zu einer dauerhaften Kalt- bzw. Warmempfindung. Die periphere Thermorezeption steuert zusammen mit den Temperaturfühlern innerhalb des ZNS unser thermoregulatorisches Verhalten. In Abhängigkeit von der Körperkerntemperatur kann die Temperaturwahrnehmung emotional gefärbt sein und einen starken Handlungsantrieb liefern.

Statische Temperaturempfindungen. Die Thermorezeption vermittelt die Qualitäten »**Wärme**« und »**Kälte**«. Im Bereich der üblichen Hauttemperaturen (30–35°C) kann die Wärme- oder Kälteempfindung durch Adaptation nach einiger Zeit völlig verschwinden (»**thermisch neutral**«, d. h. weder warm noch kalt).

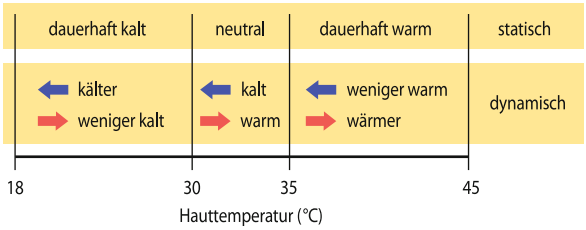


Abb. 14.16. Sinnesleistungen der Thermorezeption. *Oben:* Statische Temperaturempfindungen. Unterhalb von 30°C wird die Hauttemperatur dauerhaft als kalt empfunden, oberhalb von 35°C dauerhaft als warm. Wenn eine Hauttemperatur zwischen 30 und 35°C (thermische Indifferenzzone) lange bestehen bleibt, verschwindet die Temperaturempfindung durch Adaptation. *Unten:* Dynamische Temperaturempfindungen bei schnellen Temperaturänderungen *(Pfeile)* gibt es innerhalb und außerhalb der thermischen Indifferenzzone

Dieser Temperaturbereich heißt **thermische Indifferenzzone** (Abb. 14.16). Außerhalb dieser Indifferenzzone kommt es zu dauerhaften statischen Temperaturempfindungen. Oberhalb von ca. 45°C wird die Wärmeempfindung durch den Hitzeschmerz ersetzt; unterhalb von ca. 15°C wird die Kälteempfindung durch den Kälteschmerz ersetzt.

Dynamische Temperaturempfindungen. Sie treten schon bei kleinen Temperaturänderungen innerhalb der Indifferenzzone auf. Die Detektionsschwellen für Abkühlung und Erwärmung hängen von der Geschwindigkeit der Temperaturänderung, der Größe der gereizten Hautfläche und der Ausgangstemperatur ab. Je schneller die Temperaturänderung erfolgt und je größer die Fläche ist, desto geringere Temperaturänderungen werden wahrgenommen. Abkühlung nimmt man besser bei niedriger Ausgangstemperatur wahr, Erwärmung besser bei höherer Ausgangstemperatur. Geübte Versuchspersonen können unter optimalen Bedingungen Temperaturänderungen von 0,2°C wahrnehmen.

Allgemeinempfindungen. Im Unterschied zur lokalisierten Wahrnehmung von Temperatur und Temperaturänderungen in kleinen Hautarealen sind **Frieren und Hitzegefühl** nicht lokalisierte Allgemeinempfindungen, die außer von der Hauttemperatur auch besonders von der Körperkerntemperatur abhängen. Frieren wird als unangenehm empfunden, und man sucht dann einen wärmeren Ort auf oder zieht eine besser isolierende Kleidung über. Diese Allgemeinempfindungen dienen der **Homöostase** der Körperkerntemperatur, indem sie das thermoregulatorische Verhalten durch einen starken Handlungsantrieb dahingehend steuern, dass die Wärmeabgabe bei erhöhter Körperkerntemperatur gesteigert wird und umgekehrt (▶ Kap. 39). Bei großflächiger Reizung sind Temperaturempfindungen der Haut häufig affektiv gefärbt, z. B. erfrischende Kühle beim Duschen nach dem Sport oder unangenehme Kälte beim Warten an der Bushaltestelle.

Paradoxe Temperaturempfindungen. Es gibt zwei Sinnestäuschungen der Thermorezeption. Bei schneller Erhitzung der Haut auf über 45°C tritt vorübergehend eine **paradoxe Kälteempfindung** auf, die nach kurzer Zeit durch den Hitzeschmerz abgelöst wird. Leichte Abkühlung kann unter einem selektiven A-Faserblock, bei einigen Polyneuropathien und häufig auch bei der multiplen Sklerose paradoxerweise als heiß wahrgenommen werden **(paradoxe Hitzeempfindung)**. An den Füßen tritt diese Sinnestäuschung manchmal auch bei gesunden Probanden auf.

Neuronale Basis der Thermorezeption

Freie Nervenendigungen in der Haut fungieren als Kältesensoren oder als Wärmesensoren. Beide sind Proportional-Differenzial-Fühler mit statischen Antworten im thermischen Indifferenzbereich (30–35°C) und hoher Empfindlichkeit für kleine Temperaturänderungen. Im Zentralnervensystem kommt es zu hemmenden Interaktionen zwischen diesen beiden Eingängen.

Periphere Thermorezeptoren. In der Haut gibt es zwei Typen von Thermorezeptoren. Beide sind **freie Nervenendigungen**; ihre genaue Lage in der Haut (Epidermis oder Dermis) ist noch nicht bekannt. Die **Kälterezeptoren** (vorwiegend Gruppe-III-Afferenzen) werden durch Abkühlung aktiviert, die **Wärmerezeptoren** (Gruppe-IV-Afferenzen) durch Erwärmung. Bei einer stufenförmigen Temperaturänderung zeigen beide zunächst eine starke Änderung ihrer Aktionspotenzialfrequenz, die sich danach durch Adaptation dem Ausgangswert annähert, ohne ihn jedoch zu erreichen (Abb. 14.17 A und B). Somit funktionieren beide Typen von Thermorezeptoren als **Proportional-Differenzial-Fühler** und kodieren mit ihrer differenziellen (dynamischen) Antwort die Temperaturänderung, mit ihrer proportionalen (statischen) Antwort die statische Hauttemperatur. Beide Typen von Thermorezeptoren haben im Bereich der normalen Hauttemperatur statische Antworten; durch diese **»Spontanaktivität«** (ohne zusätzlich applizierten Reiz) kann man sie bei Ableitungen aus Hautnerven leicht erkennen.

Kodierung der statischen Temperaturempfindungen. Die **statischen Antworten der Thermorezeptoren** weisen jeweils ein Maximum auf, die der Kälterezeptoren bei 20–25°C und die der Wärmerezeptoren bei 40–45°C (Abb. 14.18 A). Aufgrund dieser Form der Reiz-Antwort-Funktion kann jede statische Aktionspotenzialfrequenz bei einem einzelnen Thermorezeptor durch zwei verschiedene Temperaturen verursacht sein (jeweils links und rechts vom Maximum) und gibt daher keine eindeutige Information über die vorliegende Hauttemperatur. Erst durch das Zusammenwirken von Kälte- und Wärmerezeptoren wird die Information eindeutig: Sind beide Typen von Thermorezeptoren aktiv, liegt die Temperatur im Bereich von 30–40°C. Darunter sind nur die Kälterezeptoren statisch aktiv, darüber nur die Wärmerezeptoren. Die Temperaturempfindung entsteht im ZNS daher aus der **Differenz der Aktivitäten von Kälte- und Wärmerezeptoren**. Sie ist dabei kein einfaches Abbild der aus der Peripherie eintreffenden Signale, denn in der thermischen Indifferenzzone, wo die Empfindung vollständig adaptiert bis kein Temperatureindruck mehr besteht, zeigen beide Typen von Thermorezeptoren statische Reizantworten, adaptieren also unvollständig.

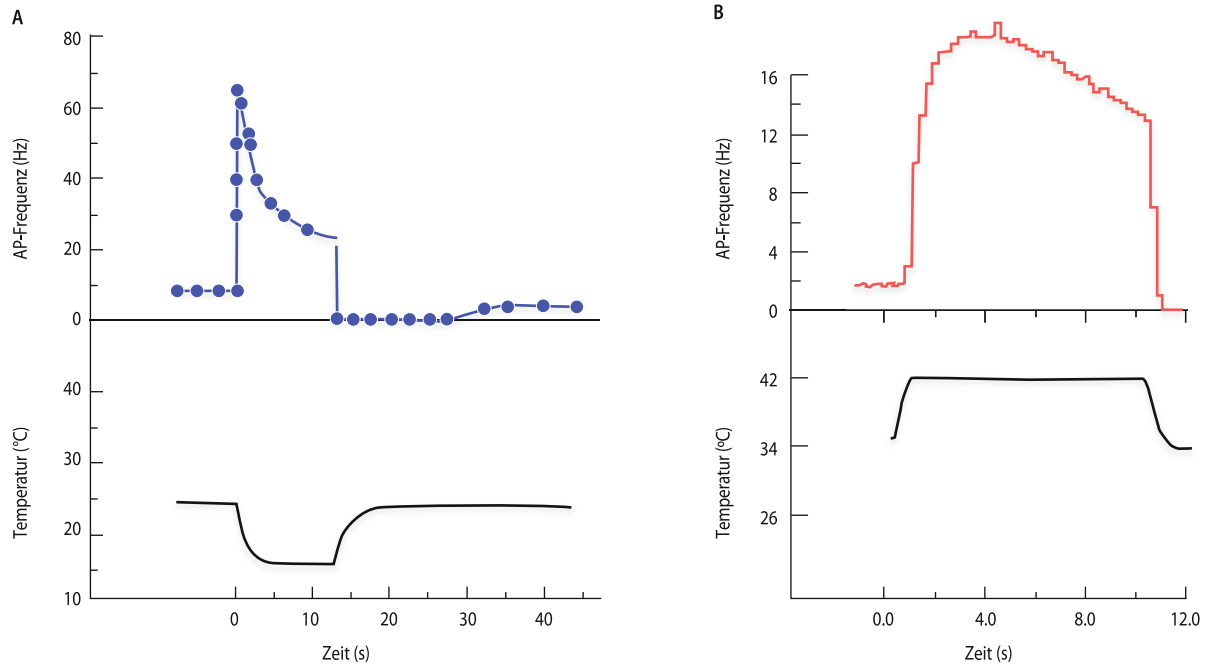
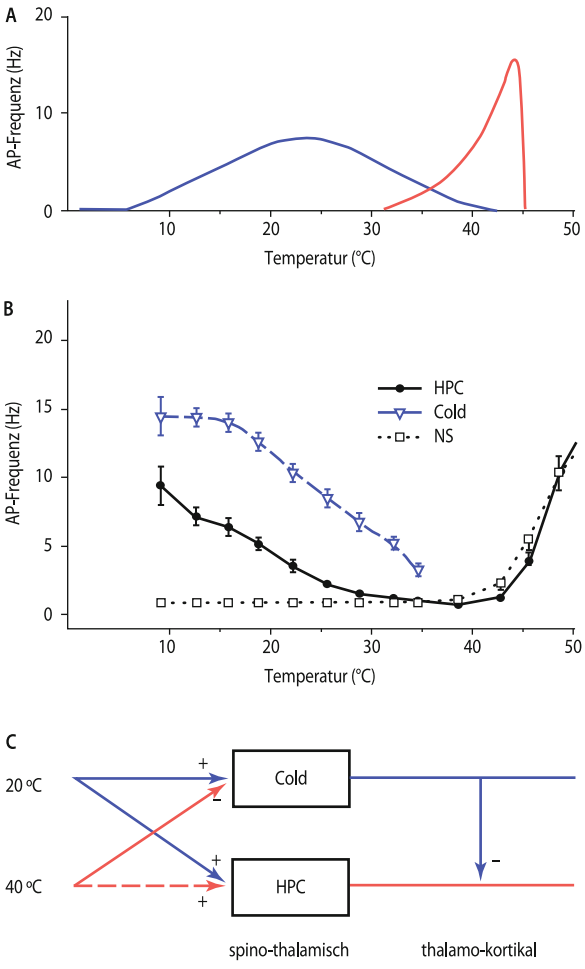


Abb. 14.17. Funktionelle Eigenschaften der peripheren Thermorezeptoren. A Statische und dynamische Reizantworten eines Kälterezeptors im Handrücken des Menschen (Aδ-Faser = Gruppe III). **B** Statische und dynamische Reizantworten eines Wärmerezeptors in der Handfläche eines Rhesusaffen (C-Faser = Gruppe IV)



◀ **Abb. 14.18. Funktionelle Eigenschaften der zentralen Neurone der Thermorezeption. A** Eingangssignale für die zentralen Neurone im Rückenmark: statische Antworten der peripheren Thermorezeptoren (*blau:* Kälterezeptoren, *rot:* Wärmerezeptoren). **B** Übersicht: statische Antworten der thermosensitiven Neurone in Lamina I des Rückenmarks (*cold:* kältespezifisch; *NS* nozizeptiv spezifisch; *HPC* empfindlich für Hitze, Kälte und Kneifen: *heat-pinch-cold*). **C** Modell der Verschaltung der Kälterezeptoren und Wärmerezeptoren auf *cold-* und HPC-Neurone in Lamina I und deren thalamokortikale Projektion

Zentrale Neurone der Thermorezeption. Im **Hinterhorn des Rückenmarks** (Lamina I) befinden sich Neurone (**Kalt-Neurone**) die durch Kälterezeptorafferenzen erregt und durch Wärmerezeptorafferenzen gehemmt werden (Abb. 14.18 B). Diese Neurone können die Hauttemperatur über einen weiten Bereich linear kodieren. Ihre Axone projizieren im spinothalamischen System zum **somatosensorischen Thalamus**. Von dort wird die Aktivität vor allem in die **dorsale Inselrinde** weitergeleitet. Andere Neurone in Lamina I werden sowohl durch Abkühlung als auch durch Erwärmung aktiviert und haben somit konvergente erregende Eingänge (**HPC-Neurone**: aktivierbar durch *heat, pinch, cold*). Die thalamokortikale Verarbeitung der Ausgangssignale dieser Neurone wird durch die Kalt-Neurone gehemmt (Abb. 14.18 C). Wenn also beide Neurone durch eine niedrige Hauttemperatur aktiviert werden, dominieren die Kalt-Neurone und es resultiert eine Kälteempfindung.

Neuronale Basis der paradoxen Temperaturempfindungen. Paradoxe Kälteempfindungen treten dann auf, wenn Kälterezeptoren durch Temperaturen oberhalb von 45°C inadäquat gereizt werden. Eine Enthemmung der HPC-Neurone erklärt das

Auftreten **paradoxer Hitzeempfindungen:** Abkühlung kann dann paradoxerweise als Hitze empfunden werden, wenn diese Hemmung entfällt. Das geschieht in der Peripherie bei Blockade der myelinisierten Afferenzen durch Nervenkompression oder bei einigen Neuropathien. Dann fehlt die durch Gruppe-III-Afferenzen vermittelte Aktivierung der Kalt-Neurone im Rückenmark; die HPC-Neurone werden weiterhin durch kältesensitive Gruppe-IV-Afferenzen erregt.

In Kürze

Sinnesleistungen und neuronale Basis der Thermorezeption

Mittels der Thermorezeption erkennen wir **Temperaturänderungen** der Haut, sofern diese schnell erfolgen. Innerhalb der **thermischen Indifferenzzone** (30–35°C) nehmen wir die statische Hauttemperatur nicht wahr, weil die Temperaturempfindung vollständig adaptiert; außerhalb dieser Zone wird auch die statische Hauttemperatur als dauerhaft kalt oder warm empfunden.

Die Funktionen der Thermorezeption beruhen auf der zentralen Verrechnung der Eingangssignale von zwei peripheren Rezeptortypen mit gegensätzlichen Reizantworten: **Kälterezeptoren** (freie Nervenendigungen von Gruppe III Afferenzen) werden durch Abkühlung aktiviert, **Wärmerezeptoren** (freie Nervenendigungen von Gruppe-IV-Afferenzen) durch Erwärmung. Im Kortex wird die Thermozeption vor allem in der **dorsalen Inselrinde** repräsentiert. **Paradoxe Kälteempfindung** bei starken Hitzereizen beruht auf inadäquater Reizung der Kälterezeptoren. **Paradoxe Hitzeempfindung** bei Kältereizen beruht auf zentraler Disinhibition.

14.6 Nozizeption

Sinnesleistungen der Nozizeption

Leichte Berührung der Haut mit einem spitzen Gegenstand (Dorn, kurze Wollfaser) wird eher durch Nozizeptoren detektiert, die sich in der Epidermis befinden, als durch die tiefer in der Dermis liegenden Mechanorezeptoren des Tastsinns.

Qualitäten der Nozizeption. Die Nozizeption vermittelt zahlreiche **Schmerzqualitäten**, die man mittels Listen von Eigenschaftswörtern erfassen kann (MPQ: »McGill Pain Questionnaire«, SES: »Schmerzempfindungsskala«). Stechender Schmerz wird aufgrund der Ergebnisse aus selektiven Nervenblockaden den Gruppe-III-Afferenzen zugeschrieben, brennender Schmerz den Gruppe-IV-Afferenzen. Wie drückende, bohrende oder weitere Schmerzqualitäten kodiert werden, ist unbekannt, und im Gegensatz zum Geschmackssinn (▶ Kap. 19.2) gibt es für den Schmerzsinn noch keine klar definierte Zahl von Basisqualitäten. Weiterhin wird auch die **Juckempfindung** durch das nozizeptive System vermittelt. Einige durch das nozizeptive System vermittelte Empfindungen werden nicht unbedingt als Schmerz identifiziert: **»stechender Geruch«** und **»scharfer Geschmack«** sind Sinnesleistungen der Nozizeption der Schleimhäute, die **Schärfe einer Nadelspitze** oder die **Kratzigkeit von Wollstoffen** sind Sinnesleistungen der Nozizeption der Haut (für weitere Einzelheiten ▶ Kap. 15).

Räumliches Auflösungsvermögen. Das **räumliche Auflösungsvermögen** der Nozizeption ist in den meisten Anteilen der Haut ähnlich hoch wie das der Mechanorezeption (ca. 1 cm räumliche Unterschiedsschwelle). Hautareale mit erhöhter Auflösung, wie dies Fingerspitze oder Zunge für den Tastsinn sind (mit 0,5–1 mm Auflösung), gibt es bei der Nozizeption nicht. Die Nozizeption des Bewegungsapparats und der Eingeweide hat eine wesentlich schlechtere räumliche Auflösung und es kommt zu regelhaften Fehllokalisationen beim übertragenen Schmerz (▶ Kap. 15). Daher spricht man der Nozizeption insgesamt nur eine mäßige räumliche Auflösung zu.

Neuronale Basis der Nozizeption

Freie Nervenendigungen in der Epidermis sind zahlreich und fungieren überwiegend als Nozizeptoren. Sie reagieren auf aktuelle oder potenzielle Gewebeschädigung. Niederfrequente Aktionspotenzialfolgen von nozizeptiven Afferenzen (unterhalb von 1 Hz) werden nicht bewusst wahrgenommen.

Periphere Nozizeptoren. Nozizeptive Afferenzen enden als **freie Nervenendigungen** nicht myelinisierter (Gruppe IV) und dünner myelinisierter Nervenfasern (Gruppe III) in der Epidermis, Dermis, Teilen des Bewegungsapparats und einigen Eingeweideorganen. In der Epidermis reichen diese Endigungen bis in die obersten vitalen Zellschichten, eine ideale Position für die Detektion **tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung** (nozizeptiver Reiz). Nozizeptoren sind **polymodal** und reagieren auf mechanische, thermische und chemische Reize. Dabei ist ihre Schwelle für die physikalischen Reize höher als die der jeweiligen spezifischen Mechanorezeptoren und Thermorezeptoren. Bei punktförmiger und kurzdauernder Reizung können sie aufgrund ihrer oberflächlichen Lage ausnahmsweise auch empfindlicher reagieren als die tiefer gelegenen Mechanorezeptoren (Beispiel: eine Wollfaser übt nur eine geringe Kraft aus, dies aber auf eine sehr kleine Fläche, somit entsteht eine Verformung nur innerhalb der oberflächlichen Epidermis). Nozizeptoren **adaptieren** bei adäquater Reizung **langsam** und sind somit Proportional-Differenzial-Sensoren (für weitere Einzelheiten ▶ Kap. 15).

Reflexe und Wahrnehmung. Niederfrequente Aktionspotenzialfolgen von nozizeptiven Afferenzen (unterhalb von 1 Hz) werden nicht bewusst wahrgenommen. Für die Schmerzempfindung ist somit erhebliche **zeitliche und räumliche Summation** an den zentralen Synapsen erforderlich (zentrale Schwelle). Diese niederfrequente Aktivität führt aber bereits zur peripheren Freisetzung **vasoaktiver Neuropeptide** (CGRP: *calcitonin gene related peptide*, Substanz P) und auch **spinale motorische Reflexe** können durch nozizeptive Afferenzen ausgelöst werden ohne begleitende Schmerzempfindung. Die komplexen Interaktionen von Nozizeption, Aktivierung protektiver Mechanismen und Schmerzempfindung werden im ▶ Kap. 15 beschrieben.

In Kürze

Sinnesleistungen und neuronale Basis der Nozizeption
Die Hauptfunktion der Nozizeption ist die Auslösung unbewusster **Abwehrmechanismen** gegen **schädigende äußere und innere Reize** sowie der bewussten **Schmerzempfindung**. Daneben vermittelt die Nozizeption einige sensorisch-diskriminative Funktionen, wie die **Lokalisation spitzer Reize** oder die Intensität des **scharfen Geschmacks**. Die peripheren Rezeptoren der Nozizeption sind **freie Nervenendigungen** von Gruppe-III- und Gruppe-IV-Afferenzen. Sie sind **polymodal** und reagieren mit relativ hoher Schwelle auf mechanische, thermische und chemische Reize. Ihr **adäquater Reiz** ist die tatsächliche oder potenzielle Gewebeschädigung.

14.7 Viszerozeption

Sinnesleistungen der Viszerozeption

Die Funktionszustände der Eingeweideorgane werden ständig durch vagale und spinale viszerale Afferenzen an das ZNS gemeldet, dies führt in der Regel jedoch nicht zu einer bewussten Wahrnehmung. Potenzielle oder aktuelle Gewebeläsionen der Eingeweideorgane lösen den viszeralen Schmerz aus, der meist in die Haut fehllokalisiert wird (übertragener Schmerz in den *Head*-Zonen). Andere aus den Eingeweiden kommende Empfindungen sind nicht lokalisierte Gefühle wie Hunger, Durst oder Atemnot.

Qualitäten der Viszerozeption. Die Zusammenstellung der Qualitäten der Viszerozeption ist aus folgenden Gründen schwierig:

- Die Aktivität viszeraler Afferenzen wird überwiegend nicht bewusst wahrgenommen.
- Nicht lokalisierte Gefühle wie Atemnot oder Übelkeit hängen auch von der Aktivität von Sensoren im ZNS ab.
- Viszeraler Schmerz wird in die Haut fehllokalisiert.
- Nicht schmerzhafte Empfindungen können durch parietale Afferenzen vermittelt sein.

In Tab. 14.5 sind die wichtigsten Sinnesleistungen der Viszerozeption zusammengefasst.

Herz-Kreislauf-System. Mechanorezeptoren detektieren im **Hochdrucksystem** den mittleren Blutdruck und im **Niederdrucksystem** das intravasale Volumen. Diese Signale gehen in **Regelkreise** des Kreislaufs und des Wasser- und Elektrolythaushalts ein, werden jedoch nicht bewusst wahrgenommen. Chemische Reizung nozizeptiver Afferenzen aus dem Herz oder den Blutgefäßen löst **Schmerzen** aus. Wenn man bei starker körperlicher Anstrengung seine eigene Herztätigkeit wahrnimmt, wird dieses lokalisierte Gefühl durch Mechanorezeptoren in der **Thoraxwand** detektiert.

Tab. 14.5. Sinnesleistungen der Viszerozeption

Organ	Peripherer Nerv		Sinnesleistungen	
	Sympathikus	Parasympathikus	Schmerz	andere
Herz-Kreislauf-System				
Herz	x		x	
Blutgefäße	x		x	
Atemwege		x	x	
Gastrointestinaltrakt				
Ösophagus	x	x	x	x
Magen	x		x	x
Gallenwege	x		x	
Dünndarm	x		x	
Dickdarm	x	x	x	x
Urogenitales System				
Obere Harnwege	x		x	
Harnblase		x	x	x
Ovar, Uterus	x		x	
Hoden	x		x	

Sympathikus: Diese viszeralen Afferenzen verlaufen zusammen mit den Efferenzen des Sympathikus (spinale Afferenzen).
Parasympathikus: Diese viszeralen Afferenzen verlaufen zusammen mit den Efferenzen des Parasympathikus (spinale oder vagale Afferenzen).

Atmung. Die Funktion der Atmung wird durch Chemorezeptoren im Glomus caroticum und im Atemzentrum in der Medulla oblongata kontrolliert und i. Allg. nicht bewusst wahrgenommen. Während auch bedrohlicher O_2-Mangel nicht wahrgenommen wird, kann ein starker Atemantrieb durch erhöhten pCO_2 zum Gefühl der **Atemnot** führen. Afferenzen aus der Lunge spielen hierfür keine Rolle, sie können jedoch **Hustenreiz** auslösen, der nicht nur einen viszerosomatischen Reflexbogen bildet, sondern auch bewusst wahrgenommen wird.

Gastrointestinaltrakt. Afferenzen aus dem **Ösophagus** vermitteln ähnlich wie die aus der Mundhöhle noch taktile und thermische Sinneseindrücke. Sinneseindrücke aus den mittleren Darmabschnitten (Blähungen) resultieren wahrscheinlich aus der Aktivierung von Mechanorezeptoren in der **Bauchwand**. Das **Rektum** ist wieder mechanisch empfindlich und vermittelt das Gefühl des **Stuhldrangs**. Starke Dehnung, Spasmen, Ischämie und Gewebeschädigung durch Entzündung oder Tumore führen im gesamten Gastrointestinaltrakt zum **Eingeweideschmerz**. Die Allgemeinempfindungen mit Bezug zum Gastrointestinalttrakt beruhen überwiegend auf Signalen, die den Hypothalamus **(Hunger, Sattheit)** oder die Area postrema der Medulla oblongata **(Übelkeit)** auf humoralem Weg erreichen.

Parenchymatöse Organe und Hohlorgane. Sinneseindrücke aus der **Leber** sind durchgehend schmerzhaft. Dabei reagieren aber nur die Kapsel, die Blutgefäße und die Gallenwege auf noxische Reize. Das Parenchym der Leber ist wie das von Pankreas, Niere, Nebenniere, Milz und Gehirn praktisch nicht innerviert. Überdehnung und Spasmen der **ableitenden Harnwege** werden als Schmerz wahrgenommen. Darüber hinaus wird auch der Füllungszustand der Blase wahrgenommen **(Harndrang)**.

Neuronale Basis der Viszerozeption

Viszerale Schmerzen werden über spinale Afferenzen und das spinothalamische System vermittelt. Signale für andere Empfindungen und für Regelprozesse verlaufen über den Nervus vagus. Eine zentrale Repräsentation des Zustandes des Körpers erfolgt in der Inselrinde (Interozeption).

Periphere Signale für Reflexe, Eingeweideschmerz, nicht schmerzhafte Empfindungen und die Allgemeinempfindungen erreichen das ZNS über die spinalen und vagalen viszeralen Afferenzen (Abb. 14.19). In der Regel wird dabei der **viszerale Schmerz** über die **spinalen Afferenzen** vermittelt, die in thorakolumbalen Segmenten zusammen mit den **sympathischen** Efferenzen verlaufen, in sakralen Segmenten zusammen mit den **parasympathischen** Efferenzen (Abb. 20.1). Nach einer synaptischen Verschaltung in Lamina I oder X des Rückenmarks zieht diese Bahn zum somatosensorischen Thalamus und zum Nucleus parabrachialis. **Vagale Afferenzen** erreichen den Nucleus tractus solitarii und von dort den Hypothalamus. Beide Systeme konvergieren auch. Die vordere **Inselrinde** stellt ein wichtiges Integrationszentrum für die bewusste Wahrnehmung der Viszerozeption dar (▶ KliBox 14.3). Hieraus resultiert das Konzept, dass eine Repräsentation des Zustandes des Körpers **(Interozeption)** in der Insel erfolgt, die möglicherweise auch zur Wahrnehmung des Selbst beiträgt. Efferente Signale zum vegetativen Nervensystem verlaufen über den vorderen Teil des **Gyrus cinguli** und den **Hypothalamus**; beide gehören zum **limbischen System**.

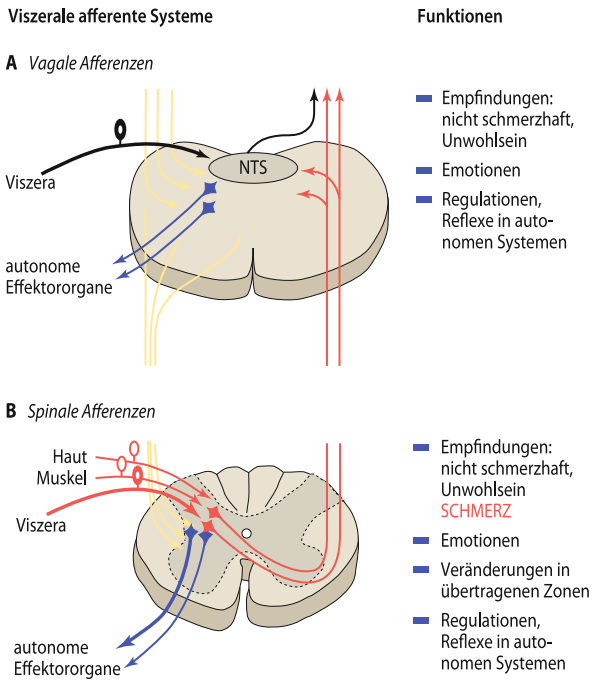


Abb. 14.19. Projektionen und Funktionen vagaler und spinaler viszeraler Afferenzen. A Vagale viszerale Afferenzen *(schwarz)* projizieren zum Nucleus tractus solitarii (NTS) in der Medulla oblongata. Zellkörper präganglionärer efferenter Neurone *(blau)*, die durch den Nervus vagus projizieren, sind im Nucleus dorsalis nervi vagi und im Nucleus ambiguus lokalisiert. **B** Spinale viszerale Afferenzen *(rot)* konvergieren mit nozizeptiven Haut- und Muskelafferenzen (ebenfalls *rot*) auf viszerosomatische Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks, die wiederum zum unteren und oberen Hirnstamm, Hypothalamus und Thalamus projizieren. Präganglionäre efferente Neurone *(blau)* befinden sich im Seitenhorn. Die synaptische Übertragung in der Medulla oblongata und im Hinterhorn steht unter der Kontrolle deszendierender Systeme vom oberen und unteren Hirnstamm *(gelb)*

14.3. Viszeraler Schmerz ohne periphere Nozizeption

Die bewusste Wahrnehmung der Viszerozeption erfolgt über thalamokortikale Afferenzen zur Inselrinde. Im folgenden Fallbeispiel entsteht der Sinneseindruck eines Angina pectoris Anfalls allein durch Reizung des Thalamus:

Bei einer 69-jährigen Patientin sollte eine Reizelektrode in den Thalamus implantiert werden zur Behandlung therapierefraktärer Schmerzen im linken Bein als Folge einer Entzündung der Rückenmarkshäute. Neun Jahre vor dem Eingriff hatte die Patientin belastungsabhängige Brustschmerzen entwickelt; nach einer Erweiterung der Herzkranzgefäße war ihr Zustand diesbezüglich stabil. Im Rahmen der neurochirurgischen Operation wurde zunächst mit einer dünnen Reizelektrode nach einem Ort im rechten somatosensorischen Thalamus gesucht, an dem elektrische Reizung zu einer Parästhesie im linken Bein führte. An diesem Ort linderte die elektrische Reizung den chronischen Schmerz im Bein. Gleichzeitig löste diese Reizung aber einen heftigen Brustschmerz mit Beklemmungsgefühl aus. Unter der Annahme einer akuten Durchblutungsstörung des Herzens wurde die Patientin mit einem gefäßerweiternden Medikament (Nitroglyzerin) behandelt, aber die Thalamusreizung blieb weiterhin schmerzhaft. Die Operation wurde daraufhin ohne Implantation einer permanenten Reizelektrode abgebrochen.

Postoperative Kontrolluntersuchungen (EKG, herzspezifische Enzyme im Blut) ergaben keinen Hinweis auf eine Schädigung des Myokards. In diesem Fall entstanden die Schmerzen nicht durch periphere Nozizeptoraktivierung, sondern durch direkte Reizung nozizeptiver Nervenzellen im Thalamus, die nachfolgend entsprechende Nervenzellen in der Großhirnrinde aktivierten (sekundärer somatosensorischer Kortex, Inselrinde). Bemerkenswert an diesem Fall ist, dass es sich hier um eine sowohl von der Patientin als auch von den anwesenden Ärzten als realistisch erlebte Illusion eines Eingeweideschmerzes einschließlich der emotionalen Begleitreaktionen handelte.

In Kürze

Sinnesleistungen und neuronale Basis der Viszerozeption

Mittels der Viszerozeption werden Konsistenz und Temperatur der Speisen im **Ösophagus** sowie der Füllungszustand von **Rektum** und **Harnblase** bewusst wahrgenommen. Andere Signale der Viszerozeption entziehen sich weitgehend unserem Bewusstsein, sind aber an **Regelkreisen** des vegetativen Nervensystems und an viszerosomatischen Reflexen beteiligt. **Viszerale Schmerzen** werden überwiegend durch spinale Afferenzen vermittelt (thorakolumbal: mit sympathischen Nerven, sakral: mit parasympathischen Nerven). Die kortikale Repräsentation der Viszerozeption erfolgt in der **Inselrinde**.

14.8 Funktionsprüfungen des somatosensorischen Systems in der Klinik

Klinische Sensibilitätsprüfung

Eine orientierende Funktionsprüfung der Somatosensorik gehört zu jeder klinischen Untersuchung. Sie umfasst die Beschreibung der Ausdehnung der Sensibilitätsstörungen für alle somatosensorischen Submodalitäten:

Topodiagnostik des Läsionsorts. Die Prüfung der Somatosensorik ist Teil jeder neurologischen Untersuchung. Hierbei werden **Negativzeichen** (»Minussymptome«: Sensibilitätsausfall), **Positivzeichen** (»Plussymptome«: gesteigerte Empfindlichkeit), betroffene **Submodalitäten** der Somatosensorik (Mechanorezeption, Propriozeption, Thermorezeption, Nozizeption) sowie Lage und Ausdehnung des betroffenen Areals erhoben. Aus diesen Angaben kann man herleiten, an welchem Ort im somatosensorischen System eine Läsion vorliegt **(Topodiagnostik)**. Zu diesem Zweck markiert man die betroffenen Hautareale mit einem abwaschbaren Stift und überträgt sie im Anschluss an die Untersuchung in ein Körperschema, in dem **Dermatome** und Versorgungsgebiete peripherer Nerven eingezeichnet sind (◘ Abb. 14.5).

Negativzeichen der Somatosensorik. Sensibilitätsausfälle **(Hypästhesie, Thermhypästhesie, Hypalgesie)** kann man mit einfachen überschwelligen Reizen diagnostizieren (◘ Tab. 14.6). Der Lagesinn distaler Gelenke **(Propriozeption)** und die Berührungsempfindlichkeit der Haut **(Mechanorezeption)** können ohne Hilfsmittel geprüft werden. Kalibrierte Stimmgabeln für die Prüfung des Vibrationssinns gehören zur neurologischen Grundausstattung. Für die Prüfung der **Thermorezeption** stehen meist nur metallische Gegenstände zur Verfügung (Griff des Reflexhammers) die eine leichte Abkühlung der Haut auf Raumtemperatur bewirken; alternativ kann man ein Desinfektionsmittel auf die Haut sprühen, das durch Evaporation kühlt. Die **Nozizeption der Haut** wurde früher durch Diskrimination des spitzen und des stumpfen Endes einer Sicherheitsnadel geprüft. Diese Sinnesleistung wird im Wesentlichen durch Gruppe-III-Afferenzen vermittelt. Aus hygienischen Gründen muss für jeden Patienten eine separate sterilisierte Sicherheitsnadel benutzt werden. Als Alternative eignen sich hölzerne Zahnstocher oder durchgebrochene Watteträger. Der **Tiefenschmerz** wird durch stumpfen Druck auf die Achillessehne, auf Muskeln oder auf das Nagelbett geprüft. Für die Prüfung des Hitzeschmerzes und des Kälteschmerzes gibt es kein einfaches klinisches Verfahren. Die klinische Sensibilitätsprüfung erfasst die Funktionsfähigkeit der dünnen Afferenzen (Gruppe III und IV) und des spinothalamischen Systems nur unvollständig.

Positivzeichen der Somatosensorik. Eine gesteigerte Sensibilität gibt es im Grunde nur für die **Nozizeption** (Hyperalgesie und

◘ **Tab. 14.6.** Klinische Sensibilitätsprüfung und Zusatzuntersuchungen

Submodalität	Klinischer Test	Afferente Nervenfasern	Bahn im ZNS	Zusatzuntersuchungen
Propriozeption	Gelenkstellung	Gruppe I	HS-ML	MuskeleigenreflexeSEP
Mechanorezeption	Berührung mit Wattebausch	Gruppe II (Aβ)	HS-ML	QST (Druckdetektionsschwelle)
	Stimmgabel	Gruppe II (Aβ)	HS-ML	QST (Vibrametrie)SEP, sensible NLG
Thermorezeption	Reflexhammergriff Reagenzglas 20°C Alkohol	Gruppe III (Aδ)	STT	QST (Thermotest)
	Reagenzglas 40°C	Gruppe IV (C)	STT	QST (Thermotest)LEP
Nozizeption	Sterile Sicherheitsnadel Zahnstocher	Gruppe III (Aδ)	STT	QST (kalibrierte Nadelreize)LEP
	(Nicht verfügbar)	Gruppe IV (C)	STT	QST (Hitzeschmerzschwelle)LEP
	Druck auf Sehne/Muskel	Gruppe III und IV (Aδ und C)	STT	QST (Druckalgesimetrie)

QST quantitative sensorische Testung; *SEP* somatosensorisch evozierte Potenziale (elektrische Nervenstammreizung); *NLG* Nervenleitungsgeschwindigkeit; *LEP* Laser-evozierte Potenziale; *HS–ML* Hinterstränge und medialer Lemniskus; *STT* spinothalamischer Trakt

Allodynie). **Hyperalgesie** bedeutet Steigerung der Schmerzempfindlichkeit für adäquate Reizung nozizeptiver Nervenendigungen. Man unterscheidet Hyperalgesie für Hitzereize, Kältereize, spitze mechanische Reize (Oberflächenschmerz) und stumpfen Druck (Tiefenschmerz). Hitzehyperalgesie spricht für eine **periphere Sensibilisierung** der Transduktion oder Transformation in den nozizeptiven Nervenendigungen, mechanische Hyperalgesie für eine **zentrale Sensibilisierung** der nozizeptiven Signalübertragung im ZNS. **Allodynie** bedeutet, dass Schmerzempfindungen durch solche Reize ausgelöst werden, die keine nozizeptiven Nervenendigungen aktivieren (typisch: leichte Berührung). Allodynie ist ein Zeichen für veränderte konvergente Signalverarbeitung von Nozizeption und Mechanorezeption. Früher wurde dieses klinische Zeichen manchmal auch **Hyperästhesie** genannt. Da es sich dabei jedoch nicht um eine gesteigerte taktile Empfindung, sondern um eine Schmerzempfindung auf leichte Berührungsreize handelt, wurde hierfür 1979 der neue Begriff »dynamische mechanische Allodynie« eingeführt.

Psychophysische und elektrophysiologische Zusatzuntersuchungen

Die Funktionsprüfung der Somatosensorik muss mindestens eine lemniskale Funktion (Mechanorezeption, Propriozeption) und mindestens eine spinothalamische Funktion (Thermorezeption, Nozizeption) erfassen. Dieses Ziel wird manchmal nur durch psychophysische oder elektrophysiologische Zusatztests erreicht:

Quantitative sensorische Testung. Thermorezeption und Nozizeption werden im klinischen Alltag oft nicht geprüft, wenn die entsprechenden Hilfsmittel fehlen. Bei der klinischen Sensibilitätsprüfung können daher isolierte Funktionsdefizite der dünnen Afferenzen (Gruppe III und IV) oder des spinothalamischen Systems übersehen werden (► KliBox 14.4). Genauer, aber auch aufwändiger ist die **quantitative sensorische Testung (QST)**, bei der mit definierten Reizstärken die Schwellen für verschiedene Submodalitäten und Qualitäten der Somatosensorik quantitativ bestimmt werden.

Objektive Labortests. Zur Objektivierung der Sensibilitätsbefunde können **Eigenreflexe** (Gruppe-I-Afferenzen) und **elektrophysiologische Labortests** durchgeführt werden. Bei Letzteren setzt man zur selektiven Aktivierung der Gruppe-II-Afferenzen elektrische Nervenstammreize ein und bestimmt die sensible Erregungsleitungsgeschwindigkeit oder misst **somatosensorisch evozierte Potenziale (SEP)** an der Kopfhaut. Nozizeptive Afferenzen können mit kurzen Hitzepulsen aktiviert werden, die durch Infrarotlaser erzeugt werden **(Laser-evozierte Potenziale)**. Diese objektiven Tests sind manchmal empfindlicher als die klinische Sensibilitätsprüfung und können auch diskrete Sensibilitätsstörungen aufdecken.

14.4. Morbus Fabry

Einige Erkrankungen des peripheren Nervensystems betreffen selektiv die dünnen afferenten Nervenfasern der Gruppen III und IV (*small fiber*-Neuropathie). Die befallenen Nervenfasern reagieren einerseits nicht mehr auf ihre adäquaten Reize, andererseits entwickeln sie Spontanaktivität. Dies führt in folgendem Fallbeispiel zu einer paradoxen Kombination aus reduzierter Empfindlichkeit für externe nozizeptive Reize mit spontanen Schmerzen.

Bei einem 22-jährigen Mann entwickeln sich langsam zunehmende Brennschmerzen in den Beinen. Die neurologische Untersuchung zeigt unauffällige Reflexe und ein normales Gangbild. Die Mechanorezeption ist ebenfalls unauffällig. Bei der quantitativen sensorischen Testung (QST) findet sich jedoch eine verminderte Sensibilität für Kälte- und Wärmereize sowie für den Kälteschmerz. Es handelt sich also um eine *small fiber*-Neuropathie. Bei diesem Patienten wird eine durch angeborenen Mangel an α-Galaktosidase bedingte Speicherkrankheit diagnostiziert, die zu Ablagerungen im Endothel der Kapillaren führt. Dünne Nervenfasern sind von der daraus resultierenden Mangeldurchblutung früh befallen. Später kommen Symptome aus anderen Stromgebieten hinzu und die Patienten sterben oft schon mit 40 Jahren an Herz- oder Nierenversagen. Durch Substitutionsbehandlung mit dem fehlenden Enzym wird die Lebenserwartung deutlich verbessert.

In Kürze

Funktionsprüfungen des somatosensorischen Systems in der Klinik

Bei der klinischen Sensibilitätsprüfung wird **mindestens eine lemniskale** Funktion (Mechanorezeption, Propriozeption) und **mindestens eine spinothalamische** Funktion (Thermorezeption, Nozizeption) geprüft. Man unterscheidet Funktionsverlust (Negativzeichen: Hypästhesie, Hypalgesie) und Funktionssteigerung (Positivzeichen: Hyperalgesie, Allodynie). Das räumliche Muster von Funktionsverlust und Funktionssteigerung zeigt an, welche Teile des somatosensorischen Systems erkrankt sind.

14.9 Entwicklung und adulte Plastizität

Prä- und postnatale Entwicklung des somatosensorischen Systems

Die Entwicklung des somatosensorischen Systems durchläuft komplexe Prozesse der Neurogenese, Neuronenmigration, Synaptogenese und selektiver Elimination von Neuronen und Synapsen.

Peripherie und Rückenmark. Gehirn und Rückenmark entwickeln sich aus dem **Neuralrohr**, die Spinalganglien aus der **Neuralleiste**. Die Innervation der Haut erfolgt in der 7.–15. Schwangerschaftswoche, ab der 8. Woche sind bereits einige Reflexbögen vorhanden (Gestationsalter = Konzeptionsalter + 2 Wochen). Die Kontakte der Spinalganglienneurone mit dem Rückenmark entstehen in zwei Wellen, zuerst kommen die Axone der großen Zellen an, die myelinisierte Axone ausbilden, später die der kleinen Zellen, die nicht myelinisierte Axone ausbilden. Die Mechanorezeption und Propriozeption entwickeln sich also vor der Nozizeption und Thermorezeption.

Großhirn. In der Großhirnrinde proliferieren die **Neuroblasten** im Neuroepithel der Seitenventrikel, und die Neurone wandern von dort entlang radiärer Gliazellen nach außen. Die ersten Neurone bilden nur vorübergehend vorhandene Strukturen (*pre-plate*, später geteilt in *subplate* und *marginal zone*), die vermutlich den Schichtenaufbau leiten. Erst die Neurone der ***cortical plate*** differenzieren sich zu den endgültigen kortikalen Neuronen. Während sich die **Pyramidenzellen** so vor Ort entwickeln, wandern **inhibitorische GABAerge Interneurone** tangential in die entsprechenden Schichten ein. Erregende Synapsen entwickeln sich früher als hemmende Synapsen. Sogar GABAerge Synapsen wirken in frühen Entwicklungsstadien erregend statt hemmend, da sie wegen des dann noch wenig negativen **Chloridionen-Gleichgewichtspotenzials** depolarisieren und nicht hyperpolarisieren. Thalamokortikale Afferenzen erreichen zuerst die *subplate*-Region (20.–22. Woche), später auch die kortikale Platte (23.–24. Woche). In der 29. und 30. Woche sind EEG-Signale und **somatosensorisch evozierte Potenziale (SEP)** im primären somatosensorischen Kortex nachweisbar.

Reflexe und Wahrnehmung. Bei neugeborenen Kindern sind bereits mit leichten mechanischen Reizen **Wegziehreflexe** auslösbar; diese Reflexe nehmen mit zunehmendem Alter ab. Umgekehrt nimmt die kortikale Aktivierung durch Hautreize zu, wie man durch nichtinvasive Messung der Hirndurchblutung **(Nahinfrarotspektroskopie)** zeigen konnte. Obwohl der neuronale Apparat für eine bewusste Wahrnehmung somatosensorischer Reize wahrscheinlich ab der 29.–30. Woche vorhanden ist, sind daher Abwehrreaktionen bei Frühgeborenen und Feten nicht notwendigerweise Ausdruck von Schmerzempfindungen.

Postnatale Reifung. Postnatal reifen die somatosensorischen Bahnen durch zunehmende **Myelinisierung**. Dadurch verkürzen sich die Latenzen der somatosensorisch evozierten Potenziale trotz des Längenwachstums. Im peripheren Nerven ist die Myelinisierung innerhalb des ersten Lebensjahrs abgeschlossen, im ZNS dauert dieser Prozess bis ins 5.–8. Lebensjahr.

Klinische Relevanz

Programmfehler in der Entwicklung des somatosensorischen Systems können zur Epilepsie führen. Nach Schlaganfällen wird das Entwicklungsprogramm teilweise zurückgespult.

Hirnläsionen. Diese Prozesse haben klinische Bedeutung bei mehreren Krankheiten:

- Fehlbildungen durch Programmfehler in der Entwicklung führen häufig zur **Epilepsie**,
- nach **Schlaganfällen** und anderen Läsionen des Nervensystems wird das Entwicklungsprogramm teilweise zurückgespult, und es kann z. B. wieder zu einer erregenden Wirkung GABAerger Synapsen kommen.

Ob die rudimentäre Neurogenese, die auch beim Erwachsenen ventrikelnah noch vorkommt, therapeutisch genutzt werden kann, ist Gegenstand intensiver Forschung.

Plastizität im Erwachsenenalter. Nach Läsionen des somatosensorischen Systems kommt es regelhaft zu einer plastischen **Reorganisation der rezeptiven Felder** im primären somatosensorischen Kortex (SI). So bleiben nach einer Amputation die dadurch deafferenzierten kortikalen Neurone nicht stumm, sondern erhalten Eingangssignale von benachbarten intakten Afferenzen. Dadurch dehnt sich beispielsweise das Gesichtsareal des primären somatosensorischen Kortex nach einer Handamputation in das Handareal hinein aus. Diese **Reorganisation** ist besonders ausgeprägt bei Patienten mit **Phantomschmerz**, d. h. chronischen Schmerzen in der nicht mehr vorhandenen Hand. Nicht nur **Deafferenzierung**, sondern auch motorisches **Lernen** (z. B. Klavierspielen) und sogar kurze schmerzhafte afferente Reizung führen schnell zu einer messbaren Veränderung der somatotopen Repräsentation. Die topographisch exakte Verbindung von der Peripherie bis zum primären somatosensorischen Kortex ist also nicht in der Entwicklung fest gefügt, sondern muss zeitlebens dynamisch durch Aktivität erhalten bleiben, indem synaptische Verbindungen geknüpft, verstärkt, abgeschwächt oder gelöst werden. Entsprechende Übungsprogramme werden inzwischen erfolgreich zur Behandlung des Phantomschmerzes eingesetzt.

In Kürze

Entwicklung und adulte Plastizität

Bei der Geburt sind die durch das somatosensorische System vermittelten Reflexe stärker als im Erwachsenenalter, während die kortikalen Antworten noch vermindert sind. Dies ändert sich im Laufe des ersten Lebensjahrs. Die Myelinisierung der zentralen somatosensorischen Bahnen ist erst im Grundschulalter abgeschlossen. Die somatotope Zuordnung bleibt bis ins Erwachsenenalter plastisch modulierbar (kortikale Reorganisation durch Lernen oder durch Deafferenzierung). Während der Regeneration nach peripheren oder zentralen Läsionen werden teilweise die embryonalen Entwicklungsprogramme zurückgespult.

Literatur

Cole JD (1991) Pride and a daily marathon. Duckworth, London, pp 122–137

Craig AD (2009) How do you feel – now? The anterior insula and human awareness. Nat Rev Neurosc 10:59–70

Darian-Smith I, Johnson KO, LaMotte C, Shigenaga Y, Kenins P, Champness P (1979) Warm fibers innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to thermal stimuli. J Neurophysiol 42: 1297–1315

Huse E, Larbig W, Birbaumer N, Flor H (2001) Cortical reorganization and pain. Empirical findings and therapeutic implication using the example of phantom pain. Der Schmerz 15: 131–137

Jänig W (2006) The integrative action of the autonomic nervous system. Neurobiology of homeostasis. Cambridge Univ Press, pp. 1–632

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (2000) Principles of neural science, McGraw-Hill, New York

Kriegstein AR (2005) Constructing circuits: neurogenesis and migration in the developing neocortex. Epilepsia 46 (Suppl 7): 15–21

Lee SJ, Ralston HJP, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA (2005) Fetal pain. A systematic multidisciplinary review of the evidence. JAMA 294: 947–954

Lenz FA, Gracely RH, Hope EJ, Baker FH, Rowland LH, Dougherty PM, Richardson RT (1994) The sensation of angina can be evoked by stimulation of the human thalamus. Pain 59: 119–125

Lewin GR, Moshourab R (2004) Mechanosensation and pain. J Neurobiol 61: 30–44

Mountcastle VB (1980) Neural mechanisms in somesthesis, Pain and temperature sensibilities. In: Mountcastle VB (Ed), Medical physiology. Mosby, St. Louis Toronto London, vol 1, pp 348–390, 391–427

Treede RD (2007) Quantitative sensorische Testung, Elektrophysiologische Messverfahren. In: Baron R, Strumpf M (Hrsg) Praktische Schmerztherapie. Springer, Heidelberg, S 75–81, 83–90

Vallbo ÅB, Hagbarth KE, Torebjörk HE, Wallin BG (1979) Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. Physiol Rev 59: 919–957

Weinstein S (1968) Intensive and extensive aspects of tactile sensitivity as a function of body part, sex, and laterality. In: Kenshalo DR (Ed) The skin senses. Charles C. Thomas, Springfield, pp 195–222

Zilles K, Eickhoff S, Palomero-Gallagher N (2003) The human parietal cortex: A novel approach to its architectonic mapping. Adv Neurol 93: 1–21

Kapitel 15
Nozizeption und Schmerz

H.-G. Schaible

15.1 Subjektive Empfindung Schmerz und nozizeptives System – 299

15.2 Peripheres nozizeptives System – 301

15.3 Spinales nozizeptives System – 304

15.4 Thalamokortikales nozizeptives System und endogene Schmerzkontrollsysteme – 307

15.5 Klinisch bedeutsame Schmerzen – 309

15.6 Grundlagen der Schmerztherapie – 312

Literatur – 314

Einleitung

»Gehabte Schmerzen, die hab ich gern.« Dieses Zitat von Wilhelm Busch beschreibt treffend, dass jeder Mensch erleichtert ist, wenn er von einem Schmerz befreit wird. Schmerz ist ein wichtiges Symptom vieler Erkrankungen, und die Heilung von einer Krankheit wird durch nichts besser erkennbar als durch das Verschwinden des Schmerzes. Schmerz ist aber nicht nur ein Begleitsymptom einer Erkrankung, z. B. einer Entzündung, sondern er kann Ausdruck einer Schmerzkrankheit sein. Eine solche ist die Migräne. Ein Migränekranker leidet an anfallsweise auftretenden heftigen Kopfschmerzen von pulsierendem Charakter, die häufig auf eine Kopfseite beschränkt und mit Übelkeit und Erbrechen verbunden sind. Der Schmerzattacke kann eine visuelle Aura vorausgehen. Hierbei empfindet der Patient Lichtblitze, und dann entwickelt sich ein Skotom, eine vorübergehende Blindheit in einem Teil des Gesichtsfelds. Die Aura dauert etwa eine Stunde, der nachfolgende Schmerzanfall unter Umständen Tage. Der Auslöser der Migräne ist bisher unbekannt.

15.1 Subjektive Empfindung Schmerz und nozizeptives System

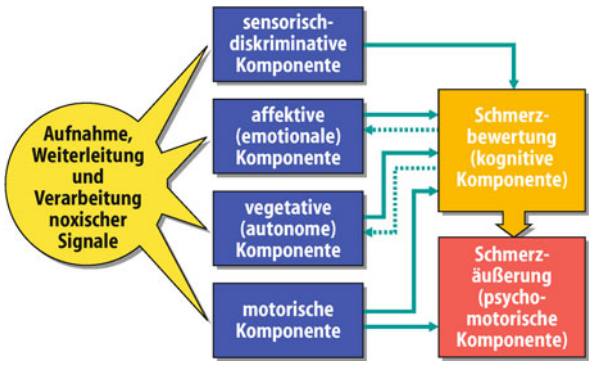
Schmerzempfindung und Nozizeption

Schmerz ist eine unangenehme Sinnesempfindung, die bei Einwirkung schädigender Reize ausgelöst wird; Nozizeption ist die Aufnahme und Verarbeitung noxischer Reize durch das Nervensystem.

Schmerzdefinition. »Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.« Diese Definition stammt von der *International Association for the Study of Pain* (IASP). Nach ihr ist Schmerz eine elementare Sinnesempfindung, die spezifisch beim Einwirken gewebeschädigender (noxischer) Reize ausgelöst wird. Dieses ist verbunden mit einem unlustbetonten Gefühlserlebnis. Die Definition besagt ferner, dass Schmerz immer als Ausdruck einer Gewebeschädigung empfunden wird, selbst wenn eine solche nicht vorliegt (s. oben). Der Schmerz hat verschiedene Komponenten (s. unten und ◘ Abb. 15.1).

Nozizeption. Während Schmerz das bewusste subjektive Sinnes- und Gefühlserlebnis ist, das durch gewebeschädige Reize ausgelöst wird, umfasst der Ausdruck **Nozizeption** die objektiven Vorgänge, mit denen das Nervensystem noxische Reize aufnimmt und verarbeitet. **Noxische Reize** sind mechanische, thermische oder chemische Reize, die das Gewebe potenziell oder aktuell schädigen. An der Nozizeption beteiligte Nervenzellen sind **nozizeptive Nervenzellen**. Sie bilden zusammen das **nozizeptive System**.

Nozizeptives System. Eine Übersicht über das nozizeptive System zeigt ◘ Abb. 15.2. **Nozizeptoren** sind die primäraffe-



◘ **Abb. 15.1. Beziehung zwischen Nozizeption und Schmerz.** Die Verarbeitung eines noxischen Reizes im nozizeptiven System erzeugt verschiedene Komponenten der Schmerzempfindung, die untereinander in Beziehung stehen

renten »ersten« Neurone, die in ihren sensorischen Endigungen im Gewebe noxische Reize aufnehmen. Sie versorgen praktisch alle Organe. Sie aktivieren synaptisch das **zentralnervöse nozizeptive System**. Dieses besteht aus nozizeptiven Neuronen des Rückenmarks und des Trigeminuskerns (für den Kopfbereich) und dem nozizeptiven thalamokortikalen System. Letzteres ist für die Entstehung bewusster Schmerzempfindungen verantwortlich. Vom Kortex und vom Hypothalamus verlaufen Fasern zum Hirnstamm, wo deszendierende Bahnen ihren Ursprung nehmen (◘ Abb. 15.2, rechte Seite). Diese hemmen oder verstärken die nozizeptive Verarbeitung im Rückenmark.

Schmerzklassifikation nach Art der Schmerzentstehung

Nach ihrer Entstehung werden der physiologische Nozizeptorschmerz, der pathophysiologische Nozizeptorschmerz und der neuropathische Schmerz unterschieden.

Physiologischer Nozizeptorschmerz. Er entsteht, wenn Schmerzen durch die Einwirkung gewebeschädigender Reize auf **normales Gewebe** ausgelöst werden. Er warnt uns vor Gewebeschädigungen, und wir leiten unwillkürlich Gegenmaßnahmen ein (z. B. rasches Wegziehen der Hand, wenn man versehentlich auf eine heiße Herdplatte fasst). Ein intakter Schmerzsinn ist eine wichtige Voraussetzung dafür, dass der Körper unversehrt bleibt (▶ Box 15.1).

Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz. Er wird durch **pathophysiologische Organveränderungen** (z. B. bei Entzündung) ausgelöst. Er ist ein wichtiges Symptom vieler Erkrankungen. Häufig erzwingt er ein Verhalten, das für die Heilung einer Krankheit erforderlich ist (z. B. Ruhigstellen einer verletzten Extremität).

Neuropathischer Schmerz. Dieser Schmerz entsteht durch **Schädigung von Nervenfasern**. Er ist abnormal, weil er nicht im Dienst der Gefahrerkennung steht.

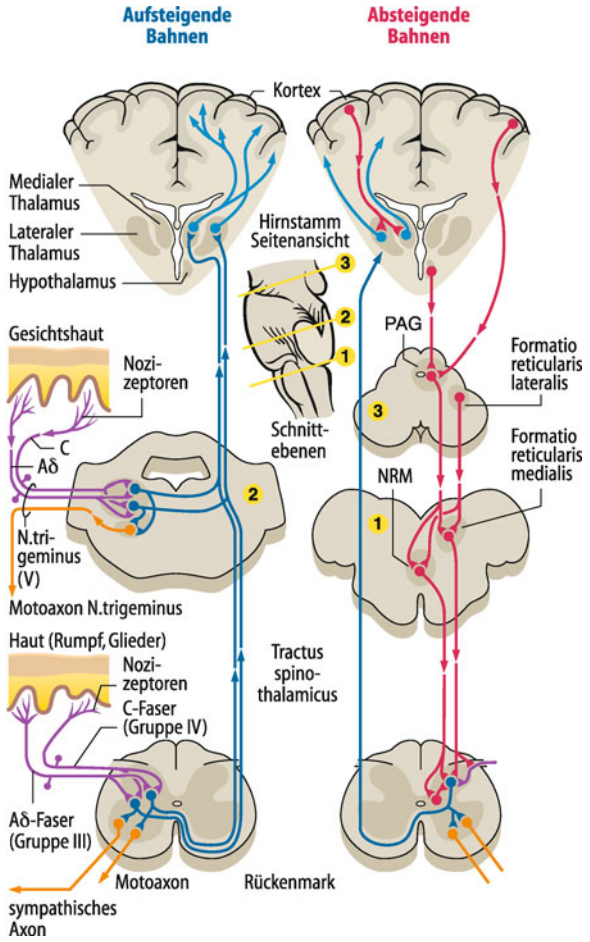


Abb. 15.2. Das nozizeptive System. *Links:* Nervenzellen und Nervenbahnen des peripheren und zentralen Nervensystems, die noxische Reize aufnehmen und verarbeiten. *Rechts:* Absteigende Systeme, die die nozizeptive Verarbeitung im Rückenmark hemmen (deszendierende Hemmung) oder bahnen. Die Einsatzfigur gibt in einer Seitenansicht des Hirnstamms die Lage der Hirnstammschnitte an. (*1*) Kranialer Rand der unteren Olive. (*2*) Mitte des Pons. (*3*) unteres Mesenzephalon. *PAG* periaquäduktales Grau, *NRM* Nucleus raphe magnus

Schmerzklassifikation nach dem Entstehungsort

Schmerzen werden nach dem Ort in Oberflächenschmerz, somatischen Tiefenschmerz und viszeralen Tiefenschmerz eingeteilt.

Somatischer Oberflächenschmerz. Dieser entsteht durch noxische Reizung der Haut. Er wird in der Regel als hell und gut lokalisierbar empfunden und klingt nach Aufhören des Reizes ab. Er ist der häufigste physiologische Nozizeptorschmerz.

Somatischer Tiefenschmerz. Er entsteht in der Muskulatur, den Knochen, den Gelenken und im Bindegewebe. Sein Charakter ist eher dumpf, und häufig ist er nicht streng lokalisiert. Pathophysiologischer somatischer Tiefenschmerz ist häufig chronisch.

Viszeraler Tiefenschmerz. Dieser bezeichnet den Eingeweideschmerz, der bei Erkrankung innerer Organe auftritt. Er kann dumpf und schlecht lokalisiert sein, aber auch kolikartigen Charakter haben.

15.1. Angeborene Schmerzunempfindlichkeit

Bei dieser sehr selten auftretenden Anomalie fehlen Schmerzempfindungen und nozizeptive Schutzreflexe (s. unten). Diese Menschen ziehen sich von Kindheit an Verbrennungen und Verletzungen zu, die nicht beachtet werden, schlecht heilen und einen frühen Tod zur Folge haben. Ursache kann z. B. ein genetischer Defekt sein, bei dem ein Rezeptor für den Wachstumsfaktor *nerve growth factor* (NGF) nicht ausgebildet wird. Letzterer wird für das Wachstum von Nozizeptoren benötigt.

Schmerzkomponenten

Der Schmerz hat eine sensorische, affektive, vegetative, motorische und kognitive Komponente.

Nach seiner Definition ist der Schmerz ein Sinnes- **und** ein Gefühlserlebnis. Damit verbunden sind vegetatitve und motorische Reaktionen des Körpers. Die verschiedenen Schmerzkomponenten fasst Abb. 15.1 zusammen:

- **Sensorische Schmerzkomponente**. Sie umfasst die Analyse des noxischen Reizes nach Ort, Intensität, Art und Dauer.
- **Affektive Schmerzkomponente**. Die Schmerzempfindung löst fast immer eine unlustbetonte Emotion in uns aus, wodurch unser Wohlbefinden gestört wird. Besonders bei Tiefenschmerzen und chronischen Schmerzen kann sie sehr ausgeprägt sein.
- **Vegetative Schmerzkomponente**. Sie umfasst Reaktionen des vegetativen Nervensystems, die durch Schmerzreize ausgelöst werden. Es treten sowohl Aktivierungen des sympathischen Nervensystems als auch Reaktionen wie Blutdruckabfall und Übelkeit auf.
- **Motorische Schmerzkomponente**. Sie zeigt sich in Schutzreflexen, durch die das betroffene Körperteil von der Schmerzquelle entfernt wird. Auch Schonhaltungen und Muskelverspannungen sind motorische Schmerzkomponenten.
- **Kognitive Schmerzkomponente**. Der Schmerz wird anhand früherer Schmerzerfahrung bewertet und nach seiner aktuellen Bedeutung eingestuft. Kognitive Prozesse können Schmerzäußerungen auslösen (psychomotorische Komponente, z. B. Mimik, Wehklagen).

Messung von Schmerz und Nozizeption

Die subjektive Schmerzempfindung kann durch Methoden der subjektiven Algesimetrie quantifiziert werden; durch Ableitung nozizeptiver Nervenzellen kann die Nozizeption erfasst werden.

Subjektive Algesimetrie. Diese Methode erfasst die **Schmerzschwelle** und die **Schmerzintensität** bei schmerzhafter Reizung. Hierbei appliziert ein Untersucher Reize unterschiedlicher Intensität, und der Proband macht Angaben darüber, ob er den

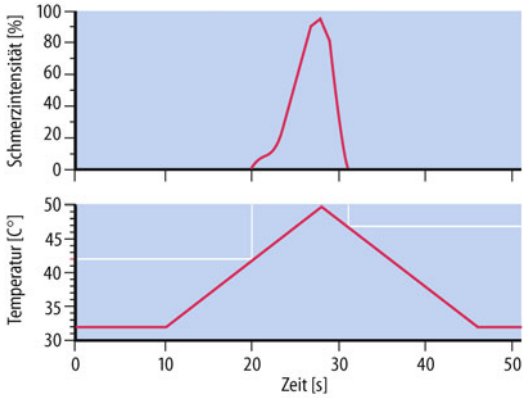


Abb. 15.3. Schmerzmessung beim Menschen bei Applikation eines Hitzreizes auf die Haut. Die *untere* Kurve zeigt den Anstieg und den Abfall der Reiztemperatur (um 1°C pro Sekunde), die *obere* Kurve zeigt, welche Schmerzintensität der Proband auf einer visuellen Analogskala *(VAS)* angibt. Die Schmerzempfindung beginnt bei 42°C, nimmt mit steigender Temperatur weiter zu und geht bei Abnahme der Reiztemperatur wieder zurück. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Treede, Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz

Reiz als schmerzhaft empfindet (die geringste Reizstärke, die Schmerzen auslöst, ist die Schmerzschwelle), und wenn ja, wie hoch die Schmerzintensität ist. Die Schmerzschwelle ist bei vielen Menschen ähnlich. So liegt die thermische Schmerzschwelle der Haut in der Regel bei 42–45°C.

Die Schmerzintensität wird häufig auf einer **visuellen Analogskala** (VAS) angegeben. Die beiden Endpunkte einer VAS sind definiert als »kein Schmerz« bzw. »maximal vorstellbarer Schmerz« (wenn die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente bewertet werden soll) oder als »kein Schmerz« bzw. »unerträglicher Schmerz« (wenn die affektive Komponente bewertet werden soll). Abb. 15.3 zeigt ein Experiment, in dem der Proband die Intensität des empfundenen Schmerzes bei Applikation eines Hitzereizes auf die Haut auf einer visuellen Analogskala angibt. In der Klinik ist eine visuelle Analogskala häufig die Basis eines Schmerztagebuches.

Messung der Nozizeption. Die Nozizeption kann z. B. durch Ableitung von einzelnen nozizeptiven Nervenzellen erfasst werden (s. nächste Abschnitte). Es können auch Reaktionen des motorischen Systems (Wegziehreflexe) und des vegetativen Systems (z. B. sympathische Aktivierung) auf noxische Reize zur Quantifizierung nozizeptiver Antworten herangezogen werden.

Schmerz- und andere Sinnespunkte. Bei noxischer Reizung der Haut mit einem spitzen Gegenstand wird eine Schmerzempfindung nur bei Reizung bestimmter **Schmerzpunkte** ausgelöst. Diese sind zahlreich und über die ganze Hautoberfläche verteilt. Neben Schmerzpunkten gibt es Druckpunkte, Kalt- und Warmpunkte. Daran ist zu erkennen, dass unsere Sinnesmodalitäten topographisch diskret und durch unterschiedliche Typen von Nervenzellen kodiert werden.

In Kürze

Schmerz

Schmerz ist eine unangenehme Sinnesempfindung, die spezifisch beim Einwirken gewebeschädigender (noxischer) Reize ausgelöst wird. Schmerz warnt vor drohender Gewebeschädigung und signalisiert Erkrankungen. Die Sinnesempfindung Schmerz hat eine sensorisch-diskriminative, eine affektive und eine kognitive Komponente und wird häufig begleitet von einer vegetativen und motorischen Reaktion. Nach dem **Ort des Schmerzes** werden der somatische Oberflächenschmerz (Haut), der somatische Tiefenschmerz (Muskel etc.) und der viszerale Tiefenschmerz unterschieden. Die quantitative Messung von Schmerzen erfolgt durch **subjektive Algesimetrie** (Selbsteinschätzung).

Nozizeption

Nozizeption ist die sensorische Aufnahme und Verarbeitung potenziell oder aktuell gewebeschädigender (noxischer) Reize durch das **nozizeptive System**. Dieses besteht aus den Nozizeptoren des peripheren Nervensystems, den nozizeptive Neuronen im Rückenmark und im Trigeminuskern sowie den aszendierende Bahnen (z. B. Tractus spinothalamicus) und den nozizeptiven Neuronen im Thalamus und Kortex. Deszendierende hemmende und erregende Bahnen beeinflussen nozizeptive Vorgänge auf der spinalen Ebene.

15.2 Peripheres nozizeptives System

Struktur und Antworteigenschaften der Nozizeptoren

Nozizeptoren bestehen aus nicht-korpuskulären sensorischen Endigungen und langsam leitenden Axonen; im normalen Gewebe antworten sie nur auf noxische mechanische, thermische und chemische Reize, die auf ihr rezeptives Feld einwirken.

Sensorische Nervenendigung im Gewebe. Nozizeptive Endigungen sind dünne unmyelinisierte Faserendigungen ohne besondere Strukturmerkmale. Sie sind teilweise von Schwannzellen bedeckt (Abb. 15.4 A). In den Endigungen findet die **Transduktion** (Umwandlung von in diesem Fall noxischen Reizen in elektrische Potenziale) statt.

Axone. Die meisten Nozizeptoren besitzen unmyelinisierte Axone (C-Fasern, Leitungsgeschwindigkeiten < 2,5 m/s, meistens um 1 m/s). Ein Teil der Nozizeptoren hat dünn myelinisierte Axone (Aδ-Fasern, Leitungsgeschwindigkeiten 2,5–30 m/s). Das Aktionspotenzial entsteht in den Aδ-Fasern am ersten Schnürring, bei den C-Fasern ist der Ort der **Transformation** (Umwandlung des Generatorpotenzials in das Aktionspotenzial) bisher unbekannt.

Rezeptives Feld eines Nozizeptors. Abb. 15.4 B zeigt einen Nozizeptor mit zwei rezeptiven Feldern (rosa Flächen) in der Haut. Ein rezeptives Feld ist das Areal, von dem aus die Nervenfaser durch

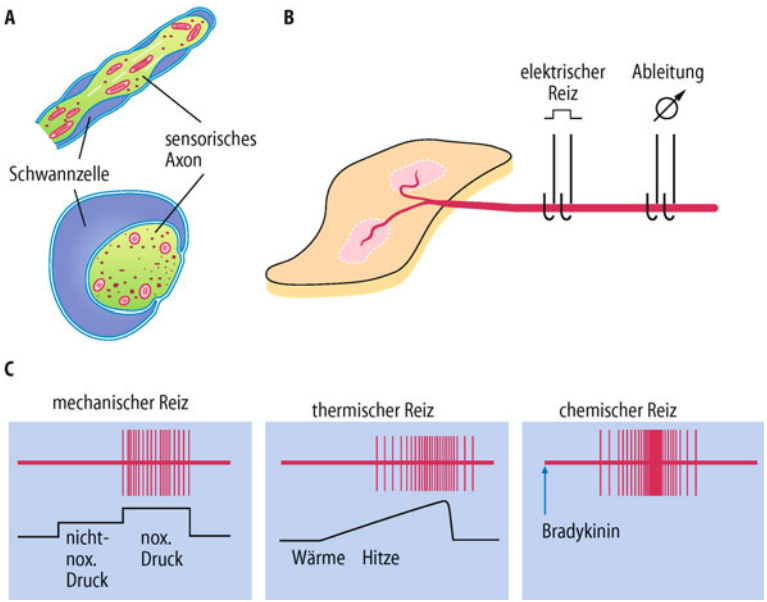


Abb. 15.4. Nozizeptor. A Schematischer Längs- und Querschnitt der sensorischen Endigung einer nozizeptiven C-Faser. Das Axon ist von Schwannzellen bedeckt, aber in den Auftreibungen hat das Axon direkten Kontakt zur Umgebung. **B** Schematische Darstellung eines Nozizeptors mit zwei rezeptiven Feldern. Bei Reizung der rezeptiven Felder werden Aktionspotenziale ausgelöst, die am Axon abgegriffen werden können. Die elektrische Reizung des Axons dient der Bestimmung der Leitungsgeschwindigkeit. **C** Antworten eines Nozizeptors auf noxischen Druck, noxische Hitze und chemische Reizung mit Bradykinin

noxische Reize erregbar ist. Im Bereich des rezeptiven Feldes liegt eine sensorische Endigung. Abb. 15.4 C zeigt Antworten eines polymodalen Nozizeptors (s. unten) auf mechanische, thermische und chemische Reize, die auf sein rezeptives Feld appliziert werden.

Erregungsschwelle von Nozizeptoren. Im normalen Gewebe werden Nozizeptoren nur durch intensive Reize erregt. Daher nennt man sie auch **hochschwellige Rezeptoren** und stellt sie niederschwelligen Rezeptoren gegenüber, die durch nichtnoxische Reize im physiologischen Bereich erregt werden (z. B. Berührungsrezeptoren, Wärme- und Kälterezeptoren).

Polymodale Nozizeptoren. Die meisten Nozizeptoren sind **polymodal**, weil sowohl noxische mechanische Reize (z. B. starker Druck oder Quetschung), als auch noxische thermische Reize (Temperatur > 43°C und extreme Kaltreize) und chemische Reize Aktionspotenziale auslösen (Abb. 15.4 C). Die Fasern besitzen Transduktionsmechanismen für diese Modalitäten (s. unten). Neben polymodalen Nozizeptoren gibt es auch Nozizeptoren, die nur auf eine Modalität ansprechen, z. B. Mechanonozizeptoren.

Stumme Nozizeptoren. Eine Untergruppe der Nozizeptoren besteht aus sensorischen Nervenfasern, die unter normalen Bedingungen weder durch mechanische noch durch thermische Reize zu erregen sind. Ein Teil dieser Nozizeptoren ist chemosensitiv.

Transduktionsmechanismen in Nozizeptoren

Die Erregung von Nozizeptoren durch noxische Reize entsteht durch Aktivierung von Ionenkanälen und Rezeptoren in der sensorischen Endigung.

Die sensorische Nervenendigung im Gewebe ist für Ableitungen mit Mikroelektroden nicht zugänglich. Viele der vermuteten Transduktionsmechanismen sind jedoch auch am Zellkörper der Nozizeptoren vorhanden. Daher dient dieser als Modell für die sensorische Endigung. Abb. 15.5 zeigt Ionenkanäle und Rezeptoren in der sensorischen Endigung, wobei aber zu beachten ist, dass viele Daten am Zellkörper, d. h. an Hinterwurzelganglienzellen, erhoben wurden.

Transduktion noxischer mechanischer Reize. Es wird vermutet, dass mechanische Reize einen Kationenkanal in der Membran öffnen und dadurch die Endigung depolarisieren (Abb. 15.5). Da dieser Kanal molekular bisher nicht identifiziert wurde, ist der genaue Öffnungsmechanismus unbekannt.

Transduktion von Hitzereizen. Ein für die Aufnahme von Hitzereizen wichtiges Molekül ist der Vanilloidrezeptor 1 aus der »*transient receptor potential*«-Familie, jetzt **TRPV1-Rezeptor** genannt (Abb. 15.5). Der TRPV1-Rezeptor ist ein Kationenkanal, der durch Hitzereize geöffnet wird und daher als eines der Hitzetransduktionsmoleküle gilt. Er wird auch durch die Substanz **Capsaicin** aktiviert, die im Pfeffer enthalten ist und den typischen Brennschmerz bei Genuss dieses Gewürzes verursacht. Die Öffnung des TRPV1-Rezeptors bewirkt einen Einwärtsstrom, der das Neuron depolarisiert. Auf welche Weise der Hitzereiz den Kanal öffnet, ist noch unbekannt.

▪▪▪ Der TRPV1-Rezeptor und andere Ionenkanäle der TRP-Familie wurden inzwischen kloniert. Vermutlich besitzen alle thermosensitiven Neurone Transduktionsmoleküle der TRP-Familie. Der TRPV2-Rezeptor in Nozizeptoren wird durch extreme Hitze, > 50°C, geöffnet). Der TRPA1-Rezeptor ist möglicherweise das Transduktionsmolekül für noxische Kälte. Auch die nicht-noxische Warm- und Kaltempfindung werden wahrscheinlich durch TRP-Kanäle vermittelt.

Chemosensibilität von Nozizeptoren. Die Oberseite der Nozizeptorendigung in Abb. 15.5 zeigt Rezeptoren für Mediatoren, die in der sensorischen Endigung exprimiert sind (beachte: Nicht alle Nozizeptoren verfügen über das ganze Spektrum dieser Rezeptoren; sie sind hinsichtlich ihrer Chemosensibilität heterogen). Über diese Rezeptoren aktivieren und/oder sensibilisieren Gewebsmediatoren, z. B. Entzündungsmediatoren wie Brady-

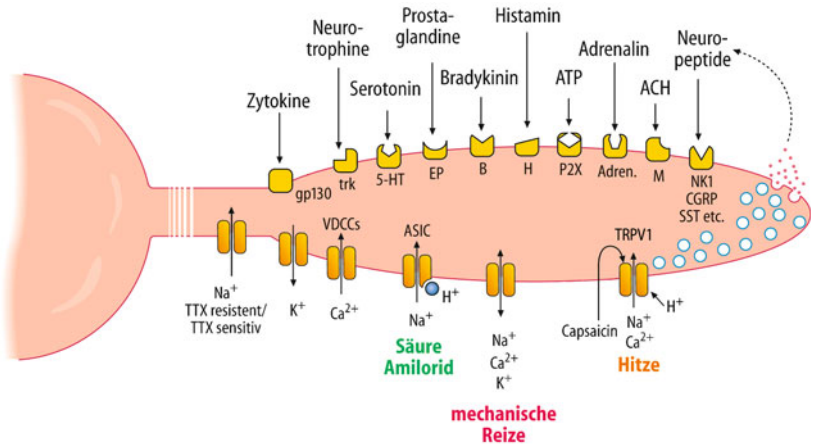


Abb. 15.5. Ionenkanäle und Rezeptoren für Mediatoren in Nozizeptoren. *Oben:* Darstellung der Rezeptoren für Mediatoren. *Unten:* Darstellung der vermuteten Ausstattung an Ionenkanälen. Die Kreise in der Endigung stellen mit Botenstoffen gefüllte Vesikel dar. Auf die Rezeptoren in der Endigung wirken Mediatoren, die aus verschiedenen Zellen freigesetzt werden. *Gp 130* Glykoprotein 130 (Bestandteil von Rezeptoren für Zytokine), *Trk* Tyrosinkinaserezeptor, *5-HT* Serotoninrezeptor, *EP* Prostaglandin-E-Rezeptor, *B* Bradykininrezeptor, *P2X* Purinerger Rezeptor für ATP, *H* Histaminrezeptor, *Adren:* adrenerger Rezeptor, *NK1* Neurokinin-1-Rezeptor für Substanz P, *CGRP calcitonin gene-related peptide-receptor, SST* Somatostatinrezeptor, *TTX* Tetrodotoxin, *TRPV1* TRPV1-Rezeptor, *VDCCs (voltage-gated calcium channels)* spannungsgesteuerte Kalziumkanäle. Zu beachten: die meisten Endigungen besitzen nur einen Teil der dargestellten Rezeptoren

kinin und Prostaglandine die nozizeptiven Endigungen (▶ Abschn. 15.5). Viele der dargestellten Rezeptoren (z. B. Prostaglandinrezeptoren) sind an G-Proteine gekoppelt. Bei Bindung des Liganden werden *second messenger* gebildet, die dann zur Öffnung von Ionenkanälen beitragen. Manche Rezeptoren (z. B. für Serotonin) sind direkt mit Ionenkanälen assoziiert.

Säure-sensitive Ionenkanäle. Für die Chemosensibilität sind auch natriumpermeable Ionenkanäle von Bedeutung, die bei niederen pH-Werten geöffnet werden (ASIC, *acid sensing ion channel*, ◘ Abb. 15.5, Unterseite der Endigung). Entzündliche Exsudate haben häufig niedere pH-Werte (▶ Abschn. 15.5).

Tetrodotoxin-(TTX-)sensitive und TTX-resistente spannungsgesteuerte Natriumkanäle. Im Verlauf des Axons in ◘ Abb. 15.5 sind zwei verschiedene Natriumkanaltypen dargestellt. Beide sind für die Weiterleitung des Aktionspotenzials verantwortlich. Gerade die Nozizeptoren enthalten sehr viele TTX-resistente Natriumkanäle, während die Natriumkanäle der meisten anderen Nervenfasern TTX-sensitiv sind.

▪▪▪ **Lokalanästhetika (▶ Abschn. 15.6).** Die Blockade von spannungsgesteuerten Natriumkanälen ist der Hauptwirkmechanismus der Lokalanästhetika. Der Augenarzt Carl Koller entdeckte 1884, dass Aufträufeln von **Cocain** auf das Auge eine örtliche Betäubung erzeugt. Ein Jahr später gelang mit Cocain erstmals eine Nervenleitungsanästhesie, was invasive Eingriffe ohne Allgemeinnarkose ermöglichte (die erste Allgemeinnarkose gelang 1844 mit Lachgas, 1846 wurde Äther eingeführt, 1847 Chloroform; bis heute ist der Wirkungsmechanismus der Allgemeinanästhetika allerdings nur unzureichend verstanden). Da Cocain suchterzeugend wirkt, wurden Alternativen gesucht. 1905 wurde **Procain** eingeführt, 1944 **Lidocain,** zwei dem Cocain strukturell ähnliche Substanzen ohne suchterzeugende Wirkung. Das Lidocain ist nicht nur ein sehr wirksames Lokalanästhetikum, sondern auch ein Antiarrhythmikum zur Bekämpfung ventrikulärer Extrasystolen und Tachykardien. Sehr wirksam werden spannungsgesteuerte Natriumkanäle durch **Tetrodotoxin (TTX)**, das Gift des Kugelfischs, blockiert. Einige Natriumkanaltypen ($Na_v1.8$ und $Na_v1.9$) sind TTX-resistent.

Efferente Funktion von Nozizeptoren

❗ Über die Freisetzung von Peptiden im Gewebe erzeugen Nozizeptoren eine neurogene Entzündung.

Neurogene Entzündung. Werden Nozizeptoren gereizt, kommt es im von ihnen innervierten Gewebe häufig zu lokalen Änderungen der Durchblutung und der Gefäßpermeabilität. Man spricht wegen der neuronal bedingten Entstehung dieser Symptome von einer **neurogenen Entzündung**. Diese efferente Funktion entsteht durch Freisetzung verschiedener Substanzen (z. B. Substanz P, *Calcitonin gene-related peptide*) aus den peripheren Endigungen. Sie trägt zur Entstehung vieler entzündlicher Gewebeveränderungen bei (▶ Abschn. 15.5).

Interaktion mit dem Immunsystem. Neben Vasodilatation und Permeabilitätserhöhung wird durch die Freisetzung von Neuropeptiden aus Nozizeptoren auch die Tätigkeit von Mastzellen und Immunzellen beeinflusst. Über diesen Weg kann das Nervensystem mit dem Immunsystem kommunizieren.

In Kürze

Peripheres nozizeptives System

Das periphere nozizeptive System besteht aus den **Nozizeptoren**, die die Organe innervieren. Nozizeptoren wiederum bestehen aus nicht-korpuskulären unmyelinisierten sensorischen Endigungen und aus langsam leitenden Axonen, die dünn myelinisiert oder unmyelinisiert (Aδ-oder C-Fasern) sind. Nozizeptoren sind **hochschwellig** und werden daher nur durch noxische Reize erregt. Die meisten sind polymodal mit Transduktionsmechanismen für noxische mechanische, thermische und chemische Reize. Die **Transduktion** beruht auf der Aktivierung von Ionenkanälen und Rezeptoren in der

▼

sensorischen Endigung. Nozizeptoren haben außerdem eine efferente Funktion, indem sie durch Mediatorfreisetzung das von ihnen innervierte Gewebe beeinflussen.

III

15.3 Spinales nozizeptives System

Funktionen nozizeptiver Spinalneurone

Nozizeptive Rückenmarkneurone bilden zum Thalamus und Hirnstamm aufsteigende Bahnen und/oder spinale Reflexbögen.

Aufsteigende Bahnen. Sie aktivieren das thalamokortikale System, das die bewusste Schmerzempfindung erzeugt. Die wichtigste aszendierende Bahn ist die **Vorderseitenstrangbahn**, die im Rückenmark auf die Gegenseite kreuzt. Sie besteht aus dem **Tractus spinothalamicus** und dem **Tractus spinoreticularis** (◘ Abb. 15.2). Zerstörung der Vorderseitenstrangbahn führt zu Störungen der Schmerz- und Temperaturempfindung auf der kontralateralen Seite unterhalb der Läsion. Die Vorderseitenstrangbahn aktiviert auch Nervenzellen des Hirnstamms (▶ Abschn. 15.4). Auch die **Hinterstränge** enthalten möglicherweise aszendierende Axone nozizeptiver Zellen, die vor allem durch Nozizeptoren aus dem Eingeweidebereich aktiviert werden. Entsprechend verläuft die Informationsweiterleitung aus dem Trigeminuskern.

Motorische Reflexe. Über nozizeptive Interneurone werden durch noxische Reize Motoneurone erregt und **motorische Reflexe** ausgelöst (◘ Abb. 15.2). Sie sind die Grundlage der motorischen Schmerzkomponente (▶ Abschn. 15.1). Ein Teil dieser Reflexe ist spinal organisiert, andere sind über supraspinale Reflexbögen vermittelt. Ein typischer spinaler Reflex ist der **Wegziehreflex**, eine rasche Flexionsbewegung, um Hand, Fuß oder Pfote dem noxischen Reiz zu entziehen. Hierbei werden die antagonistischen ipsilateralen Extensormotoneurone gehemmt. Dabei kann es zu einem **gekreuzten Streckreflex** kommen: Tritt man in einen Nagel, dann wird der betroffene Fuß zurückgezogen, während im kontralateralen Bein die Extensoren vermehrt aktiviert werden, um die Körperhaltung zu stabilisieren. Durch Integration spinaler und supraspinaler Neuronenverbände entstehen auch komplexe motorische Reaktionen, z. B. **Schonhaltungen** verletzter Extremitäten.

Vegetative Reflexe. Noxische Reize rufen auch **vegetative Reflexe** hervor, die die vegetative Schmerzkomponente darstellen (▶ Abschn. 15.1). Diese Reflexe stehen unter der supraspinalen Kontrolle durch den Hirnstamm. Sie sind aber in modifizierter Form auch nach Durchtrennung des Rückenmarks (Spinalisierung) nachzuweisen.

- Noxische Reizung der **Haut** führt zu koordinierten Aktionen des sympathischen Nervensystems, die den vegetativ vermittelten Funktionen im Abwehrverhalten ähnlich sind (▶ Kap. 20.9).
- Noxische Reize im tiefen **somatischen** und im **viszeralen** Bereich induzieren eher vegetative und neuroendokrine Reaktionen, die als Schonhaltung gedeutet werden können.

Subsysteme nozizeptiver Spinalneurone

Nozizeptive Rückenmarkneurone bilden nach der Konvergenz ihres nozizeptiven Eingangs Subsysteme, die der Übermittlung von Oberflächen- und Tiefenschmerz dienen.

Rezeptive Felder spinaler nozizeptiver Neurone. Das rezeptive Feld einer Rückenmarkzelle ist das **Areal**, von dem aus das Neuron **erregt** werden kann. Da viele Nozizeptoren auf eine nozizeptive Zelle des Rückenmarks konvergieren, ist das rezeptive Feld eines Rückenmarkneurons größer als das rezeptive Feld eines Nozizeptors. Nozizeptive Neurone, die ihre Afferenz von distalen Extremitätenabschnitten bekommen, haben kleinere rezeptive Felder als solche, die Afferenz von proximalen Extremitäten- und Rumpfbereichen erhalten.

Viele nozizeptive Rückenmarkneurone werden nicht nur von Nozizeptoren synaptisch aktiviert, sondern auch von niederschwelligen Primärafferenzen. Diese Rückenmarkneurone antworten mit geringer Entladungsfrequenz auf nicht-noxische Reize und mit höheren Entladungsfrequenzen auf noxische Reize. Sie kodieren mit ihrer **Entladungsfrequenz** die **Intensität** des noxischen Reizes.

Konvergenzmuster nozizeptiver Neurone. Zahlreiche nozizeptive Rückenmarkzellen erhalten ausschließlich konvergenten Einstrom von Hautnozizeptoren (◘ Abb. 15.6 A). Dieses **Subsystem** dient der Erzeugung des **Oberflächenschmerzes**. Komplizierter ist die Entstehung der Tiefenschmerzen. Nozizeptoren aus dem Tiefengewebe (Gelenke, Muskulatur) enden synaptisch an Rückenmarkzellen, die zusätzlich Einstrom von Hautnozizeptoren erhalten (◘ Abb. 15.6 B). Diese Zellen sind durch noxische Reizung des **Tiefengewebes** und der **Haut** erregbar. Dagegen werden andere Rückenmarkzellen nur durch Nozizeptoren des Tiefengewebes aktiviert, sie sind spezifisch für den **somatischen Tiefenschmerz** (◘ Abb. 15.6 C). Alle Rückenmarkzellen, die von viszeralen Nozizeptoren synaptisch aktiviert werden, erhalten zusätzlichen afferenten Eingang von der Haut und/oder dem Tiefengewebe (◘ Abb. 15.6 D). Die ausgeprägte Konvergenz von Nozizeptoren aus verschiedenen Organen auf gemeinsame Rückenmarkneurone ist von erheblicher klinischer Bedeutung, weil Schmerzen trotz eines fokalen Krankheitsprozesses diffus und ausgedehnt empfunden werden können. Besonders viszerale Schmerzen werden sogar häufig in somatische Areale »übertragen« (▶ Box 15.2 und ◘ Abb. 15.7).

15.2. Übertragener Schmerz

Gerade bei einer viszeralen Erkrankung wird der Schmerz häufig nicht dort empfunden, wo er entsteht, sondern er wird in das somatische Areal übertragen, dessen Afferenzen ▼

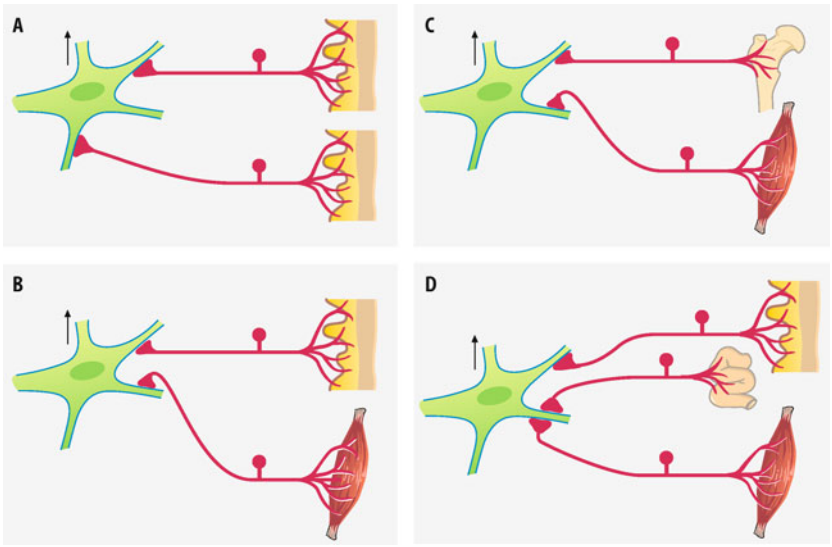


Abb. 15.6. Konvergenz von nozizeptiven Afferenzen auf nozizeptive Neurone des Rückenmarks. Schematisch dargestellt sind aszendierende Rückenmarkneurone mit verschiedenen Eingängen. **A** Neuron mit konvergentem Eingang nur von der Haut. **B** Neuron mit konvergentem Eingang von Haut und Skelettmuskel. **C** Neuron mit konvergentem Eingang aus dem Tiefengewebe. **D** Neuron mit konvergentem Eingang von Haut, Tiefengewebe und Viszera

in denselben Segmenten wie die viszeralen enden. Diese segmentale Organisation äußert sich auf der Haut als Dermatome; Abb. 15.7 A, Abb. 14.5 B. Bei Ischämie des Herzens (Angina pectoris oder Herzinfarkt) wird der Schmerz häufig im linken Arm empfunden. Offensichtlich kann das Gehirn nicht eindeutig interpretieren, ob die entsprechenden aszendierenden Rückenmarkzellen von den somatischen Nozizeptoren aus dem Armbereich oder von den viszeralen Nozizeptoren aus dem Herzbereich aktiviert werden. Die **Head-Zonen** (nach dem Neurologen Head) beschreiben die somatischen Orte, in die der Schmerz bei Erkrankungen viszeraler Organe bevorzugt übertragen wird (Abb. 15.7 B, C).

Transmitter und Rezeptoren der nozizeptiven synaptischen Übertragung im Rückenmark

Die synaptische Erregung von nozizeptiven Rückenmarkzellen erfolgt durch die Freisetzung von Glutamat; Neuropeptide und andere Mediatoren modulieren die synaptische Übertragung.

Erregende und hemmende Synapsen an nozizeptiven Neuronen. Abb. 15.8 zeigt ein spinales Neuron, an dem ein niederschwelliger Mechanorezeptor (Aβ-Faser), ein Nozizeptor (C-Faser) und ein inhibitorisches Interneuron synaptisch enden. Mechanorezeptoren und Nozizeptoren schütten an ihren synaptischen Endigungen **Glutamat** aus. Peptiderge Nozizeptoren setzen zusätzlich die erregenden **Neuropeptide** (NP) **Substanz P** und **CGRP** frei.

Inhibitorische Interneurone schütten an ihren Synapsen **GABA** und/oder **Glyzin** oder hemmende Neuropeptide (NP), insbesondere Opioidpeptide wie Enkephalin (Enk) aus (Abb. 15.8). Die postsynaptische Membran der Rückenmarkzelle besitzt Rezeptoren für diese Mediatoren (Abb. 15.8, unten). Wie stark das Rückenmarkneuron auf einen noxischen Reiz reagiert (wie viele Aktionspotenziale erzeugt werden), hängt davon ab, wie stark die exzitatorischen und inhibitorischen Eingänge sind.

Glutamatwirkungen. Glutamat aktiviert auf der postsynaptischen Seite ionotrope N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-) Rezeptoren, ionotrope non-NMDA-Rezeptoren (AMPA- und Kainatrezeptoren) und metabotrope Glutamatrezeptoren (▶ Kap. 5.8). Bei nicht-noxischen Reizen, die nur Mechanorezeptoren aktivieren, werden durch Glutamat in der Regel nur non-NMDA-Rezeptoren, vor allem AMPA-Rezeptoren geöffnet, da die Depolarisation der Neurone nicht ausreicht, um auch NMDA-Kanäle zu öffnen. Bei noxischen Reizen werden zusätzlich NMDA-Rezeptoren geöffnet, denn die Freisetzung von Glutamat und Neuropeptiden bei Reizung von Nozizeptoren bewirkt eine so starke Depolarisation des Rückenmarkneurons, dass der Magnesiumblock der NMDA-Rezeptoren aufgehoben wird.

Neuroplastische Vorgänge durch NMDA-Rezeptor-Aktivierung. Werden mehrere starke noxische Reize schnell nacheinander appliziert, führt Aktivierung der NMDA-Rezeptor-Kanäle bei jedem weiteren Reiz zu einer stärkeren Antwort der Rückenmarkzelle (Wind-up-Phänomen). Dies ist eine kurzdauernde Form der zentralen Sensibilisierung (▶ Abschn. 15.5). Auch bei länger dauernder zentraler Sensibilisierung (▶ Abschn. 15.5) spielen NMDA-Rezeptoren eine wesentliche Rolle. Die Aktivierung von metabotropen Glutamatrezeptoren trägt ebenfalls zur Entstehung neuroplastischer Vorgänge bei.

Wirkung anderer Transmitter. Rezeptoren für erregende Neuropeptide (Substanz P, CGRP) verstärken die synaptische Über-

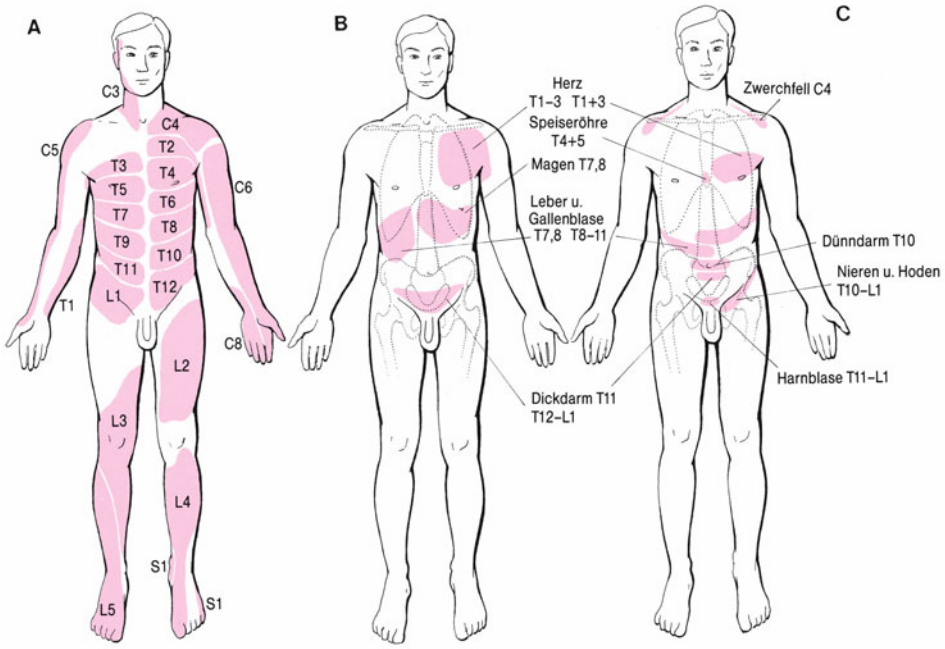


Abb. 15.7. Dermatome (A) und Head-Zonen des Menschen für den Brust- und Bauchbereich (B, C). Angegeben sind die Spinalnerven, durch welche die viszeralen Afferenzen von den Organen in das Rückenmark eintreten

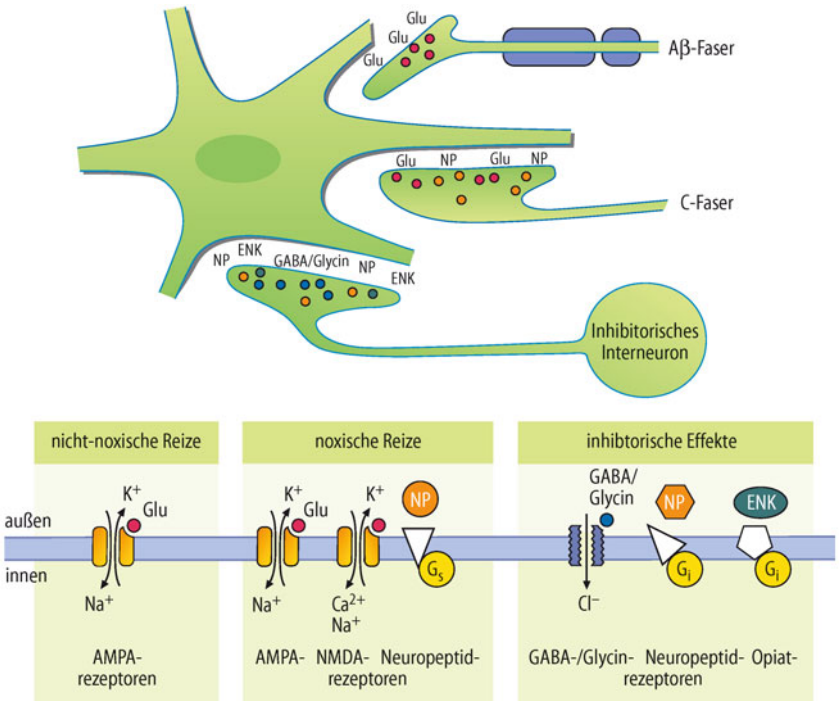


Abb. 15.8. Synaptische Übertragung im Rückenmark. Eine Rückenmarkzelle erhält erregende Eingänge von einem Mechanorezeptor (Aβ-Faser), einem Nozizeptor (C-Faser) und hemmende Eingänge von einem Interneuron. *Unten* dargestellt sind Rezeptoren für diese Mediatoren in der postsynaptischen Membran. *Glu* Glutamat, *NP* Neuropeptid, G_s stimulierendes G-Protein, G_i G-Protein mit hemmender Wirkung, *Enk* Enkephalin

tragung durch Glutamat. Die Bindung dieser Neuropeptide an Neuropeptidrezeptoren induziert über G_s-Proteine eine Verstärkung der Glutamatwirkung. Die Aktivierung von Rezeptoren für GABA, Glyzin, hemmende Neuropeptide (z. B endogene Opioide) wirkt erregenden Vorgängen entgegen (▶ Kap. 5.4, 5.8 und ▶ Abschn. 15.4). Rezeptoren für aminerge Transmitter (Serotonin, Noradrenalin etc.) vermitteln den Effekt der tonischen deszendierenden Hemmung (▶ Abschn. 15.4).

In Kürze

Spinales nozizeptives System

Das spinale nozizeptive System aktiviert über aszendierende Bahnen supraspinale Nervenzellen im Hirnstamm und im thalamokortikalen System sowie über nozizeptive Interneurone Motoneurone und Nervenzellen des autonomen Nervensystems. Die **nozizeptiven Neurone** im Rückenmark und Trigeminuskern erhalten konvergenten nozizeptiven Eingang von einem oder mehreren Organen (eine wichtige Grundlage übertragener Schmerzen). Sie werden durch Glutamat mit Wirkung an non-NMDA- und NMDA-Rezeptoren erregt. Die synaptische Übertragung wird durch Neuropeptide und aminerge Transmitter moduliert.

15.4 Thalamokortikales nozizeptives System und endogene Schmerzkontrollsysteme

Thalamokortikales System und bewusste Schmerzempfindung

Die Erzeugung einer bewussten Schmerzempfindung ist von der Aktivierung des thalamokortikalen Systems abhängig; im Schlaf ist die Weiterleitung sensorischer Information vom Thalamus zum Kortex blockiert.

Thalamokortikales System und Wachzustand. Nur wenn sich das thalamokortikale System im Wachzustand befindet, empfinden wir Schmerzen. Im Schlaf können zwar Nozizeptoren und nozizeptive Rückenmarkzellen aktiviert werden und über aszendierende Bahnen nozizeptive Information zum Thalamus weiterleiten, doch wird die weitere Verarbeitung im Thalamus blockiert, so dass keine bewussten Schmerzen erzeugt werden. Jedoch aktivieren starke Schmerzreize das aufsteigende retikuläre System, so dass wir aufgeweckt werden.

Nozizeption und Schmerz unter Narkose. In Narkose ist die bewusste Wahrnehmung von Schmerzreizen aufgehoben. Die nozizeptiven Vorgänge in Primärafferenzen und im Rückenmark werden dagegen nicht ausgeschaltet. Um auch die nozizeptiven Vorgänge auf diesen Ebenen zu unterdrücken, besteht eine moderne Narkose immer aus einer Kombination von Schmerztherapie und Ausschaltung des Bewusstseins.

Laterales thalamokortikales System

Die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente entsteht durch Aktivierung des lateralen thalamokortikalen Systems.

Laterales System. Nozizeptive Zellen im und unterhalb des **Ventrolateralkomplexes des Thalamus** werden über den Tractus spinothalamicus erregt, und sie projizieren in das **sensorische Kortexareal S1**. Diese thalamischen und kortikalen Zellen bilden das **laterale System**. Nozizeptive Zellen im lateralen System haben kleine rezeptive Felder und sind somatotopisch organisiert. Die Zellen in S1 bilden allerdings keine eigenen Säulen, sondern sind mit Neuronen anderer somatosensorischer Modalitäten vermischt. Die Aktivierung des lateralen Systems ist für die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente zuständig.

Kortikale S2-Region. Diese Region wird ebenfalls dem lateralen System zugeordnet. Bei noxischer Reizung auf einer Körperseite wird die ipsi- und kontralaterale S2-Region aktiviert. Die rezeptiven Felder dort gelegener nozizeptiver Zellen sind groß. Vielleicht wird in S2 ein noxischer Reiz in eine Schmerzempfindung umgesetzt, d. h. dem Reiz wird dort seine Bedeutung zugemessen. Außerdem werden in S2 taktile, nozizeptive und andere sensorische Informationen zu einem Gesamtbild integriert und damit in die Gesamtheit unseres Bildes von Körper und Umwelt eingeordnet.

Mediales thalamokortikales System

Im medialen thalamokortikalen System werden die affektive Schmerzkomponente, Gedächtnisbildung und Aufmerksamkeitsreaktionen bei Schmerzreizen erzeugt

Mediales System. Nozizeptive Neurone im posterioren Komplex und im intralaminären Komplex des Thalamus besitzen große rezeptive Felder, und sie projizieren zu assoziativen Kortexarealen (s. unten). Sie bilden zusammen mit den entsprechenden Kortexarealen das **mediale System**. Dieses ist z. B. für die affektive Schmerzkomponente zuständig.

Assoziative Kortexareale. Die **Insula** des Kortex wird für eine Interaktion zwischen sensorischen und limbischen Aktivitäten verantwortlich gemacht. Besonders der **Gyrus cinguli anterior** dient der Aufmerksamkeit und Antwortselektion bei noxischer Reizung. Der **präfrontale Kortex** ist in viele Aspekte von Affekt, Emotion und Gedächtnis eingebunden. Auf der kortikalen Ebene wird die Aktivität des nozizeptiven Systems in Beziehung zu zahlreichen anderen neuronalen Funktionen gesetzt.

Endogene Schmerzkontrollsysteme

Vom Hirnstamm im dorsolateralen Funiculus absteigende Bahnen vermitteln deszendierende Hemmung und Bahnung.

Deszendierende Bahnen. Die rechte Seite in ◘ Abb. 15.2 zeigt absteigende Bahnen, die von Kerngebieten im Hirnstamm ausgehen. Eine Schlüsselrolle hat das **periaquäduktale Grau** (PAG).

Die Stimulation des PAG kann eine totale Analgesie erzeugen. Vom PAG projizieren Fasern zum Nucleus raphe magnus (NRM). Von hier steigen Fasern im dorsolateralen Funiculus zum Rückenmark ab. Das PAG seinerseits erhält Zuflüsse von weiten Bereichen des Gehirns. Über dieses System nimmt das Gehirn Einfluss auf die Vorgänge im Rückenmark. Vom Rückenmark aufsteigende Aktivität beeinflusst diese Hirnstammkerne ebenfalls. Auch der Locus coeruleus hat neben seinen Projektionen in das Gehirn Projektionen zum Rückenmark. Die absteigenden Fasern enden vor allem an **spinalen Interneuronen**.

Tonische deszendierende Hemmung. Eine wichtige Funktion dieser absteigenden Fasern ist die **tonische Hemmung der Rückenmarkzellen**. Durch die deszendierende Hemmung wird die Schwelle der Rückenmarkneurone angehoben und ihre Antworten auf noxische Reize werden abgeschwächt. Eine Spinalisierung bewirkt nach Abklingen des spinalen Schocks durch Wegfall der tonischen Hemmung eine Enthemmung des Rückenmarks. Die tonische deszendierende Hemmung stellt zusammen mit segmentalen inhibitorischen Interneuronen ein **endogenes antinozizeptives System** dar, das Schmerzen in Schach hält. Sie nimmt z. B. bei akuter Entzündung zu. Neben deszendierenden hemmenden Bahnen gibt es deszendierende erregende. Diese tragen zu einer Verstärkung der nozizeptiven Signalverarbeitung im Rückenmark bei.

Endorphine, Endomorphine, Enkephaline, Dynorphine. Endogene Opioide, wie Endorphine, Endomorphine, Enkephaline und Dynorphine, sind neben anderen inhibitorischen Transmittern (z. B. GABA) wichtige **Mediatoren** des endogenen antinozizeptiven Systems. Sie wirken an μ- (Endorphine, Endomorphine), δ- (Enkephaline) und κ-Rezeptoren (Dynorphin). Diese sind an nozizeptiven Neuronen des Rückenmarks, des Hirnstamms und in supraspinalen Regionen vorhanden. Freisetzung der endogenen Opioide und Aktivierung der Opioidrezeptoren hemmt neuronale nozizeptive Aktivität (reduziert Freisetzung exzitatorischer Transmitter und hyperpolarisiert postsynaptische Neurone). Die Opioidwirkung kann durch den Rezeptorantagonisten Naloxon aufgehoben werden. Therapeutisch eingesetzte Opioide wirken an μ- Rezeptoren (▶ Abschn. 15.6).

15.3. Plazeboeffekt

Bei der Schmerzbekämpfung wird häufig ein schmerzlindernder Effekt auch dann beobachtet, wenn ohne Wissen des Patienten keine Wirksubstanz, sondern nur z. B. eine ähnlich aussehende Tablette ohne Wirksubstanz verabreicht wird. Dieser Effekt wird Plazeboeffekt genannt. Von einem »echten Schmerzmittel« wird verlangt, dass seine Wirksamkeit größer als die Plazebowirkung ist (dies wird üblicherweise in Doppelblindstudien getestet, bei denen zunächst weder der Arzt noch der Patient weiß, wer die Wirksubstanz und wer das Scheinmedikament bekommt). Der Plazeboeffekt wird insbesondere dem psychosozialen Kontext der Behandlung zugeschrieben (hauptsächlich der Erwartung von Hilfe). Es gibt viele Anhaltspunkte dafür, dass durch die Erwartung das endogene antinozizeptive System aktiviert wird, und zumindest der erwartungsbedingte Plazeboeffekt kann durch den Opiatantagonisten Naloxon aufgehoben werden. Plazebowirkungen gibt es allerdings nicht nur für den Schmerz, sondern auch bei der Behandlung vieler anderer Erkrankungen, z. B. bei der Therapie von Asthma oder Morbus Parkinson.

In Kürze

Thalamokortikales nozizeptives System

Im thalamokortikalen nozizeptiven System wird die bewusste Schmerzempfindung erzeugt. Da die Verarbeitung der nozizeptiven Informationen im Thalamus während des Schlafes blockiert ist, haben wir im Schlaf keine Schmerzempfindung. Nozizeptive Neurone im Thalamus befinden sich im und unterhalb des Ventrolateralkomplexes (diese Neurone projizieren zu den Kortexarealen S1 und S2 und bilden mit diesen das **laterale System**) und im posterioren und intralaminären Komplex sowie im Nucleus submedius (diese Neurone projizieren zu assoziativen Kortexarealen und bilden mit diesen das **mediale System**). Im Kortex sind mehrere Areale an der Schmerzentstehung beteiligt:

- Die S1-Region im Gyrus postcentralis hat sensorisch-diskriminative Aufgaben.
- Die S2-Region im Parietalkortex ist sensorisch-integrativ tätig.
- Die Insula dient der sensorisch-limbischen Interaktion.
- Der Gyrus cinguli anterior bewirkt Aufmerksamkeit und Antwortselektion.
- Der präfrontale Kortex kontolliert Affekt, Emotion und Gedächtnis.

Vom Hirnstamm absteigende Fasern modulieren die spinale nozizeptive Verarbeitung. Deszendierende Bahnen mit hemmender Wirkung bilden zusammen mit spinalen Interneuronen ein **endogenes Schmerzkontrollsystem**. Wichtigste Ursprungskerne deszendierender Hemmung sind das periaquäduktale Grau (PAG), das den Nucleus raphe magnus (NRM) aktiviert, und der Locus coeruleus. Endogene Opioide und ihre Rezeptoren sind an den hemmenden Wirkungen beteiligt. Deszendierende Bahnen mit erregender Wirkung können zur Aggravierung von Schmerzen führen.

15.5 Klinisch bedeutsame Schmerzen

Erscheinungsformen klinischer Schmerzen

Bei Erkrankungen von Organen entstehen pathophysiologische Nozizeptorschmerzen; bei Nervenschädigungen entstehen neuropathische Schmerzen.

Bedeutung klinisch relevanter Schmerzen. Häufig sind es die Schmerzen, die uns eine Krankheit anzeigen. Ohne warnende Schmerzen können Krankheiten lange Zeit unbemerkt bleiben. Krebserkrankungen sind beispielsweise häufig lange Zeit schmerzlos und werden daher erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt. Darüberhinaus erzwingen Schmerzen ein Verhalten, das die Heilung fördert (z. B. Schonung einer Extremität). Klinisch bedeutsame Schmerzen entstehen nicht nur durch eine einfache Aktivierung des nozizeptiven Systems, sondern hierbei spielen Prozesse der Neuroplastizität eine große Rolle.

Manche Schmerzen, z. B. Kopfschmerzen, erscheinen medizinisch sinnlos. Auch chronische Schmerzen sind häufig sinnlos (s. unten). Krankheiten, bei denen der Schmerz das einzige Symptom ist, sind sog. Schmerzkrankheiten (z. B. Migräne).

Pathophysiologische Nozizeptorschmerzen. Die Erkrankung eines Organs, z. B. eine Entzündung, führt zu charakteristischen Schmerzerscheinungen, nämlich zu Hyperalgesie und Ruheschmerzen (Tab. 15.1). Eine Hyperalgesie ist häufig nicht auf den Ort der Schädigung begrenzt (Zone der primären Hyperalgesie, Abb. 15.10 A), sondern sie umfasst auch eine Zone im gesunden Gewebe um den Krankheitsherd herum (sekundäre Hyperalgesie, Abb. 15.10 A).

Ein typisches Beispiel für eine kutane **Hyperalgesie** ist der Sonnenbrand. Hierbei besteht eine thermische und mechanische Hyperalgesie, so dass z. B. die Dusche mit gewohnter Temperatur und Berührungen Schmerzempfindungen auslösen. Manchmal bestehen Ruheschmerzen. Ein Beispiel für eine Hyperalgesie im tiefen Gewebe ist der Bewegungsschmerz bei einer Gelenkentzündung. Ein entzündetes Gelenk schmerzt nicht nur bei Überdrehung, sondern bei normalen Bewegungen im Arbeitsbereich des Gelenks, und auch Palpation löst eine Schmerzempfindung aus.

Neuropathische Schmerzen. Sie werden auch **neuralgische Schmerzen** genannt (z. B. Trigeminusneuralgie, ► s. 15.3). Neuropathische Schmerzen entstehen durch Schädigung von Nervenfasern, z. B. durch Druck einer Bandscheibe auf Hinterwurzeln oder bei Diabetes mellitus. Solche Schmerzen sind häufig bohrend, brennend, einschießend, und sie stehen oft in keinem Zusammenhang zu einem noxischen Reiz. Sie werden als abnormal empfunden. Zudem kann eine Hyperalgesia und eine Allodynie beobachtet werden.

15.4. Trigeminusneuralgie

Pathophysiologie. Diese schmerzhafte Erkrankung des N. trigeminus kann nach Schädigung von Trigeminusfasern auftreten. Häufig wird der Nerv durch Druck der A. cerebelli superior oder A. basilaris auf den Nerven geschädigt. Die Schmerzen sind heftig, plötzlich einschießend und dauern nur wenige Sekunden. Sie werden häufig durch Kau- oder Sprechbewegungen ausgelöst.

Therapie. Behandelt wird mit Medikamenten, die die Erregbarkeit von Nervenzellen dämpfen (► Abschn. 15.6). Wenn dies nicht erfolgreich ist, wird eine operative Behandlung erwogen, bei der zwischen die Arterie und den Nerven ein Polster gelegt wird.

Auch die Entfernung eines Nervenastes kann zu Schmerzen führen. So ist der Phantomschmerz ein neuropathischer Schmerz, der nach Amputation einer Extremität auftreten kann (► s. 15.5). Bei Schädigung im Zentralnervensystem können zentrale Schmerzen entstehen (z. B. bei einem ischämisch bedingten Thalamussyndrom oder bei multipler Sklerose).

Chronischer Verlauf von Schmerzen. Üblicherweise spricht man von chronischen Schmerzen, wenn sie länger als ein halbes Jahr bestehen. Bei chronischen Erkrankungen (z. B. Rheumatoide Arthritis, Arthrose) können Schmerzen über Jahrzehnte wesentliches Symptom des Krankheitsprozesses sein.

Tab. 15.1. Erscheinungsformen klinisch relevanter Schmerzen

Symptom	Definition
Hyperalgesie	Stärkere Schmerzempfindung als normal bei schmerzhafter Reizung; Senkung der Schmerzschwelle, so dass normalerweise nicht-schmerzhafte Reizintensitäten als schmerzhaft empfunden werden. (Letzteres wird auch als Allodynie bezeichnet, s. unten)
Thermische Hyperalgesie	Erhöhte Schmerzempfindlichkeit für thermische Reize
Mechanische Hyperalgesie	Erhöhte Schmerzempfindlichkeit für mechanische Reize
Primäre Hyperalgesie	Hyperalgesie im Bereich einer Schädigung bzw. Erkrankung
Sekundäre Hyperalgesie	Hyperalgesie im gesunden Gewebe außerhalb des Krankheitsherdes
Allodynie	Auftreten von Schmerzen durch normalerweise nichtschmerzhafte Reize, z. B. Berührungsreize
Ruheschmerzen	Spontane Schmerzen ohne willkürliche mechanische oder thermische Reizung

In anderen Fällen ist ein medizinisch fassbares Substrat als Schmerzursache nicht (mehr) nachzuweisen. Hierbei besteht eine erhebliche **Diskrepanz** zwischen **Nozizeption** (als einem durch pathologische Vorgänge ausgelösten Prozess) und **Schmerz** (als einer subjektiven Empfindung). In diesem Fall ist Schmerz kaum noch Ausdruck einer pathologischen Schädigung, sondern ein komplexes psychisches Geschehen, bei dem neben nozizeptiv-sensorischen auch psychologische und soziale Faktoren eine wesentliche Rolle spielen. Dies betrifft vor allem Rückenschmerzen, die unter den chronischen Schmerzen am häufigsten vorkommen.

Periphere Mechanismen von Entzündungsschmerzen

Eine Entzündung führt zur Sensibilisierung von polymodalen Nozizeptoren und zur Rekrutierung stummer Nozizeptoren.

Sensibilisierung von polymodalen Nozizeptoren. Im entzündeten Gewebe werden aus verschiedenen Entzündungszellen, Thrombozyten und aus dem Plasma Mediatoren freigesetzt (Abb. 15.9 A). In diesem entzündlichen Milieu werden polymodale Nozizeptoren **sensibilisiert**. Ihre Erregungsschwelle nimmt ab, so dass sie bereits durch normalerweise nicht-noxische Reizintensitäten (Berührung, Wärme) erregt werden, und ihre Antworten auf noxische Reize nehmen zu (Abb. 15.9 B). Die Sensibilisierung erzeugt die **primäre Hyperalgesie** im entzündeten Gewebe. Zusätzlich entwickeln viele Nozizeptoren im entzündeten Gebiet Spontanaktivität. Diese ist die Basis für **Ruheschmerzen**.

Rekrutierung stummer Nozizeptoren. Neben den polymodalen werden auch stumme Nozizeptoren sensibilisiert. Sie sind im normalen Gewebe wegen ihrer extrem hohen Erregungsschwelle durch mechanische und thermische Reize praktisch nicht aktivierbar (▶ Abschn. 15.2). Durch ihre Sensibilisierung werden stumme Nozizeptoren für mechanische und thermische Reize erregbar. Sie werden so als zusätzliche Nozizeptoren »rekrutiert« und verstärken den Zustrom in das Rückenmark. Die Sensibilisierung stummer Nozizeptoren ist auch ein wichtiger neuronaler Mechanismus viszeraler Schmerzen, z. B. bei Angina pectoris (Schmerz durch Kontraktion unter ischämischen Bedingungen).

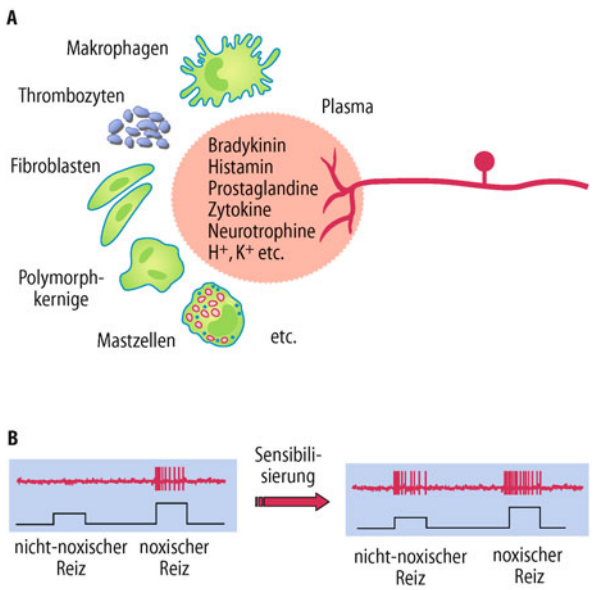


Abb. 15.9. Sensibilisierung eines Nozizeptors bei Entzündung. A Bildung und Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Entzündungszellen, Thrombozyten und dem Plasma. Diese bilden im Bereich der sensorischen Nervenendigung ein entzündliches chemisches Milieu. **B** Senkung der Antwortschwelle eines Nozizeptors im Laufe des Sensibilisierungsprozesses: die Nervenendigung wird so empfindlich für mechanische und thermische Reize, dass auch normalerweise nicht-noxische Reize die Faser erregen

Mechanismen der Sensibilisierung. Die Nozizeptorsensibilisierung entsteht dadurch, dass Entzündungsmediatoren Rezeptoren in der Membran der sensorischen Nervenendigungen aktivieren (Abb. 15.5). Die Bindung der meisten Mediatoren an ihre Rezeptoren aktiviert zunächst Second-messenger-Systeme. So führt z. B. Prostaglandin E_2 zur Aktivierung der Adenylatzyklase mit cAMP-Bildung und nachfolgend zur Aktivierung der Proteinkinase A. Letztere bewirkt eine Phosphorylierung von Ionenkanälen, wodurch diese für mechanische und thermische Reize empfindlicher werden. Manche Mediatoren lösen auch »Spontanaktivität« aus.

Periphere Mechanismen neuropathischer Schmerzen

Grundlage neuropathischer Schmerzen kann die Bildung ektopischer Entladungen in Primärafferenzen sein.

Entstehung ektoper Aktionspotenziale. In verletzten oder erkrankten Nervenfasern werden Aktionspotenziale nicht nur durch Rezeptorpotenziale in der sensorischen Endigung ausgelöst. Sie werden entweder an der lädierten Stelle bzw. in einem Neurom (einem »Nervenfaserknäuel« an der Stelle, wo durchschnittene Nervenfasern aussprossen) oder in der Hinterwurzelganglienzelle selbst erzeugt. Ektopische Aktivität kann episodenhaft ohne erkennbaren Anlass entstehen oder z. B. durch mechanische Reizung des lädierten Nerven ausgelöst werden. Ektopische Entladungen entstehen auch in nicht nozizeptiven Afferenzen mit dicker Myelinscheide.

Mechanismen der Bildung ektopischer Entladungen. An der lädierten Stelle können vermehrt Proteine in die Membran eingebaut werden, die eine rhythmische Impulsbildung begünstigen (z. B. Natriumkanäle). Dadurch wird die lädierte Stelle sehr leicht depolarisiert und zum Auslöser von Aktionspotenzialen. Lädierte Nervenfasern werden im Gegensatz zu intakten Axonen auch durch Entzündungsmediatoren depolarisiert. Letztere stammen aus weißen Blutzellen, die sich an der Läsionsstelle ansammeln, oder aus lokalen Schwannzellen.

Beitrag des Sympathikus. In manchen Fällen erzeugt der Sympathikus die pathologische Erregbarkeit. Intakte Nozizeptoren werden durch das sympathische Nervensystem nicht erregt. Nach Nervenläsion können adrenerge Rezeptoren in die Membran eingebaut werden. Dadurch wird die geschädigte Afferenz durch den Sympathikus aktivierbar. Eine Interaktion zwischen sympathischen Fasern und Primärafferenzen kann im Bereich der sensorischen Endigungen der Primärafferenzen und in den

Hinterwurzelganglien zustandekommen. Nach einer Nervenläsion sprossen sympathische Fasern vermehrt um die Zellkörper von Primärafferenzen aus.

Zentrale Mechanismen klinischer Schmerzen

Eine zentrale Sensibilisierung verstärkt die nozizeptiven Vorgänge im Zentralnervensystem und erhöht die Schmerzhaftigkeit.

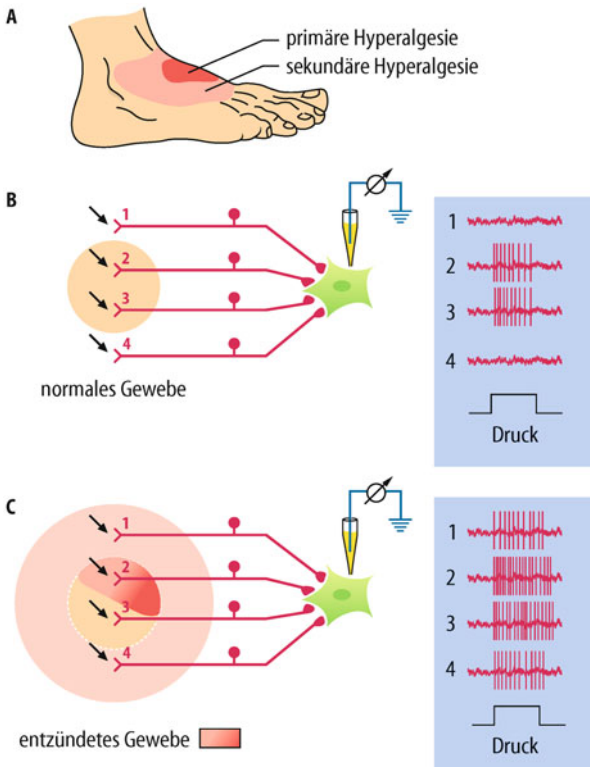
Der peripheren Sensibilisierung oder einer ektopischen Impulsaktivität folgt häufig eine **zentrale Sensibilisierung**. Hierbei werden nozizeptive Neurone im Zentralnervensystem für nozizeptive Zuflüsse empfindlicher. Eine zentrale Sensibilisierung wurde bisher vor allem an Nervenzellen des Rückenmarks beobachtet. Ein verändertes Antwortverhalten nozizeptiver Neurone in supraspinalen Strukturen (Thalamus, Kortex etc.) kann spinale Sensibilisierungsprozesse widerspiegeln oder durch eine supraspinale Sensibilisierung entstehen.

Spinale Sensibilisierung bei Entzündung. ◘ Abb. 15.10 zeigt die Sensibilisierung eines nozizeptiven Rückenmarkneurons bei peripherer Entzündung. Im Verlauf der Entzündung nehmen die Antworten auf Reizung des entzündeten Gewebes und des benachbarten gesunden Gewebes zu (Antworten auf Reizung der Stellen 2 und 3). Das rezeptive Feld des Neurons wird größer. Der Kreis in ◘ Abb. 15.10 B zeigt das rezeptive Feld vor Entzündung, der Kreis in ◘ Abb. 15.10 C das expandierte rezeptive Feld während der Entzündung (jetzt führt auch die Reizung der Stellen 1 und 4 zu einer Antwort).

Ein sensibilisiertes Rückenmarkneuron antwortet stärker auf Reize. Die spinale Sensibilisierung erklärt ferner, weshalb häufig auch in gesunden Arealen um den Entzündungsherd herum eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit besteht, eine **sekundäre Hyperalgesie** (◘ Abb. 15.10 A). Nach Abklingen des peripheren schmerzauslösenden Prozesses geht die spinale Sensibilisierung entweder zurück, oder sie bleibt über das schädigende Ereignis hinaus bestehen. Im letzteren Fall hat der nozizeptive Einstrom möglicherweise zu einer Langzeitpotenzierung (LTP) geführt, die vom nozizeptiven Eingang unabhängig geworden ist.

Mechanismen der spinalen Sensibilisierung. Die verstärkten Antworten des Rückenmarkneurons bei Reizung des entzündeten Gebietes werden durch prä- und postsynaptische Mechanismen induziert. Sensibilisierte Nozizeptoren setzen vermehrt Glutamat und Neuropeptide (Substanz P und CGRP) frei. Die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren und Neuropeptidrezeptoren in den Rückenmarkzellen erhöht die Empfindlichkeit der Rückenmarkneurone (▶ Abschn. 15.3 und ◘ Abb. 15.8). Die zentrale Sensibilisierung kann durch die Gabe von NMDA-Rezeptorantagonisten verhindert werden. Auch weitere Mediatoren sind beteiligt, z. B. spinale Prostaglandine.

Schmerz durch kortikale Reorganisation. Eine kortikale Reorganisation kann zum Auftreten von Phantomschmerzen beitragen (▶ Box 15.5). Kortikale Reorganisation verändert die normalen »Hirnkarten«. Areale, die keinen sensorischen Eingang mehr besitzen, werden von anderen Eingängen »mitbenutzt«. Die daraus resultierende Aktivierung wird »fälschlicherweise« der nicht mehr vorhandenen Gliedmaße zugeordnet.



◘ **Abb. 15.10. Primäre und sekundäre Hyperalgesie und Sensibilisierung eines nozizeptiven Rückenmarkneurons bei Entzündung. A** Zonen der primären Hyperalgesie (sie entspricht dem Ort der Schädigung) und der sekundären Hyperalgesie (hier ist das Gewebe gesund). **B** Rezeptives Feld *(Kreis)* eines Rückenmarkneuron im gesunden Gewebe. Bei noxischem Druck auf die Stellen 2 und 3 (sie liegen innerhalb des ursprünglichen rezeptiven Feldes) werden Aktionspotenziale ausgelöst, bei noxischem Druck auf das umgebende Gewebe (Stellen 1 und 4) dagegen nicht. **C** Nach Ausbildung einer Entzündung im rezeptiven Feld nimmt die Antwort auf mechanische Reizung des entzündeten Areales zu (Druck auf Stelle 2), und auch Reizung des benachbarten Gewebes (Stelle 3) löst stärkere Aktivität aus. Zudem vergrößert sich das rezeptive Feld, so dass auch die Reize an den Stellen 1 und 4 Aktionspotenziale auslösen. B, C: nach Fölsch, Kochsiek u. Schmidt (2000)

15.5. Phantomschmerz

Ursache. Phantomschmerz ist eine neuropathische Schmerzkrankheit, die nach Amputation oder Verlust eines Körperteils, z. B. einer Extremität auftritt. Hierbei wird der Schmerz bizarrerweise gerade in dem fehlenden Körperteil empfunden. Der Schmerz ist extrem unangenehm, tritt epidosenhaft auf, und wandert häufig in der fehlenden Extremität von distal nach proximal.

Pathophysiologie. Bei Phantomschmerz liegt eine pathologische Aktivierung des nozizeptiven Systems vor, verbunden mit neuroplastischen Veränderungen im Kortex. Am Nervenstumpf können ektopische Entladungen entstehen, die das ▼

nozizeptive System inadäquat aktivieren. Zusätzlich zeigt der Kortex eine Reorganisation, bei der die somatotopischen Areale der fehlenden Extremität von benachbarten Körperarealen aus aktiviert werden können. Hierdurch kann es zu pathologischen Aktivierungen kommen, die in die fehlende Extremität projiziert werden.

Therapie. In den Fällen, in denen ektopische Entladungen aus dem Nervenstumpf die Schmerzattacken verursachen, kann die Applikation eines Lokalanästhetikums in nahe gelege Nerven oder Plexus vorübergehend Schmerzlinderung erzielen.

Schmerzchronifizierung durch Lernprozesse

Lernprozesse können zur Persistenz von Schmerzen führen.

Kortikale Lernprozesse. Ein Schmerzreiz kann wie viele andere Reize zu kortikalen Lernprozessen führen. Typisch für kortikale Lernprozesse ist Assoziation. Sowohl in Vorgängen der **klassischen** als auch der **operanten Konditionierung** wird der Schmerz mit anderen Erlebensinhalten in Verbindung gebracht. So kann ein Schmerzpatient die Erfahrung machen, dass er wegen seines Schmerzes deutlich mehr Zuwendung erfährt oder dass Rückenschmerzen eher als Begründung für Arbeitsunfähigkeit akzeptiert werden als ein persönlicher Leistungs- oder Motivationsverlust (in diesem Fall wird der Schmerz **positiv verstärkt**, weil er eine hilfreiche Funktion hat).

Dissoziation von Nozizeption und Schmerz. Bei akuten Schmerzen besteht meistens eine gute Korrelation zwischen Nozizeption und Schmerz. Das Ausmaß des Schmerzes wird vom Ausmaß der Nozizeption bestimmt. Kommt es durch die Schmerzempfindung zu den oben genannten Lernprozessen, verliert der Schmerz mehr und mehr die ursprüngliche Funktion, nämlich die Warnung vor Gewebeschädigung. Es wird gelernt, dem Schmerz neben der ursprünglichen eine weitere, z. B. psychologische Bedeutung zuzumessen. Häufig sind dem Patienten diese Lernvorgänge gar nicht bewusst.

In Kürze

Klinisch bedeutsame Schmerzen

Klinisch bedeutsame Schmerzen sind **pathophysiologische Nozizeptorschmerzen**, die bei pathophysiologischen Veränderungen im Gewebe (Entzündungen, Verletzungen etc.) auftreten (hierbei bleibt das Nervensystem selbst intakt), und **neuropathische Schmerzen**, die bei Schädigung oder Erkrankung der Nervenzellen/Nervenfasern selbst entstehen. Bei Erkrankungen von Nervenzellen des ZNS können zentrale Schmerzen auftreten. Bei **chronischen Schmerzen** besteht häufig kein Zusammenhang mehr zwischen Nozizeption und Schmerz.

Der pathophysiologische Nozizeptorschmerz entsteht durch die Sensibilisierung von Nozizeptoren am Ort der Erkrankung (periphere Sensibilisierung als Grundlage der primären Hyperalgesie). Ein wichtiger peripherer Mechanismus neuropathischer Schmerzen sind Aktionspotenziale, die ektopisch an der erkrankten Stelle oder im Hinterwurzelganglion entstehen. Als Folge des nozizeptiven Eingangs entsteht häufig eine zentrale Sensibilisierung, die die Empfindlichkeit von nozizeptiven Zellen des Zentralnervensystems verstärkt. Letztere kann eine **sekundäre Hyperalgesie** bewirken.

Eine kortikale Reorganisation (veränderte kortikale Somatotopie) wird als Mechanismus angesehen, der für **Phantomschmerzen** mitverantwortlich ist. Hierbei werden Kortexzellen von »falschen« Nervenzellen aktiviert.

Kortikale Lernprozesse (klassische und operante Konditionierung) tragen zur **Chronifizierung von Schmerzen** bei. Hierdurch entsteht häufig eine Dissoziation zwischen Nozizeption und Schmerz, und der Schmerz gewinnt eine andere, z. B. psychologische Bedeutung

15.6 Grundlagen der Schmerztherapie

Pharmakologische Schmerztherapie

Schmerzen können kausal und/oder symptomatisch bekämpft werden; für die medikamentöse Schmerztherapie stehen Substanzgruppen mit unterschiedlichen Angriffspunkten zur Verfügung.

Kausale und symptomatische Schmerztherapie. Effektive Schmerztherapie ist eine der wichtigsten ärztlichen Aufgaben, da bei den meisten Erkrankungen gerade der Schmerz den Patienten am meisten beeinträchtigt. Am besten ist die **kausale Schmerztherapie**, die Beseitigung des schmerzauslösenden Krankheitsprozesses. Da der Heilungsprozess jedoch häufig viel Zeit in Anspruch nimmt, muss der Schmerz zunächst mit einer **symptomatischen Schmerztherapie** bekämpft werden. Bei chronischen Erkrankungen ist häufig eine jahrelange symptomatische Schmerztherapie erforderlich.

Am wichtigsten ist die **medikamentöse Therapie**. Besonders bei Erkrankungen des Bewegungsapparates werden auch **physikalische** Maßnahmen der Schmerztherapie erfolgreich eingesetzt, und auch die **Akupunktur** bewirkt in manchen Fällen eine Schmerzlinderung. In seltenen Fällen werden neurochirurgische Maßnahmen zur Schmerzbekämpfung angewandt.

Nichtsteroidale Analgetika. Meist werden ***non-steroidal anti-inflammatory drugs*** **(NSAID)**, wie z. B. Azetylsalizylsäure zur Schmerzbekämpfung genommen. NSAID hemmen **Zyklooxygenasen**. Letztere sind wichtige Enzyme für die Bildung von **Prostaglandinen** aus der Arachidonsäure. Da Prostaglandine wichtige Entzündungsmediatoren sind und Nozizeptoren Pros-

taglandinrezeptoren besitzen, reduzieren Zyklooxygenasehemmer sowohl den Entzündungsprozess als auch die Nozizeptorsensibilisierung. Da Zyklooxygenasen auch in den Primärafferenzen und im Rückenmark vorkommen und die dort gebildeten Prostaglandine zur zentralen Sensibilisierung beitragen, wirken NSAID auch im Zentralnervensystem.

▪▪▪ **Spezifische Zyklooxygenase-2-Hemmer.** Prostaglandine, die bei Entzündungen gebildet werden, werden in der Regel durch die Zyklooxygenase-2 synthetisiert. Dieses Enzym ist induzierbar und wird nur bei entsprechender Stimulation aktiv. Viele Organe besitzen eine Zyklooxygenase-1, die Prostaglandine für physiologische Prozesse bildet. Zum Beispiel vermitteln sie eine wichtige Schutzfunktion des Magens gegenüber der aggressiven Salzsäure. Nichtselektive Zyklooxygenasehemmer wie Azetylsalizylsäure führen daher nicht nur zur Schmerzlinderung, sondern auch häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen bis hin zur tödlichen Magenblutung. Durch den Einsatz von Zyklooxygenase-2-Hemmern können solche Nebenwirkungen deutlich reduziert werden.

Opiate. Während NSAID als schwache Schmerzmittel eingestuft werden, haben Opiate eine stärkere schmerzlindernde Wirkung. Therapeutisch eingesetzte **Opiate** wie **Morphin** wirken an **μ-Opioidrezeptoren**, die in vielen Bereichen des nozizeptiven Systems vorkommen. Ein wichtiger Wirkort ist das **Rückenmark**. Dort verhindert Morphin einerseits die Freisetzung von Transmittern aus nozizeptiven Afferenzen (präsynaptische Wirkung), andererseits hyperpolarisiert Morphin die Rückenmarkzellen (postsynaptische Wirkung). Des Weiteren soll Morphin die absteigende Hemmung aktivieren, und es wirkt an vielen Orten im Gehirn, die an der Verarbeitung schmerzhafter Reize beteiligt sind (► Abschn. 15.4).

▪▪▪ **WHO-Stufenschema.** Für den Einsatz von NSAID und Morphin gibt es ein Stufenschema der WHO. Bei leichten bis mittelschweren Schmerzen gibt man NSAID (Stufe 1). Bei mittelschweren bis schweren Schmerzen verabreicht man NSAID plus ein schwach wirksames Opiat (Stufe 2). Schwere Schmerzen werden mit einem NSAID und einem stark wirksamen Opiat behandelt (Stufe 3).

Lokalanästhetika. Schmerzen können durch örtliche Betäubung mit einem Lokalanästhetikum oder mit einem Nervenblock durch eine Infiltrationsanästhesie behandelt werden. Auf Schleimhäuten kann ein Lokalanästhetikum zur Oberflächenanästhesie benutzt werden. Die Blockade der Leitung von Aktionspotenzialen kann aber nicht dauerhaft durchgeführt werden, weil nicht nur Nozizeptoren, sondern auch andere sensorische, motorische und efferente Nervenfasern von der Leitungsblockade betroffen sind.

Erregungsdämpfende Medikamente und Antidepressiva. Neuropathische Schmerzen werden oft erfolgreich mit **Antikonvulsiva** bekämpft, die generell die Erregbarkeit von Nervenzellen hemmen. **Antidepressiva** verstärken die endogene Schmerzhemmung, indem sie die Wiederaufnahme der Transmitter Noradrenalin und Serotonin hemmen. Letztere und auch andere Psychopharmaka beeinflussen nicht nur das nozizeptive System, sondern sie tragen auch über die Bekämpfung von Depression und Spannung zur Schmerzlinderung bei.

15.6. Operante Schmerztherapie

Zuverlässige Untersuchungen belegen, dass **chronische Schmerzen** unabhängig von den pathophysiologischen Veränderungen zu mehr als 60% von kognitiven und lernpsychologischen Mechanismen verursacht sind. Entsprechend wenig wirksam ist eine medikamentöse Therapie. Vielmehr müssen bei diesen Patienten die physiologischen und psychologischen Ursachen des Schmerzes als Einheit behandelt und ihre Abhängigkeit von Lernprozessen, meist sozialer Natur, analysiert werden. Diesen diagnostischen Prozess nennt man **Verhaltensanalyse**. Mit einer anschließenden operanten Schmerzbehandlung werden dann die verstärkenden Einflüsse auf das Schmerzverhalten beseitigt und schmerzhemmendes Verhalten aufgebaut.

Für dieses Ziel kommen, je nach individueller Entstehungsgeschichte und Biographie, unterschiedliche Strategien in Frage:

- Relevante Bezugspersonen lernen, sich bei Schmerzäußerungen nicht mehr zuzuwenden, sondern nur schmerzfreie Phasen oder schmerzinkompatible Verhaltensweisen zu verstärken.
- Schonhaltungen werden durch ein **Aktivitätstraining** ersetzt, das nicht benutzte Muskelgruppen aktiviert und überanspruchte ausschaltet (*learned non-use*).
- Schmerzkontingente Medikamenteneinnahme wird durch eine Medikamenteneinnahme nach Zeitplänen, z. T. mit Plazebogabe ersetzt.
- Arztbesuche werden auf Notmaßnahmen begrenzt.
- Durch ein Training sozialer Fertigkeiten werden Verhaltensweisen und Gefühlsausdruck geübt, die im sozialen Umfeld zu einer Zunahme positiver sozialer Verstärkungen führen.
- Kontrakt-Management schreibt durch Verträge ansteigende motorische, soziale Aktivitäten des(r) Patienten(in) und seiner Bezugspersonen vor.

Operantes Training ist das erfolgreichste Verfahren zur Beseitigung chronischer Schmerzen. Da es aber zu schwierigen Umstellungen des gesamten sozialen Lebens eines Patienten führt und einen hohen Arbeitsaufwand von Seiten des Therapeuten verlangt, wird es (leider) selten angewandt.

Physikalische Schmerztherapie

Physikalische Maßnahmen können Schmerzen im Bewegungsapparat häufig lindern.

Ruhigstellung und Reizung. Ruhe und Ruhigstellung wirken in akuten Krankheitsstadien häufig schmerzlindernd, weil dadurch die Aktivierung sensibilisierter Nozizeptoren vermindert wird. Andererseits werden besonders chronische Schmerzen durch **Massage, Krankengymnastik** und **Bewegungstherapie** häufig gebessert. Vermutlich wirken diese Maßnahmen indirekt

schmerzlindernd, weil sie den Heilungsprozess fördern, Fehlstellungen korrigieren und Muskelverspannungen lockern.

Kälte- und Wärmebehandlung. Kälte lindert akute Schmerzen. Sie bekämpft durch Drosselung der Durchblutung und Absenkung metabolischer Vorgänge den Entzündungsprozess. Außerdem kann sie die Temperatur im Gewebe soweit senken, dass sie unterhalb der Temperatur liegt, die sensibilisierte Nozizeptoren erregt. Wärme ist eher bei chronischen Schmerzen hilfreich. Angenommen wird, dass Wärme die Durchblutung fördert und dadurch Heilungsvorgänge unterstützt.

Akupunktur. Bei manchen Patienten erzielt Akupunktur eine Linderung von Schmerzen, die über eine Plazebowirkung hinausgeht. Vermutlich werden durch die Akupunktur endogene Hemmsysteme aktiviert (▶ Abschn. 15.4). Hierbei kommt das Prinzip der Gegenirritation zum Tragen. Eine schmerzhafte Empfindung wird häufig durch andere gleichzeitig wirkende Sinnesreize, z. B. Reiben und Kratzen eines schmerzhaften Areals unterdrückt (afferente Hemmung). Nach diesem Konzept erzeugt die Akupunktur eine afferente Hemmung. Bisher wurde allerdings nicht geklärt, weshalb gerade die Reizung definierter Akupunkturpunkte diese afferente Hemmung besonders effektiv auslöst.

In Kürze

Grundlagen der Schmerztherapie

Nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen (**NSAID**) hemmen die Prostaglandinsynthese und wirken der Sensibilisierung entgegen. **Opiate** hemmen über die Aktivierung von μ-Opioidrezeptoren präsynaptisch die Freisetzung von Transmittern und erzeugen postsynaptisch eine Hyperpolarisation. **Lokalanästhetika** blockieren die Fortleitung von Aktionspotenzialen, und **Antikonvulsiva** hemmen die Erregbarkeit von Nervenzellen. Die medikamentöse Schmerztherapie kann durch **physikalische Schmerztherapie** ergänzt werden. Hierzu zählen Ruhigstellung, Massage, Bewegungstherapie, Akupunktur, Kälte, Wärme.

Literatur

Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D (2009) Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell 139: 267–284

Birbaumer N, Schmidt RF (2010) Biologische Psychologie, 7. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Handwerker HO (1999) Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes. Springer, Berlin Heidelberg New York

McMahon SB, Koltzenburg M (2006) Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th ed. Elsevier, Churchill, Livingston

Schaible H-G (2006) Peripheral and central mechanisms of pain generation. In: Stein C (ed) Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 177. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 4–28

Schaible H-G, Richter F (2004) Pathophysiology of pain. Langenbeck's Arch Surg 389: 237–243

Schmidt RF, Willis WD (2007) Encyclopedia of Pain. Springer, Berlin Heidelberg New York

Kapitel 16
Die Kommunikation des Menschen: Hören und Sprechen

Hans-Peter Zenner

16.1 Ohr und Schall – 316

16.2 Die Schallleitung zum Innenohr – 319

16.3 Schalltransduktion im Innenohr – 321

16.4 Signaltransformation von der Sinneszelle zum Hörnerven – 325

16.5 Frequenzselektivität: Grundlage des Sprachverständnisses – 326

16.6 Informationsübertragung und -verarbeitung im ZNS – 328

16.7 Stimme und Sprache – 332

Literatur – 335

III

Einleitung

Im 2. Lebensjahr von B.K. fällt ihren Eltern auf, dass sie keine Sprache entwickelt. Die Untersuchung beim Arzt zeigt, dass keine otoakustischen Emissionen (akustische Ableitung aus dem Innenohr) und keine Hirnstammpotenziale (elektrische Ableitung von der Hörbahn des Gehirns) akustisch auslösbar sind. Die weitere Diagnostik ergibt, dass B.K. gehörlos ist. Eine humangenetische Untersuchung deckt auf, dass bei B.K. das Gen für die $KCNQ_4$-Kanäle defekt ist. Durch eine Operation wird ihr vor ihrem 2. Geburtstag ein Kochleaimplantat (Elektrodenbündel zur lebenslangen elektrischen Reizung des Hörnervs) ins Innenohr eingepflanzt. Sie hört und lernt damit ihre Muttersprache, kann telefonieren und besucht eine Regelschule.

Hören und Sprechen sind die wichtigsten Kommunikationsmittel des Menschen. Ohne sie werden Vorlesungen, ja sogar Film und Fernsehen weitestgehend sinnlos, das Gespräch mit Freunden ist nicht mehr möglich. Das Gehör des Menschen erlaubt es, hoch komplexe, detaillierte Informationen aus der Umwelt zu extrahieren. In erheblich größerem Ausmaß als jeder andere Sinn ist das Gehör dabei für die menschliche Sprache und ihre Entwicklung verantwortlich. Der Hörverlust des Erwachsenen oder die angeborene Taubheit des Säuglings bedeuten eine kommunikative Katastrophe für den Einzelnen. Der Betroffene kann in eine für den Gesunden kaum nachvollziehbare Isolation geraten.

16.1 Ohr und Schall

Das Ohr

Das Ohr wird durch Schallsignale gereizt; sie führen zu Vibrationen im Mittelohr, zur Wanderwelle im Innenohr, zur mechanoelektrischen Transduktion der Haarzellen sowie zur Aktivierung des Hörnerven.

Aufgabe des Ohres. Das Ohr ist das empfindlichste Sinnesorgan des Menschen. Der adäquate Reiz ist Schall. Er gelangt durch den äußeren Gehörgang zum Trommelfell, welches als Membran den Gehörgang abschließt und die Grenze zum luftgefüllten Mittelohr bildet. Durch die Gehörknöchelchen des Mittelohrs wird der Schall auf das Innenohr übertragen.

Im flüssigkeitsgefüllten Innenohr läuft die Schallenergie als Welle – »Wanderwelle« – weiter. Aufgabe der Sinneszellen des Innenohrs ist es, dieses mechanische Schallsignal in ein körpereigenes, bioelektrisches bzw. biochemisches Signal zu überführen. Nach diesem Transduktionsprozess gibt die Sinneszelle das Signal mittels eines Transmitters an den Hörnerv weiter. Hörnerv, Hirnstamm und Hörbahn leiten die Information als Folge von Aktionspotenzialen, jedoch mehrfach durch Synapsen unterbrochen, über die Hörbahn bis zur Großhirnrinde.

Nähe zum Gehirn. Die unmittelbare Nähe des Ohres zum Gehirn kann klinisch zur Folge haben, dass gewebszerstörende Krankheiten des Ohres sich bis in das Gehirn ausbreiten und zum Tode führen können.

16.1. Cholesteatom

Pathologie und Ursachen. Das Cholesteatom ist eine chronische Knocheneiterung des Mittelohres, die – ohne Operation – das Ohr überschreitet, das Hirn und die Hirnhäute entzündet und so zum Tode führen kann. Es geht auf ortsfremdes, verhornendes Plattenepithel in den Mittelohrräumen zurück, welches bakteriell superinfiziert wird.

Therapie. Die Heilung besteht in einer zweiteiligen, mikrochirurgischen Operation (Tympanoplastik) sowie zusätzlicher Antibiotikagabe. Bei der Operation werden zunächst die Entzündung und damit in der Regel auch wesentliche Teile des Mittelohres (z. B. Gehörknöchelchen) radikal entfernt. Anschließend erfolgt ein Wiederaufbau des Mittelohres mittels Tympanoplastik (s. unten, ▶ Box 16.2).

Akustik. Adäquater Reiz für das Ohr ist der Schall. Die physikalische Beschreibung des Schalls heißt Akustik. Im Gegensatz dazu werden physiologische, biochemische und anatomische Vorgänge des Hörens als auditorisch oder auditiv bezeichnet.

Schallwellen

Das Ohr kann Schallwellen, winzige Druckschwankungen der Luft, verarbeiten; sie lassen sich mittels Frequenz und Schalldruck beschrieben.

Töne. Im täglichen Leben tritt Schall als Druckschwankungen in der Luft auf. Die Frequenz des Schalls wird in Hertz (Hz, Schwingungen pro Sekunde) gemessen. Ein **Ton** ist eine Sinusschwingung, die nur aus einer einzigen Frequenz besteht (◘ Abb. 16.1). Subjektiv besteht ein Zusammenhang zwischen der Frequenz und der empfundenen Tonhöhe. Je höher die Schallfrequenz, desto höher empfinden wir auch den Ton. Reine Töne sind im täglichen Leben allerdings selten. Sie werden jedoch klinisch verwendet, um das Hörvermögen von Patienten zu prüfen.

Klänge. Musik besteht in der Regel nicht aus reinen Tönen, sondern aus **Klängen**. Dabei handelt es sich zumeist um einen Grundton mit mehreren Obertönen, deren Frequenz ein ganzzahliges Vielfaches der Grundfrequenz beträgt.

Geräusche. Die Schallereignisse des täglichen Lebens schließlich umfassen in wechselndem Ausmaß praktisch alle Frequenzen des Hörbereichs. Sie werden akustisch als **Geräusche** bezeichnet.

Schalldruck. Ein Schallereignis wird außer durch seinen Frequenzgehalt auch durch die Amplitude der entstehenden Druckschwankungen charakterisiert. Diesen Druck nennt man **Schalldruck**. Er wird wie jeder andere Druck in Pascal ($1\ Pa = 1\ N/m^2$) gemessen. Der **Schalldruckumfang**, der vom Ohr verarbeitet werden kann, der dynamische Bereich des Ohrs, ist sehr weit. Bei 1.000 Hz z. B. beträgt der eben hörbare Schalldruck $3{,}2 \times 10^{-5}$ Pa und kann bis zur Schmerzgrenze etwa zweimillionenfach bis auf 63 Pa gesteigert werden.

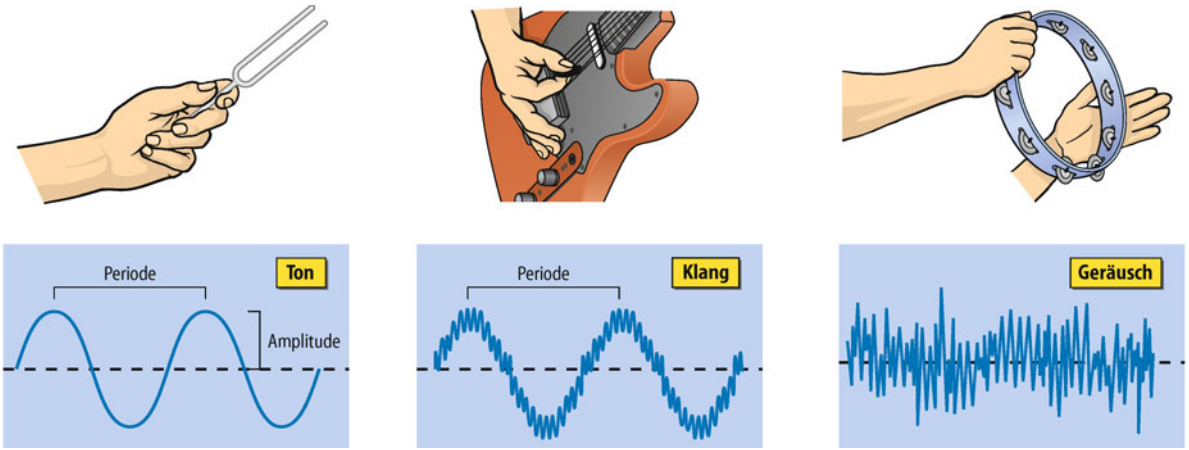


Abb. 16.1. Der Schalldruckverlauf eines Tons, eines Klangs sowie eines Geräuschs in Abhängigkeit von der Zeit. Die Periode lässt sich bei Ton und Klang, jedoch nicht mehr bei einem Geräusch erkennen. Im Gegensatz zum Ton erkennt man beim Klang, dass innerhalb einer Periode zusätzliche Obertöne (zusätzliche Schalldruckspitzen in der Abb.) auftreten

Dezibel

Für die Medizin ist das Dezibel die bedeutendste Maßeinheit des Schalls.

Schalldruckpegel. Aufgrund des großen dynamischen Bereichs des menschlichen Ohres (Abb. 16.2) muss man bei der Angabe des Schalldrucks mit umständlich großen Zahlen umgehen. Dies ist für den täglichen Gebrauch in Praxis und Klinik zu unpraktisch. Daher wird klinisch ein anderes Maß verwendet, der **Schalldruckpegel**. Er wird in Dezibel (dB) angegeben und ergibt einfach anzuwendende Zahlenwerte zwischen 0 und ungefähr 120 dB. So wird im Kraftfahrzeugschein das Fahrgeräusch in dB angegeben. Die Bezeichnung »Pegel« besagt, dass der zu beschreibende Schalldruck P_x in einem logarithmischen Verhältnis zu einem einheitlich festgelegten Bezugsschalldruck P_0 (2×10^{-5} Pa) steht. Die genaue Definition des Schalldruckpegels lautet:

$$L = 20 \log P_x/P_0 \text{ [dB]}$$

Wenige Dezibel mehr – Vervielfachung des Schalldrucks. Wichtig ist das Verständnis, dass sich hinter wenigen Dezibel in Wirklichkeit eine **Vervielfachung des physikalischen Schalldrucks** verbirgt. So bedeuten 20 dB tatsächlich eine Verzehnfachung des Schalldrucks (Abb. 16.2). 80 dB meinen vier Verzehnfachungsschritte (80 : 20 = 4), also eine Steigerung um $10^4 = 10.000$. Der Hörverlust eines Patienten von 80 dB bedeutet damit, dass dieser zur Wahrnehmung eines bestimmten Tons gegenüber einem Gesunden den 10.000-fachen Schalldruck benötigt.

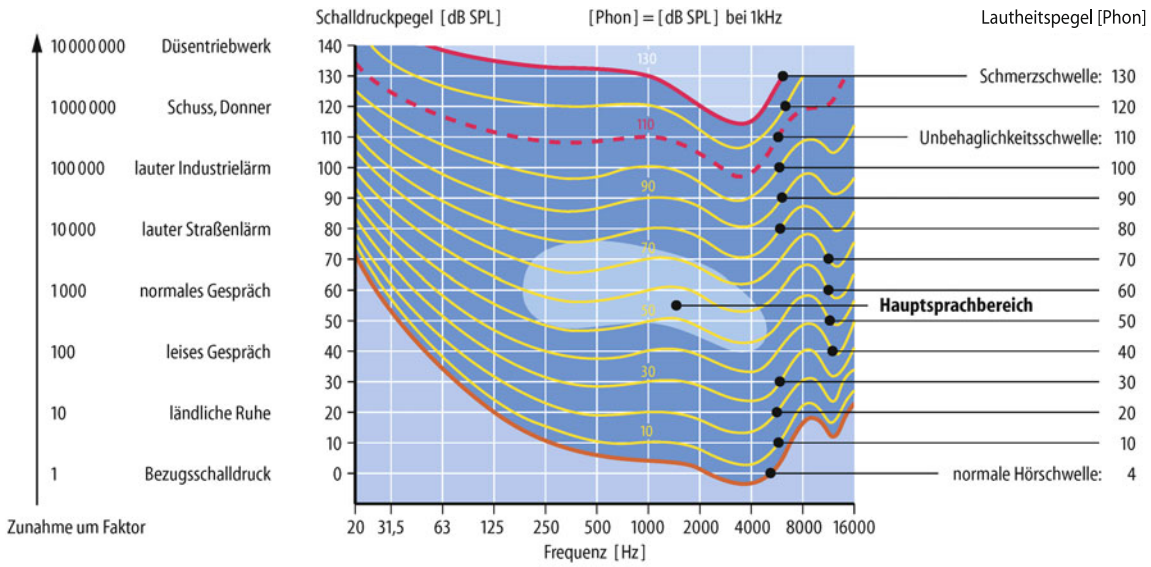


Abb. 16.2. Isophone, Hörfläche und Hauptsprachbereich (hell). Isophone sind Kurven gleicher Lautstärkepegel in Phon. Beachte, dass per definitionem Phon und Schalldruckpegel nur bei 1 kHz übereinstimmen

■■■ Der Begriff des Pegels und damit eine dB-Skala werden vom Physiker übrigens nicht nur für den Schalldruck, sondern auch für andere Größen (z. B. elektrische Spannung) verwendet. Um Missverständnisse zu vermeiden, wird daher dem Schalldruckpegel in dB der Zusatz SPL *(sound pressure level)* hinzugefügt.

Schalldruck und Lautstärke

Zunehmender Schalldruck führt zu zunehmender Lautheitsempfindung; eine Zunahme der Frequenz wird als zunehmende Tonhöhe wahrgenommen.

Tonaudiometrie. Zu den wichtigsten klinischen Untersuchungsverfahren des Gehörs zählt die Tonaudiometrie. Hierzu wird ein Gerät verwendet, das reine Töne erzeugt (Tonaudiometer). Diese Töne werden dem Untersuchten für jedes Ohr getrennt über einen Kopfhörer angeboten. Dabei wird der Schalldruck eines Tons von der untersuchten Person in einer bestimmten, **subjektiven Lautheit** wahrgenommen. Tiefe Frequenzen werden als tiefe Töne, hohe Frequenzen als hohe Töne empfunden. Bei gleichem physikalischen Schalldruck werden Töne zwischen 2.000 und 5.000 Hz jedoch lauter gehört als höher oder niederfrequente Schallsignale. Die subjektive Lautheit ist also **frequenzabhängig**. Will man, dass der Patient alle Töne gleich laut (»isophon«) hört, so muss man den Schalldruck frequenzabhängig ständig ändern. Kurven gleicher Lautheitspegel **(Isophone)** verlaufen daher gekrümmt (■ Abb. 16.2). Sie werden in **Phon** angegeben und decken sich definitionsgemäß bei 1.000 Hz mit der dB-Skala des Schalldruckpegels.

Hörbereich. Der **menschliche Hörbereich** umfasst Frequenzen von 20 bis 16.000 Hz und Lautheitspegel zwischen 4 und 130 Phon. Der in ■ Abb. 16.2 dargestellte menschliche Hörbereich wird als **Hörfläche** bezeichnet. In ihrer Mitte befindet sich der besonders wichtige **Hauptsprachbereich**. Er umfasst die Frequenzen und Lautstärken der menschlichen Sprache. Erfasst eine Hörstörung den Hauptsprachbereich, so hat dies eine für den Patienten schwerwiegende Einschränkung des Sprachverständnisses zur Folge.

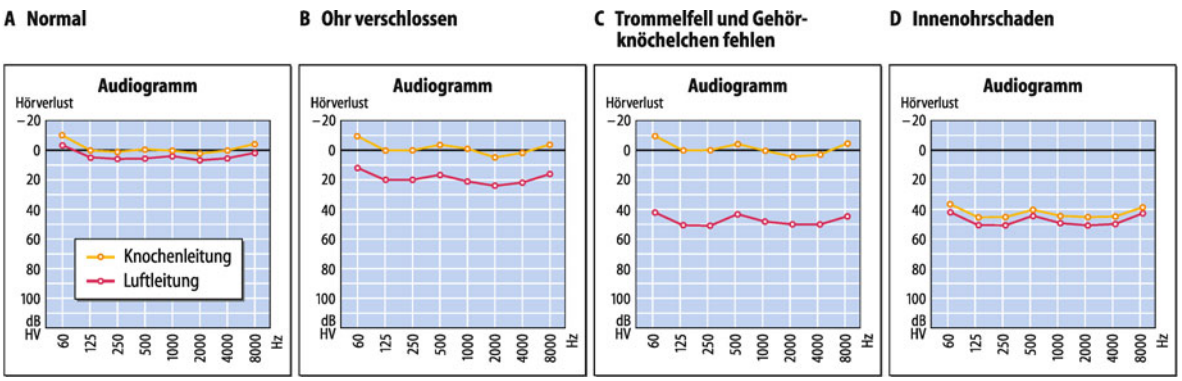
Audiometrie

Die Schwellenaudiometrie misst die Hörschwelle des Ohres; daraus schließt der Arzt auf das Hörvermögen des Patienten.

Schwellenaudiometrie. Klinisch wird das Tonaudiometer nahezu ausschließlich dazu verwendet, die Schalldruckpegel der niedrigsten Isophone zu bestimmen. Jeder Ton wird nämlich vom Untersuchten erst oberhalb eines bestimmten, niedrigen Schalldruckpegels, der **Hörschwelle**, gehört. Deshalb spricht man auch von **Schwellenaudiometrie**. Die Hörschwelle ist frequenzabhängig und zwischen 2.000 und 5.000 Hz am niedrigsten. Sie stellt eine Isophone dar (4 Phon).

Klinisches Tonaudiogramm. Die gekrümmte Hörschwellenkurve (■ Abb. 16.2) ist für den klinischen Alltag jedoch unpraktisch. Vielmehr hat man die beim Durchschnitt gesunder Jugendlicher messbare Hörschwelle für alle Frequenzen bestimmt und willkürlich als 0 dB HV (Hörverlust) bezeichnet. Die klinische Hörschwellenkurve wird als Gerade dargestellt (■ Abb. 16.3), sodass für den medizinischen Alltag ein übersichtliches Bild entsteht. Diese Form der Darstellung heißt Tonaudiogramm. Leidet der Patient an einer Schwerhörigkeit, so bedeutet dies eine höhere Tonschwelle im Vergleich zu einem Gesunden. Im Audiogramm weicht die Messlinie dann um einen bestimmten dB-Betrag von der normalen Hörschwelle nach unten ab. Verschließt ein Gesunder beide Ohren mit den Fingern, so beträgt diese Abweichung beispielsweise 20 dB. Man spricht dann von einem Hörverlust (HV) von 20 dB HV (■ Abb. 16.3 B).

Überschwellige Audiometrie. Aber auch oberhalb der Hörschwelle (»überschwellig«) kann der Arzt Hörprüfungen durchführen. So werden die Töne bei hohem Schalldruckpegel unbehaglich **(Unbehaglichkeitsschwelle)** und sogar schmerzhaft **(Schmerzschwelle)**. Man kann dies selbst in lauten Diskotheken erleben. Manche Krankheiten des Hörorgans sind mit einer Herabsetzung von Unbehaglichkeits- und Schmerzschwelle verbunden. Die Betroffenen empfinden Unbehaglichkeit (Hyperakusis) und sogar Schmerz bereits bei normaler Sprache oder Musik.



■ **Abb. 16.3. Tonschwellenaudiogramm**. Die Schwelle bei Luftleitung (Kopfhörer) ist *rot*, die Schwelle bei der Knochenleitung (Vibrator wird auf Mastoidknochen aufgesetzt) ist *gelb* gezeichnet. **A** Normales Audiogramm. **B** Schallleitungsstörung von ca. 20 dB bei verschlossenem Gehörgang. **C** Schallleitungsschwerhörigkeit von 40–50 dB bei Verlust von Gehörknöchelchen und Trommelfell. Da das Innenohr nicht betroffen ist, ist die Knochenleitungsschwelle normal. **D** Hörverlust von 40–50 dB nach einer Schädigung des Innenohrs. Weder durch die Luftleitung noch durch die Knochenleitung kann das Innenohr den Schall mit normaler Schwelle wahrnehmen

In Kürze

Ohr und Schall
Das Ohr ist das empfindlichte Sinnesorgan des Menschen und verarbeitet Schallwellen, also Kompressionswellen oder Druckschwankungen der Luft. Diese Druckschwankungen werden durch Schalldruck und Frequenz beschrieben.

Frequenz
Töne sind Sinusschwingungen, die nur aus einer einzigen Frequenz bestehen. **Klänge** bestehen meist aus einem Grundton mit mehreren Obertönen, deren Frequenz ein ganzzahliges Vielfaches der Grundfrequenz beträgt. Als **Geräusche** bezeichnet man Schallereignisse des täglichen Lebens, die in wechselndem Ausmaß praktisch alle Frequenzen des Hörbereichs umfassen können. Eine Frequenzzunahme führt zur Zunahme der Tonhöhenempfindung.

Schalldruck
Außer durch seinen Frequenzgehalt wird ein Schallereignis auch durch die **Amplitude** der entstehenden Druckschwankungen charakterisiert. Diesen Druck nennt man **Schalldruck**. Aufgrund des großen dynamischen Bereichs des menschlichen Ohres, wird klinisch der Pegel des Schalldrucks (Schalldruckpegel) verwendet. Er reicht von 0 bis etwa 120 dB. Hinter wenigen dB verbirgt sich in Wirklichkeit eine Vervielfachung des Schalldrucks. Eine Zunahme des Schalldrucks führt zu zunehmender Lautstärkeempfindung.

16.2 Die Schallleitung zum Innenohr

Aufbau des Ohres

Das menschliche Ohr lässt sich in äußeres, Mittel- und Innenohr einteilen.

Das Ohr des Menschen besteht aus dem äußeren Ohr, dem Mittel- und dem Innenohr (Abb. 16.4). Der Schall gelangt durch die Luft des äußeren Gehörgangs bis zum Trommelfell (Luftleitung) und anschließend wird seine Energie durch Schwingungen von Trommelfell und Gehörknöchelchen bis zum ovalen Fenster des Innenohrs fortgeleitet. Gleichzeitig wird der niedrige Schallwellenwiderstand (Schallimpedanz) der Luft an die hohe Impedanz des flüssigkeitsgefüllten Innenohrs angepasst. Das Innenohr kann aber auch Schwingungen der Schädelknochen verarbeiten (Knochenleitung).

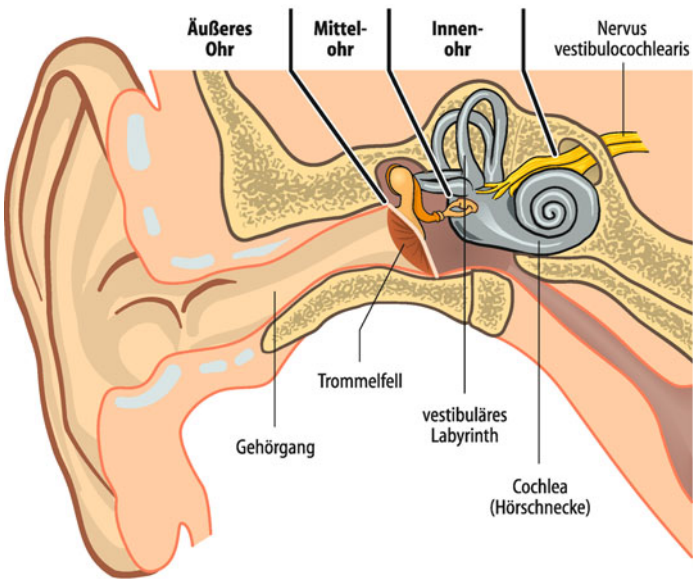


Abb. 16.4. Schematische Darstellung des Ohres. Längsschnitt durch den äußeren Gehörgang, räumliches Schema von Mittelohr und Kochlea

Aufgabe des Mittelohres

Das Mittelohr ist eine Schallbrücke, um den hohen Schallwellenwiderstand des Innenohrs zu überwinden; ohne Mittelohr gingen 98% der Schallenergie verloren.

Mittelohr. Im täglichen Leben gelangt der Schall durch die Luft des äußeren Gehörgangs auf das Trommelfell (Luftleitung). Im Mittelohr ist der Hammer in das Trommelfell eingelassen und über den Amboss mit dem Steigbügel verbunden (Abb. 16.5). Die Fußplatte des Steigbügels sitzt beweglich im ovalen Fenster zum Innenohr. Eine intakte und bewegliche Gehörknöchelchenkette ist Voraussetzung für eine normale Hörschwelle bei der Luftleitung.

16.2. Schallleitungsschwerhörigkeit

Ursachen. Krankhafte Veränderungen der Gehörknöchelchenkette führen zu einem im Tonaudiogramm messbaren Hörverlust bei Luftleitung (**Schallleitungsschwerhörigkeit**). Sind Gehörknöchelchen und Trommelfell zerstört, muss der Luftschall direkt auf das flüssigkeitsgefüllte Innenohr auftreffen. Da der Schallwellenwiderstand (die Schallimpedanz) des Innenohrs aufgrund seiner Flüssigkeitsfüllung jedoch erheblich höher ist als der der Luft, wird dann der Schall an der Grenze zum Innenohr zu rund 98% reflektiert. Nur 2% der Schallenergie treten in das Innenohr ein und können vom Patienten wahrgenommen werden. Die Folge ist eine Mittelohrschwerhörigkeit.

Therapie. Klinisch können fehlende Gehörknöchelchen – z. B. als Folge ihrer Zerstörung durch eine chronische Mittelohrentzündung – durch winzige künstliche Prothesen, z. B. aus Titan, bei einem mikrochirurgischen Eingriff ersetzt werden (Tympanoplastik). Ein festgewachsener Steigbügel (z. B. bei der Krankheit Otosklerose) kann mikrochirurgisch mittels LASER entfernt und stattdessen ein künstlicher Steigbügel (typische Größe 4,25×0,4 mm) aus Platin und Teflon implantiert werden (Stapesplastik). In den meisten Fällen kann dadurch das Hörvermögen verbessert werden.

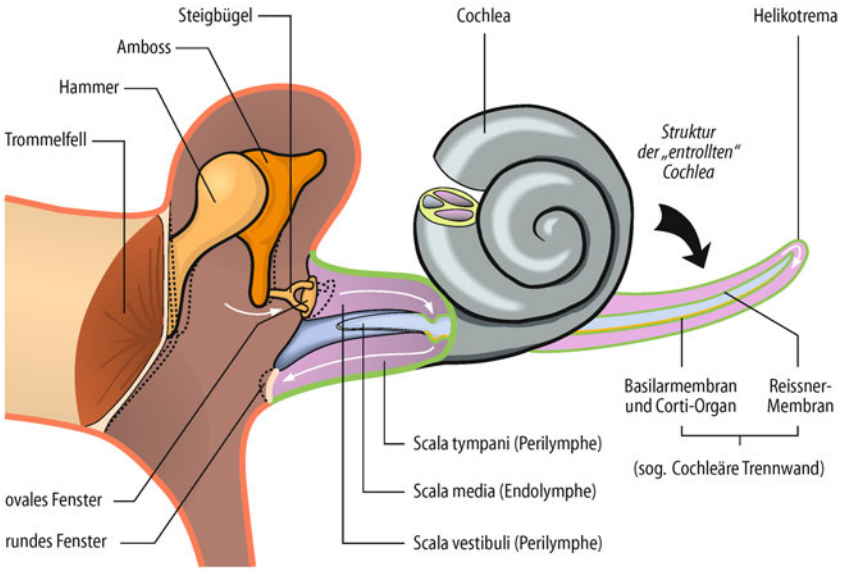


Abb. 16.5. Schema von Mittelohr und Kochlea. Die Kochlea ist entrollt, um die Skalen besser zu sehen

Impedanzanpassung. Beim Gesunden wird die Schallenergie im Mittelohr nicht durch Luftdichteschwankungen, sondern durch Schwingungen (Vibrationen) des Trommelfells und der Gehörknöchelchen fortgeleitet. Die Gehörknöchelchen sind anatomisch nämlich so gebaut, dass sie die **Reflexion von Schall verringern**, sodass im Mittel 60% (statt 2%, also 30-mal mehr als beim Kranken ohne Gehörknöchelchen) Schallenergie auf das Innenohr übertragen werden kann. Der Trommelfell-Gehörknöchelchen-Apparat passt also die Impedanz der Luft an die Impedanz der Flüssigkeit des Innenohrs an. Diese **Impedanzanpassung** (Impedanz = Druck/Geschwindigkeit) wird durch drei Hauptmechanismen erzielt:

- Die Gehörknöchelchen wirken als **Hebel**. Dadurch übt die Steigbügelfußplatte auf das ovale Fenster eine größere Kraft aus, als die durch die Luft ursprünglich am Trommelfell erzeugte.
- Klinisch bedeutsamer ist es jedoch, dass die Fläche der Steigbügelplatte deutlich kleiner ist als die Fläche des Trommelfells. Da Druck = Kraft/Fläche ist, wird durch den Bau von Trommelfell und Gehörknöchelchen eine **Druckerhöhung** und damit eine Impedanzerhöhung erreicht.
- Von großer Bedeutung ist die **Herabsetzung der Geschwindigkeit** der Steigbügelbewegung im Vergleich zum Trommelfell, weil es im Verlauf der Schallsignalübertragung entlang der Gehörknöchelchen zu einem Amplitudenverlust der Schwingungen kommt (niedrigere Amplitude des Steigbügels = geringere Geschwindigkeit des Steigbügels). Da die Impedanz = Druck/Geschwindigkeit ist, ergibt eine niedrigere Geschwindigkeit eine höhere Impedanz am Steigbügel im Vergleich zum Trommelfell, wodurch der Eintritt des Schallsignals in das Innenohr erleichtert wird. Dazu ein Beispiel aus dem täglichen Leben: Soll ein liegen gebliebenes Auto (hohe Impedanz des Autos) angeschoben werden, wird man langsam anschieben (dadurch hohe Impedanz des Schiebenden) und nicht schnell gegen das Auto stoßen (niedrige Impedanz beim schnellen Stoßen).

Knochenleitung

Das Innenohr kann nicht nur durch Luftschall angeregt werden; mittels Knochenleitung kann das Innenohr auch durch Schwingungen der Schädelknochen (Körperschall) erregt werden.

Hören über Schädelknochen. Ein Ton kann nicht nur über die bisher besprochene Luftleitung ans Innenohr gebracht werden. Vielmehr kann ein schwingender Körper, etwa eine Stimmgabel, auf einen Schädelknochen aufgesetzt werden. Die dadurch im Knochen angeregte Schwingung (sog. Körperschall) wird unter Umgehung des Mittelohrs direkt bis zum Innenohr fortgeleitet, was als **Knochenleitung** bezeichnet wird. Die Knochenleitung spielt für die Hörvorgänge des täglichen Lebens nur eine untergeordnete Rolle. Sie wird jedoch vom Arzt zur Routineuntersuchung des Patienten wie auch für weitergehende diagnostische Maßnahmen ausgenutzt.

Rinne- und Weber-Versuch. Zur klinischen Untersuchung eines Patienten gehören die Stimmgabelversuche nach Rinne und Weber:

- Beim **Rinne-Versuch** werden die Luft- und die Knochenleitung an einem Ohr miteinander verglichen. Dazu wird der Fuß einer schwingenden Stimmgabel solange auf den Knochen des Mastoids (hinter dem Ohr) aufgesetzt, bis der Patient den Ton nicht mehr hört. Ein Gesunder hört den Ton wieder, wenn die Stimmgabel, ohne neu angeschlagen zu werden, anschließend vor das Ohr gehalten wird (Rinne positiv). Bei einer Schallleitungsschwerhörigkeit wird der Ton auch vor dem Ohr nicht mehr gehört (Rinne negativ).
- Der **Weber-Versuch** beruht auf dem beidohrigen Vergleich der Knochenleitung. Mit einer Stimmgabel wird in der Mitte der Stirn an der Haargrenze eine Schwingung der Schädelknochen angeregt. Ohrgesunde hören den Ton entweder in der Schädelmitte oder auf beiden Ohren gleich laut. Der einseitig Schallleitungsschwerhörige hört die Stimmgabel im kranken Ohr deutlich lauter (»Lateralisation«). Ein Gesunder

kann dies leicht an sich selbst überprüfen, indem er den Weber-Versuch durchführt und ein Ohr mit dem Finger zuhält. Er wird den Ton auf diesem Ohr hören.

Lateralisation. Bei einer Schallleitungsschwerhörigkeit ist nicht nur der Schalltransport von außen nach innen, sondern auch von innen nach außen reduziert. Auf Grund der Schallleitungsstörung geht dem Innenohr bei der Stimmgabelprüfung nach Weber dadurch weniger Schallenergie verloren als beim gesunden Ohr (Mach-Schallabflusstheorie). Das Innenohr hört die Stimmgabel lauter.

Tonschwellenbestimmung. Auch in der klinischen **Tonschwellenaudiometrie** wird die Knochenleitung ausgenutzt. Die oben geschilderte Tonaudiometrie (◘ Abb. 16.3) der Luftleitung mittels Kopfhörer ist in der ärztlichen Praxis nämlich nur der erste Teil einer Untersuchung. Im zweiten Teil ersetzt der Arzt den Kopfhörer durch einen elektromagnetischen Vibrator, der auf den Knochen des Processus mastoideus, getrennt für jede Seite, aufgesetzt wird. Dadurch wird auch die Knochenleitung tonaudiometrisch überprüft. Beim Gesunden stimmen die Werte von Luftleitung und Knochenleitung überein und liegen auf der Geraden für die Hörschwelle (◘ Abb. 16.3).

Diskrepanz zwischen Luft- und Knochenleitung. Liegt eine **Schallleitungsschwerhörigkeit**, etwa durch Schäden an den Gehörknöchelchen, vor, so ist die Schwelle bei der Messung der Luftleitung (mittels Kopfhörer) verschlechtert (◘ Abb. 16.3). Die Messlinie weicht im Audiogramm nach unten ab. Die Knochenleitung (mittels Vibrator) hingegen ist normal, also an der Hörschwelle, da die Schallenergie direkt unter Umgehung des Mittelohrs das gesunde Innenohr reizt. Bei einer Schallleitungsstörung ist daher eine Diskrepanz *(air-bone gap)* zwischen Luftleitung und Knochenleitung im Audiogramm sichtbar.

In Kürze

Schallleitung zum Innenohr

Das Ohr des Menschen besteht aus dem äußerem Ohr, durch das der Schall per Luftleitung zum Trommelfell gelangt, dem Mittelohr, in dem der Schall über die Gehörknöchelchen weitergeleitet wird und dem Innenohr, in dem das Hörsinnesorgan liegt. Für die Schallleitung zum Innenohr spielt das Mittelohr eine große Rolle: Ohne Mittelohr würden 98% des Schalls vom Innenohr reflektiert und nicht aufgenommen werden. Ursache ist die viel höhere Impedanz des Innenohres im Vergleich zur Luft. Es ist also eine Impedanzanpassung erforderlich, für die Trommelfell und Gehörknöchelchen verantwortlich sind.

Impedanzanpassung

Drei Hauptmechanismen sind für die Impedanzanpassung verantwortlich: Die Fläche der Steigbügelplatte ist deutlich kleiner als die Fläche des Trommelfells. Da Druck = Kraft/Fläche ist, wird durch den Bau von Trommelfell und Gehörknöchelchen eine Druckerhöhung erreicht. Die Gehörknöchelchen wirken als Hebel, sodass die Steigbügelfußplatte auf das ovale Fenster eine größere Kraft ausübt, als die durch die Luft ursprünglich am Trommelfell erzeugte. Die Geschwindigkeit der Steigbügelbewegung ist niedriger als am Trommelfell. Da die Impedanz = Druck/Geschwindigkeit, trägt die niedrigere Geschwindigkeit zu höheren Impedanz am Steigbügel und damit zur Impedanzanpassung bei. Die Reflexion wird dadurch so drastisch verringert, dass 60% der Schallenergie in das Innenohr eintreten können.

16.3 Schalltransduktion im Innenohr

Hörsinnesorgan Innenohr

Die Kochlea des Innenohres ist das Hörsinnesorgan des Ohres; ihre Sinneszellen heißen Haarzellen

Innenohr. Das Innenohr besteht aus zwei Hauptteilen. Die Kochlea (Hörschnecke) ist für die Schallverarbeitung, das vestibuläre Labyrinth für den Gleichgewichtssinn (▶ Kap. 17.1) zuständig. In der Kochlea des Innenohres [Synonym: (Hör-)Schnecke] bildet das Schallsignal eine **Wanderwelle** entlang des schlauchförmigen **Corti-Organs** aus. Das Amplitudenmaximum der Wanderwelle entsteht in Abhängigkeit von der jeweiligen Reizfrequenz an einem bestimmten Ort entlang des Corti-Organs. Die Schwingung des Corti-Organs löst eine Abbiegung der Sinneshärchen der Rezeptorzellen (Haarzellen) im Corti-Organ aus. Dadurch wird ein Prozess eingeleitet, welcher das mechanische Schallsignal in elektrische und chemische Signale umwandelt (transduziert). Als dessen Folge geben innere Haarzellen einen afferenten Transmitter an die afferenten Fasern des Hörnervs ab. Äußere Haarzellen sind für die aktive Verstärkung des Wanderwellenmaximums und die Stimulation der inneren Haarzellen verantwortlich.

Schallempfindungsschwerhörigkeit. Erkrankungen des Innenohrs führen zu einer Störung der Schallempfindung: **kochleäre Schallempfindungsschwerhörigkeit**. Sie lässt sich bereits mit den bisher besprochenen Prüfmethoden diagnostizieren. Im Tonaudiogramm weichen die Messlinien für Luft- und Knochenleitung gleichermaßen nach unten ab, da die Schwelle verschlechtert ist. Aber die gefundenen Werte für Luft- und Knochenleitung stimmen überein, da die Schallleitung ja normal ist (◘ Abb. 16.3). Der Stimmgabelversuch nach Rinne ist wie beim Gesunden positiv (Luftleitung ungestört). Beim Weber-Versuch hingegen hört der einseitig Schallempfindungsschwerhörige den über den Knochen geleiteten Ton im gesunden Ohr, weil die Schwelle im kranken Ohr erhöht ist. Um die mit diesen Mitteln erkannte Schallempfindungsstörung genauer zu diagnostizieren und anschließend adäquat zu behandeln, sind allerdings Detailkenntnisse von Bau und Funktion des Innenohrs erforderlich.

III

16.3. Hörsturz

Pathologie. Der Hörsturz ist eine plötzliche, innerhalb von Sekunden auftretende Innenohrschwerhörigkeit oder Innenohrertaubung ohne diagnostizierbare Ursache. Im Tonschwellenaudiogramm sieht man eine identische Verschlechterung der Schwellen von Luft- und Knochenleitung. Die Ableitung der transitorisch evozierbaren otoakustischen Emissionen ergibt in der Mehrzahl der Fälle eine Beteiligung der äußeren Haarzellen.

Prognose. Bei geringgradigem Hörsturz ist eine Spontanheilung möglich. Höhergradige Hörstürze oder Ertaubungen führen häufig zu einem chronischen Hörverlust mit Verlust der Sprachverständlichkeit.

Schwingungen im Innenohr

Das Schallsignal löst Schwingungen kochleärer Membranen aus; diese führen zu Auf- und Abwärtsbewegungen des Corti-Organs mit seinen Haarzellen.

Kochlea. Die Kochlea ist ein aus mehreren Schläuchen aufgebautes Organ, das in Form eines Schneckenhauses in zweieinhalb Windungen aufgerollt ist. Die kompliziert erscheinende Anatomie ist leichter zu verstehen, wenn man sich die Hörschnecke teilweise »entrollt« vorstellt wie in Abb. 16.5. Dann erkennt man, dass die Kochlea aus vier übereinander liegenden »Schläuchen« besteht (Abb. 16.6), aus drei sog. Skalen und dem Corti-Organ. Zwei der Skalen, die Scala vestibuli und die Scala tympani, hängen am sog. **Helikotrema** zusammen. Gegen das Mittelohr sind sie durch die Steigbügelfußplatte am **ovalen Fenster** bzw. die Membran des **runden Fensters** abgegrenzt.

Perilymphe und Endolymphe. Scala vestibuli und Scala tympani sind mit der aus dem Liquor stammenden **Perilymphe** gefüllt, einer Flüssigkeit, die sich ähnlich wie andere extrazelluläre Flüssigkeiten zusammensetzt, also viel Na^+ enthält. Unterhalb der Scala vestibuli liegt die **Scala media**. Diese wird durch die **Reissner-Membran** und das **Corti-Organ** begrenzt (Abb. 16.6). *Tight junctions* dichten die Scala media ab.

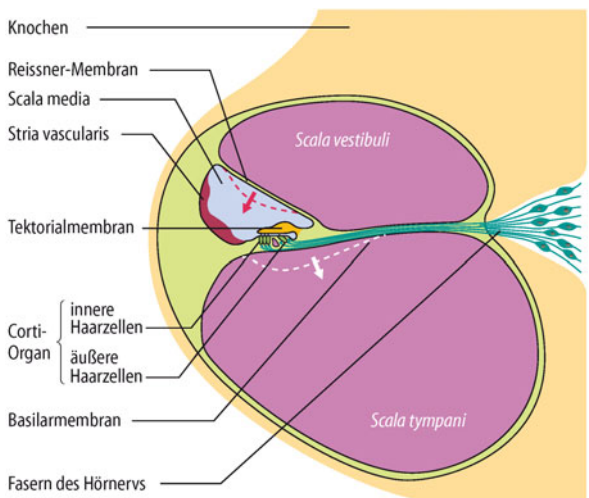


Abb. 16.6. Querschnitt durch die Kochlea

In der Scala media befindet sich die **Endolymphe**, eine auffällig K^+-reiche Flüssigkeit, deren Zusammensetzung intrazellulären Flüssigkeiten ähnelt. Die Endolymphe wird durch die **Stria vascularis**, einem sehr gut durchbluteten Bereich der Kochleawand, produziert. Zur Freisetzung des Kaliums besitzen die marginalen Striazellen Kaliumionenkanäle (z. B. I_{sK}-Kanäle).

Corti-Organ mit Haarzellen. Das Gewebe zwischen Scala media und Scala tympani heißt nach seinem Entdecker Corti-Organ. Es enthält die Hörsinneszellen (Haarzellen). Seine Grenzmembran zur Scala tympani heißt Basilarmembran.

Auf- und Abwärtsschwingungen. Wird das Ohr beschallt, so schwingt der Stapes mit der ovalen Fenstermembran, sodass die Schallenergie durch das ovale Fenster in die Perilymphe der Scala vestibuli eintritt. Die Flüssigkeit ist nicht kompressibel und weicht daher aus; dabei werden Reissner-Membran, Scala media und Corti-Organ nach unten gedrückt (Abb. 16.5, weißer Pfeil; Abb. 16.6, roter und weißer Pfeil). Dadurch wird auch die Flüssigkeit in der Scala tympani verdrängt. Diese ist ebenfalls inkompressibel, kann aber ausweichen, weil die Membran des runden Fensters gegen das Mittelohr gewölbt werden kann (Abb. 16.5).

Im weiteren Verlauf einer Schallschwingung schließt sich die umgekehrte Bewegung an: Steigbügel und ovales Fenster werden wieder nach außen, die Reissner-Membran und das Corti-Organ nach oben, das runde Fenster nach innen bewegt. Da bei einem Schallereignis Schallschwingung auf Schallschwingung das ovale Fenster ein- und auslenken, führt dieser Vorgang zu einer ständigen Auf- und Abwärtsbewegung (**Auslenkung**) der Membranen und des Corti-Organs des Innenohrs.

Große Empfindlichkeit. Die große Empfindlichkeit des menschlichen Ohrs kann man ermessen, wenn man bedenkt, dass der eben wahrnehmbare Schalldruck im Innenohr zu Auslenkungen von nur etwa 10^{-10} m, also ungefähr vom Durchmesser eines Wasserstoffatoms, führt.

Abscherung der Sinneshärchen

Relativbewegungen zwischen den kochleären Membranen scheren die Sinneshärchen der Haarzellen ab; dies ist der adäquate Reiz für die Sinneszellen und leitet die mechanoelektrische Transduktion ein.

Haarzellen. Im Querschnitt (Abb. 16.6 und Abb. 16.7) sieht man die Rezeptorzellen, die in Stützzellen eingebettet sind. Rezeptorzellen und Stützzellen bilden das **Corti-Organ**. Die Rezeptorzellen werden auch als Haarzellen bezeichnet, da sie an ihrem oberen Ende jeweils bis zu 100 haarähnliche, submikroskopische Fortsätze, die **Stereozilien** (Sinneshärchen), besitzen. Der Mensch besitzt drei Reihen äußerer Haarzellen sowie eine Reihe innere Haarzellen (Abb. 16.7). Über ihnen (in der Scala media)

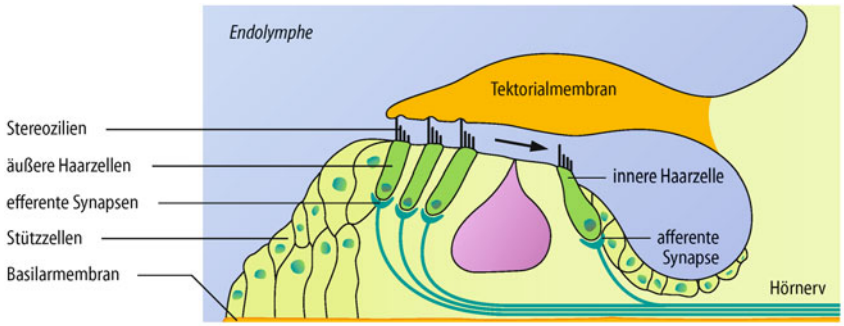


Abb. 16.7. Querschnitt durch das Corti-Organ. Das Schema zeigt die Anordnung von Sinneszellen und afferenten Nervenfasern. Die äußeren Haarzellen haben Kontakt mit der Tektorialmembran, die inneren Haarzellen haben keinen Kontakt. Dadurch werden (nur) die äußeren Haarzellen durch die Tektorialmembran gesteuert. Die inneren Haarzellen werden durch die äußeren gesteuert *(Pfeil)*

befindet sich eine gelatinöse Masse, die Tektorialmembran (Abb. 16.6 und Abb. 16.7), welche die Spitzen der längsten Stereozilien der äußeren Haarzellen soeben berührt. Dadurch befindet sich zwischen Tektorialmembran und Haarzellen ein schmaler, mit Endolymphe gefüllter Spalt.

Abscherung der Stereozilien. Die oben geschilderte schallinduzierte Auf- und Abwärtsbewegung (Auslenkung) von Scala media und Corti-Organ führt zu einer Relativbewegung (Scherbewegung) zwischen Tektorialmembran und Corti-Organ. Diese sind nämlich an unterschiedlichen übereinander liegenden Orten parallel aufgehängt (Abb. 16.8). Wenn beide gleichzeitig ausgelenkt werden, entsteht eine Parallelverschiebung zwischen beiden Strukturen. Weil die Tektorialmembran die Spitzen der längsten Stereozilien der äußeren Haarzellen berührt, kann sie bei dieser Relativbewegung die Stereozilien der äußeren Haarzellen umbiegen (abscheren, auslenken, deflektieren) und dadurch diese Sinneszellen adäquat reizen (Abb. 16.8).

Besonderheit bei inneren Haarzellen. Die inneren Haarzellen hingegen haben keinen direkten Kontakt mit der Tektorialmembran. Man stellt sich vor, dass der schmale endolymphatische Flüssigkeitsfilm zwischen Tektorialmembran und Haarzellen aufgrund der Scherbewegung unter der Tektorialmembran hin- und hergleitet (subtektoriale Endolymphströmung; Pfeil in Abb. 16.6 und Abb. 16.8). Dadurch sollen die Stereozilien der inneren Haarzellen mitgenommen und ausgelenkt werden. Man spricht von **hydrodynamischer Kopplung**. Unten wird dargestellt, dass dieser Unterschied in der Reizung innerer und äußerer Haarzellen für das Verstehen von Sprache eine wichtige Rolle spielt.

Transduktionsprozess

Die Abscherung der Sinneshärchen löst in den Haarzellen ein Rezeptorpotenzial aus; man spricht von der mechanoelektrischen Transduktion des Schallsignals.

Rezeptorpotenzial. Haarzellen besitzen wie alle anderen Zellen ein Zellpotenzial (Membranpotenzial). Befindet sich die Haarzelle in Ruhe, so beträgt das Ruhemembranpotenzial (Abb. 16.9) rund –70 mV. Eine Deflektion der Stereozilien infolge des Schallreizes führt zur Änderung des Membranpotenzials. Diese Änderung heißt **Rezeptorpotenzial** (Abb. 16.10).

Endokochleäres Potenzial. Um das Rezeptorpotenzial sowohl bei einer physiologischen Erregung als auch bei bestimmten Formen von Schwerhörigkeiten verstehen zu können, müssen an dieser Stelle zwei elektrophysiologische und elektrochemische Besonderheiten des Innenohrs, die einzigartig im Körper sind, eingeführt werden (Abb. 16.9). Sie betreffen die Scala media. Die Scala media enthält Endolymphe mit einer ungewöhnlich hohen extrazellulären Kaliumkonzentration von ca. 140 mmol/l und ist darüber hinaus gegenüber den übrigen Extrazellulärräumen des Körpers stark positiv geladen (etwa +85 mV). Dieses ständig vorhandene Potenzial heißt **endokochleäres Potenzial**. Es wird – wie die hohe K^+-Konzentration – von der Stria vascularis erzeugt. Die Stria vascularis heißt deshalb auch »Batterie des Innenohres«.

Die Zilien der Haarzellen ragen in den Endolymphraum mit seinem Potenzial von +85 mV. Da das Ruhemembranpotenzial

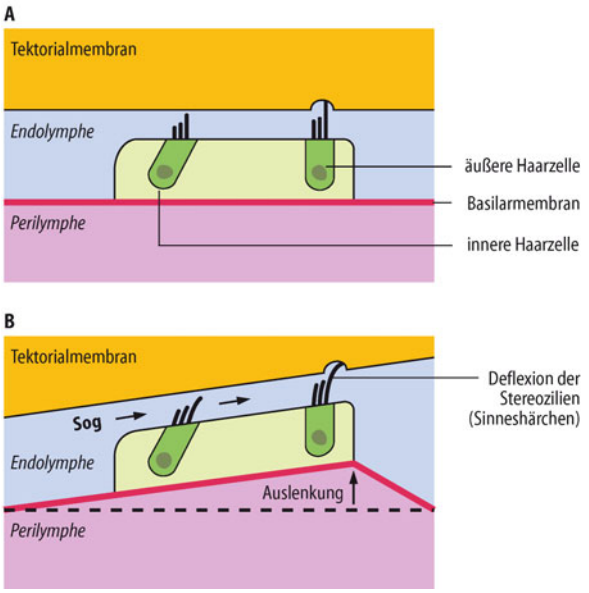


Abb. 16.8. Erregungsmechanismus der Haarzellen. Schematischer Ausschnitt aus der Schneckentrennwand. Gezeigt ist die Anordnung der Haarzellen zwischen Tektorial- und Basilarmembran; **A** in Ruhe, äußere Haarzellen berühren die Tektorialmembran, innere berühren sie nicht; **B** bei Auslenkung der Schneckentrennwand. Die wanderwelleninduzierte Auslenkung der Schneckentrennwand – einschließlich Haarzelle – nach oben führt zu einer Deflexion der Stereozilien. Die Stereozilien der äußeren Haarzellen werden durch die Tektorialmembran deflektiert. Die Stereozilien der inneren Haarzellen schert der Sog der Endolymphströmung *(Pfeile)* ab

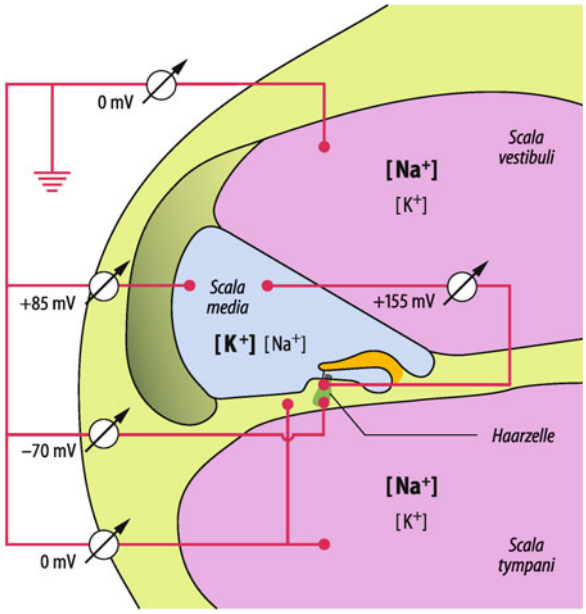


Abb. 16.9. Endokochleäres Potenzial. Die Scala media mit positivem endokochleärem Potenzial und auffällig hoher Kaliumkonzentration in der Endolymphe. Das apikale Ende der Haarzellen ragt in die Scala media hinein. Beim Transduktionsvorgang öffnet die Haarzelle Ionenkanäle, sodass aufgrund der elektrochemischen Potenzialdifferenz vermutlich Kaliumionen aus der Scala media in die Haarzelle einströmen

bei Haarzellen –70 mV beträgt, errechnet sich für die Zilienoberfläche eine transmembranale Potenzialdifferenz von ca. 155 mV. Weil die K^+-Konzentration in der Endolymphe mit 140 mmol/l etwa der intrazellulären K^+-Konzentration entspricht, errechnet sich nach der Nernst-Gleichung (▶ Kap. 4.6) ein chemisches K^+-Gleichgewichtspotenzial von 0 mV. Das bedeutet, dass die gesamte elektrische transmembranale Potenzialdifferenz als treibende Kraft für einen K^+-Einstrom in die Zelle zur Verfügung steht.

Transduktionsprozess. Für den Transduktionsprozess wird angenommen, dass eine Abscherung der Zilien die Öffnung von Ionenkanälen (Transduktionskanäle) an der Spitze der Zilien hervorruft. Interessanterweise ziehen kleine Fäden von den Spitzen der meisten Stereozilien zur Wandung der dahinter stehenden Zilie (sog. *tip links*, Abb. 16.11). Werden die Stereozilien in Erregungsrichtung deflektiert, so werden die *tip links* gespannt. Man stellt sich vor, dass durch den Zug K^+-durchlässige Kanäle geöffnet werden und dass durch diese Kanäle K^+-Ionen aus der Endolymphe in die Haarzelle einströmen und zu deren Depolarisation führen (Abb. 16.12). Eine solche Depolarisation ist mit intrazellulär eingestochenen Mikroelektroden während eines Schallreizes tatsächlich messbar. Zur Repolarisation besitzt die Zelle kaliumspezifische Ionenkanäle (z. B. KCNQ4-Kanäle, s. Kapitelanfang) an ihrer seitlichen Zellmembran. Mithilfe von winzigen *patch clamp*-Elektroden können derartige Ionenkanäle direkt in der Zellmembran lebender äußerer Haarzellen untersucht werden (Abb. 16.10). Eine Depolarisation der Haarzelle öffnet mehrere dieser Kanäle. Dadurch können K^+-Ionen die Haarzelle durch die seitliche Zellmembran wieder verlassen, und das Membranpotenzial wird wieder angehoben.

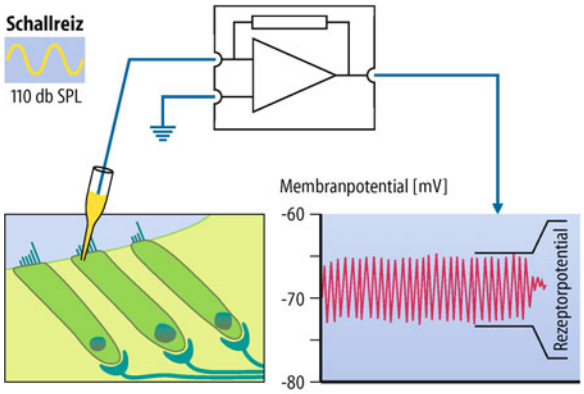


Abb. 16.10. Potenzialmessungen an Haarzellen mit Mikroelektroden. Schnelle positive und negative Potenzialabweichungen vom –70-mV-Wert bei Beschallung. Diese Potenzialänderungen heißen Rezeptorpotenziale

Ototoxische Medikamente. Manche Medikamente, z. B. Schleifendiuretika (harntreibende Arzneimittel), können als Nebenwirkung die Stria vascularis blockieren. Durch den Zusammenbruch des endolymphatischen Potenzials kann die Transduktion nicht mehr stattfinden, sodass eine Schwerhörigkeit entsteht.

Taubheit durch Gendefekte. Wenn durch einen Connexin-26-Gendefekt *gap junctions* fehlerhaft sind oder fehlen, kommt es zu einer Permeabilitätsstörung mit Innenohrschwerhörigkeit oder Ertaubung.

Ionenkanäle der Haarzellen (z. B. der sog. $KCNQ_4$-Kanal) oder in der Stria vascularis (▶ Kap. 3.4) können genetisch bedingt defekt sein. Als Folge ist eine Innenohrschwerhörigkeit oder Ertaubung zu beobachten. Man spricht von einer Kanalopathie.

In Kürze

Schalltransduktion im Innenohr

Das Innenohr besteht aus zwei Hauptteilen: Die **Kochlea** (Hörschnecke) ist mit dem **Corti-Organ** für die Schallverarbeitung, das vestibuläre **Labyrinth** für den Gleichgewichtssinn zuständig. In der Kochlea löst das Schallsignal wellenförmige Auf- und Abwärtsbewegungen der kochleären Strukturen aus. Diese sog. **Wanderwelle** hat in Abhängigkeit von der jeweiligen Reizfrequenz an einem bestimmten Ort entlang des Corti-Organs ihr Maximum.

Über den Haarzellen befindet sich eine gelatinöse Masse, die Tektorialmembran; durch die schallinduzierte Auf- und Abwärtsbewegung kommt es im Bereich des Wanderwellenmaximums zu einer **Relativbewegung** (Scherbewegung) zwischen Tektorialmembran und Corti-Organ, die zur **Auslenkungen** der Stereozilien führt – dem adäquaten Reiz der Sinneszellen.

Molekulare Mechanismen

Durch die Auslenkung öffnen sich Transduktionsionenkanäle in den Stereozilien. Dadurch treten K^+-Ionen aus der Endolymphe in die Haarzellen ein. Sie lösen das **Rezeptorpotenzial** aus. Dieses führt zur Freisetzung von Glutamat aus inneren Haarzellen.

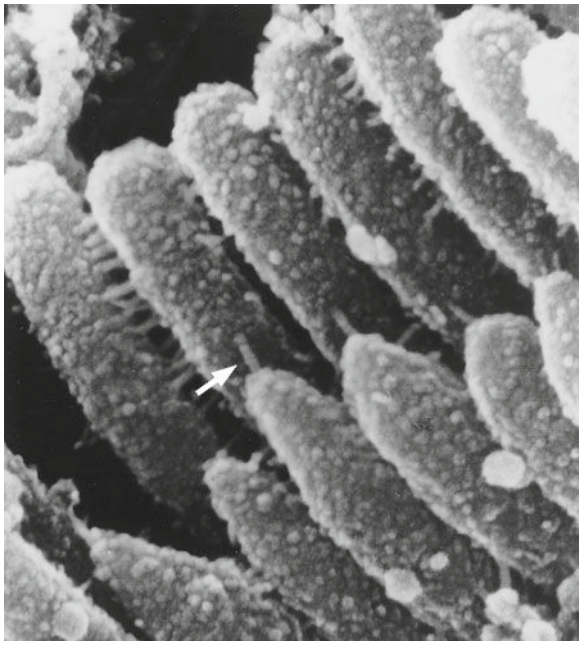


Abb. 16.11. *Tip links*. A Rasterelektronenmikroskopie der *tip links*. Man sieht Fäden, die von der Spitze eines Stereoziliums zum dahinter stehenden Stereozilium ziehen (Abb. Privatdozent Dr. A. Koitschev, Tübingen). **B** Eine akustische Reizung führt zu einer Anspannung der Spitzenfäden (*tip links*), die zur Öffnung von Ionenkanälen in den Spitzen von Stereozilien führen soll. **C** Eine Hemmung erlaubt eine Entspannung der Spitzenfäden mit Schluss von Ionenkanälen

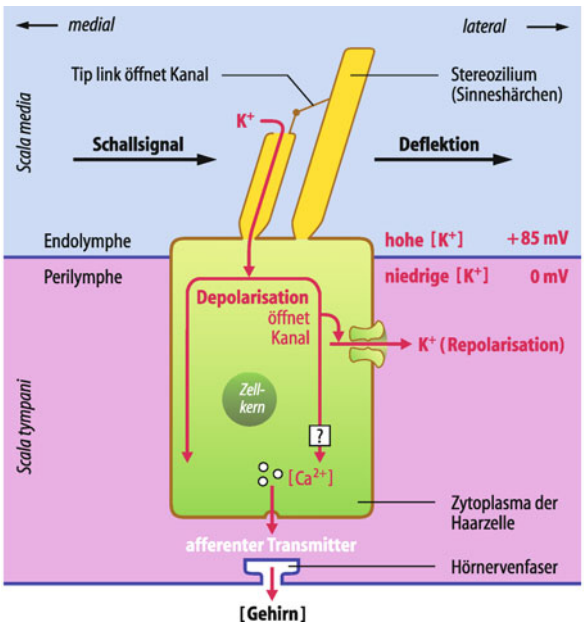


Abb. 16.12. Transduktionschritte von Haarzellen. Das Schallsignal führt zu einer Deflektion des Haarbündels, wodurch sich apikale Ionenkanäle öffnen. Kaliumionen strömen in die Zelle. Die Folge ist eine Depolarisation der Zelle. Die Depolarisation führt (in inneren Haarzellen) zur Freisetzung des afferenten Transmitters (Glutamat), wodurch die afferenten Nervenfasern stimuliert werden. Bei äußeren Haarzellen führt sie zur Kontraktion der Zellen. Gleichzeitig steigert die Depolarisation die Öffnungswahrscheinlichkeit von kaliumspezifischen Kanälen in der laterobasalen Zellwand (in äußeren Haarzellen sind es z. B. $KCNQ_4$-Kanäle). Sie erlauben die Repolarisation der Zelle. Äußere Haarzellen elongieren, innere beenden die Transmitterfreisetzung

16.4 Signaltransformation von der Sinneszelle zum Hörnerven

Erregung des Hörnerven

Innere Haarzellen erregen den Hörnerven durch einen afferenten Transmitter; der Hörnerv leitet die Erregung zum Hirnstamm.

Die durch die Abscherung der Stereozilien bewirkten Ionenströme und Potenzialänderungen innerer Haarzellen (nicht jedoch äußerer Haarzellen) setzen an ihrem unteren Ende den Neurotransmitter Glutamat frei (Abb. 16.12). Dort befinden sich nämlich die afferenten Synapsen des Hörnervs (Abb. 16.7). Glutamat diffundiert durch den schmalen synaptischen Spalt und bindet an AMPA-Rezeptoren der Nervenzellmembran. Dadurch wird ein postsynaptisches Potenzial ausgelöst, das zu **Nervenaktionspotenzialen** führt. Diese werden über den Hörnerv zum Hirnstamm weitergeleitet.

Transformation

Die Signalübertragung von einer sekundären Sinneszelle zur afferenten Synapse heißt Transformation.

Sekundäre Sinneszelle. Eine Haarzelle ist eine sekundäre Sinneszelle. Das von ihr erzeugte, elektrische Signal muss, wie oben dargestellt, auf afferente Hörnervenfasern transferiert werden. Dieser Transfervorgang heißt Transformation: Das Rezeptorpotenzial der Haarzelle wird in ein Aktionspotenzial der Nervenzelle umkodiert.

Die Reizung der afferenten Nervenfasern und damit die **Weitergabe der im Schallreiz enthaltenen Information** erfolgt ausschließlich von den **inneren Haarzellen**. Interessanterweise ha-

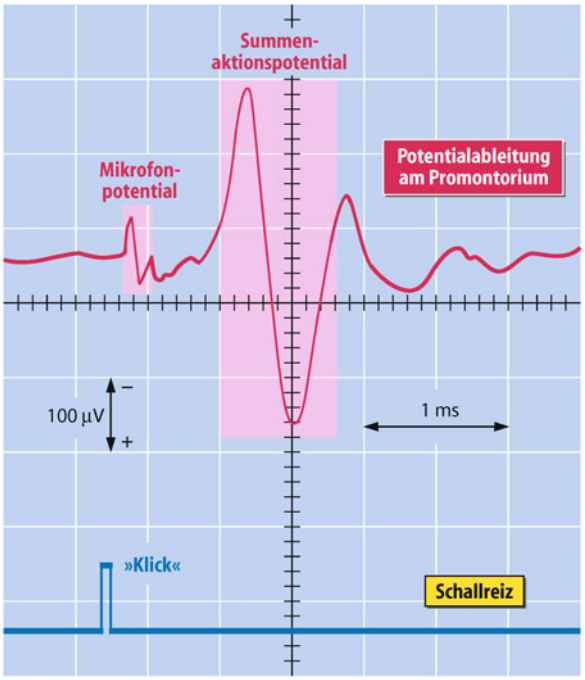


Abb. 16.13. Mikrofonpotenzial der Kochlea und Summenaktionspotenzial des Hörnervs nach einem extrem kurzen Schallreiz (»Klick«) bei Ableitung am Promontorium

ben die äußeren Haarzellen nämlich eine ganz andere Funktion. Sie wird später besprochen.

Promontoriumstest. Bei ertaubten Patienten kann man zu diagnostischen Zwecken eine dünne Nadel durch das Trommelfell bis zum Promontorium vorschieben. Sie kann als eine Promontoriumselektrode verwendet werden, um den Hörnerv elektrisch zu reizen (Promontoriumstest, Abb. 16.13). Wenn die Hörsinneszellen vollständig abgestorben (die häufigste Ursache einer Taubheit), der Nerv und auch das zentrale Hörsystem aber noch intakt sind, dann berichtet der Patient über Hörempfindungen, und man kann bei genauerer Untersuchung feststellen, ob sich der Patient für die Implantation einer elektronischen Hörprothese (sog. Kochleaimplantat) eignet. Sie soll anstelle der Kochlea die afferenten Hörnervenfasern erregen. Derartige Kochleaimplantate werden heute routinemäßig bei gehörlosen Erwachsenen und Kleinkindern eingesetzt. Kleinkinder lernen damit sogar ihre Muttersprache.

In Kürze

Signaltransformation

Durch die Potenzialänderungen der **inneren Haarzellen** (hervorgerufen durch die Abscherung der Stereozilien) wird in den inneren Haarzellen die Freisetzung von Glutamat ausgelöst. Glutamat diffundiert durch den synaptischen Spalt und bindet an Rezeptoren der Hörnervzellmembran. So baut sich ein postsynaptisches Potenzial in den afferenten Hörnervenfasern aus, das zu **Nervenaktionspotenzialen** führt. Diese Signalübertragung von einer sekundären Sinneszelle auf die afferente Nervenfaser nennt man **Transformation**.

16.5 Frequenzselektivität: Grundlage des Sprachverständnisses

Wanderwelle

Die hohe Frequenzselektivität des Ohrs beruht auf verstärkten Wanderwellen entlang des Corti-Organs; jede Wanderwelle wandert vom Steigbügel in Richtung zum Helicotrema und wird an ihrem frequenzspezifischen Ort plötzlich verstärkt.

Frequenzselektivität. Das gesunde Ohr hat eine erstaunlich gute Fähigkeit, Tonhöhen zu unterscheiden, wenn die Töne sukzessiv angeboten werden. Bei 1.000 Hz können Änderungen um 0,3%, also 3 Hz wahrgenommen werden (Frequenzunterschiedsschwelle). Ist diese Schwelle verschlechtert, kann der Kranke Sprache kaum noch verstehen.

Für die Ausbildung dieser **Frequenzselektivität** besitzt die Kochlea einen zweistufigen Mechanismus. Für die Beschreibung der ersten Stufe erhielt Georg von Békésy 1961 den Nobelpreis. Erklingt ein Ton, werden die schlauchförmige Scala media und das Corti-Organ gleichzeitig in die bereits geschilderten ständigen Auf- und Abwärtsbewegungen, also in Vibrationen, versetzt (um nicht alle Strukturen nennen zu müssen, sprechen manche auch verkürzend von Vibrationen der Basilarmembran, meinen jedoch alle genannten kochleären Strukturen).

Wanderwelle. Diese Vibrationen bleiben nun nicht auf den Bereich in unmittelbarer Nähe von Steigbügel und rundem Fenster beschränkt, sondern bilden eine Welle aus, die von der Schneckenbasis bis zur Schneckenspitze wandert, ähnlich einer Welle an einem horizontal aufgespannten Seil. Die Welle heißt daher auch Wanderwelle (Abb. 16.14). Die Wanderwelle hat eine wichtige Eigenschaft. Sie wandert nicht gleichmäßig von der Basis zur Spitze der Schnecke. Vielmehr nimmt ihre **Amplitude** plötzlich in einem ersten Schritt etwas zu, wird in einem zweiten Schritt bis zu tausendfach zu einer hohen Welle mit sehr scharfer Spitze verstärkt und nimmt im weiteren Verlauf genauso plötzlich wieder ab. Diese **Verstärkung** ist bei niedrigen und mittleren Schalldrücken besonders auffällig. Die scharfe Spitze der Wanderwelle soll dann den oben genannten subtektorialen Flüssigkeitsfilm der Endolymphe deutlich verschieben (Endolymphströmung) und dadurch die inneren Haarzellen stimulieren. Letztere geben anschließend, nach dem bereits dargestellten Transduktionsprozess, den afferenten Transmitter an die afferenten Hörnervenfasern weiter.

Ortsprinzip. Für das Verständnis der Frequenzselektivität ist von grundlegender Bedeutung, dass sich diese scharfe Spitze für **jede Tonfrequenz an einem anderen Ort** in Längsrichtung der Basilarmembran ausbildet. Hohe Frequenzen erzeugen das Maximum der Wanderwelle in der Nähe der Schneckenbasis, mittlere Frequenzen in der Schneckenmitte, tiefe Frequenzen an der Schneckenspitze. Für jede Tonhöhe gibt es dadurch einen bestimmten Ort der Maximalauslenkung der Wanderwelle entlang der Basilarmembran.

Man spricht daher vom **Ortsprinzip** (Ortstheorie, Tonotopie) der Wanderwelle (vgl. das »Ortsprinzip« der Tasten eines Kla-

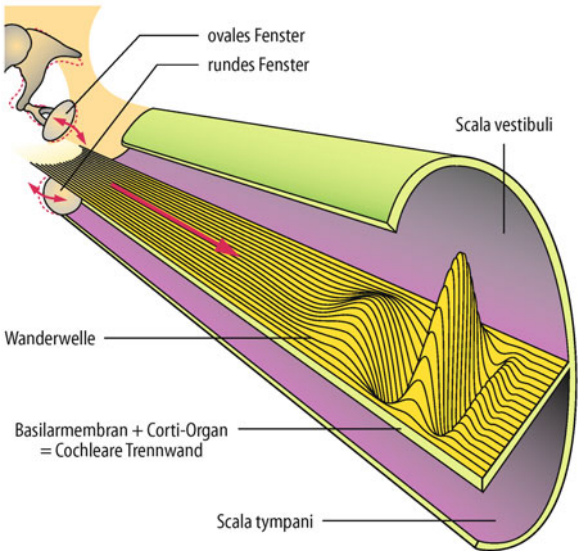


Abb. 16.14. Die Wanderwelle in den kochleären Membranen. Die Wanderwelle startet nahe den Fenstermembranen und läuft die Basilarmembran entlang in Richtung Schneckenspitze. In Abhängigkeit von der jeweiligen Frequenz des Schallsignals bilden die kochleären Membranen ein Amplitudenmaximum an einem jeweils eng umschriebenen Ort aus

viers!). Eine einzelne Frequenz wird also nur Haarzellen an einem bestimmten Ort reizen, unterschiedliche Frequenzen grundsätzlich Haarzellen an unterschiedlichen Orten entlang der Basilarmembran. Ein kompliziertes, aus mehreren Tonhöhen bestehendes Schallereignis wird dadurch längs der Basilarmembran aufgespreizt **(Frequenzdispersion)**.

Verstärkung der Wanderwelle

Äußere Haarzellen sind die Ursache für die bis zu tausendfache Verstärkung der Wanderwelle; dazu sind sie aktiv beweglich (aktive Motilität) und treiben wie ein Motor die Wanderwelle an.

Sprachverstehensstörung. In den vorhergehenden Abschnitten wurden bisher die Funktionen der inneren Haarzellen beschrieben. Doch welche Aufgabe haben die äußeren Haarzellen, deren Zahl sogar dreimal so hoch ist? Bei vielen Innenohrschwerhörigen ist die scharfe Frequenzabstimmung der Kochlea *(tuning)* nicht mehr vorhanden. Als Folge leiden die Betroffenen insbesondere an einer Einschränkung der Sprachverständlichkeit, da bei ihnen das Frequenzunterscheidungsvermögen gestört ist. Anstieg und Abfall des Amplitudenmaximums der Wanderwelle sind so flach, dass sich das Wellenmaximum für eine bestimmte Frequenz breit und unscharf auf der Basilarmembran abbildet. Nur der erste Schritt des Wanderwellenmechanismus funktioniert noch. Der zweite Schritt, die drastische Verstärkung, die zur scharfen Spitze und damit zur Frequenzselektivität führt, fehlt. Dieser grundlegende Unterschied ist auf den Ausfall der äußeren Haarzellen zurückzuführen.

Motilität äußerer Haarzellen. Bei niedrigem Schalldruck erzeugen die äußeren Haarzellen nämlich zusätzliche **nano- bis mikromechanische Schwingungen** in der Reizfrequenz. Äußere

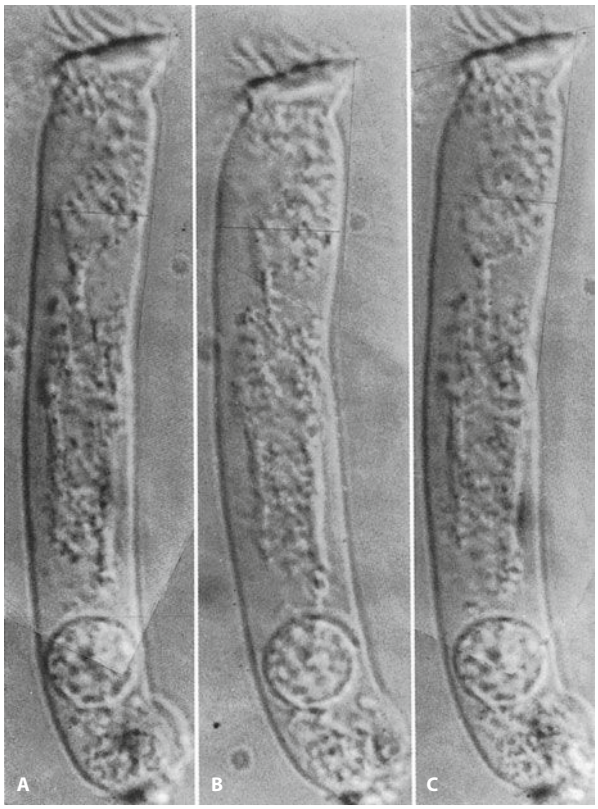


Abb. 16.15. Die Motilität äußerer Haarzellen als Grundlage des kochleären Verstärkers. A Haarzelle in Ruhe. **B** Stimulation der äußeren Haarzelle: Die Haarzelle verkürzt sich. **C** Anschließend elongiert die Haarzelle. Die Längenänderungen »pumpen« mechanische Energie in die Wanderwelle, wodurch diese bis zu tausendfach verstärkt und die Endolymphströmung unter der Tektorialmembran so stark wird, dass die inneren Haarzellen gereizt werden. (Abb. von Dr. R. Zimmermann, Tübingen; nach Zenner 1985, 1986, 1987)

Haarzellen können sich bis zu 20.000-mal pro Sekunde (also – bis 20 kHz) verkürzen und verlängern (Abb. 16.15). Dadurch wirken sie wie Servomotoren, die die Wanderwelle nach ihrem ersten Schritt bis zu tausendfach verstärken. Die zusätzliche Schwingungsenergie entsteht nur an dem jeweils frequenzcharakteristischen, eng umschriebenen Ort der Basilarmembran. Nur dort werden jeweils einige wenige (wahrscheinlich ca. 50) äußere Haarzellen durch die Tektorialmembran gereizt, die zusätzlich erzeugte Schwingungsenergie wird scharf lokalisiert an wenige innere Haarzellen abgegeben: die **Wanderwelle** wird in dem sehr eng umschriebenen Bereich **verstärkt**.

Reizung der inneren Haarzellen. Die Endolymphströmung unter der Tektorialmembran (Pfeil in Abb. 16.7 und Abb. 16.8) nimmt plötzlich massiv zu, wodurch die wenigen ortsspezifischen inneren Haarzellen gereizt werden. (Die schwache Endolymphstörung ohne Verstärkung durch die äußeren Haarzellen reicht bis ca. 60 dB SPL **nicht** aus, die inneren Haarzellen zu stimulieren.) Die inneren Haarzellen transduzieren das verstärkte Signal und geben es transsynaptisch an den Hörnerv weiter. Durch diesen **kochleären Verstärkungsprozess** wird die hohe Frequenzselektivität des gesunden Ohres, die Voraussetzung für das Sprachverständnis ist, erreicht.

Bei vielen Kranken ist dieser Mechanismus der punktuellen Verstärkung gestört. Zum Ausgleich spricht man sehr laut mit den Betreffenden. Dadurch werden aber zu viele innere Haarzellen gleichzeitig gereizt, die eigentlich für verschiedene Frequenzen zuständig sind. Deshalb können diese Frequenzen nicht mehr unterschieden werden, Sprache wird zu einem wenig verständlichen »Schallbrei«.

Prestin als molekulare Grundlage. Der für diesen Verstärkungsprozess verantwortliche molekulare Motor ist das Protein Prestin (ital. »presto« = schnell). Prestin befindet sich hochkonzentriert und massenhaft in der lateralen Zellmembran der äußeren Haarzellen. Wird die äußere Haarzelle depolarisiert, strömen Cl^--Ionen aus einer Tasche in den Prestinmolekülen aus, wodurch die Prestin-Eiweiß-Moleküle kleiner werden. Die ganze Zelle wird dadurch kürzer. Bei der anschließenden Hyperpolarisation (K^+ tritt aus der Zelle aus, s. oben) geschieht genau das Umgekehrte: Die »Prestintaschen« werden wieder mit Cl^- gefüllt, die Zelle elongiert.

Otoakustische Emissionen. Interessanterweise wird ein winziger Teil der Energie der Bewegungen der äußeren Haarzellen über Mittelohr und Gehörgang als Schall nach außen abgestrahlt. Mit hoch empfindlichen Mikrophonen lässt sich diese Schallabstrahlung messen. Man spricht von otoakustischen Emissionen (OAE). Klinisch dienen sie der Erfassung der Funktion der äußeren Haarzellen. Es hat sich gezeigt, dass die Mehrzahl der 13,5 Mio. Innenohrschwerhörigen in Deutschland an einer Erkrankung der äußeren Haarzellen leidet (s. auch Hörsturz, ▶ Box 16.3). Auch dienen OAE dazu, Neugeborene auf ihr Hörvermögen zu screenen.

Prestinopathie. Bei einer angeborenen Hypothyreose (Ausfall der Produktion des Schilddrüsenhormons) kommt es zur angeborenen Gehörlosigkeit. Mitursache ist eine fehlerhafte Einlagerung des Prestins in die Zellmembranen äußerer Haarzellen. Als Folge können sich die äußeren Haarzellen nicht bewegen und die Wanderwelle wird nicht verstärkt.

16.4. Lärm- und Altersschwerhörigkeit

Lärmschwerhörigkeit. Schädigungen der Kochlea führen zur Schallempfindungsschwerhörigkeit. Solche Schäden werden z. B. durch Medikamente (Aminoglykosidantibiotika) oder durch Lärm verursacht. Durch Lärm werden Haarzellen, insbesondere äußere Haarzellen, geschädigt. Dadurch wird die aktive Verstärkung der Wanderwellenbewegungen gestört. Infolge dieser Störung steigt die Hörschwelle an, und die Frequenzselektivität nimmt ab. Lärmschäden sind in der heutigen Zeit sehr häufig, da Lärm allgegenwärtig ist. Neuerdings werden sie auch mit mechatronischen Mittelohrimplantaten (»implantierbare Hörgeräte«), die den kochleären Verstärkungsprozess teilweise ersetzen, behandelt.

Altersschwerhörigkeit. Eine besondere Form der Schallempfindungsstörung ist die sog. Altersschwerhörigkeit (**Presbyakusis**). Obwohl man vom Namen her vermuten könnte, dass es sich ausschließlich um eine Alterserscheinung handelt, beruht sie doch zum Teil auf chronischen Lärmschäden. Bei der Altersschwerhörigkeit sind insbesondere die hohen Frequenzen betroffen. Manchmal liegen neben den Innenohrschädigungen bei alten Menschen aber auch Hörstörungen vom sog. retrokochleären Typ vor, bei denen zentrale Verarbeitungsprozesse gestört sind.

In Kürze

Frequenzselektivität

Die Frequenzselektivität des Ohres ist die Grundlage des menschlichen Sprachverständnisses. Sie ist vor allem auf das **Ortsprinzip** (Tonotopie) zurückzuführen. Die Wanderwelle wird an einem frequenzspezifischen Ort entlang der Kochlea plötzlich bis zu tausendfach verstärkt. Dieser Verstärkermechanismus funktioniert in zwei Schritten: Die Grundlage für die Verstärkung ist die Motilität **äußerer Haarzellen**. Durch die aktive Bewegung treiben sie die Wanderwelle wie ein Motor an. Die Folge der Bewegung ist, dass die Endolymphströmung unter der Tektorialmembran eng umschrieben plötzlich massiv zunimmt, wodurch die ortsspezifischen **inneren Haarzellen** gereizt werden. Diese geben das Signal an den **Hörnerven** weiter

16.6 Informationsübertragung und -verarbeitung im ZNS

Informationswege zum Gehirn

Hörnerv und Hörbahn leiten die Signale von der Kochlea bis zur Großhirnrinde.

Hörnerv und Hörbahn. Die von der Haarzelle als Folge des Transduktionsprozesses ausgelöste Transmitterfreisetzung wird in Form einer neuronalen Erregung über Hörnerv, Hirnstamm und Hörbahn bis zum auditorischen Kortex im Temporallappen weitergeleitet. Dabei sind wenigstens fünf bis sechs hintereinander geschaltete, durch Synapsen verbundene Neurone beteiligt. Sie besitzen Kollaterale und Interneurone, die zu einer ausgedehnten neuronalen Vernetzung des auditorischen Systems führen.

Evoked response audiometry. Die durch einen Schallreiz im Verlauf der Neurone hintereinander ausgelösten (evozierten) Aktionspotenziale werden klinisch zur Diagnostik ausgenutzt (◘ Abb. 16.16). Man spricht von der ***evoked response audiometry*** **(ERA)**, Synonym: akustisch evozierte Potenziale (AEP). Es

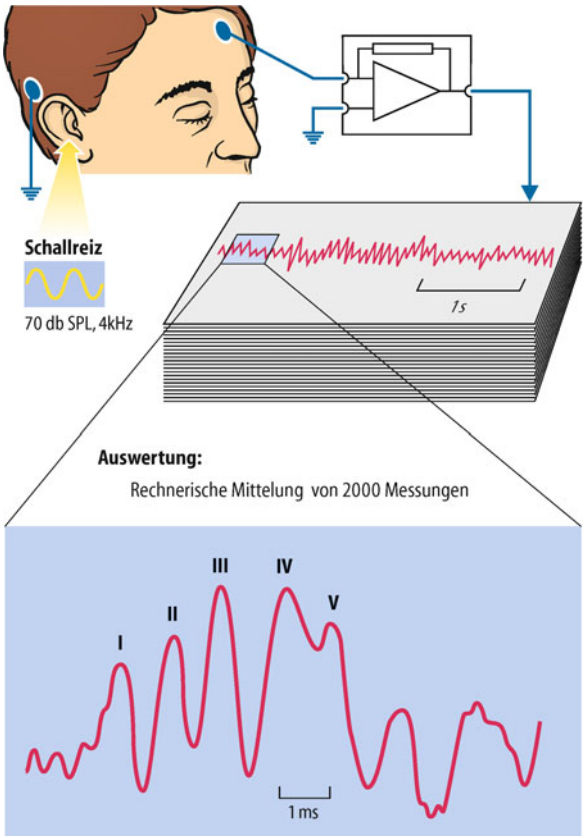


Abb. 16.16. Akustisch evozierte Potenziale. In der *evoked response audiometry* (ERA) genannten Untersuchung werden klinisch die elektrophysiologischen Vorgänge in Kochlea, Hörnerv und Hörbahn bestimmt. Bei nur einer Schallreizung und einer Messung ergibt sich ein dem EEG ähnliches Bild, das die akustisch evozierte Antwort vollständig überlagert. Werden Schallreizung und Messung 2.000-mal hintereinander durchgeführt, dann können durch computerunterstützte rechnerische Mittelung die spezifischen Reizantworten (Wellen) aus der unspezifischen Hirnaktivität im EEG herausgehoben werden. Hier gezeigt sind die klinischen wichtigen schnellen Hörnerven und Hirnstammpotenziale. Die Wellen I–V entstehen vermutlich im Verlauf der hintereinander geschalteten Neurone der Hörbahn. So wird beispielsweise die Welle I dem Hörnerv zugeordnet

ist die wichtigste diagnostische Methode zur Unterscheidung zwischen einer kochleären und einer retrokochleären Empfindungsschwerhörigkeit. Als retrokochleär (»hinter der Kochlea«) bezeichnet man Erkrankungen, die etwa den Hörnerv zwischen Innenohr und Hirnstamm schädigen (z. B. Kleinhirnbrückenwinkeltumoren). Darüber hinaus wird die ERA zur Abklärung einer Säuglings- oder frühkindlichen Schwerhörigkeit sowie bei Zuständen völliger Bewusstlosigkeit (Kopfverletzung, Koma) routinemäßig angewendet.

Fourier-Analyse. Dem Patienten werden Schallreize angeboten, die im Elektroenzephalogramm (EEG, ▶ Kap. 8.2) zu einer Veränderung der Hirnaktivität führen. Die Abweichungen sind aber so klein, dass die einzelne Reizantwort im EEG vom Rauschen völlig überdeckt wird. Mithilfe eines Computers kann jedoch durch rechnerische Mittelung (Fourier-Analyse) zahlreicher evozierter Einzelpotenziale (z. B. von 2.000 Potenzialen) die spezifische akustische Reizantwort von Hörnerv und Hörbahn aus der unspezifischen Hirnaktivität im EEG herausgehoben werden (Abb. 16.16). Unter zahlreichen messbaren Potenzialen werden die nach 2–12 ms auftretenden schnellen Hörnerven- und Hirnstammpotenziale zur Diagnostik retrokochleärer Hörstörungen ausgenutzt. Diagnostisch bedeutsam sind Verspätungen (Latenzzeitverlängerung) der einzelnen Potenziale.

Vom Hörnerven zum Gehirn

Der Hörnerv überträgt die transduzierten Signale von den inneren Haarzellen der Kochlea ins ZNS; dort erreichen sie zunächst den Hirnstamm.

Synapsen afferenter Fasern mit inneren Haarzellen. Der N. cochlearis verlässt das Ohr durch den inneren Gehörgang zum Kleinhirnbrückenwinkel. Seine afferenten Fasern teilen sich und ziehen im Hirnstamm zum Nucleus cochlearis ventralis bzw. zum Nucleus cochlearis dorsalis, um dort zum zweiten Neuron umgeschaltet zu werden. Der Hörnerv besteht aus einer großen Zahl afferenter sowie teilweise auch efferenter (d. h. aus dem Gehirn kommender) Nervenfasern. 90% der afferenten Nervenfasern haben nur eine Synapse mit einer einzigen, nämlich einer inneren Haarzelle. An das Gehirn werden also im Wesentlichen Informationen von den inneren Haarzellen weitergeleitet. Da jede Haarzelle nach dem Ortsprinzip (s. oben) einer ganz bestimmten Tonfrequenz zugeordnet ist, wird die mit einer bestimmten Haarzelle synaptisch verbundene Hörnervenfaser bei Beschallung des Ohrs mit dieser ganz bestimmten Frequenz optimal (»am besten«) erregt. Diese Frequenz heißt **Bestfrequenz (charakteristische Frequenz)** einer Einzelfaser.

Kodierung im Hörnerv. Die **Zeitdauer eines Schallreizes** wird durch die Zeitdauer der Aktivierung der Nervenfasern kodiert, die Höhe des **Schalldruckpegels** durch die Entladungsrate verschlüsselt (Abb. 16.17). Allerdings kann eine einzelne Nervenfaser eine bestimmte Entladungsrate nicht überschreiten, sondern erreicht ab einem bestimmten Schalldruck ihren Sättigungsbereich. Trotzdem kann die Information noch höherer Lautstärke weitergegeben werden (Abb. 16.17), da dann eine zunehmende Zahl benachbarter Fasern aktiviert wird **(Rekrutierung)**.

16.5. Akustikusneurinom

Pathologie und Symptome. Das Akustikusneurinom ist ein gutartiger Tumor der Schwann-Scheide des N. vestibulocochlearis im inneren Gehörgang. Die Symptomatik beginnt häufig mit einseitiger Perzeptionsschwerhörigkeit oder auch mit Schwindel oder Tinnitus (Ohrgeräusche). Ist der Tumor größer als 2–2,5 cm, erreicht er den Hirnstamm und kann z. B. zu einem Atemstillstand führen.

Therapie Die Therapie besteht zumeist in einer mikrochirurgischen Entfernung des Tumors, indem der Ohrchirurg den inneren Gehörgang in der Schädelbasis am Gehirn vorbei von oben öffnet und den Tumor extirpiert

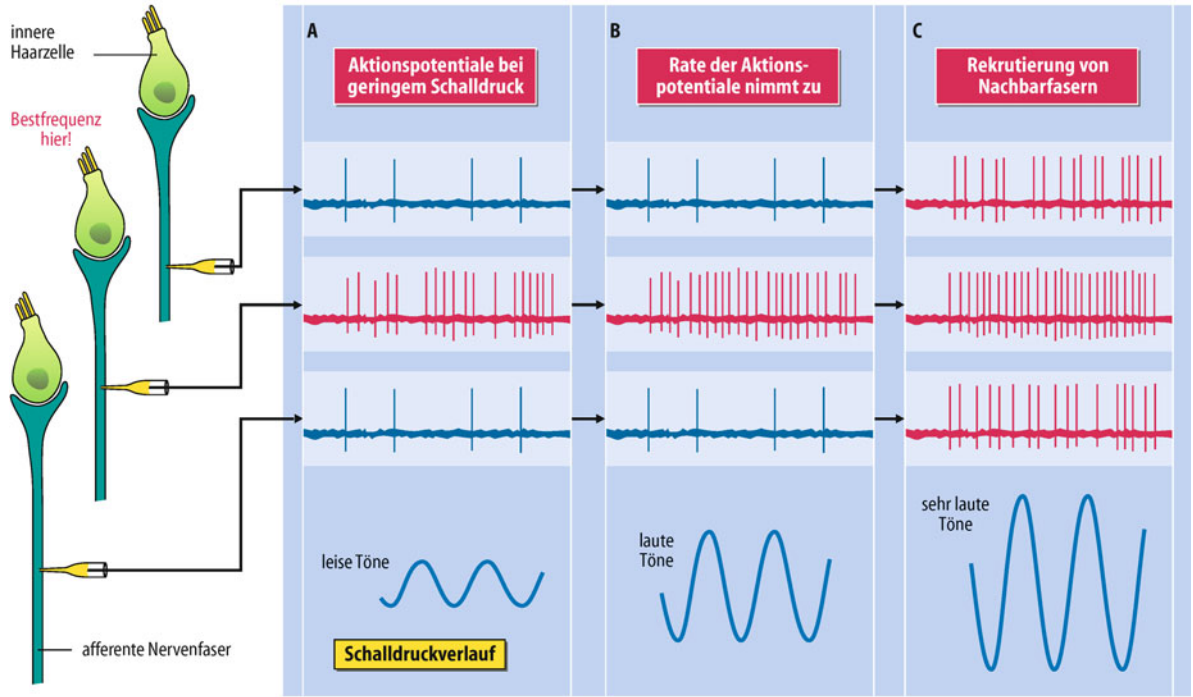


Abb. 16.17. Kodierung des Schalldrucks im Hörnerv. A Bei leisen Tönen werden nur die Fasern mit der dazugehörigen Bestfrequenz gereizt. **B** Bei zunehmender Lautstärke nimmt die Zahl der Aktionspotenziale in den Fasern zu. **C** Bei weiterer Steigerung des Schalldrucks kann die Zahl der Aktionspotenziale nicht mehr gesteigert werden. Daher werden zusätzlich Nachbarfasern aktiviert (rekrutiert)

Jedes Innenohr ist mit beiden Hirnhälften verbunden

Die zweiten und höheren Neurone kreuzen z. T. zur jeweils kontralateralen Hirnhälfte; dadurch kann binaural gehört werden.

Kreuzung zweiter Neurone. Ähnlich wie die ersten Neurone verhalten sich die zweiten Neurone, die vom ventralen **Nucleus cochlearis** ausgehen. Ein Teil zieht zur oberen Olive der gleichen Seite, ein Teil kreuzt zur oberen Olive der anderen Seite (Abb. 16.18). Ebenso kreuzen die afferenten Fasern vom dorsalen Kern zum **Nucleus lemnisci lateralis** der Gegenseite. Im zweiten Neuron verläuft damit ein Teil der Fasern **ipsilateral**, ein wesentlicher Teil der zentralen Hörbahn kreuzt jedoch auf die **kontralaterale** Seite. Dadurch ist jedes Innenohr mit der rechten und der linken Hörrinde verbunden. Außerdem können in den Nervenzellen des Olivenkomplexes erstmals im Verlauf der Hörbahn binaurale (von beiden Ohren aufgenommene) akustische Signale miteinander verglichen werden (Richtungshören, s. unten).

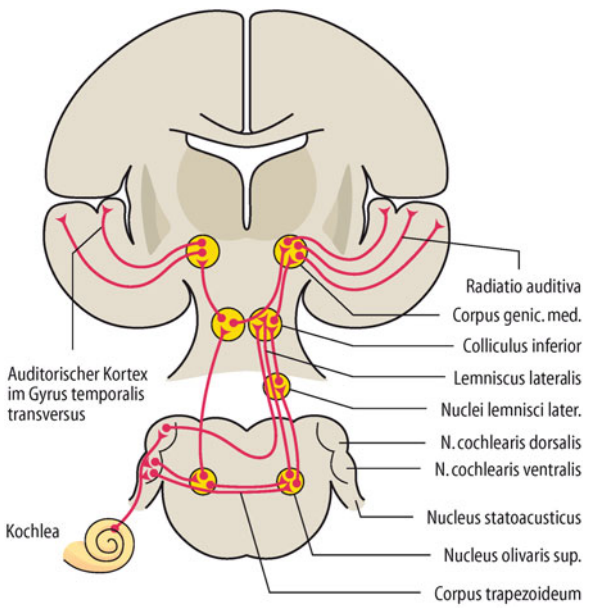


Abb. 16.18. Schematische Darstellung der zentralen Hörbahn

Höhere Neurone. Die höheren Neurone verlaufen von der oberen Olive z. T. auf der gleichen Seite, z. T. auf der Gegenseite nach jeweils neuer Umschaltung zum **Colliculus inferior** und anschließend zum **Corpus geniculatum mediale**. Schließlich ziehen die Afferenzen als Hörstrahlung (Radiatio acustica) zur **primären Hörrinde** (Heschl-Querwindung) des Temporallappens.

Spezialisierte Hörneurone

Die höheren Neurone sind auf bestimmte Muster spezialisiert; sie reagieren jeweils nur auf spezifische Schallmuster.

Inhibitorische und exzitatorische Neurone. Die einfache Kodierung des ersten und von Teilen des zweiten Neurons wandelt sich grundlegend ab dem dorsalen Nucleus cochlearis und weiter zunehmend mit jedem höheren Neuron. Zwar wird das Ortsprinzip bis zum auditorischen Kortex beibehalten, d. h., dass bestimmte Schallfrequenzen an bestimmten Orten der Hörrinde

oder der auditorischen Kerne repräsentiert sind. Zusätzlich besitzen jedoch beispielsweise einige vom dorsalen Nucleus cochlearis ausgehende Neurone kollaterale und Feedback-Verschaltungen, die teils exzitatorisch, teils inhibitorisch wirksam sind (z. B. ***on-off*-Neurone**). Die Folge ist, dass einzelne Neurone des dorsalen Kochleariskerns bei Schallreiz z. B. auch gehemmt werden können. Diese Eigenschaft trägt zur Mustererkennung bei.

Mustererkennung. Eine grundsätzliche Eigenschaft der höheren Neurone der Hörbahn ist es, nicht auf reine Sinustöne, sondern auf bestimmte Eigenschaften eines Schallmusters (z. B. Spracheigenschaften) zu reagieren. So können Hirnläsionen, wie sie etwa bei einem apoplektischen Insult (Schlaganfall) auftreten können, selektiv das Sprachverständnis stören, ohne dass das Unterscheidungsvermögen für Tonfrequenzen reduziert sein muss. So gibt es Fasern, die bei einer bestimmten Schallfrequenz aktiviert, durch höhere oder tiefere Töne jedoch gehemmt werden. Auch gibt es Neurone, die auf eine Frequenzzunahme, und solche, die auf eine Frequenzabnahme (Frequenzmodulation) reagieren, wobei zusätzlich der Grad der Modulation von Bedeutung sein kann. Andere Zellen sprechen nur auf die Amplitudenänderung eines Tons an. Diese Spezialisierung von Neuronen auf bestimmte Eigenschaften eines Schallmusters ist im auditorischen Kortex noch ausgeprägter. Neurone können hochspezialisiert auf den Beginn oder das Ende, auf eine Mindestzeitdauer oder eine mehrfache Wiederholung, auf bestimmte Frequenz- oder Amplitudenmodulationen eines Schallreizes sein.

Man nimmt daher an, dass diese bis zur Hörrinde zunehmende Spezialisierung der Neurone auf bestimmte Eigenschaften des Schallreizes es erlaubt, Muster innerhalb des Schallreizes herauszuarbeiten und für die kortikale Beurteilung vorzubereiten **(Informationsverarbeitung)**. Das gesprochene Wort oder Musik bestehen aus derartigen Mustern, die wir trotz eines Störschalls (z. B. Umgebungsgeräusche) erkennen können.

Informationsverarbeitung

Das auditorische Signal wird mit den im Gedächtnis gespeicherten Erfahrungen verglichen. Dabei wird Unwichtiges weggefiltert, während Neues und Signifikantes bewusst wird und Verhaltensänderungen (Antworten) auslöst.

Ein auditorisches Signal passiert auf dem Weg vom Hirnstamm über die zentrale Perzeption bis zur **Kognition** (Definition s. unten) zahlreiche komplexe neuronale Netzwerke mit Billionen neuronaler Konnektionen mit fast allen anderen Teilen des Gehirns. Dies ermöglicht eine hochkomplexe Verarbeitung der Information, die dem Schallsignal innewohnt (z. B. Sprache). Dazu wird das ankommende auditorische Signal z. B. mit im Gedächtnis abgespeicherten Vorerfahrungen (z. B. erlernte Sprache) verglichen und beispielsweise als Sprache wiedererkannt und verstanden. Auch wird das Signal eng mit Emotionen verknüpft. So wird Musik nicht selten als emotional positiv empfunden.

Filterung. Darüber hinaus umfasst die zentrale Informationsverarbeitung eine Filterung einlaufender Stimuli. Filterung bedeutet, dass der überwiegende Teil der in das auditorische System einlaufenden Signale (wie auch beim visuellen System) die Bewusstseinsebene nicht erreicht, sondern vorher weggefiltert wird. Aus diesem Grund wird uns nur eine relativ geringe Zahl einlaufender Stimuli bewusst. Bewusstsein entsteht in der Regel nur bei neuen oder signifikanten Stimuli, nachdem sie klassifiziert und evaluiert wurden (s. Stimulus-Antwort-Muster). Dadurch wird eine »Überschwemmung« der Bewusstseinsebene mit Unwichtigem vermieden.

Stimulus-Antwort-Muster. Außerdem ist es eine wichtige Eigenschaft der Informationsverarbeitung des auditorischen Systems (und aller anderen sensorischen Systeme), dass ein Schallsignal grundsätzlich auch Antworten erzeugt, wodurch ein Stimulus-Antwort-Muster entsteht. Typische Antworten sind Aufmerksamkeitsfokussierung, motorische Antworten (z. B. Zuwendung oder Flucht) und die Entwicklung von Gedanken (z. B. Evaluationen, Klassifikationen) und Handlungen (z. B. Bewältigungsstrategien, *coping*).

Räumliches Hören

Hochspezialisierte höhere Neurone ermöglichen auch das räumliche Hören; die Richtung einer Schallquelle kann identifiziert werden.

Laufzeitunterschiede. Die Richtung einer Schallquelle kann geortet werden. Diese auditorische Raumorientierung geschieht durch das zentrale Hörsystem. Dort finden sich in bestimmten Bereichen, etwa der oberen Olive oder dem Colliculus inferior, auf Raumorientierung hochspezialisierte Neurone, welche die von den beiden Ohren ankommenden Folgen von Aktionspotenzialen miteinander vergleichen. Dazu müssen zunächst einmal beide Ohren einigermaßen normal hören (binaurales Hören). In der Regel liegen Schallquellen nicht genau in der durch den Kopf definierten Mittelebene (Mediansagittalebene), sondern irgendwie seitlich. Dann ist die Schallquelle von einem Ohr weiter entfernt als vom anderen. Der Schall trifft dadurch am entferntesten Ohr vor allem später, aber auch leiser ein (Abb. 16.19). Das auditorische System ist dabei in der Lage, Intensitätsunterschiede von nur 1 dB und Laufzeitunterschiede bis hinab zu 3×10^{-5} s sicher zu erkennen. Ein derartig minimaler Unterschied tritt z. B. bei einer Abweichung der Schallquelle von 3 Grad von der Mittellinie auf.

Intensitätsunterschiede. Stereoanlagen nutzen diese psychophysisch und neurophysiologisch nachgewiesenen Laufzeit- und Intensitätsdifferenzen zur Bildung eines räumlichen Höreindrucks aus. Wird über Lautsprecher oder Kopfhörer das Schallsignal einseitig leiser angeboten, so wird die Schallquelle zur Gegenseite lokalisiert. Eine einseitige Schallverspätung (ungleicher Abstand von den Lautsprechern) kann durch Schalldruckerhöhung am anderen Lautsprecher ausgeglichen werden.

Richtcharakteristik des äußeren Ohres. Laufzeit- und Intensitätsdifferenzen erlauben zwar die Bestimmung des Raumwinkels, nicht jedoch die Entscheidung, ob sich die Schallquelle oben, unten, vorne oder hinten befindet. Hierzu ist die Form der **Ohrmuschel**, die eine Richtcharakteristik besitzt, bedeutsam. Je nachdem, in welchem Winkel das Schallsignal auf die Ohrmuschel auftrifft,

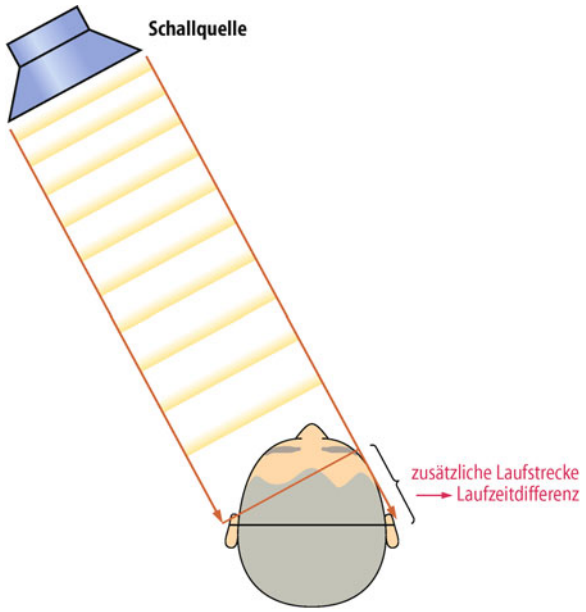


Abb. 16.19. Räumliches Hören. Die Laufzeitdifferenz eines Tons zwischen beiden Ohren wird im zentralen auditorischen System verarbeitet und dient der lateralen Schallquellenlokalisation

wird es minimal verformt. Offenbar können diese dadurch modulierten (»verzerrten«) Schallmuster zentral erkannt und ebenfalls zur Bildung eines Raumeindrucks verwandt werden.

Sprachverstehen bei Hintergrundlärm. Das beidohrige Hören spielt darüber hinaus noch eine wichtige Rolle bei der Schallanalyse in verrauschter Umgebung (z. B. Sprache bei einer Party). Das Gehirn benutzt hier Intensitäts- und Laufzeitunterschiede zwischen den verschiedenen Schallquellen, um die Konzentration auf einen bestimmten Sprecher zu ermöglichen. Da Schallsignale in der Regel durch andere Quellen gestört sind, ist diese Funktion des zentralen Hörsystems sehr wichtig. Daher sollten Schwerhörige mit notwendigen Hörhilfen möglichst beidseitig ausgestattet sein.

In Kürze

Informationsübertragung und -verarbeitung im ZNS
Über wenigstens fünf bis sechs hintereinander geschaltete Neuronen werden die Informationen des Schallsignals bis zum **auditorischen Kortex** weitergeleitet. Dabei ist in den Folgen der Aktionspotenziale des Hörnervs die im Schallreiz enthaltene Information verschlüsselt: die Information über die **Frequenz** des Schallereignisses ist in der frequenzspezifischen anatomischen Herkunft (Ortsprinzip) enthalten. Die **Dauer** der Beschallung ist durch die Zeitdauer der Aktivierung belegt. Die **Lautstärke** des Schalls ist durch die Entladungsrate verschlüsselt.

Höhere Neurone sind zunehmend auf hochkomplexe Schallmuster (z. B. Muster in der Sprache) spezialisiert. Sie können dadurch bestimmte Eigenschaften des Schallreizes (z. B. sprachliche Informationen) herausarbeiten und dadurch die anschließende kortikale Beurteilung ermöglichen.

16.7 Stimme und Sprache

Die menschliche Sprache

Die Sprache des Menschen ist einmalig in der Natur; an ihr sind im Wesentlichen vier Organsysteme beteiligt.

Für die Fähigkeit des Sprechens sind vier Systeme erforderlich:

- Der **Kehlkopf** erzeugt Schall. Dieser Schall heißt Stimme. Die Stimmerzeugung des Kehlkopfs wird Phonation genannt.
- Der **Mund-Rachen-Raum** formt aus dem vom Kehlkopf angebotenen Schall verständliche Vokale und Konsonanten. Dieser Mechanismus heißt Artikulation.
- Phonation des Kehlkopfs und Artikulation des Mund-Rachen-Raums werden zentral durch das **motorische Sprachzentrum** des Gehirns gesteuert.
- Zur Entwicklung der Sprache beim Kind wie zu ihrer ständigen Kontrolle auch beim Erwachsenen ist die **physiologische Hörfunktion** erforderlich. Klinisch spricht man daher auch vom **Hör-Sprach-Kreis**. Der Hör-Sprach-Kreis umfasst die ungestörte Funktion des Ohrs, der Hörbahn, der Sprachwahrnehmung im sensorischen Sprachzentrum (Wernicke) sowie die Integration von Psyche und Intelligenz. Der Kreis geht weiter zur motorischen Steuerung der Phonation des Kehlkopfs und der Artikulation des Mund-Rachen-Raums. Sie beginnt in dem als motorische Sprachregion (Broca) bezeichneten Gebiet des präfrontalen Sprachzentrums des Gehirns und erreicht über mehrere Neurone den Kehlkopf sowie den Mund-Rachen-Raum. Ist der Hör-Sprach-Kreis an einer Stelle durch eine Erkrankung unterbrochen, so ist die Sprache gestört oder fehlt. Gehörlose Kinder entwickeln (ohne Therapie, z. B. ohne Kochleaimplantat) und ohne pädagogische Förderung keine Lautsprache.

Stimme ist Schall

Die Stimme ist Schall, der vom Kehlkopf erzeugt wird; Grundlage sind Schwingungen der Stimmlippen im Luftstrom.

Die **Phonation** (Stimmbildung) läuft im Kehlkopf ab. Dabei wird Schall erzeugt. Physikalische Grundlage ist eine oszillierende Bewegung der Schleimhaut der Stimmlippen. Verliert ein Mensch seinen Kehlkopf, so verliert er seine Stimme, nicht jedoch die Fähigkeit zu sprechen. So sind kehlkopflose Patienten beispielsweise in der Lage, flüsterähnlich zu sprechen (Pseudoflüstern).

Stimmlippen. Zur Schallerzeugung besitzt der Kehlkopf zwei Stimmlippen (Laienbezeichnung: Stimmbänder). Der Arzt kann sie ohne Belastung des Patienten mit einem Spiegel oder einem Endoskop (Lupenlaryngoskop, Abb. 16.20) gut beobachten. Dabei schaut der Untersucher durch Mund und Pharynx des Patienten rechtwinklig nach unten in den Kehlkopf. Anatomisch bestehen die Stimmlippen jeweils aus einem längs verlaufenden Muskelstrang (M. vocalis) zwischen Aryknorpel (Stellknorpel) und Schildknorpel. Die Mm. vocales sind von Schleimhaut bedeckt, die gegenüber dem Muskel sehr leicht verschieblich ist.

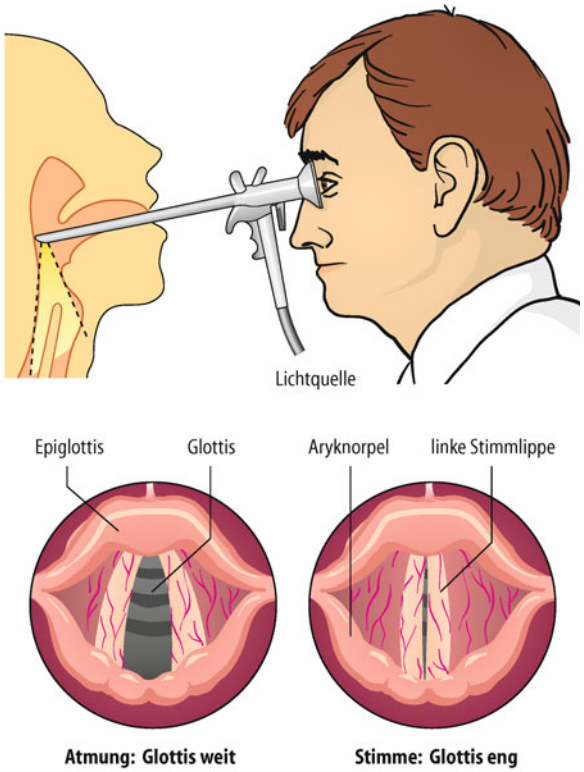


Abb. 16.20. Untersuchung des Kehlkopfes mit dem Lupenlaryngoskop

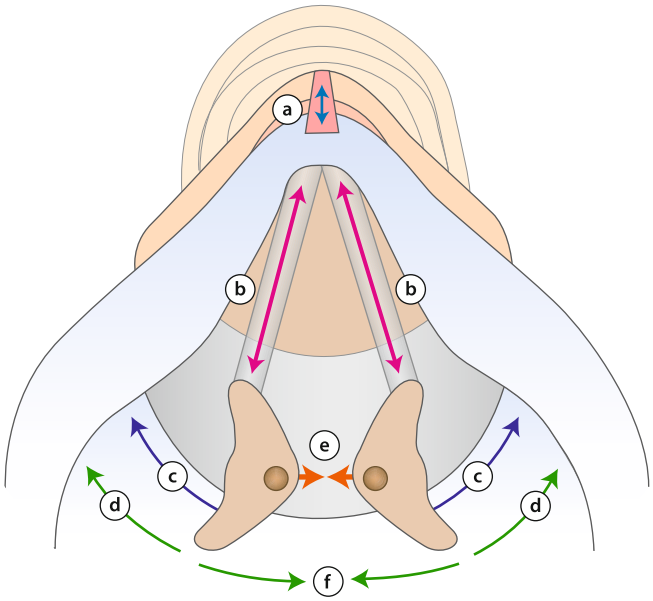


Abb. 16.21. Zugrichtungen der inneren Kehlkopfmuskeln und des M. cricothyreoideus. Die Blickrichtung entspricht dem lupenlaryngoskopischen Bild aus Abb. 16.20. Stimmlippenspannung: M. cricothyreoideus *(a)* und M. vocalis *(b)*. Glottisschluss: M. thyreoarytenoideus lateralis *(c)*, M. cricoarytenoideus lateralis *(d)*, M. interarytenoideus *(e)*. Glottisöffnung: M. cricoarytenoideus posterior *(f)*

Glottis Der Luft durchlassende Spalt (Abb. 16.20 und Abb. 16.21) zwischen den Stimmlippen heißt **Glottis** (Stimmritze).

Phonation. Die Phonation ist an die Atmung gekoppelt. Sie wird durch eine Exspiration eingeleitet. Im Gegensatz zur normalen Ausatmung wird zur Stimmbildung aber die Glottis durch die Mm. arytenoidei, die Mm. cricoarytenoidei lateralis und die Mm. thyreoarytenoidei laterales (Abb. 16.21) fast verschlossen. Dadurch bildet die Glottis einen Engpass im Exspirationstrakt (Abb. 16.20).In diesem Engpass ist die Strömungsgeschwindigkeit der ausgeatmeten Luft erheblich höher als in der darunter liegenden Trachea oder in dem darüber liegenden Mund- und Pharynxraum. Mit der zunehmenden Strömungsgeschwindigkeit steigt die kinetische Energie (½ mv^2) des strömenden Gases. Die dazu notwendige Arbeit wird der Atemarbeit entnommen, bei der ein bestimmtes Gasvolumen entlang eines Druckgefälles bewegt wird. Wegen der Zunahme der kinetischen Energie der Luft bei zunehmender Strömungsgeschwindigkeit nimmt der Druck im strömenden Atemgas ab, er wird im Bereich der Glottis also geringer. Wegen dieses Druckabfalls nähern sich die Schleimhäute der Stimmlippen einander. Dadurch wird der Spalt noch enger, sodass die Strömungsgeschwindigkeit noch weiter zunehmen muss, womit wiederum der Druck weiter abfällt. Dieser Prozess führt schließlich dazu, dass sich die die Schleimhäute der Stimmlippen berühren und die Glottis ganz schließen und der Luftstrom plötzlich unterbrochen wird. Zu diesem Zeitpunkt kann der subglottische Druck die Stimmritze wieder aufpressen. Es entsteht wieder ein Luftstrom mit ungleicher Geschwindigkeitsverteilung, und der Zyklus beginnt von neuem.

Bernoulli-Schwingungen. Die entstehenden Schleimhautschwingungen der Stimmlippen werden als **Bernoulli-Schwingungen** bezeichnet, da sie den bernoullischen Gesetzen folgen. Im Rhythmus dieser Schwingungen wird der Luftstrom ständig verändert, wodurch ein hörbares Klanggemisch entsteht, das reich an Obertönen ist.

Lautstärke der Stimme

Der subglottische Druck bestimmt vorwiegend den Schalldruck der Stimme; dafür ist die Stimmlippen- und Atemmuskulatur verantwortlich.

Myoelastische Steuerung der Bernoulli-Schwingungen. Mit Hilfe der Kehlkopfmuskulatur und der prälaryngealen Muskulatur können die Bernoulli-Schwingungen der Stimmlippenschleimhaut willkürlich gesteuert und dadurch die gewünschte Stimmfrequenz und Lautstärke erzeugt werden. Hierzu kann die Kehlkopfmuskulatur die Weite der Glottis und die Spannung der Stimmlippen variieren und dadurch die Schwingungsfähigkeit der Stimmlippenschleimhaut beeinflussen (myoelastische Theorie). Die Atemmuskulatur kann schließlich den subglottischen Druck verändern. Der abgestrahlte Schalldruck der Stimme steigt mit dem subglottischen Druck.

16.6. Recurrenslähmung

Bei Patienten mit einer beiderseitigen Lähmung des N. recurrens stehen beide Stimmlippen im Abstand von etwa 1 mm still. Ursachen können z. B. eine Virusentzündung oder eine Schilddrüsenoperation sein. Die Fähigkeit, Frequenz und Lautstärke zu verändern, geht durch die Lähmung weitgehend verloren. Die Folgen sind eine leise, monotone, kaum modulationsfähige Stimme sowie Atemnot bis zum Ersticken. Erholen sich die Nerven nicht, so ist eine operative Lateralfixation (Seitwärtsverlagerung) einer Stimmlippe erforderlich, um die Luftnot zu beseitigen. Die Stimme kann nicht verbessert werden.

Schalldruckpegel. Der maximale **Schalldruckpegel**, den ungeschulte Sprecher erzeugen können, beträgt in 1 m Entfernung etwa 75 dB SPL, bei ausgebildeten Sängern bis zu 108 dB SPL. Der subglottische Druck beträgt bei ruhiger Atmung etwa 2 cmH_2O (196 Pa) über dem Atmosphärendruck. Durch Schluss der Glottis, Kontraktion des M. vocalis in der Stimmlippe sowie durch die Atemmuskulatur kann ein Druck bis zu 16 cmH_2O (1570 Pa) erreicht werden.

Stimmhöhe

Mit der Spannung der Stimmlippen steigt die Stimmfrequenz; auch die anatomische Länge der Stimmlippen hat Einfluss auf die Tonhöhe.

Einstellung der Stimmfrequenz. Die **Frequenz** der Stimme (»Tonhöhe«) ist abhängig von der Frequenz der Schleimhautschwingungen der Stimmlippen. Der durchschnittliche Stimmumfang beträgt 1,3–2,5 Oktaven. Die **Grundfrequenz** des vom Kehlkopf erzeugten Klanggemischs hängt in hohem Maß von der muskulär erzeugten Spannung der Stimmlippen, in geringerem Maß vom subglottischen Druck ab. Mit zunehmender Spannung der Stimmlippen und/oder zunehmendem subglottischen Druck kann die Druckfrequenz der Stimme willkürlich erhöht werden. Unter laryngoskopischer Beobachtung zeigt sich zudem, dass beträchtliche Aus- und Abwärtsbewegungen der Glottis mit Tonhöhenänderungen einhergehen. Dabei kann der M. cricothyreoideus den Schildknorpel nach vorne kippen (Abb. 16.21) und ihn dadurch von den Stellknorpeln entfernen, wodurch die Stimmlippen noch stärker angespannt werden können. Durch die Kombination dieser und weiterer Parameter ist eine Vielzahl von Schwingungsabläufen der Schleimhaut bei der Schallerzeugung des Kehlkopfs möglich.

Stimmgattungen. Die endgültige, individuell unterschiedliche Länge der Stimmlippen beim Erwachsenen führt zu einem unterschiedlichen Grundschwingungsverhalten beim einzelnen Menschen. Dem entsprechen die **Stimmgattungen** Bass, Bariton und Tenor beim Mann sowie Alt, Mezzosopran und Sopran bei der Frau.

Kontrolle der Stimme

Muskuläre Propriozeptoren erlauben es, die Stimme zu kontrollieren; noch wichtiger ist die auditorische Rückkopplung.

Zwei Kontrollmechanismen. Zwei Kontrollmechanismen erlauben es, einen bestimmten Klang (musikalisch »Ton«) mit gewünschter Frequenz und Schalldruck willkürlich zu treffen:
- die Propriozeptoren in Kehlkopfmuskeln und Schleimhaut;
- die Kontrolle durch das Gehör (auditive Rückkopplung).

Beim lauten Sprechen oder beim Singen findet sich 0,3–0,5 s vor der Phonation eine elektromyographisch nachweisbare Muskelaktivitätsänderung **(präphonatorische Muskeleinstellung)**. Offenbar können erlernte Bewegungsabfolgen der Stimmlippen subkortikal programmiert werden, wie dies auch bei manuellen Fertigkeiten möglich ist.

Hör-Sprach-Kreis. Andererseits differieren unter beidohriger Geräuschbelastung selbst bei professionellen Sängern die Stimmeinsätze um bis zu 1,5 Halbtöne, sodass angenommen werden kann, dass die präphonatorische Muskeleinstellung nur eine relativ grobe Annäherung ergibt. Vielmehr ist es die auditive Rückkopplung, die bei intaktem Hör-Sprach-Kreis die exakte Kontrolle des Kehlkopfs für die Erzeugung von Frequenz und Druck des gewünschten Schallsignals ermöglicht.

Aus der Stimme werden Laute

Das Ansatzrohr formt aus dem Schallsignal des Kehlkopfs verständliche Laute; dazu kann seine Form durch Muskeln willkürlich verändert werden.

Ansatzrohr. Die **Artikulation** (Lautbildung) erfolgt mit wenigen Ausnahmen in dem gesamten Hohlraum zwischen Stimmlippenebene und Mund- bzw. Nasenöffnung. Nach dem Vorbild von Blasinstrumenten werden diese Räume Ansatzrohr genannt. Es umfasst den supraglottischen Larynx, die drei Pharynxetagen, die Mundhöhle sowie die Nasenhaupthöhlen.

Verstellbarkeit des Ansatzrohrs. Die Form des Ansatzrohrs kann durch die Rachen-, Gaumen-, Zungen-, Kau- und mimische Gesichtsmuskulatur willkürlich verändert werden. Dadurch ist physikalisch eine verstellbare Resonanz dieser Hohlräume möglich (Abb. 16.22). Sie ist neben weiteren Mechanismen der physikalische Grundmechanismus, der aus dem angebotenen Schallsignal des Kehlkopfs verständliche Vokale und Konsonanten der Sprache formt.

Je nach Bedarf bewegen sich die »Artikulationsorgane« Uvula, weicher Gaumen, Zungenrücken, Zungenrand, Zungenspitze sowie Lippen und formen an Zähnen, Alveolarkamm, Gaumen sowie im Nasenraum Vokale und Konsonanten.

Sonagraphie. Die komplexen Schallwellen eines Sprachsignals können klinisch durch einen Sonagraphen mittels Filtern nach Frequenz, Schalldruck sowie in Abhängigkeit von der Zeit zerlegt werden. Dabei erweisen sich Vokale als Klänge, die aus einem

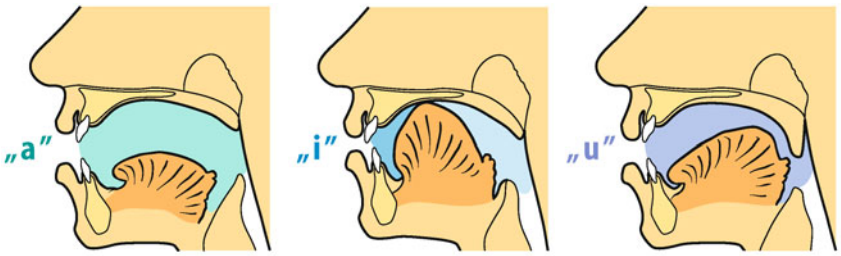


Abb. 16.22. Ansatzrohr. Änderung der Form und des Ansatzrohrs durch die Zunge bei den Vokalen »a«, »u« und »i«

Grundton (Stimme) und bestimmten harmonischen Obertönen bestehen und einen periodischen Schwingungsverlauf besitzen. Diese im Ansatzrohr durch Resonanz verstärkten Frequenzen sind für jeden Vokal spezifisch und erlauben die Identifikation etwa eines »e« oder »i«. Sie entstehen dadurch, dass bei der Produktion bestimmter Vokale das Ansatzrohr etwa durch die Stellung der Zunge eine bestimmte Konfiguration erhält, sodass aus physikalischen Gründen ganz bestimmte Resonanzeigenschaften entstehen.

Formanten. Das Ansatzrohr wird durch die Stimme zur Resonanz angeregt. Die Resonanzfrequenzen kann man durch die Muskelveränderungen im Ansatzrohr je nach Vokal willentlich bestimmen. Die so willentlich entstehenden Resonanzfrequenzen nennt man **Formanten** eines Vokals. Das »e« etwa ist charakterisiert durch Formantfrequenzen von ca. 500 Hz, 1.800 Hz und 2.400 Hz, unabhängig von seiner Grundfrequenz, d. h. unabhängig von der Frequenz der Stimmlippenschwingungen. Das »i« besitzt Formantfrequenzen von 300 Hz, 2.000 Hz und 3.100 Hz. Stimmlose Konsonanten (f, ss, p, t, k) hingegen sind Strömungsgeräusche. Sie entstehen durch willentliches Verengen des Ansatzrohrs, welches eine Luftströmung erzwingt und damit zur Wirbelbildung Anlass gibt.

Sprechen trotz Kehlkopfverlust. Bei Verlust des Kehlkopfs (z. B. als Folge von Kehlkopfkrebs, einem typischen Raucherkrebs) kann mithilfe einer künstlichen Schallquelle (z. B. mittels einer Stimmprothese oder eines elektronischen Vibrators) ein Schallsignal im Hypopharynx erzeugt werden. Die künstliche Stimmbildung kann vom Patienten genutzt werden, im unverändert normalen Ansatzrohr eine leidlich verständliche Sprache zu bilden.

Im Rahmen einer logopädischen Behandlung lernt der Kehlkopflose mithilfe der genannten Wirbelbildungen, die ein Rauschen darstellen, das Ansatzrohr zur Abgabe von Resonanzschwingungen im Formantbereich anzuregen, um damit die Pseudoflüstersprache zu produzieren.

In Kürze

Stimme und Sprache

Die Sprache des Menschen ist einmalig in der Natur; an ihr sind im Wesentlichen vier Organsysteme beteiligt. Der **Kehlkopf** erzeugt Schall, der Stimme genannt wird (Phonation). Der Schall wird durch **Bernoulli-Schwingungen** der Schleimhaut der Stimmlippen erzeugt. Der Schalldruck der Stimme hängt dabei wesentlich vom subglottischen Druck ab. Die Spannung der Stimmlippen bestimmt vor allem die Stimmfrequenz. Der **Mund-Rachen-Raum** formt aus diesem Schall verständliche Vokale und Konsonanten (Artikulation). Phonation des Kehlkopfs und Artikulation des Mund-Rachen-Raums werden zentral durch das **motorische Sprachzentrum** des Gehirns gesteuert.

Zur Entwicklung der Sprache beim Kind wie zu ihrer ständigen Kontrolle auch beim Erwachsenen ist die **physiologische Hörfunktion** erforderlich (Hör-Sprach-Kreis).

Literatur

Gummer AW, Zenner HP (1996) Central processing of auditory information. In: Greger R, Windhorst U (Hrsg) Comprehensive human physiology, vol 1. Springer, Berlin Heidelberg NewYork, pp 729–756

Hellbrück J, Ellermeier W (2004) Hören, Hogrefe, Göttingen

Wendler J, Seidner W, Eysoldt U (2005) Lehrbuch der Phoniatrie und Pädaudiologie. Thieme, Stuttgart

Yost WA: (2007) Fundamentals of hearing. Academic Press, Burlington

Zenner HP (1985) Hören. Thieme, Stuttgart

Zenner HP (1996) Hearing. In Greger R, Windhorst U, Comprehensive human physiology, vol. 1. Springer, Berlin Heidelberg NewYork, 711–727

Zenner HP (1994) Hören. Thieme, Stuttgart

Kapitel 17
Der Gleichgewichtssinn und die Bewegungs- und Lageempfindung des Menschen

Hans-Peter Zenner

17.1 Gleichgewichtsorgane im Innenohr – 337

17.2 Gleichgewichtssinn durch Beschleunigungsmessung – 338

17.3 Zentrales vestibuläres System – 341

Literatur –344

Einleitung

Frau W.B., 52 Jahre, wacht morgens auf und hat den Eindruck, das ganze Zimmer drehe sich um sie. Sie kann nicht aufstehen, sondern ihr ist so schwindelig, dass sie sofort umfällt. Eine ärztliche Untersuchung ergibt einen Spontannystagmus nach rechts. Die kalorische Prüfung ergibt einen Totalausfall des linken Gleichgewichtsorgans im Innenohr.

Unser aufrechter Gang ist ein aktiver Prozess des Bewegungs- und Lagesinns. Um nicht zu fallen, wird die Bein- und Rumpfmuskulatur durch den Bewegungs- und Lagesinn zu ständigen Korrekturbewegungen angeregt. Störungen oder ein Ausfall des Bewegungs- und Lagesinns führen zu Schwindel oder Fallneigung, bis hin zur Unmöglichkeit aufzustehen. Der Betroffene ist an das Bett gefesselt. Schwindel ist eines der häufigsten Symptome, dessentwegen Patienten ihren Arzt aufsuchen. Handelt es sich um Drehschwindel, Liftschwindel oder Gangabweichungen, so stammt der Schwindel mit ziemlicher Sicherheit von einer Erkrankung des Bewegungs- oder Lagesinns.

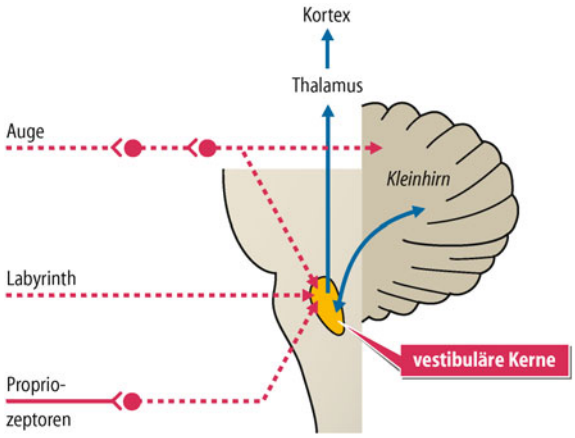


Abb. 17.1. Verbindungen des vestibulären Systems mit anderen Sinnessystemen. Die Vestibularorgane im Innenohr sind die peripheren Rezeptororgane. Die erste zentrale Station sind die vestibulären Kerne, die über neuronale Verbindungen Informationen auch von Propriorezeptoren und Auge erhalten

17.1 Gleichgewichtsorgane im Innenohr

Der Gleichgewichtssinn befindet sich im Innenohr

Informationen, die zu Bewegungs- und Lageempfindungen führen, stammen vor allem aus den Vestibularorganen (Gleichgewichtsorgane) des Innenohrs; sie werden durch Informationen aus dem visuellen und dem propriozeptiven System ergänzt.

Vestibularorgan. Im Labyrinth des Innenohres liegen zusätzlich zum Hörorgan die Endorgane des Bewegungs- und Raumorientierungssinnes, sie bilden das Vestibularorgan. Die Funktion des Vestibularapparates läuft ohne primäre Beteiligung des Bewusstseins ab und wird daher vom Gesunden nicht bemerkt. Funktionsstörungen nimmt der Patient sehr wohl wahr, er empfindet Schwindel. Das Gleichgewichtsorgan besteht beiderseits aus zwei Makulaorganen und drei Bogengangsorganen. Es sind hoch spezialisierte Sinnesorgane für Linear- bzw. Winkelbeschleunigungen. Die Sinneszellen sind Haarzellen, die auf Abbiegungen der Zilien reagieren (s. unten). Dadurch wird die neuronale Aktivität im Vestibularnerv moduliert.

Beschleunigungsrezeptoren. Wenn wir die Augen schließen, können wir eindeutig die Richtung der Schwerkraft, also der Erdbeschleunigung, angeben. Es ist die Richtung, die wir als »unten« empfinden. Fliegt ein Flugzeug eine Kurve, so empfinden wir die Resultierende aus Erdbeschleunigung und Zentrifugalkraft als »unten« und nicht mehr die Schwerkraft allein, wie uns der Blick aus dem Fenster lehrt. Da Schwerkraft und Zentrifugalkräfte, physikalisch gesehen, Beschleunigungen sind, muss der Bewegungs- und Lagesinn Beschleunigungsrezeptoren besitzen. Tatsächlich befinden sich diese Beschleunigungsrezeptoren im Innenohr.

Propriorezeptoren. Mit geschlossenen Augen sind wir aber auch in der Lage, festzustellen, ob wir den Kopf nach rechts, links, nach vorne oder nach hinten gedreht haben, ja sogar, ob wir stehen, liegen oder eine Seitenlage innehaben. Schließlich können wir auch mit geschlossenen Augen spüren, in welche Richtung wir uns bewegen. Dabei können wir beispielsweise mit geschlossenen Augen feststellen, dass wir nach vorne laufen, gleichgültig, ob wir den Kopf dabei nach rechts gedreht haben (mit dem linken Ohr also vorne) oder ob wir den Kopf nach links gedreht haben (also mit dem rechten Ohr vorne). Da die Beschleunigungsrichtung beim Schritt nach vorne für die Vestibularorgane der Innenohren bei Kopfhaltung nach rechts genau umgekehrt zu der bei Kopfhaltung nach links ist, sind in dieser Situation zusätzliche Informationen von Muskel- und Gelenkrezeptoren (Propriorezeptoren), speziell der Halsregion, von zusätzlicher Bedeutung, um dem Gehirn eine eindeutige Interpretation des vestibulären Stimulus zu erlauben (Abb. 17.1).

Der aufrechte Gang. Das Zusammenspiel der Vestibularorgane mit Propriorezeptoren spielt eine wichtige Rolle, wenn wir beispielsweise stolpern. Bevor man sich dessen bewusst wird, hat bereits eine motorische Gegenreaktion stattgefunden, die einen Sturz verhindert. Vestibulospinale Reflexe aktivieren die Fuß- und Beinmuskulatur und verhindern den Sturz. Der **Vestibularapparat** des Innenohrs, ergänzt durch Informationen aus den **Propriorezeptoren**, ermöglicht also buchstäblich den aufrechten Gang des Menschen. Da bei geöffneten Augen auch die visuelle Information einen Beitrag zu Bewegungs- und Lageempfindung leisten kann, kann das Sehorgan bei Erkrankungen mit beidseitigem Ausfall des Innenohrs diese teilweise kompensieren. Dies gelingt jedoch nur, solange es hell ist. Im Dunkeln erleiden die Betroffenen Gangunsicherheit, Schwindel- und Fallneigung.

Makula- und Bogengangsorgane

Der Vestibularapparat besteht beiderseits aus zwei Makulaorganen und drei Bogengangsorganen; ihre Sinneszellen heißen Haarzellen

III

Fünf Gleichgewichtsorgane. Der Vestibularapparat befindet sich im Labyrinth des Innenohres. Er besteht aus fünf Organen (Abb. 17.2). Es sind die zwei **Makulaorgane** (Macula utriculi und Macula sacculi) sowie die drei **Bogengangsorgane** (horizontaler, hinterer sowie vorderer Bogengang). Alle fünf Sinnesorgane besitzen Sinnesepithelien, deren Sinneszellen als Haarzellen bezeichnet werden. Die Sinneshärchen ragen in eine gallertige, mukopolysaccharidhaltige Masse. In den Bogengängen heißt sie **Cupula**. In den beiden Makulaorganen enthält das gallertige Kissen, das auf den Sinneszellen aufliegt, zusätzliche winzige Kalziumkarbonatkristalle, die unter dem Elektronenmikroskop wie Steine (Lithen) aussehen. Es wird daher **Otolithenmembran** (Otolith: Ohrstein) genannt.

17.1. Cupulolithiasis

Symptome. Die Patienten klagen über wenige Sekunden bis Minuten anhaltende Schwindelattacken, die durch seitliche Kopfhaltung bzw. Kopflage z. B. im Bett provoziert werden können und von einem grobschlägigen, horizontal rotierenden Nystagmus begleitet werden. Die Kranken fallen zurück und können weder sitzen noch stehen.

Ursachen. Man vermutet als Ursache eine Störung (z. B. Verkalkung oder Fixierung) der Otolithen in der Cupula des hinteren Bogenganges.

Haarzellen. Die Sinneszellen der Vestibularorgane haben einen charakteristischen Aufbau (Abb. 17.2). Sie sind mit den Sinneszellen der Kochlea verwandt. Sie besitzen an ihrem oberen Ende zahlreiche feine Härchen (Zilien), die ihnen den Namen **Haarzellen** verliehen haben. Elektronenmikroskopisch und biochemisch lassen sich die kleineren Stereozilien von dem größeren Kinozilium unterscheiden (Hinweis: die kochleären Haarzellen besitzen **kein** Kinozilium). Nur die Stereozilien sind für die Rezeptoreigenschaft der Haarzellen verantwortlich.

Sekundäre Sinneszellen. Die Haarzellen sind wie in der Kochlea sekundäre Sinneszellen. Sie besitzen keine eigenen Nervenfortsätze, vielmehr werden sie von den afferenten Nervenfasern der Pars vestibularis des N. vestibulocochlearis (VIII. Hirnnerv) innerviert. Die afferenten Nervenfasern übertragen die Information über den Erregungszustand der Haarzelle zum Zentralnervensystem.

In Kürze

Gleichgewichtsorgane

Die Endorgane des Bewegungs- und Raumorientierungssinnes liegen im Labyrinth des Innenohres und bilden das Vestibularorgan. Die Informationen dieses Sinnessystems, die zu Bewegungs- und Lageempfindungen führen, werden durch das visuelle und das propriozeptive System ergänzt. Der Vestibularapparat besteht aus beidseitig jeweils zwei **Makulaorganen** und drei **Bogengangsorganen**.

▼

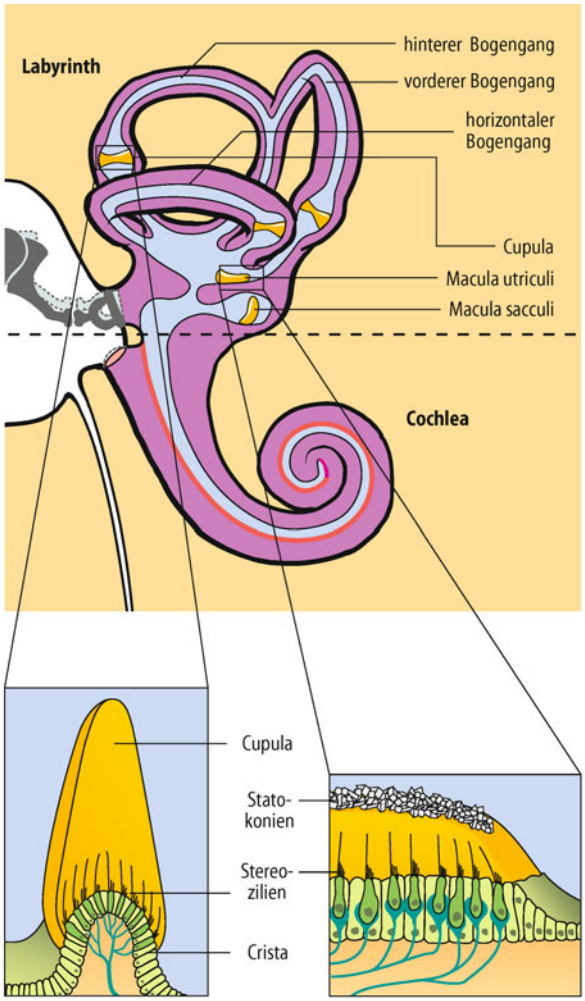


Abb. 17.2. Das Labyrinth des Innenohrs im Schema. Endolymphe *(hell)* und Perilymphe *(dunkel)* des Labyrinths und der Kochlea stehen miteinander in Verbindung

Alle fünf Sinnesorgane besitzen Sinnesepithelien, deren Sinneszellen als **Haarzellen** bezeichnet werden. Diese ragen in eine gallertige Masse, die in den Bogengangsorganen als Cupula und in den Makulaorganen, aufgrund kleiner Kalziumkristalle, als Otolithenmembran bezeichnet wird.

17.2 Gleichgewichtssinn durch Beschleunigungsmessung

Reizung der Haarzellen

Der adäquate Reiz der Haarzellen ist eine Deflektion ihrer Stereozilien, wodurch sich das elektrische Potenzial der Haarzellen verändert; dieser Vorgang heißt mechanoelektrische Transduktion.

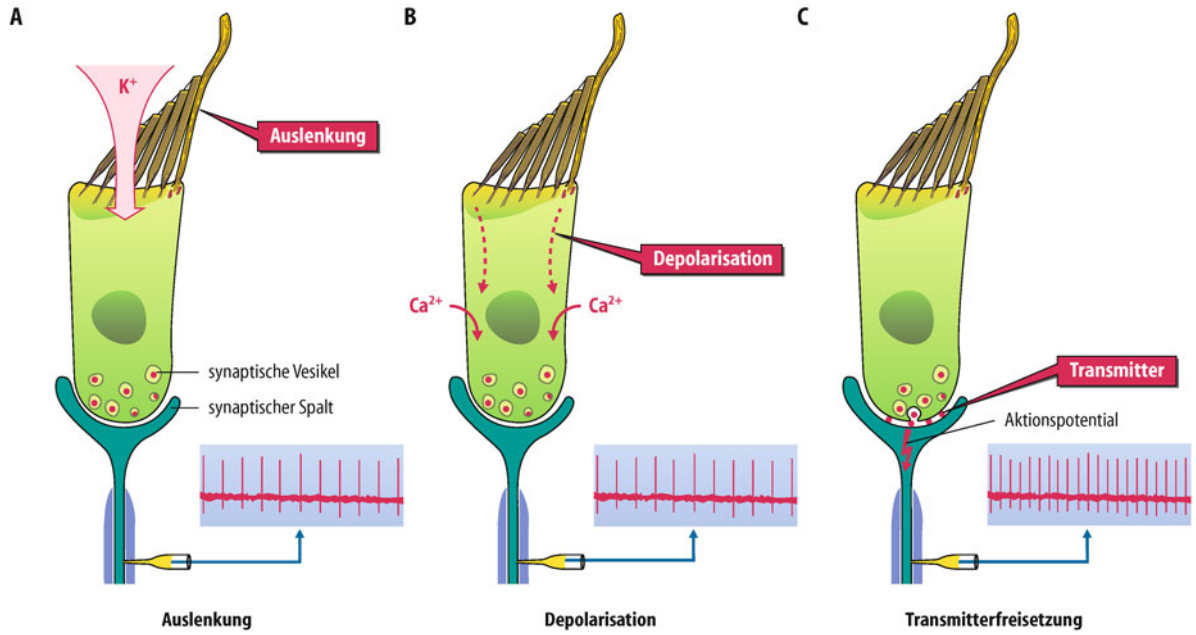


Abb. 17.3. Transduktionsvorgänge in vestibulären Haarzellen. **A** Eine Auslenkung der Stereozilien führt zum Einstrom endolymphatischen Kaliums in die Haarzelle. **B** Der Kaliumeinstrom depolarisiert die Zelle und ermöglicht den Eintritt von Kalzium. **C** Der intrazelluläre Kalziumanstieg trägt zur Transmitterfreisetzung in den synaptischen Spalt mit anschließender Stimulation der afferenten Nervenfaser bei

Stereozilien

Die Haarzellen der Vestibularorgane (Abb. 17.3) besitzen Stereozilien (Sinneshärchen) und *tip links* wie die Haarzellen der Kochlea. Wie in der Kochlea ist der adäquate Reiz eine Deflektion der Stereozilien. Die Haarzellen sind befähigt, den mechanischen Reiz, die Abscherung der Stereozilien, in elektrische und chemische Signale umzusetzen (mechanoelektrische Transduktion). Letztere erregen die afferenten Fasern der Gleichgewichtsnerven. Die Haarzelle ändert nämlich während des sog. Transduktionsvorgangs ihr Membranpotenzial und es entsteht ein Rezeptorpotenzial.

Rezeptorpotenzial

Das Rezeptorpotenzial kommt folgendermaßen zustande: Der apikale Pol der Haarzellen steht wie in der Kochlea mit der Endolymphe in Kontakt. Diese extrazelluläre Flüssigkeit besitzt eine auffällig hohe Kalium- und eine niedrige Natriumkonzentration. Es wird angenommen, dass bei einer Deflektion der Stereozilien positiv geladene Kaliumionen aus der Endolymphe passiv ohne Energieaufwand durch **Ionenkanäle** in der Zellmembran der Stereozilien in die Haarzellen eintreten (Abb. 17.3). Dadurch ändert sich naturgemäß das Membranpotenzial: Es wird etwas weniger negativ. Diese Positivierung des Membranpotenzials heißt Rezeptorpotenzial. Das Rezeptorpotenzial führt am unteren Ende der Haarzelle zur Freisetzung des Transmitters Glutamat. Glutamat gibt das Signal biochemisch von der Haarzelle zur afferenten Nervenfaser weiter.

Gleichgewichtsnerv. Anders als bei den inneren Haarzellen der Kochlea ist an den vestibulären Haarzellen schon in Ruhe ein ständiger Transmitterausstoß zu finden, der im afferenten Nerv (dem N. vestibularis, Gleichgewichtsnerv, Teil des N. vestibulocochlearis, Synonym: N. statoacusticus) zu einer überraschend hohen Spontanaktivität (**Ruheaktivität**, Abb. 17.4 A) führt. Beschleunigungsreize ändern den Transmitterfluss und erhöhen oder erniedrigen so die Entladungsrate im Nerven. Eine Abscherung in Richtung zum Kinozilium steigert die Aktivität der afferenten Nervenfasern. Eine Abscherung in Gegenrichtung (vom Kinozilium weg) reduziert die Zahl der neuronalen Entladungen. Bewegungen quer zu dieser Achse sind ohne Effekt. Der Grundmechanismus ist für Makula- und Bogengangsorgane identisch. Aufgrund ihrer unterschiedlichen anatomischen Konstruktion sind sie jedoch auf verschiedene Aufgaben spezialisiert.

Beschleunigungssinn in den Translationsrichtungen

Die Makulaorgane messen Translationsbeschleunigungen, wir erleben sie beim Beschleunigen oder beim Bremsen; auch die Erdanziehung wird empfunden.

Beschleunigen und Bremsen. Mit den beiden Makulaorganen eines Ohres können wir Translationsbeschleunigungen messen. Dazu gehören Beschleunigung oder Bremsen von Auto oder Flugzeug, im Lift oder bei Sturz und Sprung. Durch die Einlagerung der Kalziumkarbonatkristalle (Statokonien) ist die spezifische Dichte der Otolithenmembran nämlich höher als die der sie umgebenden Endolymphe. Bei einer **Translationsbeschleunigung** des Körpers bleibt die verschiebbare Otolithenmembran daher um einen winzigen Betrag zurück, ebenso wie ein beweglicher Gegenstand im beschleunigenden Fahrzeug nach hinten rutscht. Dadurch werden die Stereozilien abgeschert und die Haarzellen der Makulaorgane adäquat gereizt.

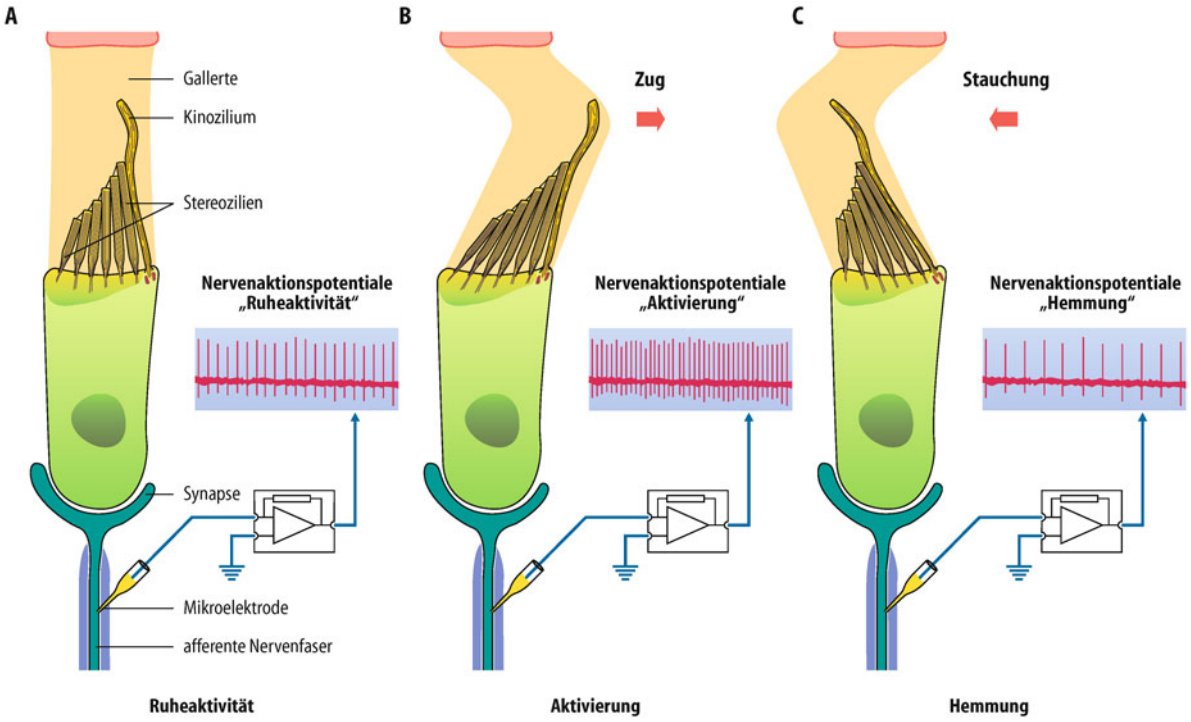


Abb. 17.4. Auslenkung der Stereozilien am Beispiel einer Cupula. A In Ruhe nimmt die Gallerte der Cupula eine mittlere Stellung ein, und die Sinneshärchen stehen aufrecht. Mit einer Mikroelektrode misst man eine mittlere Zahl von Nervenaktionspotenzialen in der afferenten Nervenfaser. **B** Wird die Gallerte der Cupula in Richtung zum Kinozilium ausgelenkt, so nimmt sie die Sinneshärchen der Haarzelle mit und biegt sie um. In der afferenten Nervenfaser ist eine Zunahme der Nervenaktionspotenziale messbar. **C** In Gegenrichtung ist eine Hemmung mit Abnahme der Aktivität zu erkennen

Erdanziehungskraft. Befindet sich der Mensch auf der Erde, so ist er einer Translationsbeschleunigung ständig ausgesetzt, der **Gravitationsbeschleunigung** (Schwerkraft). Bei aufrechter Körper- und Kopfhaltung steht die Macula sacculi ungefähr in senkrechter Stellung. Die Schwerkraft verschiebt daher die Otolithenmembran nach unten und reizt die Haarzellen der Macula sacculi. Ändert sich die Lage des Kopfes im Raum, so ändern sich der Einfluss der Gravitationsbeschleunigung und damit die Verschiebung der Otolithenmembran und die Abscherung der Stereozilien. Entsprechendes gilt für die Macula utriculi, nur ist ihre anatomische Lage bei aufrechter Kopfhaltung nahezu waagerecht. Die Gravitationsbeschleunigung bewirkt in dieser Lage keine Abscherung der Stereozilien. Eine Änderung der Kopfhaltung aus der Normalposition führt jedoch zu einer zunehmenden Abscherung der Stereozilien der Haarzellen der Macula utriculi.

Stellung des Kopfes im Raum. Für jede Stellung des Kopfes im Raum gibt es daher eine bestimmte Konstellation der Abscherung der jeweils zwei Makulaorgane des rechten und des linken Innenohrs. Dies führt zu einer jeweils bestimmten Erregungskonstellation der dazugehörigen afferenten Nervenfasern, die vom zentralen Nervensystem zur Beurteilung der Stellung des Kopfes im Raum ausgewertet wird.

Beschleunigungssinn beim Drehen

Die Bogengangsorgane reagieren auf Drehbeschleunigungen; dazu bilden sie einen nahezu kreisförmigen Kanal.

Bogengangsorgane. Sie erlauben es dem Menschen, **Drehbeschleunigungen (Winkelbeschleunigungen)** wahrzunehmen. Jeder Bogengang bildet nämlich einen nahezu kreisförmigen geschlossenen Kanal, der mit Endolymphe gefüllt ist (Abb. 17.2). Jeder dieser Kanäle ist jedoch im Bereich der Ampulle durch eine dicke Trennwand, die Cupula, unterbrochen. Die Cupula ist auf der Innenseite des Bogengangs mit der Wandung verwachsen. An der Außenseite des Ringes (Abb. 17.4) umscheidet sie die Haarzellen, sodass die Stereozilien in die Cupula hineinragen. Die Cupula enthält keine Kalziumkarbonatkristalle, daher haben Endolypmhe und Cupula die gleiche spezifische Dichte. Eine Translationsbeschleunigung führt deshalb nicht zur Relativbewegung zwischen Bogengang, Cupula und Zilien; die Haarzellen werden nicht gereizt.

Drehbeschleunigung. Anders ist dies bei Drehbeschleunigungen. Wird der Kopf nämlich gedreht, bleibt die kreisförmig angeordnete Endolymphe wegen ihrer Trägheit im Bogengang gegenüber den knöchernen Bogengangswänden zurück (Abb. 17.5). Da die Cupula mit der knöchernen Kanalwand verwachsen ist, wird sie mit dem Schädel bewegt. Sie »stößt« dadurch gegen die zurückbleibende Endolymphe und wird als elastische Membran durch die Endolymphe ausgelenkt. Diese Auslenkung schert die Stereozilien der Haarzellen ab, wodurch diese adäquat gereizt werden (Abb. 17.4).

Aktivitätsänderung des N. vestibularis. Die Folge ist die beschriebene Aktivitätsänderung der afferenten Nerven. Für den horizontalen Bogengang nimmt die Aktivität zu, wenn die Cu-

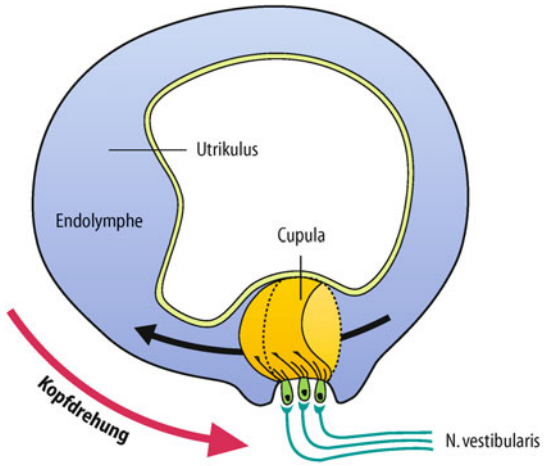


Abb. 17.5. Ein Bogengang mit Cupula und Haarzellen im Schema. Bei Kopfdrehung *(Pfeil)* wird auch der Bogengang gedreht. Die Endolymphe mit der Cupula bleibt jedoch zurück. Dadurch werden die Stereozilien ausgelenkt

pula in Richtung auf den Utrikulus **(utrikulopetal)** ausgelenkt wird. Hier sind die Haarzellen so angeordnet, dass die Kinozilien zum Utrikulus zeigen. Eine Drehbewegung nach links führt dadurch beim linken horizontalen Bogengang zu einer Erregung. Bei den vertikalen Bogengängen ist die Anordnung genau umgekehrt, sodass eine **utrikulofugale** Cupulaauslenkung (vom Utrikulus weg) zu einer Aktivierung der Nervenfasern führt.

Spezifische Muster für jede Winkelbeschleunigung. Die drei Bogengänge eines jeden Innenohrs sind dreidimensional angeordnet, sodass für jede Dimension des Raumes ein Bogengang zuständig ist. Zusammen mit den drei Bogengangsorganen des anderen Ohres ergibt sich dadurch für jede Winkelbeschleunigung ein spezifisches Muster an Aktivitätssteigerungen und Aktivitätshemmungen der jeweils zuständigen afferenten Nervenfasern. Diese Muster werden zentral ausgewertet und ergeben die Information, welche Drehbeschleunigung auf den Kopf einwirkt.

Geschwindigkeitsmessung

Meistens ist die Drehbewegung des Kopfes nur kurz; dann melden die Cupulaorgane näherungsweise auch die Geschwindigkeit einer Kopfdrehung.

Kurze Kopfbewegungen. Im täglichen Leben werden die Bogengangsorgane fast immer durch reine Kopfdrehungen gereizt. Da die physiologische Drehbewegung des Kopfes aus anatomischen Gründen begrenzt ist, ist sie je nach Geschwindigkeit der Bewegung bereits nach Bruchteilen einer Sekunde beendet. Dabei wird der Kopf zunächst beschleunigt, dann wieder abgebremst und angehalten. Beim Beschleunigen wird die Cupula kurz ausgelenkt, beim Bremsen wieder in die Ruhelage zurückgebracht. Bei kurzen Kopfbewegungen entspricht daher die Cupulaauslenkung ungefähr auch der Drehgeschwindigkeit, obwohl die Drehbeschleunigung den Reiz darstellt. Interessanterweise entspricht auch der Verlauf der Entladungsrate im Nerv näherungsweise der Drehgeschwindigkeit.

In Kürze

Mechanoelektrische Transduktion
Die Reizung der Haarzellen erfolgt durch eine **Deflektion** ihrer Stereozilien. Durch die Abscherung der Stereozilien kommt es zu einer Änderung des **elektrischen Potenzials** der Haarzelle (Rezeptorpotenzial) und in der Folge zu einer Freisetzung des **Transmitters** Glutamat am unteren Ende der Haarzelle. Glutamat gibt das Signal biochemisch von der Haarzelle zur afferenten Nervenfaser weiter.

Gleichgewichtssinn durch Beschleunigungsmessung
Die Rezeptoren in Makula- und Bogengangsorganen reagieren auf Beschleunigungen. Aufgrund ihrer unterschiedlichen anatomischen Konstruktion sind sie jedoch auf verschiedene Aufgaben spezialisiert:

Die **Makulaorgane** messen Translationsbeschleunigungen, wie z. B. beim Vorwärtsbeschleunigen oder beim Bremsen; auch die Erdanziehung wird so empfunden. Durch die höhere Dichte der Otolithenmembran im Vergleich zu der sie umgebenden Endolymphe, bleibt sie bei einer **Translationsbeschleunigung** des Körpers etwas zurück, sodass die Stereozilien abgeschert werden.

Die **Bogengangsorgane** reagieren auf **Drehbeschleunigungen**. Wird der Kopf gedreht, bleibt die Endolymphe wegen ihrer Trägheit im Bogengang gegenüber den knöchernen Bogengangswänden zurück. Da die Cupula mit der knöchernen Kanalwand verwachsen ist, wird sie mit dem Schädel bewegt und »stößt« dadurch gegen die zurückbleibende Endolymphe, was zur Abscherung der Stereozilien führt. Auch die Geschwindigkeit einer Kopfdrehung kann wahrgenommen werden.

17.3 Zentrales vestibuläres System

Muskelreflexe und Körpergleichgewicht

Im zentralen vestibulären System einlaufende Informationen erlauben die notwendigen Muskelreflexe und tragen so zum Körpergleichgewicht bei.

Berechnung der Haltung des gesamten Körpers. Die afferenten Nervenfasern des N. vestibularis leiten ihre Signale über **Kopfhaltung** und **Bewegung** an vier verschiedene Kerne (Nucleus superior Bechterew, Nucleus inferior Roller, Nucleus medialis Schwalbe und Nucleus lateralis Deiters) weiter. In diesen Kernen wird die vestibuläre Information über die Kopforientierung durch weitere Signale über die Stellung des Körpers im Raum ergänzt. Sie stammen auf neuronalem Wege vor allem von Somatosensoren der Halsmuskeln und -gelenke (Halssensoren). Die Informationen aus dem Labyrinth allein reichen nämlich nicht aus, um das Gehirn eindeutig über die Kopf- und Körperlage im Raum zu informieren. Ursache ist die Beweglichkeit des Kopfes

gegenüber dem Rumpf. Die Halssensoren übermitteln daher zusätzlich noch die Haltung des Kopfes gegenüber dem Rumpf (▶ Kap. 14.5). Auf diese Weise kann das ZNS aus den Gesamtinformationen die **Gesamtkörperhaltung** berechnen. Dazu tragen noch zusätzliche somatosensorische Informationen von Sensoren weiterer Gelenke, wie etwa von Armen und Beinen, bei (▶ Kap. 14.5).

Steuerung von Muskelreflexen. Die in den Vestibulariskernen gesammelte Information aus Labyrinthsensoren, Halssensoren und weiteren somatosensorischen Eingängen löst ständig Muskelreflexe aus, die vor allem das Gleichgewicht des Körpers erhalten. Auf diese Weise ist der aufrechte Gang des Menschen möglich. Zu den Muskelreflexen zählen auch sog. vestibulookuläre Reflexe, die die Blickrichtung der Augen steuern (s. unten).

Wahrnehmung der Körperhaltung. Über die Steuerung der Muskelreflexe hinaus werden Signale über neuronale Bahnen zur Großhirnrinde gesandt, die eine **bewusste Wahrnehmung der Körperhaltung** ermöglichen. Diese bewusste Wahrnehmung kann einfach erprobt werden, indem man die Augen schließt und eine beliebige Kopf- und Körperhaltung einnimmt. Man wird feststellen, dass man in entsprechender Kopf- und Körperhaltung mithilfe des hier dargestellten Sinnessystems trotz geschlossener Augen diese Haltung empfinden und wahrnehmen kann.

Statische und statokinetische Muskelreflexe

Zu den Muskelreflexen gehören statische Steh- und Stellreflexe, die durch eine Körperhaltung ausgelöst werden; statokinetische Muskelreflexe hingegen werden durch eine Köperbewegung induziert.

Die Muskelreflexe haben vor allem drei Aufgaben:

- Die erste Form der Reflexe sind **Stehreflexe**, die es Mensch (und Tier) erlauben, den Tonus jedes einzelnen Muskels so zu steuern, dass man die jeweils gewünschte ruhige Körperhaltung (z. B. aufrechtes Stehen, gebeugte Haltung) zuverlässig einhalten kann. Da der Muskeltonus reflektorisch gesteuert wird, spricht man von **tonischen Reflexen**. Die Anteile der Labyrinthe an diesen Reflexen werden als tonische Labyrinthreflexe bezeichnet. Untersuchungen am Tier ergaben, dass durch Änderung der Kopfhaltung ausgelöste tonische Labyrinthreflexe, vor allem der Makulaorgane, insbesondere einen stets gleichsinnigen Streckertonus aller vier Gliedmaßen auslösen können.
- Die zweite Gruppe von Reflexen sind die **Stellreflexe**. Ereignen sie sich in der richtigen Reihenfolge, dann erlauben sie es dem Körper, sich etwa aus einer ungewöhnlichen Lage in die normale Körperstellung zu begeben. Dabei sind zahlreiche Stellreflexe wie eine Kette hintereinander geschaltet. Beispielsweise wird zunächst über Labyrinthstellreflexe die Kopfhaltung verändert, was über Halssensoren empfunden wird (weil sich die Haltung des Kopfes gegenüber dem Körper verändert hat). Dieses wiederum bewirkt über Halsstellreflexe eine Normalstellung des Rumpfes.

Stehreflexe und **Stellreflexe** werden auch als **statische Reflexe** zusammengefasst. Sie werden durch eine Haltung ausgelöst. Statische Reflexe werden klinisch mithilfe einer **Plattform** beurteilt. Die Plattform sieht ähnlich aus wie eine Personenwaage. Der Patient steht darauf. Sensoren an definierten Punkten der Plattform messen Druck und Lage, sodass der vom Patienten über die Fußsohlen ausgeübte Druck zur Erhaltung der aufrechten Position gemessen werden kann. Ein Gesunder übt einen gleichmäßigen Druck aus. Bei bestimmten Erkrankungen des Gleichgewichtssystems wird der Druck ständig wechselnd ausgeübt.

- Die letzte Gruppe von Reflexen sind die **Bewegungsreflexe**, bei denen es sich um **statokinetische Reflexe** handelt. Sie werden nicht durch eine Haltung, sondern durch eine Bewegung ausgelöst. Sie erlauben z. B. beim Laufen und Springen, aber auch im Lift oder beim Autofahren, das Gleichgewicht zu halten und reflektorisch eine jeweils adäquate Körperstellung zu finden. So wird in einem Lift bei Beschleunigung nach unten ein erhöhter Extensorentonus, bei Beschleunigung nach oben ein erhöhter Flexorentonus ausgelöst. Besonders auffällig ist das Beispiel der Katze, die sich bei einem Sprung oder Sturz im freien Fall so dreht, dass sie stets in korrekter Körperstellung landet (über den Einbau dieser Reflexe in die Kontrolle der Körperhaltung ▶ Kap. 7.2).

Nervenbahnen zu Muskeln und Kleinhirn

Zur Auslösung der Reflexe dienen vor allem Bahnen zu Skelettmuskeln, Augenmuskeln und Kleinhirn.

Skelettmuskeln. Von den Vestibulariskernen ziehen Nervenbahnen zu den Motoneuronen des Halsrückenmarks, über die als Folge statischer und statokinetischer Reflexe kompensatorische Bewegungen der Halsmuskeln ausgelöst werden.

Auch die übrige Skelettmuskulatur von Rumpf und Extremitäten wird über Verbindungen von den Vestibulariskernen zu ihren jeweiligen Motoneuronen gesteuert. Hervorzuheben ist der Tractus vestibulospinalis, über den neben α-Motoneuronen insbesondere γ-Motoneuronen von Extensoren aktiviert werden. Wichtig sind außerdem Verbindungen zur Formatio reticularis, die über den Tractus reticulospinalis ebenfalls α-Motoneurone erreichen, in diesem Fall jedoch polysynaptisch. Auch diese Verbindungen dienen statischen und statokinetischen Reflexen.

Kleinhirn. Von den Vestibulariskernen (sekundäre Vestibularisfasern) wie auch direkt vom Labyrinth (primäre Vestibularisfasern) verlaufen Afferenzen zu Lobulus, Uvula, Flocculus und Paraflocculus des Kleinhirns. Von dort aus gehen Efferenzen zurück zum Vestibulariskerngebiet. Die Fasern bilden damit einen hochpräzise abgestimmten **Regelkreis** für die motorischen Aufgaben des Kleinhirns, nämlich die Steuerung der **Stützmotorik** für die Körperhaltung sowie die Steuerung richtungsgezielter motorischer Bewegungen **(Zielmotorik)**. Bei Ausfall des Kleinhirns kann der Regelkreis nicht mehr wirksam werden, sodass die kleinhirnbedingte Steuerung von Haltung und Zielmotorik entfällt. Die Folge sind Fallneigung und überschießende Bewegungen (z. B. breitbeinige Schrittbewegungen beim Laufen). Man spricht von der zerebellären Ataxie.

Augenmuskeln

Bahnen zu den Augenmuskelkernen sind an statischen kompensatorischen Augenbewegungen beteiligt; die schnelle statokinetische Rückbewegung ist gut sichtbar und heißt Nystagmus.

Vestibulookuläre Reflexe. Bei klinischen Gleichgewichtsfunktionsuntersuchungen spielen vestibulookuläre Reflexe (VOR) eine besonders wichtige Rolle. Physiologisch lassen auch sie sich in statische und statokinetische Reflexe einteilen. **Statische Reflexe** lösen kompensatorische, nachführende Augenbewegungen aus, damit sich bei Änderungen der Kopfhaltung das Gesichtsfeld nicht ändert. Die Netzhautbilder bleiben dadurch gewissermaßen stehen. Dies kann besonders gut bei der Katze mit ihren senkrechten Pupillen beobachtet werden. Neigt sie den Kopf zu einer Seite, dann löst ein VOR eine Drehbewegung des Augapfels aus, was dazu führt, dass die Pupillen weiterhin senkrecht stehen (Gegenrotation). Die gleiche Gegenrotation wird auch beim Menschen reflektorisch ausgelöst, sie ist nur nicht so leicht für den Beobachter erkennbar.

Nystagmus. Ein **statokinetischer** Muskelreflex ist der **vestibuläre Nystagmus**. Er ist klinisch außerordentlich wichtig. Dabei handelt es sich um eine durch einen Bewegungsreiz vestibulär ausgelöste Augenbewegung. Dreht man beispielsweise den Kopf um 90° nach rechts, dann wird der Augapfel zunächst kompensatorisch nach links geführt, um möglichst das ursprüngliche Gesichtsfeld zu erhalten. Naturgemäß hat die kompensatorische Augenbewegung einen maximal möglichen Ausschlag. Bevor dieser erreicht wird, erfolgt eine ruckartige Rückbewegung; in unserem Beispiel zur rechten Seite, die die Drehbewegung des Kopfes überholt. Darauf folgt wieder eine langsame Bewegung nach links. Die Abfolge von langsamer und schneller Bewegung geschieht so lange, bis die Drehbewegung des Kopfes beendet ist. Die schnelle Komponente dieser Augenbewegung kann man viel besser beobachten. Sie heißt Nystagmus. In unserem Beispiel handelt es sich um einen Horizontalnystagmus, der vor allem durch die beiden horizontalen Bogengänge als vestibulärer Nystagmus ausgelöst wird.

Optokinetischer Nystagmus. Sind die Augen geöffnet, dann löst die Verschiebung des Gesichtsfeldes einen zusätzlichen Reflex über das Auge aus, der als **optokinetischer Nystagmus** bezeichnet wird. Vestibulärer Nystagmus und optokinetischer Nystagmus wirken in unserem Beispiel synergistisch. Aber auch ohne visuellen Reiz (geschlossene Augen, im Dunkeln) wird ein Nystagmus bereits rein vestibulär ausgelöst.

Drehstuhlprüfung. Bei Kranken, die an Schwindel leiden (ein sehr häufiges Symptom in der Allgemeinpraxis!), wird die reflektorische Auslösung des Horizontalnystagmus untersucht, indem der Betroffene auf einem Drehstuhl langsam, beispielsweise 3 min, lang gedreht wird. Danach wird der Drehstuhl plötzlich gestoppt. Dies führt zu einer Auslenkung der Cupula, die beim Gesunden einen Nystagmus (sog. **postrotatorischer Nystagmus**) in entgegengesetzter Richtung auslöst.

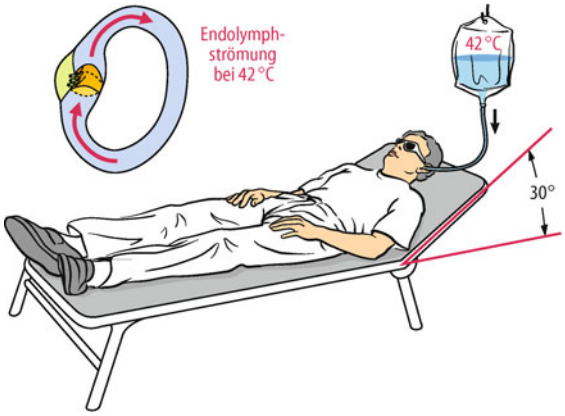


Abb. 17.6. Kalorische Labyrinthreizung in der Praxis. 42°C warmes Wasser wird in den äußeren Gehörgang gespült und führt zur Erwärmung des Labyrinths. Die Erwärmung führt zur Aufwärtsbewegung der Endolymphe im ungefähr senkrecht stehenden horizontalen Bogengang durch Thermokonvektion. Der Bogengang steht senkrecht, weil der Kopf um 30° von der Horizontalen angehoben ist. Die Thermokonvektionsströme führen zur Auslenkung von Cupula und Stereozilien und lösen einen Nystagmus zum selben Ohr aus. Bei Spülung mit 30°C kaltem Wasser ist der Effekt gegenläufig. Neben der Thermokonvektion muss es allerdings mindestens noch einen weiteren Mechanismus der kalorischen Labyrinthierung geben

Der Arzt beobachtet den Nystagmus, indem er entweder dem Patienten eine Brille mit Vergrößerungsgläsern (Frenzel-Brille) aufsetzt oder auch indem er die Augenbewegungen elektronystagmographisch aufzeichnet.

Kalorischer Nystagmus. Unter physiologischen Bedingungen werden grundsätzlich immer rechtes und linkes Labyrinth gemeinsam gereizt. Für klinische Untersuchungen ist es jedoch möglich, rechtes und linkes Ohr auch getrennt zu stimulieren. Dazu wird das Labyrinth einer Seite unter die Körpertemperatur abgekühlt oder über die Körpertemperatur erwärmt (indem man 30° kaltes oder 42° warmes Wasser mit definiertem Volumen und in definierter Zeit in den äußeren Gehörgang einbringt). Man spricht von **kalorischer Reizung** (Abb. 17.6).

Die Spülung mit warmem Wasser führt zu einer Erwärmung der Anteile des Labyrinths, die dem äußeren Gehörgang am nächsten liegen. Der Temperaturanstieg in den Bogengängen bewirkt eine Flüssigkeitsexpansion und damit ein Aufsteigen der wärmeren, spezifisch weniger dichten Endolymphe im erwärmten Teil des Bogengangs (Abb. 17.6). Dadurch entsteht eine Endolymphströmung über der Cupula, was zur Stimulation und damit zu Nystagmus führt. Beim Test wird gemessen, ob der Nystagmus symmetrisch von beiden Ohren ausgelöst werden kann. Seitenunterschiede sind pathologisch.

Spacelab-Experimente. Überraschenderweise war bei Spacelab-Experimenten im schwerelosen Weltraum auch ein kalorischer Nystagmus auszulösen. Die durch Schwerkraft entstandene Endolymphströmung aufgrund eines Temperaturgradienten scheint somit zwar ein wichtiger, aber nicht der alleinige Faktor für die Auslösung eines Nystagmus zu sein. Weitere mögliche Faktoren sind die lokale Expansion der Flüssigkeiten und ein direkter Temperatureffekt auf die Haarzellen bzw. die Transmitterausschüttung.

17.2. Ménière-Krankheit

Symptome. Der Symptomenkomplex umfasst die Trias anfallsweise einsetzender Drehschwindel mit meist einseitigem Tinnitus und Hörminderung. Während des Schwindelanfalls fallen die Kranken typischerweise zu Boden. Neben den drei Kardinalsymptomen treten im Anfall bzw. kurz danach ein Spontannystagmus zur gesunden Seite und eine kalorische Untererregbarkeit des betroffenen Labyrinths auf.

Ursachen. Durch eine Fehlregulation in der Rückresorption der Endolymphe des Innenohres soll es zunächst zu einem chronischen Endolymphhydrops und dann im Anfall zur vorübergehenden Öffnung der *tight junctions* (Zonulae occludentes) zwischen Endo- und Perilymphraum und zur Vermischung der K^+-reichen Endo- mit der K^+-armen Perilymphe kommen. Hieraus entsteht eine Kaliumintoxikation mit einer Dauerdepolarisation der Haarzellen und der afferenten Neurone des N. statoacusticus.

Kopf- und Körperhaltung

Bahnen zu Hypothalamus und Hirnrinde tragen zur bewussten Wahrnehmung von Kopf- und Körperhaltung bei.

Zentraler Seitenvergleich. Der bewussten Wahrnehmung der Körper- und Kopfhaltung dienen Bahnen, die von den Vestibulariskernen über den Thalamus zur hinteren Zentralwindung der Hirnrinde verlaufen. Weitere wichtige Bahnen sind Verbindungen zu Vestibulariskernen der **kontralateralen Seite**, sodass die Informationen aus den Vestibularorganen beider Seiten miteinander verglichen werden können. Dieser Vergleich spielt bei zahlreichen Erkrankungen, die mit Schwindel einhergehen, eine sehr wichtige Rolle.

Schwindelkrankheiten. Befindet sich ein Gesunder in ruhiger Körperhaltung, dann führt der zentrale Vergleich der korrespondierenden Informationen vom rechten und linken Labyrinth dazu, dass weder Schwindel noch Nystagmus ausgelöst werden. Fällt ein Labyrinth (z. B. das rechte Labyrinth) akut aus, entsteht ein *mismatch* und ein auffälliger Nystagmus zur Gegenseite ist die Folge, in unserem Beispiel also nach links (sog. **Ausfallnystagmus**). Subjektiv erlebt der Patient schwersten Schwindel.

Bewegungskrankheiten. Führen ungewöhnliche Reizkonstellationen dazu, dass den Hypothalamus ungewohnte Signalkonstellationen von den unterschiedlichen Sensoren erreichen, dann können Übelkeit, Erbrechen und Schwindel ausgelöst werden. Ungewohnten Reizmustern ist man bei komplexen dreidimensionalen Fahrzeugbewegungen (z. B. auf See, Schlingern des Schiffes) oder bei Diskrepanzen zwischen optischem Eindruck und vestibulären Empfindungen (Flugzeug: das Auge sieht den Innenraum in Ruhe, die Labyrinthe verspüren die Auf- und Abwärtsbeschleunigung des Flugzeuges) ausgesetzt. Man spricht von **Bewegungskrankheiten (Kinetosen)**. Säuglinge oder Patienten mit beidseitigem komplettem Labyrinthausfall leiden nicht an Kinetosen.

In Kürze

Zentrales vestibuläres System

Die Informationen, die im zentralen vestibulären System eingehen, erlauben eine Berechnung der Haltung des gesamten Körpers. So werden ständig Muskelreflexe ausgelöst, die vor allem das Gleichgewicht des Körpers erhalten sollen. Dabei können verschiedene Reflexarten unterschieden werden:

Stehreflexe erlauben es Mensch (und Tier), den Tonus jedes einzelnen Muskels so zu steuern, dass man die jeweils gewünschte ruhige Körperhaltung zuverlässig einhalten kann. **Stellreflexe** erlauben es dem Körper, sich etwa aus einer ungewöhnlichen Lage in die normale Körperstellung zu begeben. Steh- und Stellreflexe bezeichnet man zusammen auch als **statische Reflexe**, da sie durch eine Haltung ausgelöst werden. Im Gegensatz zu den statischen Reflexen werden die **statokinetischen Reflexe** durch eine Bewegung ausgelöst und erlauben das Halten des Gleichgewichts bei Bewegungen.

Somatosensoren informieren über die Haltung des Kopfes gegenüber dem Rumpf. Dadurch wird die **Gesamtkörperhaltung** erfasst. Gleichgewichtsstörungen können klinisch durch Untersuchungen des Nystagmus diagnostiziert werden.

Literatur

Angelaki DE, Cullen KE (2008) Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. Annu Rev Neurosci 31:125–50

Armstrong B, McNair P, Taylor D (2008) Head and neck position sense. Sports Med 38(2):101–17

Britten KH (2008) Mechanisms of self-motion perception. Annu Rev Neurosci 31:389–410

Day BL, Fitzpatrick RC (2005) The vestibular system. Curr Biol 15(15):R583–6

Golding JF (2006) Motion sickness susceptibility. Auton Neurosci 30;129(1-2):67–76

Gummer AW, Plinkert P, Zenner HP (1996) Auditory-visual interaction in the superior colliculus. In: Greger R, Windhorst U (eds) Comprehensive human physiology, vol 1. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 839–845

Rossignol S, Dubuc R, Gossard JP (2006) Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. Physiol Rev. 86(1):89-154.

Zenner HP, Gummer AW (1996) The vestibular system. In: Greger R, Windhorst U (eds) Comprehensive human physiology, vol 1. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 697–709

Zenner HP, Zenner E (1996) Physiologie der Sinne. Spektrum, Heidelberg

Kapitel 18
Sehen und Augenbewegungen

Ulf Eysel

18.1 Licht – 346

18.2 Auge und dioptrischer Apparat – 347

18.3 Reflektorische Einstellung von Sehschärfe und Pupillenweite – 351

18.4 Augenbewegungen – 353

18.5 Netzhaut – Aufbau, Signalaufnahme und Signalverarbeitung – 358

18.6 Psychophysik der Hell-Dunkel-Wahrnehmung – 364

18.7 Signalverarbeitung im visuellen System des Gehirns – 367

18.8 Klinisch-diagnostische Anwendung der elementaren Sehphysiologie – 371

18.9 Tiefensehen – 374

18.10 Farbensehen – 375

18.11 Hirnphysiologische Grundlagen kognitiver visueller Leistungen – 379

Literatur – 385

III

Einleitung

Der 18-jährige H.H. möchte gleich nach seinem Geburtstag seinen Führerschein machen. Bei der damit verbundenen Augenuntersuchung wird festgestellt, dass H.H. keine Fähigkeit zur beidäugigen Tiefenwahrnehmung hat und mit dem linken Auge schlecht sieht. H.H. geht zum Augenarzt, der feststellt, dass eine ausgeprägte Sehschwäche des linken Auges besteht. Die Sehschärfe beträgt rechts 1,25 und links 0,1. H.H. hat eine Amblyopie. Zum Glück darf er trotzdem Auto fahren. Aber seinen Berufswunsch, Pilot bei einer Luftverkehrsgesellschaft zu werden, muss H.H. aufgeben.

Wie ist es zu der Sehschwäche des rechten Auges gekommen? Die Eltern erinnern sich, dass H.H. seit frühester Kindheit »etwas« geschielt hat, aber das wurde nicht besonders ernst genommen. Das Sehsystem kann sich aber nur normal entwickeln, wenn von Geburt an die optische Abbildung und die Augenstellung ungestört sind. Nur dann entwickeln sich beide Augen so, dass gleichscharfe Bilder auf beiden Netzhäuten abgebildet, im zentralen Sehsystem gleich repräsentiert und für die Tiefenwahrnehmung verrechnet werden können. Ist die Abbildung in einem Auge z. B. durch eine Linsentrübung gestört oder weicht die Sehachse eines Auges von der Normalstellung ab (Schielen), so wird dessen Wahrnehmung im Gehirn unterdrückt. So entwickelte sich bei H.H. in den ersten 5 Lebensjahren eine Schielamblyopie mit einem dominanten rechten Auge und einem linken Auge, das nur noch zur groben Formwahrnehmung fähig ist.

Solche irreversiblen Störungen der Sehleistung können verhindert werden, wenn die Ursachen rechtzeitig erkannt und behoben werden. Dazu genügt manchmal schon die Korrektur einer frühkindlichen Weitsichtigkeit, meist ist eine Okklusionsbehandlung des besseren Auges notwendig, um das schielende, schlechtere Auge zu trainieren. Eine operative Korrektur der Augenmuskeln erfolgt meist erst im Vorschulalter, wenn sich die Sehschärfe beidseits gut entwickelt hat. Durch ein anschließendes Fixationstraining kann eine normale Entwicklung der Sehleistung erreicht werden.

18.1 Licht

Der adäquate Reiz

Elektromagnetische Strahlung mit Wellenlängen von 400–750 nm ist der adäquate Reiz für das Sehen und wird als Licht wahrgenommen

Strahlung verschiedener Wellenlängen. Die für uns wichtigste Lichtquelle ist die Sonne. Im **Regenbogen** sehen wir das weiße Licht der Sonne in seine spektralen Teile zerlegt: Der langwellige Teil des Lichts erscheint uns rot, der kurzwellige blau-violett (Abb. 18.1). Licht nur einer Wellenlänge heißt **monochromatisch**, spektral breitbandiges Licht **polychromatisch**. Strahlung mit Wellenlängen unterhalb 400 nm (ultraviolett) und oberhalb 750 nm (infrarot) ist für uns nicht sichtbar, aber durchaus biologisch wirksam.

Hell-Dunkel- und Farbkontraste. Die spektrale Reflektanz der Objektoberflächen, Farbkontraste und Hell-Dunkel-Kontraste

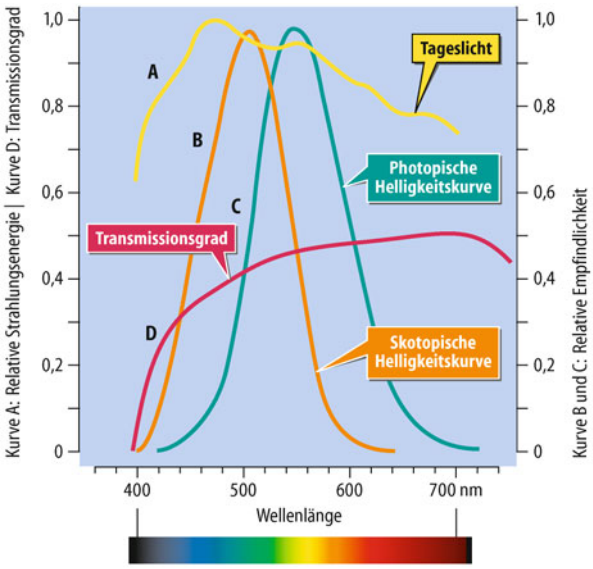


Abb. 18.1. Spektrale Empfindlichkeit und Transmissionsgrad des menschlichen Auges. A Spektrum des Sonnenlichtes auf der Erdoberfläche, **B** spektrale Empfindlichkeit des menschlichen Sehsystems beim skotopischen Sehen und **C** beim photopischen Sehen. **D** Transmissionsgrad des dioptrischen Apparates im menschlichen Auge. Für die Kurve **A** wurde die relative Energie des Tageslichtes bei wolkenlosem Himmel im sichtbaren Bereich der elektromagnetischen Strahlung gemessen. Zur Darstellung der Kurven **B** und **C** wurde der Energiewert für die effektivsten Wellenlängen (500 nm bzw. 555 nm) jeweils auf 1 normiert

bestimmen bei Tageslicht das Aussehen der Gegenstände. Objekte absorbieren und reflektieren Licht unterschiedlicher Wellenlängen verschieden stark. Ist die **spektrale Reflektanz (spektraler Remissionsgrad)** ungleichmäßig über das sichtbare Spektrum verteilt, dann erscheinen uns die Oberflächen der Sehdinge **bunt**. Die Leuchtdichte beschreibt den Lichtstrom pro Fläche ($cd \times m^{-2}$; cd = candela), der von selbst leuchtenden oder beleuchteten Dingen ausgeht; sie ist ein Maß für die gesehene Helligkeit. Der Unterschied der Leuchtdichte benachbarter Strukturen bestimmt ihren physikalischen Kontrast

$$C=(I_h-I_d)/(I_h+I_d) \quad (1)$$

wobei I_h die Leuch tdichte des helleren, I_d die des dunkleren Gegenstandes ist.

Sehen beruht vor allem auf der Wahrnehmung von **Hell-Dunkel-Kontrasten** und von **Farbkontrasten**. Mithilfe des Farbkontrastes können wir Gegenstände voneinander unterscheiden, deren physikalischer Kontrast Null ist. Das Farbunterscheidungsvermögen des Menschen ist im Bereich der Grüntöne (Blätterfarben!) besonders gut. Orange- und Rottöne (typische Farben vieler Früchte) heben sich als Kontrastfarben besonders stark von den Grüntönen ab.

Leuchtdichtebereich. Durch Adaptation ist Sehen in einem Leuchtdichtebereich von rund $1:10^{11}$ möglich. Die mittlere Leuchtdichte unserer natürlichen Umwelt variiert zwischen etwa 10^{-6} $cd \times m^{-2}$ bei bewölktem Nachthimmel über 10^{-3} $cd \times m^{-2}$ bei klarem Sternenhimmel, 10^{-1} $cd \times m^{-2}$ in einer klaren Vollmondnacht bis etwa 10^{7} $cd \times m^{-2}$ bei hellem Sonnenschein und

hell reflektierenden Flächen (z. B. Schneefeldern). Das visuelle System kann sich durch verschiedene **Adaptationsprozesse** (▶ Kap. 18.6) weitgehend an diese sehr große Variationsbreite der natürlichen Umweltleuchtdichte anpassen. Bei konstanter Umweltbeleuchtung ist jedoch nur eine Anpassung im Bereich von etwa 1:40 erforderlich. In dieser Größenordnung variiert die mittlere **Reflektanz (Remissionsgrad)** der Oberflächen der meisten Sehdinge, spiegelnde Flächen ausgenommen.

Phosphene und Halluzinationen

Lichtwahrnehmungen sind auch ohne physikalisches Licht und ohne ein retinales Bild möglich.

Eigengrau. Hält man sich längere Zeit in einem **völlig dunklen Raum** auf, so sieht man das Eigengrau: Lichtnebel, rasch aufleuchtende Lichtpünktchen und bewegte undeutliche Strukturen von verschiedenen Graustufen füllen das Gesichtsfeld aus. Manche Menschen sehen dabei farbige Muster, Gesichter oder Gestalten, manche erkennen bildhafte Szenen. Diese **fantastischen Gesichtserscheinungen** sind keine pathologischen Symptome, kommen jedoch gehäuft bei hohem Fieber vor.

Phosphene. Licht wird auch wahrgenommen, wenn die Netzhaut oder das afferente visuelle System durch **inadäquate Reize** erregt werden. Inadäquate Reize können mechanischer, elektrischer oder auch chemischer Natur sein:

- **Deformationsphosphene** entstehen, wenn man in völliger Dunkelheit den Augapfel durch Druck mit dem Finger verformt, man sieht dann in dem der Druckstelle entgegengesetzten Bereich des Gesichtsfeldes einen **Lichtschein**, der sich bei anhaltender Deformierung allmählich ausbreitet. Dies ist das monokulare **»Druckphosphen«**. Ursache ist die Dehnung der Zellmembranen, die über Natriumeinstrom und Depolarisation zur Erregung von Netzhautzellen und Lichtwahrnehmung führt.
- **Elektrische Phosphene** entstehen, wenn die Netzhaut, der Sehnerv, das afferente visuelle System oder die primäre Sehrinde elektrisch gereizt werden. Letzteres ist z. B. durch eine **transkranielle Magnetstimulation** (TMS) möglich, ein Verfahren, das u. a. in der neurologischen Diagnostik angewendet wird.
- **Migränephosphene**, die meist als hell flimmernde, zickzackförmig strukturierte und gekrümmte Bänder gesehen werden, entstehen, wenn es in der primären Sehrinde zu Beginn eines Migräneanfalls in einem umschriebenen Gebiet zu einer vorübergehenden spontanen Erregung von Nervenzellen kommt.

Halluzinationen. Jeder kennt **szenische visuelle Halluzinationen** aus seinen Träumen (REM-Phase des Schlafes, ▶ Kap. 9.2). **Pathologische visuelle Halluzinationen** können im Verlauf von Psychosen auftreten. Szenische visuelle Halluzinationen sind besonders häufig beim alkoholischen Delirium (Korsakow-Psychose) und bei drogeninduzierten Psychosen.

Ultraviolette und infrarote Strahlung

Die nicht wahrnehmbare Strahlung der Sonne hat biologische Auswirkungen; die unsichtbaren Strahlen können Linse und Hornhaut schädigen.

Wellenlängen unterhalb 400 nm **(ultraviolett)** werden in der Haut absorbiert (»Sonnenbrand«) und führen in extremen Fällen am Auge zu Linsentrübungen (grauer Star, Katarakt) oder vorübergehenden Hornhautschädigungen (»Schneeblindheit« im Hochgebirge). Extreme und häufige Exposition gegenüber langwelliger, unsichtbarer Strahlung mit Wellenlängen oberhalb von 750 nm **(infrarot)** kann ebenfalls zu dauerhaften Trübungen der Linse führen (»Glasbläserstar«, »Feuerstar«).

In Kürze

Licht

Elektromagnetische Wellen in einem Wellenlängenbereich von **400–750 nm** sind der adäquate Reiz für die Photorezeptoren der Netzhaut und werden als Licht wahrgenommen. Die kürzesten, sichtbaren Wellenlängen führen zu Blau-Violett-Empfindungen, die längsten zu Rot-Empfindungen. Der wahrgenommene Intensitätsbereich beträgt etwa 10^{-4} – 10^{7} cd/m^2 (Leuchtdichte), was einem Verhältnis von 1:10^{11} entspricht.

Die Unterscheidung von Objekten beruht beim Sehen vor allem auf der Wahrnehmung von Hell-Dunkel-Kontrasten (unterschiedliche Leuchtdichte) und Farbkontrasten (unterschiedliche Wellenlängen), die durch unterschiedliche Reflektanz oder Aussendung von Licht durch Objekte entstehen.

Lichtwahrnehmungen sind auch ohne physikalisches Licht möglich. Zum Beispiel ist die Sehwahrnehmung in absoluter Dunkelheit nicht schwarz, sondern grau (Eigengrau) und bei inadäquater Reizung der Netzhaut treten ebenso Lichteindrücke (Phosphene) auf wie bei Reizung der Sehrinde durch transkranielle Magnetstimulation oder bei Migräne.

Auch unsichtbare elektromagnetische Strahlung (ultraviolett und infrarot) ist biologisch wirksam und kann z. B. die Hornhaut oder die Linse des Auges schädigen.

18.2 Auge und dioptrischer Apparat

Bau des Auges, Kammerwasser und Augeninnendruck

Die äußere Form des Auges und die richtige Lage der Teile des dioptrischen Apparates werden durch die Sklera und den Augeninnendruck gewährleistet, der physiologisch nur wenig schwankt.

Aufbau des Auges. Das Auge hat die Gestalt einer Kugel mit rund 24 mm Durchmesser und 7,5 g Gewicht (◘ Abb. 18.2). Das optische System des Auges ist ein nicht exakt zentriertes, zusammengesetztes Linsensystem. Der **dioptrische Apparat** besteht aus

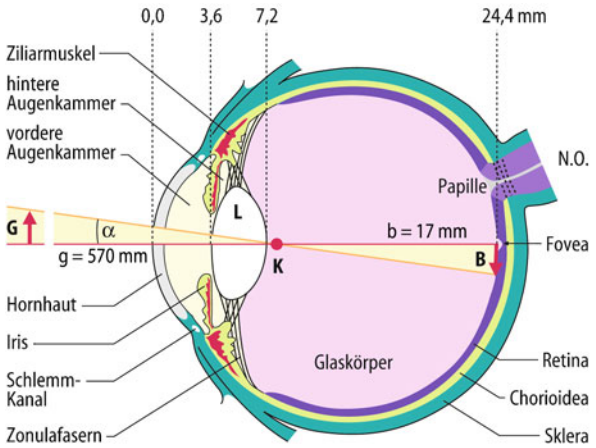


Abb. 18.2. Auge und optische Abbildung. Horizontalschnitt durch ein linkes Auge des Menschen mit Fovea und Papille mit Nervus opticus *(N.O.)*. Abbildung im vereinfachten Strahlengang mit Gegenstand *(G)*, Gegenstandsweite *(g)*, Sehwinkel (α), Linse *(L)*, Knotenpunkt *(K)*, Bildweite *(b)* und umgekehrtem Bild *(B)*. 1 Grad Sehwinkel entspricht etwa 0,3 mm Bildgröße auf der Retina (zur Berechnung der Abbildungsgröße s. Text). (Nach Eysel in Schmidt u. Schaible 2000)

- der durchsichtigen **Hornhaut (Kornea)**,
- den mit **Kammerwasser** gefüllten vorderen und hinteren **Augenkammern**,
- der von der Iris gebildeten **Pupille**,
- der **Linse**, die von einer durchsichtigen **Linsenkapsel** umgeben ist und
- dem **Glaskörper**, der den größten Raum des Augapfels ausfüllt.

Der Glaskörper ist ein wasserklares Gel aus extrazellulärer Flüssigkeit, in der Kollagen und Hyaluronsäure kolloidal gelöst sind. Die hintere innere Oberfläche des Augapfels wird von der **Retina** (Netzhaut) ausgekleidet. Der Raum zwischen Retina und der den **Bulbus oculi** bildenden festen Sklera wird durch das Gefäßnetz der **Chorioidea** ausgefüllt. Am hinteren Pol des Auges hat die menschliche Retina eine kleine Grube, die **Fovea centralis.** Sie ist die Stelle des schärfsten Sehens bei Tageslicht und normalerweise der Schnittpunkt der optischen Achse des Auges mit der Netzhaut.

Sekretion von Kammerwasser. Der Augeninnendruck hängt bei der konstanten Kammerwasserproduktion vor allem vom Abflusswiderstand und der davon abhängigen Menge des abfließenden Kammerwassers ab. Durch **Ultrafiltration** gelangt Plasmaflüssigkeit (2 mm^3/min) aus den Blutkapillaren des Ziliarkörpers in den Extrazellulärraum und wird von dort von den Epithelzellen des Ziliarkörpers als **Kammerwasser** in die **hintere Augenkammer** sezerniert (unter Verbrauch von ATP und Mitwirkung von Karboanhydrase; ▶ Kap. 2.3). Aus der hinteren Augenkammer fließt das Kammerwasser in die vordere Augenkammer und von dort über das Trabekelwerk im Kammerwinkel durch den **Schlemmkanal** in das venöse Gefäßsystem ab (◘ Abb. 18.3). Wenn sich Produktion und Abfluss entsprechen, besteht der normale Augeninnendruck (16–20 mmHg). Der Augeninnendruck dient der Aufrechterhaltung der Bulbusform und der »richtigen« Distanz der verschiedenen Teile des dioptrischen Apparates vom Hornhautscheitel und der Netzhaut.

Tonometrie. Der Augeninnendruck kann von außen durch Messung der Korneaeindellung bestimmt werden, die ein Senkstift von definiertem Durchmesser und Gewicht bewirkt **(Impressionstonometrie)**, oder durch Messung der Kraft, die notwendig ist, die Kornea über einen kleinen Bereich abzuflachen **(Applanationstonometrie),** oder neuerdings auch durch Messung des Zeitverlaufs der Abflachung nach einem Luftstoß **(berührungsfreie, *non-contact*-Tonometrie)**. Eine pathologische Erhöhung des Augeninnendrucks liegt vor, wenn dieser bei wiederholten Messungen über 20 mmHg (2,66 kPa) liegt. Beim akuten Glaukomanfall (▶ Box 18.1) kann der Augeninnendruck bis über 60 mmHg (8 kPa) ansteigen.

Tränen

Die äußere Oberfläche der Hornhaut ist von einem dünnen Tränenfilm überzogen, der die optischen Eigenschaften verbessert.

Tränenproduktion. Die Tränen werden ständig in kleinen Mengen durch die Tränendrüsen produziert (1 ml je Auge und Tag) und durch die Lidschläge gleichmäßig über Horn- und Bindehaut verteilt. Ein Teil der Tränenflüssigkeit geht durch Verdunsten in die Luft über, der Rest fließt durch den Tränennasengang in die Nasenhöhle ab. Der Tränenfilm, dessen wässrige Phase nach außen von einer Lipidschicht (Monolayer) bedeckt ist, »vergütet« die optischen Eigenschaften der Hornhaut und ist gleichzeitig »Schmiermittel« zwischen Augen und Lidern. Ein Fremdkörper zwischen Lidern und Augen reizt die Mechano- und Nozizeptoren der Horn- und Bindehaut (N. trigeminus), wodurch reflektorisch die Tränensekretion und die Lidschlagfrequenz zunimmt. Die Tränen haben dann die Funktion einer **Spülflüssigkeit**.

18.1. Glaukom (grüner Star)

Pathologie. Liegt eine Abflussbehinderung im Bereich des Kammerwinkels oder des Trabekelwerks vor, so steigt der Augeninnendruck an. Eine pathologische Erhöhung des Augeninnendrucks wird Glaukom genannt.

Ursachen und Therapie. Ursachen und Therapie unterscheiden sich je nach Art des Glaukoms:

- Beim **chronischen Glaukom (»Offenwinkelglaukom«)** ist der Abflusswiderstand im Trabekelwerk erhöht. Durch den hohen Augeninnendruck wölbt sich die Lamina cribrosa an der Durchtrittsstelle des Sehnerven durch die Sklera nach außen und die Sehnervenfasern werden durch mechanische Faktoren und eine gestörte Mikrozirkulation der Papillengefäße geschädigt. Diese Schädigungen verlaufen schleichend, die typischen Gesichtsfeldausfälle werden erst spät bemerkt. Behandelt wird mit Augeninnendruck-senkenden Medikamenten (Miotika, Beta-Blockern, Karboanhydrasehemmern) sowie mit speziellen Operationen zur Wiederherstellung des Kammerwasserabflusses.

▼

- Der **akute Glaukomanfall (»Winkelblockglaukom«)** entsteht durch Verlegung des Kammerwinkels. Der akute Anstieg des Augeninnendrucks auf 60–80 mmHg führt zu einer tastbaren Härte des Bulbus. Als Folge der akuten Innendrucksteigerung treten bei geringem oder negativem transmuralem Druck in den Netzhautarterien (▶ Kap. 28.2) retinale Durchblutungsstörungen mit Sehstörungen auf. Bei wiederholten Anfällen kann es zu bleibenden Gesichtsfeldausfällen kommen. Durch die extreme Druckerhöhung werden auch Nozizeptoren im Auge aktiviert und es treten starke Schmerzen auf. Der akute Glaukomanfall ist ein medizinischer Notfall und muss umgehend behandelt werden. Für das Winkelblockglaukom spielt die Pupillenweite eine wichtige Rolle. Die Verdickung der Iris bei Erweiterung der Pupille verstärkt die Verlegung des Kammerwinkels, deshalb ist die Gabe pupillenerweiternder Medikamente (Mydriatika) bei flacher Vorderkammer ein ärztlicher Kunstfehler.

Wirkweise der Medikamente. Miotika (0,5–1% Pilocarpin) werden zur Pupillenkonstriktion und Karboanhydrasehemmer (u. a. Azetazolamid) zur Hemmung der Kammerwasserproduktion angewendet.

Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit. Tränen sind leicht hyperton und schmecken salzig; sie haben im Vergleich zum Blutplasma einen etwas höheren Kalium- und niedrigeren Natriumgehalt. Sie enthalten gegen Krankheitserreger wirksame Enzyme als Infektionsschutz.

Tränenreflex. Fremdkörper im Auge lösen reflektorischen Tränenfluss aus. Der afferente Schenkel des Reflexbogens sind Fasern des N. trigeminus, die zentral im pontinen Hirnstamm auf efferente, präganglionär-parasympathische Fasern zum Ganglion pterygopalatinum umgeschaltet werden. Von dort ziehen postganglionäre Fasern zu den Tränendrüsen. Auch emotional können Tränenausbrüche über Einflüsse des limbischen Systems auf den pontinen Hirnstamm ausgelöst werden.

Optische Abbildung

Der dioptrische Apparat entwirft auf der Netzhaut ein umgekehrtes und verkleinertes Bild.

Brechkraftwerte. Für die Abbildung im Auge gelten die Gesetze der physikalischen Optik. In Luft entspricht die Brechkraft einer Linse dem Kehrwert ihrer Brennweite f (gleich der Bildweite für einen unendlich weit entfernten Gegenstand) und wird in Dioptrien (dpt) ausgedrückt.

$$D[\text{dpt}]=1/f[\text{dpt}] \qquad (2)$$

Die Gesamtbrechkraft des normalen Auges beträgt 58,8 dpt. Dazu leisten die einzelnen brechenden Medien des Auges aufgrund ihrer unterschiedlichen Dichte ganz unterschiedliche Beiträge: die Hornhaut +43 dpt, die fernakkommodierte Linse +19,5 dpt und die mit Kammerwasser gefüllte Vorderkammer –3,7 dpt (43 + 19,5 – 3,7 = 58,8 dpt).

Berechnung der Bildgröße. Für die praktische Berechnung der Abbildung lässt sich das komplizierte, zusammengesetzte optische System des Auges stark vereinfachen. Im vereinfachten Strahlengang des **reduzierten Auges** (◘ Abb. 18.3) liegt der für die Berechnung der Abbildung wichtige Knotenpunkt (K) 17 mm vor der Netzhaut. Die **Bildgröße** auf der Netzhaut ergibt sich unter Verwendung des Strahlensatzes, wenn man Gegenstandsgröße G und Gegenstandsweite g mit Bildgröße B und Bildweite b in Beziehung setzt. Ein aufrechtes Objekt von 10 mm Größe in 570 mm Entfernung ergibt ein umgekehrtes Bild von 0,3 mm Größe auf der Netzhaut ($G/g = B/b$, $B = G \times b/g = 10 \times 17/570 \approx 0{,}3$ mm). G/g bestimmt über den Tangens (Gegenkathete/Ankathete) den Winkel α, unter dem der Gegenstand gesehen wird ($\text{tg}\,\alpha = G/g = 10/570 \approx 0{,}0175 = \text{tg}\,1°$). Entsprechend kann bei Kenntnis von Sehwinkel und Distanz vom Knotenpunkt zur Netzhaut (s. oben) unter Verwendung des Tangens die Bildgröße im Auge berechnet werden. Für unser Objekt, das unter 1° Sehwinkel gesehen wird, ergibt sich erwartungsgemäß: $B = \text{tg}\,1° \times 17 \approx 0{,}3$ mm.

Abbildungsfehler

Die Abbildungsgüte des Auges wird durch physiologische und pathologische Abbildungsfehler begrenzt.

Physiologische Abbildungsfehler. Das Linsensystem eines guten Photoapparates hat im Vergleich zum dioptrischen Apparat des Auges wesentlich bessere Abbildungseigenschaften. Die im Folgenden besprochenen »physiologischen« Abbildungsfehler des Auges werden jedoch durch verschiedene Mechanismen weitgehend kompensiert.

- **Sphärische Aberration:** Die Kornea und die Linse des Auges haben wie alle einfachen Linsen im Randbereich eine stärkere Brechung und damit eine kürzere Brennweite als im zentralen Bereich nahe der optischen Achse. Die dadurch entstehende Unschärfe (sphärische Aberration) verringert sich bei Verkleinerung der Pupille infolge der Abblendung der störenden Randstrahlen.
- **Chromatische Aberration:** Wie bei allen einfachen Linsen wird auch durch den dioptrischen Apparat kurzwelliges Licht stärker gebrochen als langwelliges Licht (chromatische Aberration). Dadurch werden z. B. blaue Teile eines Bildes näher der Linse abgebildet als rote. Durch die geringe Empfindlichkeit im blauen Wellenlängenbereich und das Fehlen von Blaurezeptoren in der Fovea wird die Sehschärfe durch diesen Abbildungsfehler kaum beeinträchtigt.
- **Streulicht:** Linse und Glaskörper enthalten Strukturproteine und andere kolloidal gelöste makromolekulare Substanzen. Daher entsteht im dioptrischen Apparat eine geringe **diffuse Dispersion** des Lichtes **(Tyndall-Effekt)**. Dieses Streulicht beeinträchtigt die visuelle Wahrnehmung bei blendenden Lichtreizen (▶ Abschn. 18.6).
- **Kleine Glaskörpertrübungen** kommen auch in gesunden Augen vor. Ihre Schatten werden beim Blick in den blauen

Himmel oder gegen eine weiße Wand als kleine, runde oder fadenförmige, unregelmäßig geformte, graue Objekte wahrgenommen. Da sie sich mit jeder Augenbewegung scheinbar gegen den hellen Hintergrund verschieben, werden sie fliegende Mücken (»mouches volantes«) genannt.

Refraktionsanomalien

Refraktionsanomalien sind Brechungsfehler des Auges, die Abweichungen von der Normalsichtigkeit (Emmetropie) bedingen; sie können durch Brillen oder Kontaktlinsen korrigiert werden.

18.2. Katarakt (grauer Star)

Pathologie und Ursachen. Bei älteren Menschen kann der Wassergehalt der Linse sich so verändern, dass es zu »Wasserspalten« und Verdichtungen der Linsenstruktur kommt, wodurch die Linse optisch trübe wird (Cataracta senilis, grauer Star). Der graue Star entwickelt sich langsam. Erste Anzeichen sind erhöhte Blendungsempfindlichkeit (z. B. nachts beim Autofahren), verstärkte Kurzsichtigkeit, Verblassen der Farbwahrnehmung und eine zunehmend verschwommene Abbildung.

Therapie. Die einzige wirksame Behandlung ist eine Operation, die sehr häufig durchgeführt wird und komplikationsarm ist. Bei dieser »Staroperation« wird die Linse entfernt und an ihrer Stelle eine entsprechend angepasste Kunststofflinse eingesetzt.

Augengröße und scharfe Abbildung. Die Gesamtbrechkraft des Auges und seine Größe müssen genau aufeinander abgestimmt sein. Ein unendlich weit entfernter Gegenstand wird im normalen Auge scharf auf der Netzhaut abgebildet, wenn die Distanz zwischen Hornhautscheitel und Fovea centralis 24,4 mm beträgt (Abb. 18.2). Bereits eine Abweichung um 0,1 mm führt zu einem Refraktionsfehler von 0,3 dpt und z. B. bei Kurzsichtigkeit zu einer korrekturbedürftigen Fehlsichtigkeit.

Myopie. Im Normalfall wächst der bei Geburt zu kleine Augapfel, durch die unscharfe Abbildung stimuliert, bis er genau die optimale Länge erreicht hat. Ist der Bulbus jedoch länger als normal, so können ferne Gegenstände nicht mehr scharf gesehen werden, da die Bildebene vor der Fovea liegt **(Kurzsichtigkeit, Myopie)**. Der Kurzsichtige muss entweder zerstreuende Kontaktlinsen oder eine Brille mit solchen Linsen (-dpt) tragen, wenn er in die Ferne scharf sehen will (Abb. 18.3 A–C). Korrigiert wird jeweils mit dem schwächsten Minusglas, mit dem die volle Sehschärfe in der Ferne erreicht wird, da stärkere Linsen künstlich den Zustand einer Hyperopie erzeugen (s. unten).

Die Entstehung der Myopie wird gefördert, wenn Lesen und Schreiben lernende Kinder aus zu kurzer Distanz auf die Seiten blicken, da die unscharfe Abbildung sehr naher Gegenstände zu weiterem Bulbuswachstum anregt. Kinder sind daher zu einer hinreichend großen Lese- und Schreibdistanz anzuhalten (> 30 cm).

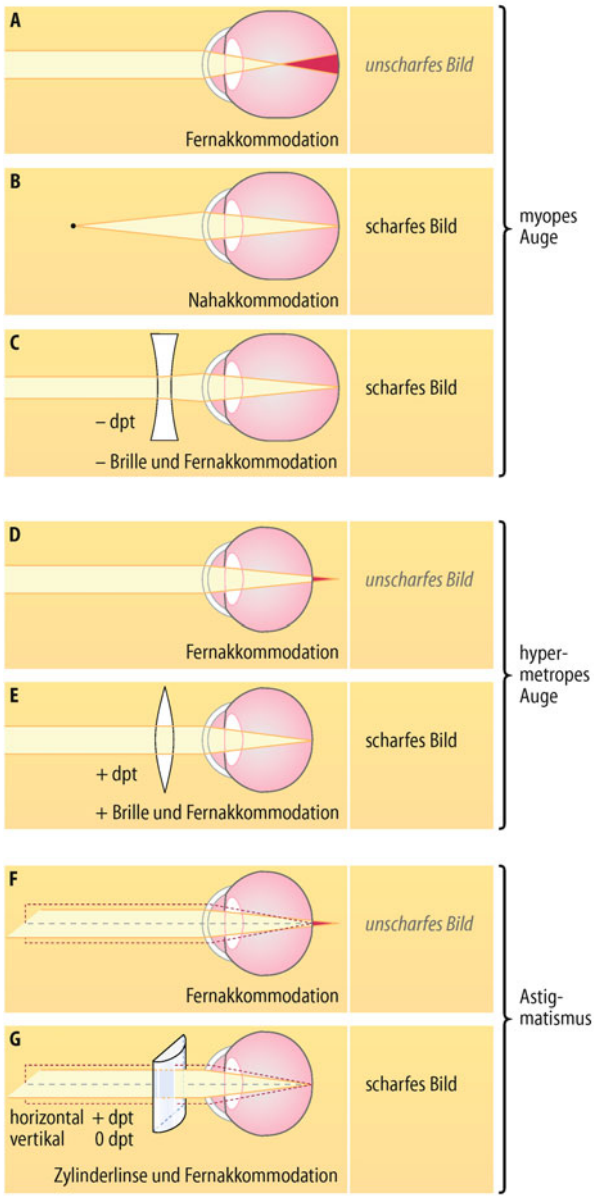


Abb. 18.3. Optische Abbildung bei Refraktionsanomalien. A Strahlengang bei der Myopie (Kurzsichtigkeit). **B** Ein Gegenstand, der näher als der Fernpunkt ist, kann auf der Netzhaut scharf abgebildet werden. **C** Korrektur der Myopie durch eine zerstreuende Linse (-dpt). Der Bulbus ist zur Verdeutlichung der Ursache übertrieben lang gezeichnet (»Achsenmyopie«). **D** Strahlengang bei der Hypermetropie beim Blick in die Ferne und **E** nach Korrektur mit einer Sammellinse (+dpt, rot). **F** Strahlengang bei Astigmatismus mit schwächerer Hornhautkrümmung in der horizontalen Ebene. **G** Korrektur mit einer Zylinderlinse (+dpt in der horizontalen Ebene)

Sogar nach der in dieser Hinsicht besonders empfindlichen Entwicklungszeit kann häufiges Arbeiten im extremen Nahbereich noch zu Kurzsichtigkeit führen **(Uhrmacher-Myopie)**.

Hypermetropie. Ist der Bulbus im Verhältnis zur Brechkraft des dioptrischen Apparates zu kurz, so liegt eine **Weitsichtigkeit (Hypermetropie)** vor (Abb. 18.3 D–E). Der Hypermetrope kann durch zusätzliche Nahakkommodation auch ohne Brille Gegenstände im Unendlichen scharf sehen, seine Akkommodation reicht jedoch oft nicht aus, um auch Gegenstände in der

Nähe scharf zu sehen. Daher benötigt der Weitsichtige Sammellinsen (+dpt), um seine Fehlsichtigkeit zu korrigieren. Verwendet wird das stärkste Plusglas, mit dem scharfes Sehen in der Ferne noch möglich ist.

Astigmatismus. Die Hornhautoberfläche ist nicht ideal rotationssymmetrisch, sondern meist vertikal stärker als horizontal gekrümmt (Astigmatismus »nach der Regel«). Dadurch entsteht ein Brechkraftunterschied zwischen der vertikalen und der horizontalen Achse, der zur Abbildung eines Punktes als Linie führt (**Astigmatismus, Stabsichtigkeit**, ◘ Abb. 18.3 F). Wenn der Brechkraftunterschied in verschiedenen Achsen unter 0,5 dpt beträgt, spricht man von einem »physiologischen« Astigmatismus, der keiner Korrektur bedarf. Stärkere Brechkraftunterschiede werden bei **regulärem Astigmatismus** (zwischen aufeinander senkrecht stehenden Achsen) durch zylindrische Brillengläser (◘ Abb. 18.3 G) oder bei **irregulärem Astigmatismus** mit Kontaktlinsen korrigiert.

In Kürze

Auge und dioptrischer Apparat

Das formstabile Auge enthält den abbildenden, dioptrischen Apparat, der aus Hornhaut, Kammerwasser, Pupille, Linse und Glaskörper besteht, sowie die Netzhaut mit den retinalen Arterien und Venen. Die Stabilität des Augapfels (Bulbus oculi) wird durch den **Augeninnendruck** gewährleistet, der von der Balance von Kammerwasserproduktion und -abfluss abhängt. Der Augeninnendruck beträgt normalerweise 16–20 mmHg. Die kontinuierliche **Tränenproduktion** schützt die empfindliche und für die optische Abbildung wichtige Hornhaut.

Der **dioptrische Apparat** bedingt die optische Abbildung eines umgekehrten und verkleinerten Bildes der Umwelt auf der Netzhaut. Die Bildgröße beträgt 0,3 mm für ein Grad Sehwinkel. Die Gesamtbrechkraft des Auges beträgt 58,8 Dioptrien und ermöglicht die scharfe Abbildung im normalsichtigen Auge.

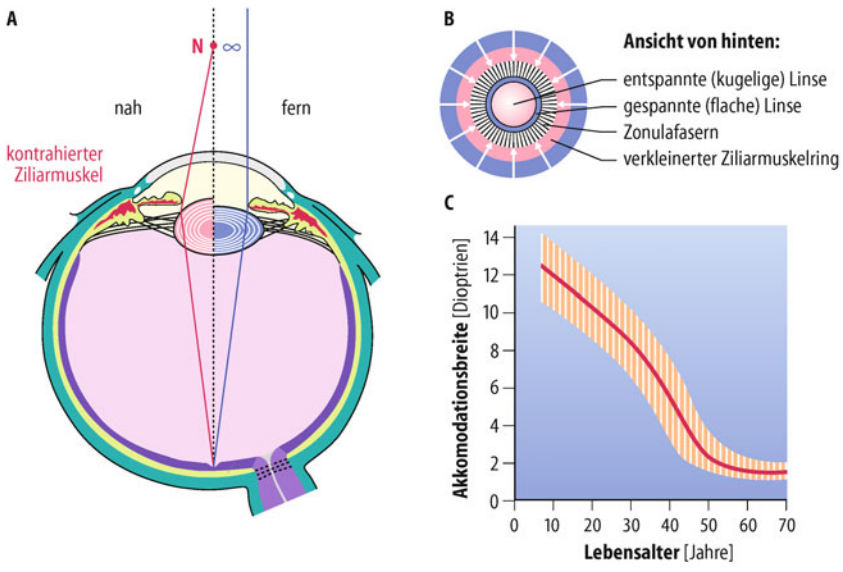
Die Abbildungsgüte des Auges wird durch **physiologische und pathologische Abbildungsfehler** vermindert. Die wichtigsten physiologischen Abbildungsfehler sind die sphärische Aberration, die chromatische Aberration und Glaskörpertrübungen. Pathologische Abbildungsfehler sind z. B. Linsentrübungen (Katarakt) oder Refraktionsanomalien. Die wichtigen **Refraktionsanomalien** werden durch Missverhältnisse zwischen Bulbusgröße und Gesamtbrechkraft des Auges bedingt. Bei **Kurzsichtigkeit (Myopie)** ist der Bulbus relativ zu lang, bei **Weitsichtigkeit (Hypermetropie)** zu lang. Die Kurzsichtigkeit wird durch Zerstreuungslinsen, die Weitsichtigkeit durch Sammellinsen korrigiert. Ein weiterer Refraktionsfehler des Auges ist der **Astigmatismus (»Stabsichtigkeit«)**, der durch zylindrische Linsen korrigiert wird, wenn die Abweichung der Brechkräfte in senkrecht aufeinander stehenden Achsen über 0,5 dpt beträgt.

18.3 Reflektorische Einstellung von Sehschärfe und Pupillenweite

Nah- und Fernakkommodation

Die Einstellung der Sehschärfe beim Sehen naher und ferner Objekte erfolgt durch Änderung der Linsenform (Akkommodation).

Mechanik der Linsenkrümmung. Die Oberflächenkrümmung der Linse hängt von deren Elastizität und von den auf die Linsenkapsel einwirkenden Kräften ab. Die passiven elastischen Kräfte des Ziliarapparates, der Chorioidea und der Sklera des Auges werden durch die Fasern der **Zonula Zinnii** auf die Linsenkapsel übertragen. Die mechanische Spannung der Sklera hängt ihrerseits vom **intraokulären Druck** ab (▶ Abschn. 18.2). Zunahme der Spannung in den Zonulafasern dehnt die Linse und bewirkt



◘ **Abb. 18.4. Akkommodation. A** Auge im Horizontalschnitt, *rechte* Hälfte in Fernakkommodation, *linke* Hälfte nahakkommodiert. **B** Schematische Darstellung von Ziliarmuskel, Zonulafasern und Linse. **C** Akkommodationsbreite in Abhängigkeit vom Alter. Der schraffierte Bereich zeigt die Streuung im Normalkollektiv. (Nach Eysel in Schmidt u. Schaible 2000)

eine Abflachung vor allem der **vorderen Linsenfläche** (Abb. 18.4 A). Der Einfluss der passiven elastischen Kräfte auf die Linsenform wird durch den ringförmig um die Linse gelegenen **Ziliarmuskel** verändert, der radiäre, zirkuläre und meridional verlaufende glatte Muskelfasern besitzt und vorwiegend durch parasympathische (aber auch durch sympathische) Nervenfasern innerviert wird.

Nahakkommodation. Bei **Parasympathikuserregung** kontrahiert sich der Ziliarmuskel schließmuskelartig und der Durchmesser des durch ihn gebildeten Ringes wird kleiner (Abb. 18.4 B). Dadurch verringert sich die Zugkraft der Zonulafasern am Linsenrand und die Spannung der Linsenkapsel nimmt ab. Aufgrund der Eigenelastizität der Linse verstärkt sich die Krümmung der Linsenoberfläche (vor allem der Vorderfläche). Die Brechkraft der Linse nimmt dadurch zu.

Fernakkommodation. Bei **Hemmung der parasympathischen Innervation** erschlafft der Ziliarmuskel, die Linse wird flacher und erreicht bei gleichzeitiger Sympathikuserregung ihre geringste Brechkraft. Im normalen Auge werden dann unendlich weit entfernte Gegenstände scharf auf der Netzhaut abgebildet.

Nacht- oder Leerfeldmyopie. Ohne Akkommodationsreiz (s. unten) im Dunkeln oder beim Blick auf eine weiße Wand ist das Auge des Normalsichtigen um 0,5–2 dpt nahakkommodiert.

Altersabhängigkeit der Akkommodationsbreite. Der Abstand zwischen Nah- und Fernpunkt ist der **Akkommodationsbereich**. Die in Dioptrien gemessene Differenz der Brechkraft bei Einstellung des Nahpunktes und des Fernpunktes heißt **Akkommodationsbreite**. Sie beträgt im jugendlichen Auge maximal 14 dpt. So können vom normalen Auge bei starker Nahakkommodation Gegenstände auf der Netzhaut scharf abgebildet werden, die 1/14 = 0,0714 m entfernt sind [1/dpt = f (m) nach Formel (2), ▶ Abschn. 18.2]. Mit dem Alter wird die Linse infolge von Wasserverlust im Kern immer weniger elastisch, ihre Akkommodationsbreite nimmt ab (Abb. 18.4 C). Der **Nahpunkt** rückt daher mit höherem Alter immer weiter vom Auge weg; bei Emmetropie wird ab einer Akkommodationsbreite von 3 dpt (**Alterssichtigkeit** oder **Presbyopie**, etwa im Alter von 45 Jahren) eine Lesebrille mit Plusgläsern benötigt. Ohne Korrektur beginnt die Presbyopie bei Weitsichtigen früher. Myope mit mehr als 3 dpt Kurzsichtigkeit können dagegen lebenslang ohne Brille lesen. Bei Fehlsichtigkeiten mit Korrektur durch eine Brille addiert man die notwendige Nahkorrektur zum Dioptrienwert der Fernkorrektur, man verwendet z. B. Bi- oder Multifokalgläser, die im unteren Nahteil eine relativ zum oberen Fernteil positive Brechkraft besitzen.

Reflexbogen der Akkommodation

Die nervöse Kontrolle der Akkommodation erfolgt durch die Sehrinde und vegetative Hirnstammzentren.

Neuronale Kontrolle des Ziliarmuskels. Der **adäquate Reiz** zur Änderung der Akkommodation ist eine **unscharfe Abbildung** auf der Netzhaut. Diese Eigenschaft des Reizmusters wird vermutlich von Neuronen im fovealen Projektionsgebiet der sekundären Sehrinde (Area V2; ▶ Abschn. 18.8) ermittelt. Aus dieser Region gibt es Verbindungen zum Edinger-Westphal-Kern des Hirnstammes, der die präganglionären Neurone für die Nahakkommodation enthält, deren Axone zum Ganglion ciliare ziehen, von wo der Ziliarmuskel parasympathisch über muskarinerge Synapsen innerviert wird. Fernakkomodation erfolgt durch Verringern der parasympathischen Innervation und darüber hinaus durch Erregung der antagonistisch wirkenden sympathischen Fasern aus dem Ganglion cervicale superius. Parallel zur Kontrolle des Ziliarmuskels erfolgt die Innervation der glatten Muskulatur der Iris (s. Pupillenreflex).

Pupillenreflex und Konvergenzreaktion der Pupillen

Der Lichtreflex der Pupille reguliert das einfallende Licht; die Pupillenweite wird über die Irismuskulatur kontrolliert: Der M. sphincter pupillae verengt die Pupille (Miosis), der M. dilatator pupillae erweitert sie (Mydriasis).

Pupillenreflex. Normalerweise sind beide Pupillen rund und gleich weit. Der mittlere, maximale Pupillendurchmesser bei Dunkelheit nimmt mit dem Lebensalter zwischen 20 und 80 Jahren von 7 auf 4 mm ab. Mit höherer Umweltleuchtdichte werden die Pupillen enger. Bei konstanter Umweltbeleuchtung ist die pro Zeiteinheit in das Auge eintretende Lichtmenge proportional zur Pupillenfläche ($L = \pi \times r^2$), sie verringert sich also 25-fach, wenn der Pupillendurchmesser z. B. von 7,5 auf 1,5 mm abnimmt. Diese **Lichtreaktion** der Pupillen kann durch getrennte Belichtung jedes Auges weiter differenziert werden (Abb. 18.5). Bei Belichtung eines Auges verengt sich innerhalb von 0,3–0,8 s nicht nur die Pupille des belichteten Auges **(direkte Lichtreaktion)**, sondern auch die des nicht belichteten Auges **(konsensuelle Lichtreaktion)**.

Naheinstellungsreaktion der Pupillen. Auch beim Blick aus der Ferne in die Nähe werden die Pupillen enger. Da dabei die Sehachsen der Augen in der Regel konvergieren, wird diese Nahein-

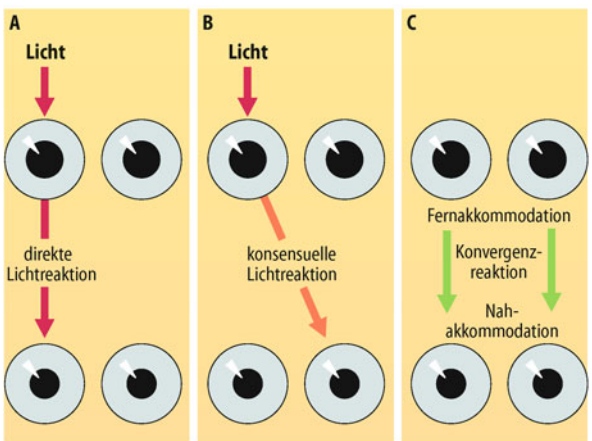


Abb. 18.5. Pupillenreaktion. A-C Schema der Pupillenreaktionen. Die *roten Pfeile* symbolisieren die Belichtung eines Auges, die *grünen Pfeile* die Naheinstellungsreaktion

stellungsreaktion auch **Konvergenzreaktion** genannt. Die Naheinstellungsreaktion geht einher mit der zuvor besprochenen Zunahme der Brechkraft der Linse. Wie beim Photoapparat durch Verringerung der Blendenweite, so nimmt auch beim Auge die **Tiefenschärfe** zu, wenn die Pupille enger wird.

Pupillomotorische Muskeln. Die Pupillenweite wird durch zwei Systeme glatter Muskulatur in der Iris bestimmt. Durch Kontraktion des ringförmigen M. **sphincter pupillae** wird die Pupille enger **(Miosis)**. Eine Kontraktion des radial zur Pupille angeordneten M. **dilatator pupillae** erweitert die Pupille **(Mydriasis)**.

Innervation des M. sphincter pupillae. Der M. sphincter pupillae ist der Muskel des Pupillenreflexes, dessen afferente Bahn von der Netzhaut zur prätektalen Region im Mittelhirn durch Axone spezieller, tonischer Ganglienzellen gebildet wird. Die prätektalen Neurone projizieren beidseitig zu den mesenzephalen pupillomotorischen Zentren der **Edinger-Westphal-Kerne**, die den »vegetativen« Teil des Okulomotoriuskerns darstellen. Die **parasympathischen, präganglionären Fasern** aus dem Edinger-Westphal-Kern bilden den Beginn der efferenten Reflexbahn. Sie wird hinter dem Auge im **Ganglion ciliare** auf die postganglionären Fasern verschaltet. Sie bilden die Endstrecke der **parasympathischen Innervation** des M. sphincter pupillae.

Innervation des M. dilatator pupillae. Der M. dilatator pupillae wird durch postganglionäre **sympathische Nervenfasern** aus dem **Ganglion cervicale superius** innerviert, die entlang der A. carotis interna und der A. ophthalmica in die Orbita ziehen und über die Ziliarnerven das Auge erreichen. Die Erregung dieser sympathischen Neurone wird vom Hypothalamus und Hirnstamm über das **ziliospinale Zentrum** des Rückenmarks (8. Hals- und 1.–2. Brustsegment) bestimmt. Ihr Aktivitätszustand schwankt mit der allgemeinen vegetativen Tonuslage (▶ Kap. 20.1) und gibt die Pupillenweite vor. Aufgeregte Menschen haben weite Pupillen und wegen der Mitinnervation des M. levator palpebrae und des (glatten) M. tarsalis im Oberlid auch weite Lidspalten. Aufgrund dieses Innervationsmusters sind bei **Blockade des Sympathikus** im Ganglion cervicale superius **(Horner-Syndrom)** Pupille und Lidspalte verengt (Miosis, Ptosis). Die Lichtreaktion ist beim Horner-Syndrom trotz engerer Ausgangsweite der Pupille erhalten.

Pupillenerweiterung zur Augenuntersuchung. Wird **Atropin** in den Bindehautsack getropft, so erreicht es durch Diffusion die Iris und den Ziliarkörper, blockiert die Signalübertragung der muskarinergen parasympathischen Synapsen und bewirkt bei unveränderter Erregung durch sympathische Fasern eine Fernakkommodation mit Pupillenerweiterung. Das Parasympathikomimetikum **Neostigmin** bewirkt dagegen eine Pupillenverengung und Nahakkommodation.

In Kürze

Reflektorische Einstellung von Sehschärfe und Pupillenweite

Die **Akkommodation** (Einstellung der Sehschärfe beim Sehen naher und ferner Objekte) erfolgt durch Änderung der Linsenform.

Zur **Nahakkommodation** kontrahiert sich der Ziliarmuskel unter parasympathischer Innervation schließmuskelartig und der Durchmesser des durch ihn gebildeten Ringes wird kleiner. Dadurch verringert sich die Zugkraft der Zonulafasern, die Ziliarmuskel und Linsenrand verbinden. Aufgrund der Eigenelastizität der Linse verstärkt sich vor allem die Krümmung der Linsenvorderfläche. Dadurch nimmt die Brechkraft der Linse zu und der Bereich des scharfen Sehens wird in die Nähe verlagert.

Die **Fernakkommodation** erfolgt bei Hemmung der parasympathischen Innervation und zusätzlicher sympathischer Innervation des Ziliarmuskels. Der Durchmesser des Ziliarmuskelrings wird größer, der Zug der Zonulafasern am Linsenrand nimmt zu und die Krümmung der Linsenoberfläche nimmt ab. Das führt zur Abnahme der Brechkraft und Verlagerung des Bereichs scharfen Sehens in die Ferne. Die **Akkommodationsbreite** (Differenz der Dioptrienwerte von Nahpunkt und Fernpunkt) ist altersabhängig und beträgt bei der hohen Elastizität der Linse im Jugendalter maximal 12–14 dpt. Linsenelastizität und Akkommodationsbreite nehmen lebenslang ab. Altersichtigkeit (**Presbyopie**) tritt bei Normalsichtigen ein, wenn die Akkommodationsbreite – meist in einem Alter von 45-50 Jahren – 3 dpt unterschreitet.

Die Pupillenweite stellt sich in Abhängigkeit vom einfallenden Licht reflektorisch ein. Der **Lichtreflex** der Pupille beruht auf der parasympathischen Innervation des ringförmigen **M. sphincter** pupillae der Irismuskulatur. Bei verstärktem Lichteinfall nimmt die parasympathische Aktivität zu und die Pupille wird enger (**Miosis**), bei Abnahme des Lichteinfalls nimmt die parasympathische Aktivität ab und die Pupille wird weiter (**Mydriasis**). Unabhängig von der Reaktion auf Licht wird die Grundweite der Pupille durch sympathische Innervation des radial zur Pupille angeordneten **M. dilatator pupillae** eingestellt.

18.4 Augenbewegungen

Schauen – Blicken – Betrachten

Die visuelle Wahrnehmung ist das Ergebnis der Wechselwirkung sensorischer und motorischer Leistungen des Auges und des Zentralnervensystems.

Kontinuierliche Wahrnehmung. Durch Augen-, Kopf- und Körperbewegungen verschieben sich die Bilder der visuellen Umwelt alle 0,2–0,6 s auf der Netzhaut. Unser Gehirn erzeugt aus den diskontinuierlichen und unterschiedlichen Netzhautbildern eine einheitliche und **kontinuierliche Wahrnehmung** der visuellen Objekte **(»Sehdinge«)** und des uns umgebenden **extrapersonalen Raumes**. Trotz der retinalen Bildverschiebungen werden die Raumrichtungen (»Koordinaten«) richtig und die Gegenstände unbewegt

wahrgenommen, weil die afferenten visuellen Signale mit der **»Efferenzkopie«** der motorischen Kommandos und mit vestibulären Signalen im Gehirn verrechnet werden (▶ Kap. 17.3).

Betrachten. Die Blickbewegungen lenken die Stelle des schärfsten Sehens der Netzhaut beider Augen auf das jeweils in einem »Augenblick« interessierende Objekt. Hat dieses eine hinreichende Ausdehnung, so »tastet« unser Blick das Objekt durch kleine ruckartige Augenbewegungen **(Sakkaden)** ab. Für die aktiven motorischen Leistungen des Sehsinnes hat die Sprache eigene Bezeichnungen gebildet: **Schauen – Blicken – Betrachten**. Nur wenn wir in Gedanken versunken sind und die Umwelt uns nicht interessiert, »stiert« der Blick ins Unbestimmte.

Koordination der Augenbewegungen

Konjugierte Augenbewegungen, Vergenz- und Torsionsbewegungen beider Augen sind so koordiniert, dass auf der Fovea centralis jedes Auges der fixierte Gegenstand jeweils gleich abgebildet wird.

Funktion der Augenmuskeln. Das menschliche Auge wird durch sechs äußere Augenmuskeln (Mm. recti superiores, inferiores, laterales, mediales und Mm. obliqui superiores, inferiores) bewegt, die durch drei Hirnnerven (N. oculomotorius, N. trochlearis und N. abducens) innerviert werden. Die binokulare Koordination der Augenbewegungen bewirkt, dass jeweils auf jeder Fovea das Bild eines fixierten Gegenstandes jeweils in gleicher Weise entworfen wird. Man unterscheidet für das Zusammenwirken der Augen bei Änderung des Fixationspunktes oder der Kopfstellung drei unterschiedliche Programme:

- **Konjugierte Augenbewegungen**, bei denen sich die Augen jeweils zusammen in die gleiche Richtung bewegen. Blickhebung ist von einer Lidhebung, Blicksenkung von einer Lidsenkung begleitet, da die Aktivierung des **M. levator palpebrae** gemeinsam mit dem **M. rectus superior** vom Okulomotoriuskern innerviert wird.
- **Vergenzbewegungen**, bei denen sich beide Augen spiegelbildlich zur Sagittalebene des Kopfes bewegen. Wird der Blick von einem Punkt in großer Entfernung zu einem Punkt in der Nähe verlagert, so führen beide Augen **Konvergenzbewegungen** aus. Eine **Divergenzbewegung** kommt zustande, wenn von einem Gegenstand in der Nähe zu einem Punkt in der Ferne geblickt wird. Die Sehachsen beider Augen bewegen sich auseinander, bis sie beim Blick in große Entfernung parallel zueinander stehen.
- Bei einer Änderung der Vergenz treten **spiegelbildliche Torsionsbewegungen** der Augen in der frontoparallelen Ebene auf (Außenrollung oder **Extorsion** bei Konvergenz). Gleichsinnige Torsionsbewegungen kann man feststellen, wenn die Versuchsperson ihren Kopf zur Seite neigt. Die Torsionsbewegungen in der frontoparallelen Ebene sind in der Regel nicht größer als 15°.

Bewegt sich ein Punkt in der oberen Augenhälfte nach temporal sprechen wir von Extorsion, bewegt er sich nach nasal von Intorsion.

Augenbewegungsklassen

Es gibt drei verschiedene Klassen von Augenbewegungen mit unterschiedlicher zeitlicher Dynamik: Sakkaden, Fixationsperioden und Augenfolgebewegungen .

Sakkaden. Beim freien Umherblicken bewegen sich unsere Augen in raschen Rucken von 10–80 ms Dauer von einem Fixationspunkt zum nächsten (◘ Abb. 18.6 A-C), Die Sakkadenamplitude kann wenige Winkelminuten betragen **(»Mikrosakkaden«)**, aber auch Werte über 90° erreichen. Die mittlere Winkelgeschwindigkeit der Augen während der Sakkaden nimmt mit der Sakkadenamplitude zu und erreicht bei großen Sakkaden (> 60°) Werte über 500°/s. Wegen der hohen Winkelgeschwindigkeit des Auges entspricht der retinale Reiz während einer Sakkade einem kurzen Graustimulus wie bei einem Lidschlag. Lidschläge sind in der Regel mit Sakkaden zeitlich korreliert.

Kopfbewegungen. Wird der Blick weniger als 10° um die **Grundstellung der Augen im Kopf** (Blick horizontal geradeaus) verlagert, so wird die Blickposition überwiegend durch **Augenbewegungen** verändert. Bei größeren Blickamplituden werden die Sakkaden des Auges immer von **Kopfbewegungen** begleitet, sofern dieselben nicht aktiv unterdrückt werden. Die neuronale Aktivierung von Augenmuskeln und Halsmuskeln beginnt meist zur gleichen Zeit, jedoch wird wegen der größeren Masse des Kopfes dieser etwas später und langsamer bewegt als die Augen. Dies hat zur Folge, dass bei einer zielgerichteten Blickbewegung zunächst eine sakkadische Augenbewegung zum Blickziel ausgeführt wird und der Kopf etwas verzögert folgt, wobei gleichzeitig die Augen im Kopf zurückbewegt werden. Während dieser Phase der Kopfbewegung bleibt der Blick im Raum unbewegt (◘ Abb. 18.6 D). Die Rückbewegung der Augen während der Kopfbewegung wird durch vestibuläre Signale **(»vestibulookulärer Reflex«)** und Signale aus Mechanorezeptoren der Halsmuskulatur gesteuert.

Fixationsperioden. Beim freien Umherblicken treten zwischen den Sakkaden pro Stunde rund 10.000 **Fixationsperioden** von 0,2–0,6 s Dauer auf (◘ Abb. 18.6 A). Die zur Gestaltwahrnehmung relevante retinale Signalaufnahme erfolgt während dieser Fixationsperioden.

Gleitende Augenfolgebewegungen. Wird ein bewegtes Objekt mit den Augen verfolgt, so treten **gleitende Augenfolgewegungen** auf (◘ Abb. 18.6 E). Die Winkelgeschwindigkeit der Augenfolgebewegungen entspricht näherungsweise der Winkelgeschwindigkeit des verfolgten Objektes, wenn dieses nicht schneller als 100°/s ist. Dann wird das Bild des bewegten Gegenstandes im Bereich der Fovea centralis »gehalten«. Bei höheren Geschwindigkeiten helfen Korrektursakkaden und Kopfbewegungen bei der Verfolgung des bewegten Objektes mit dem Blick.

▪▪▪ Gleitende Augenbewegungen entstehen auch, wenn ein ruhender Gegenstand mit den Augen fixiert wird und der Kopf oder der ganze Körper bewegt wird: Fixieren Sie die Pupille eines Ihrer Augen im Spiegel und drehen Sie den Kopf langsam nach rechts, links, oben oder unten: Jedes Auge bewegt sich gleichmäßig in der Orbita und steht im Raum still!

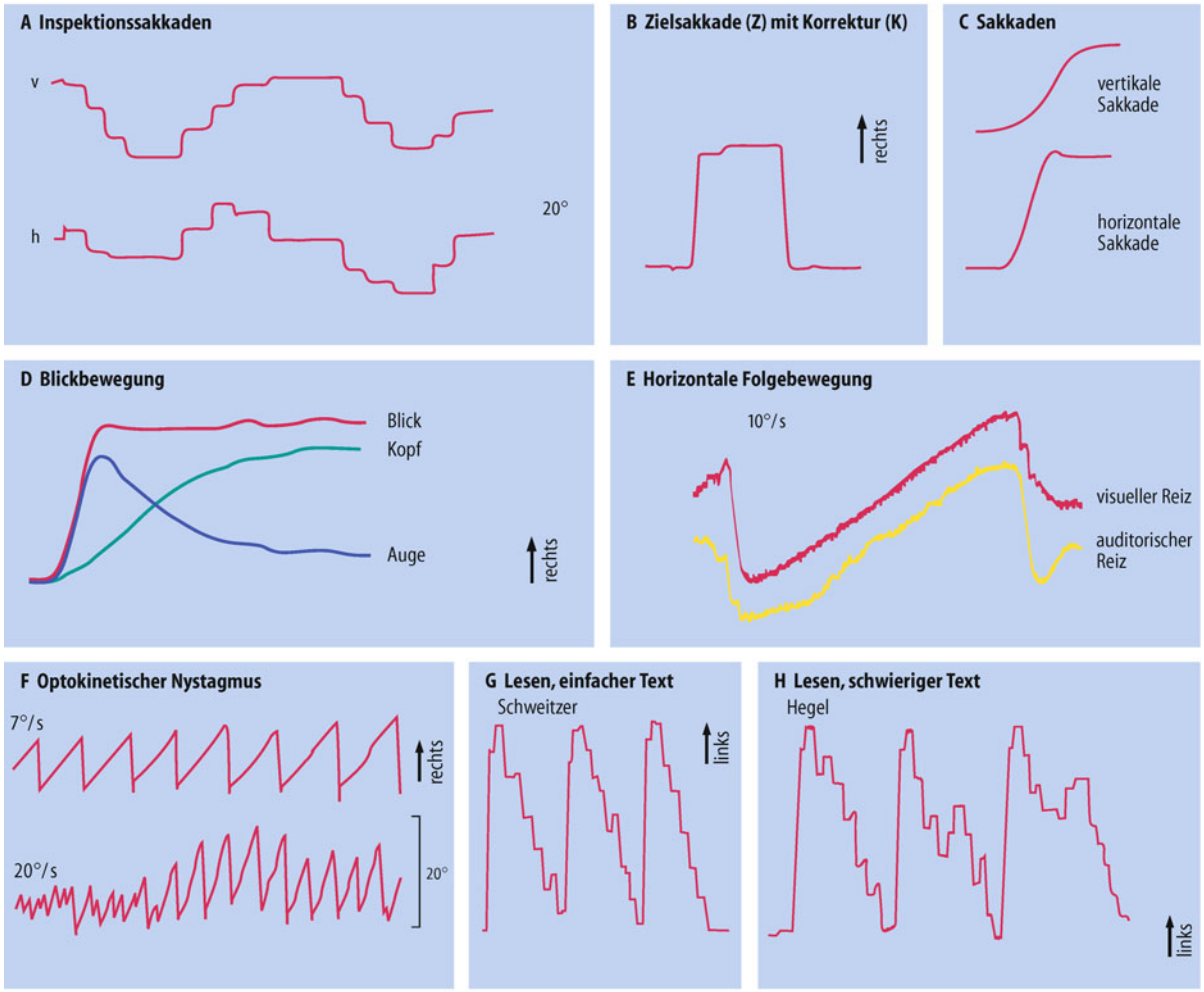


Abb. 18.6. Elektrookulographische Registrierungen der Augenbewegungen des Menschen. A Sakkaden beim freien Umherblicken; *v* vertikale Augenposition, *h* horizontale Augenposition. **B** Große horizontale Zielsakkade *(Z)* mit kleiner Korrektursakkade *(K)*. **C** Horizontale und langsamere vertikale Sakkade. **D** Augen- und Kopfbewegungen des Rhesusaffen bei reflektorischer horizontaler Blickbewegung auf einen plötzlich im rechten Gesichtsfeld auftauchenden kleinen Lichtreiz. **E** Augenfolgebewegungen auf einen im Dunkeln horizontal bewegten kleinen Lichtpunkt von 0,2° Durchmesser (»visueller Reiz«). Darunter auditorische Augenfolgebewegungen auf einen im Dunkeln mit gleicher Geschwindigkeit bewegten kleinen Lautsprecher, der weißes Rauschen abgab. **F** Horizontaler optokinetischer Nystagmus, der durch ein mit 7°/s und 20°/s bewegtes Streifenmuster ausgelöst wurde. In der ersten Hälfte der Registrierung mit 20°/s versuchte die Versuchsperson möglichst viele Streifen nacheinander zu fixieren, was eine Erhöhung der Nystagmusfrequenz bewirkte. **G** Horizontale Augenbewegungen beim Lesen eines sprachlich und inhaltlich einfachen Textes (Albert Schweitzer »Aus meiner Kindheit und Jugendzeit«). **H** Lesen eines sprachlich einfachen, inhaltlich jedoch schwierigen Textes (G.F. Hegel »Einführung in die Philosophie«). Beim inhaltlich schwierigeren Text treten gehäuft Regressionssakkaden *(r)* von rechts nach links auf. Die Zahl der pro Zeile benötigten Sakkaden ist beim schwierigeren Text insgesamt größer, die Lesegeschwindigkeit sinkt im Vergleich zum Lesen des einfacheren Textes ab. (Nach Ghazarian u. Grüsser 1979, unveröffentlichte Untersuchung)

Augenfolgebewegungen können im Dunkeln auch durch auditorische Reize oder durch taktile Reize ausgelöst werden (Abb. 18.6 E). Sie sind wie die auditorischen und taktil ausgelösten Sakkaden weniger präzise und mit Sakkaden gemischt, weil die visuelle Rückkopplung fehlt.

Optokinetischer Nystagmus

Der optokinetische Nystagmus stellt einen periodischen Wechsel von langsamen Augenfolgebewegungen und Sakkaden dar.

»Eisenbahnnystagmus«. Ein **optokinetischer Nystagmus (OKN)** entsteht z. B., wenn man aus dem Seitenfenster eines fahrenden Eisenbahnwagens die Umwelt betrachtet. Beide Augen führen dann konjugierte gleitende Augenbewegungen entgegengesetzt zur Fahrtrichtung aus. Die Winkelgeschwindigkeit der Augenbewegungen hängt während der langsamen Nystagmusphase von der Fahrtgeschwindigkeit des Zuges und der Distanz des fixierten Gegenstandes ab. Die langsamen Nystagmusphasen werden durch **Rückstellsakkaden** unterbrochen. Die Richtung dieser schnellen Nystagmusphasen definiert die **Richtung des Nystagmus**.

Klinische Prüfung. Für die klinische Untersuchung wird der OKN (Abb. 18.6 F) meist mittels bewegter Muster (z. B. einem um die Versuchsperson bewegten Streifenzylinder) ausgelöst. Variable Parameter bei der

Messung des OKN sind die **Winkelgeschwindigkeit**, die **Streifenbreite** und die **Bewegungsrichtung** des Streifenmusters. Die Winkelgeschwindigkeit der langsamen OKN-Phase ist höher, wenn die Versuchsperson aufmerksam die Streifen verfolgt (»**Schaunystagmus**«), als wenn sie »passiv« auf das Streifenmuster blickt (»**Stiernystagmus**«). Wird während des OKN der Versuchsraum plötzlich verdunkelt, so kommt es zum **optokinetischen Nachnystagmus (OKAN)**, an dessen Entstehung die Vestibulariskerne des Hirnstamms wesentlich beteiligt sind (▶ Kap. 17.3).

Mittels der quantitativen Untersuchung des OKN und des OKAN können Veränderungen der Blickmotorik infolge von Störungen im blickmotorischen System des Hirnstammes, von Kleinhirnläsionen, Läsionen im Bereich des Parietallappens der Großhirnrinde und von Störungen im vestibulären System erfasst werden.

Abtasten visueller Objekte

Bei der Betrachtung komplexer visueller Reizmuster bestimmen das Reizmuster und das Interesse des Beobachters die Augenbewegungen.

Augenbewegungen beim Betrachten. Beim freien Umherblicken in einem visuell gut strukturierten Raum treten sakkadische Augenbewegungen in allen Richtungen auf. ◘ Abb. 18.7 zeigt die zweidimenisonale Aufzeichnung der **Augenposition** einer Versuchsperson bei der kurzen Betrachtung des Diapositivs eines Gesichtes und einer Vase während eines Gedächtnistestes. **Konturen, Konturunterbrechungen, Konturüberschneidungen** der betrachteten Objekte sind bevorzugte Fixationspunkte. Darüber hinaus bestimmt natürlich auch das **Interesse** an dem betrachteten Objekt und dessen **Bedeutung** die Art der Fixationen. Schaut man ein Gesicht an, so werden Augen und Mund häufiger fixiert als andere Teile. In der Regel wird die rechte Gesichtshälfte des Betrachteten um etwa 30% länger angesehen als die linke.

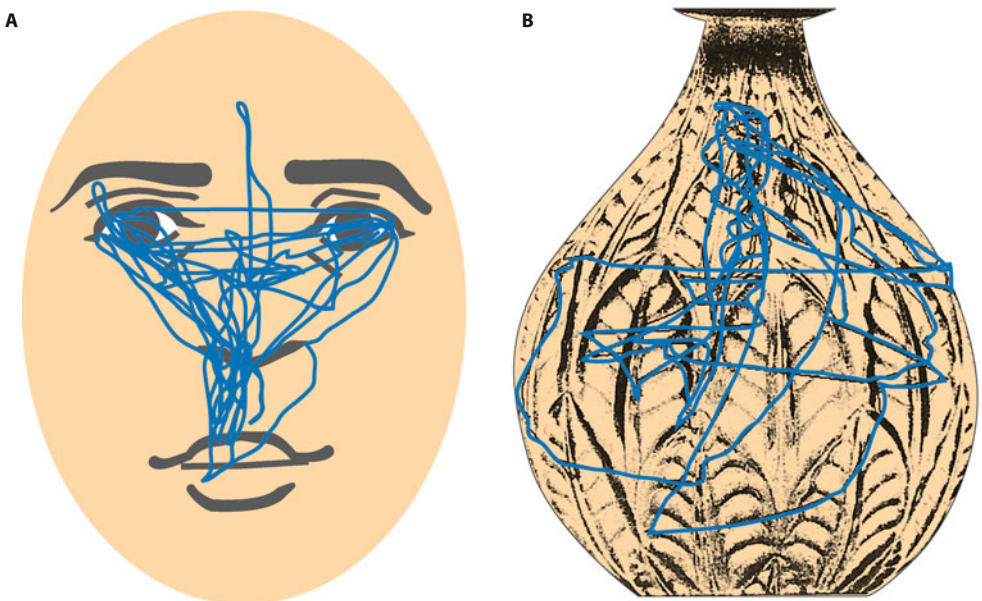
Augenbewegungen beim Lesen. Eine besonders regelhafte Form der Augenbewegungen tritt beim Lesen auf: Der Fixationspunkt verschiebt sich beim Lesen westlicher Texte in raschen Sakkaden von links nach rechts über die Zeile. Zwischen den Sakkaden liegen Fixationsperioden von 0,2–0,6 s Dauer (◘ Abb. 18.6 G–H). Ist der Fixationspunkt beim Lesen am Zeilenende angelangt, so bewegen sich die Augen meist mit einer Sakkade wieder nach links zum nächsten Zeilenanfang. Die Amplitude und die Frequenz der Lesesakkaden sind von der formalen Struktur des Textes (Größe, Gliederung, Groß- und Kleinschreibung) abhängig. Sie werden jedoch auch vom **Textverständnis** bestimmt.

Ist ein Text unklar geschrieben oder gedanklich schwierig, so treten gehäuft **Regressionssakkaden** auf (◘ Abb. 18.6 H). Dies sind Sakkaden entgegengesetzt zur »normalen« Leserichtung. Zahlreiche Regressionssakkaden kennzeichnen auch die Augenbewegungen eines gerade das Lesen lernenden Kindes. Kinder mit einer Lese- und Rechtschreibschwäche **(Legasthenie)** zeigen ebenfalls häufige Regressionssakkaden.

Neuronale Kontrolle von Augenbewegungen

In der mesenzephalen und pontinen Formatio reticularis befinden sich Zentren zur Steuerung vertikaler, horizontaler und torsionaler Blickbewegungen.

Signalkonvergenz auf blickmotorische Zentren. Um eine präzise Koordination der Bewegung beider Augen zu erreichen, sind einerseits die Nervenzellen der Augenmuskelkerne durch Axone von **Interneuronen** miteinander verknüpft, andererseits wird die Aktivität der Motoneurone in den Augenmuskelkernen durch Nervenzellen der **blickmotorischen Zentren** des Hirnstammes kontrolliert. Der Erregungszustand der Nervenzellen der blickmotorischen Zentren wird durch verschiedene subkortikale und kortikale Bereiche des Gehirns bestimmt: Colliculi superiores, extrastriäre visuelle kortikale Areale, parietale Integrationsregionen (besonders Area 7), frontales Augenfeld (▶ Kap. 18.11) und alle



◘ **Abb. 18.7 A, B. Visuelles Abtasten von Bildern.** Bei mehrminütiger Betrachtung eines Gesichts (**A**) wurden die Augenbewegungen zweidimensional aufgezeichnet (**B**). (Nach Yarbus 1967)

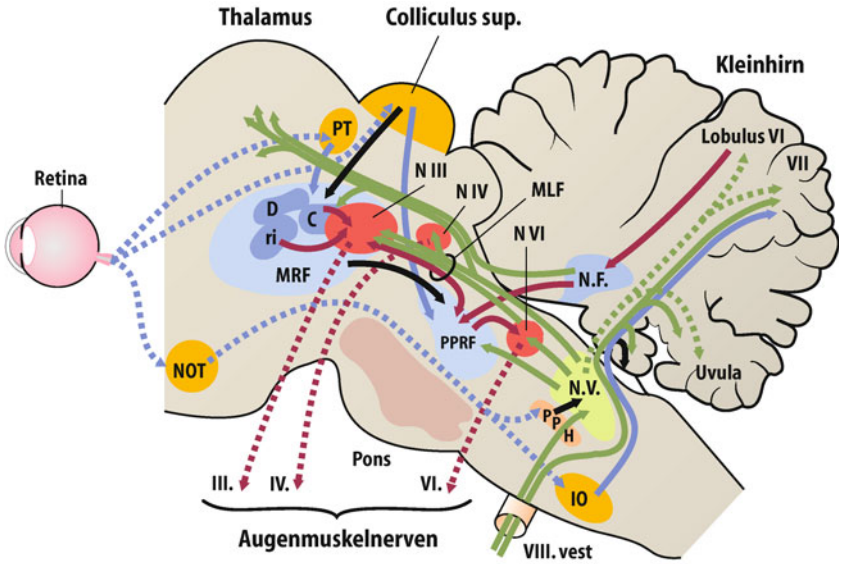


Abb. 18.8. Schema der blickmotorischen Zentren des Hirnstammes und der Augenmuskelkerne nebst ihrer wichtigsten neuronalen Verbindungen. Bewegungsspezifische Ganglienzellen der Retina senden Axone zum Kern des optischen Traktes *(NOT)*, dessen Zellen einerseits Axone zur unteren Olive (*IO*, von dort Kletterfasern ins Kleinhirn), andererseits zum Nucleus praepositus hypoglossi *(PPH)* und den Vestibulariskernen *(N.V.)* schicken. Letztere sind überwiegend durch Axone im Fasciculus medialis lateralis *(MLF)* direkt mit den Augenmuskelkernen *(N III, N IV, N VI)* und mit den Blickzentren der mesenzephalen (*MRF* vertikale und torsionale Blicksteuerung) und der präpontinen retikulären Formation (*PPRF* horizontale Blicksteuerung) verbunden. Die Neurone der Blickzentren koordinieren für die verschiedenen Blickprogramme die Aktivität der Motoneurone in den Augenmuskelkernen. Die Blickzentren erhalten retinale Signale über das Prätektum (*PT* Steuerung von Vergenzbewegungen) und die Colliculi superiores (vertikale und horizontale Sakkadensteuerung). MRF und PPRF integrieren (über nicht eingezeichnete Verbindungen) Signale aus den kortikalen visuellen Regionen und dem frontalen Augenfeld sowie aus den Kleinhirnkernen (z. B. *N.F.* Nucleus fastigius). Der rostrale interstitielle Kern *(ri)* der MRF kontrolliert torsionale Blickbewegungen)

jene Großhirnrindenregionen, die überwiegend der Bewegungswahrnehmung dienen (Areae MT, MST, FST; ▶ Abschn. 18.11).

Auch aus den **Vestibulariskernen** des Hirnstammes, dem **Flocculus** und dem **Paraflocculus** des Kleinhirns sowie aus **auditorischen Hirnregionen** gibt es Verbindungen zu den blickmotorischen Zentren des Hirnstammes (◘ Abb. 18.8). Von diesen blickmotorischen Zentren ziehen axonale Verbindungen nicht nur zu den Augenmuskelkernen, sondern auch zu den Motoneuronen des Rückenmarks. Diese Verbindungen dienen der Koordination von Augen-, Kopf- und Körperbewegungen bei der visuellen Exploration des extrapersonalen Raumes oder bei der Verfolgung eines bewegten Blickzieles.

Blickmotorische Zentren für Sakkaden und Folgebewegungen. Für die Steuerung der **horizontalen Sakkaden** ist vor allem die paramediane pontine Formatio reticularis (PPRF) zuständig, für die **vertikalen Sakkaden** wird zusätzlich die rostrale mesenzephale retikuläre Formation (MRF) miteinbezogen, die auch bei den **torsionalen Sakkaden** (Intorsion, Extorsion) gemeinsam mit dem interstitiellen Kern von Cajal eine Rolle spielt. Diese Blickzentren sind untereinander durch Axone verbunden, über die die Blickbewegungen in jene Richtungen geregelt werden, die zwischen den drei genannten Hauptrichtungen liegen. Vergenzbewegungen der Augen werden vor allem durch prätektale Bereiche des Hirnstammes gesteuert. Die **langsamen Folgebewegungen** werden unter Einbeziehung des parietotemporalen Assoziationskortex (Areae MT, MST) über pontine Kerne und das Kleinhirn durch die **Vestibulariskerne** angesteuert.

Lage der blickmotorischen Zentren im Hirnstamm. ◘ Abb. 18.8 zeigt schematisch die für die Steuerung der Blickmotorik wichtigen neuronalen Strukturen des Hirnstamms. Die räumliche Trennung von blickmotorischen Zentren, Augenmuskelkernen und ihren Verbindungen bewirken, dass je nach dem Ort einer Hirnstammläsion Augenmuskellähmungen, Blicklähmungen oder beide gemeinsam auftreten.

In Kürze

Augenbewegungen

Sechs äußere Augenmuskeln bewegen die Augen. Ziel der Augenbewegungen ist, Objekte visuell zu erfassen, zu fixieren und zu verfolgen. Bei **konjugierten Augenbewegungen** (Folgebewegungen, Sakkaden, Torsion) bewegen sich beide Augen gleichsinnig. **Sakkaden** (sprungartige Augenbewegungen von Bruchteilen eines Grad Sehwinkel bis zu 90° und über 500°/s) treten spontan etwa 3/s auf, sie dienen dem visuellen Abtasten von Objektdetails und dem reflektorischen Erfassen neu auftretender Reize im Gesichtsfeld. Zwischen den Sakkaden treten **Fixationsperioden** von 0,2–0,6 s Dauer statt. Mit langsamen **Folgebewegungen** werden bewegte Objekte im Bereich der Fovea gehalten (Maximalgeschwindigkeit bei großen Objekten bis zu 100°/s). Bei Neigung des Kopfes treten konjugierte **Torsionsbewegungen** auf. Nicht-konjuguierte, spiegelbildliche **Torsionsbewegungen** und horizontale **Vergenzbewegungen** und treten beim Wechsel zwischen Fixationspunkten in unterschiedlichen Abständen vor den Augen auf. Beim Lesen fol- ▼

gen Fixationsperioden und Sakkaden aufeinander. Ein vor den Augen bewegtes Muster (oder eine Landschaft, die im Fahren vorübergleitet) betrachten wir im Wechsel von Folgebewegungen und Rückstellsakkaden. Die Richtung dieses **optokinetischen Nystagmus** wird über die Sakkaden definiert.

Die **neuronale Kontrolle** von Sakkaden und Folgebewegungen bedient sich unterschiedlicher Systeme. Horizontale Sakkaden werden in der paramedianen pontinen Formatio reticularis (PPRF) generiert, vertikale Sakkaden in der die rostralen mesenzephalen retikulären Formation (MRF). Folgebewegungen werden über die bewegungsspezifischen Kortexareale MT und MST, Kleinhirn, pontine Kerne und Vestibulariskerne gesteuert. Die Sakkadengeneratoren und die Vestibulariskerne innervieren dann jeweils die Augenmuskeln, die für die geplanten Bewegungsrichtungen notwendig sind.

18.5 Netzhaut – Aufbau, Signalaufnahme und Signalverarbeitung

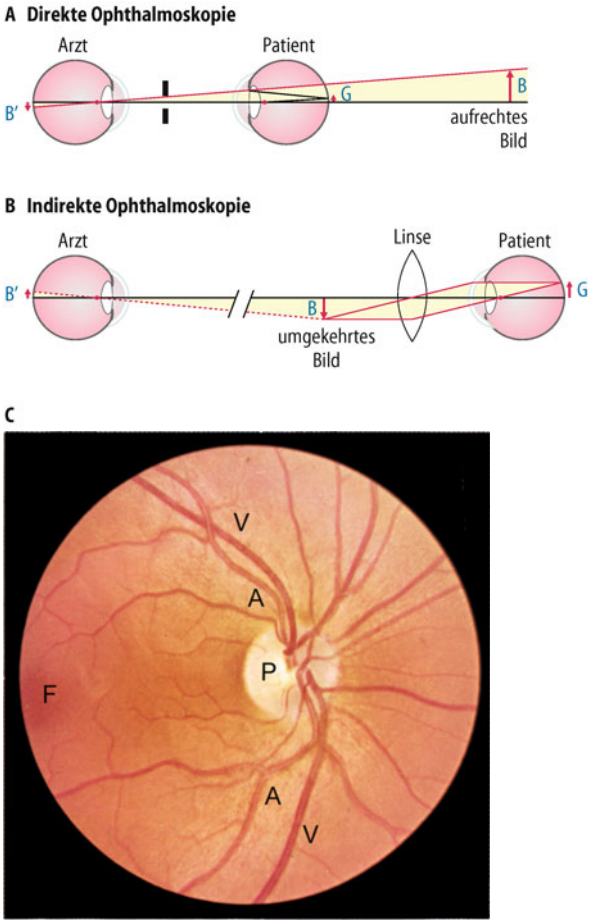
Augenhintergrund

Mit einem Augenspiegel können im Augenhintergrund die Netzhaut und Netzhautgefäße betrachtet werden.

Methoden der Funduskopie. Blickt ein Tier aus dem Dunkeln in das Scheinwerferlicht eines Autos, so sieht der Autofahrer ein »Aufleuchten« der Tieraugen, weil das Scheinwerferlicht durch den Augenhintergrund reflektiert wird. Diese Lichtreflexion wird beim **Augenspiegeln (Funduskopie)** ausgenützt. Der vereinfachte Strahlengang beim Augenspiegeln im aufrechten Bild **(direkte Ophthalmoskopie)** ist in ◘ Abb. 18.9 A dargestellt. Der Untersucher blickt mit dem Augenspiegel direkt und fernakkommodiert in das Patientenauge und sieht einen relativ kleinen, etwa 16-fach vergrößerten Ausschnitt des Augenhintergrundes im aufrechten Bild. Bei der **indirekten Ophthalmoskopie** wird eine Lupe (+15 dpt) vor das Patientenauge gehalten; auf diese Weise entsteht ein etwa 4-fach vergrößertes, umgekehrtes Bild eines größeren Ausschnitts des Augenhintergrundes (◘ Abb. 18.9 B). Eine Fundusphotographie zeigt den Augenhintergrund (◘ Abb. 18.9 C) mit der blassgelben **Papille** (nasal), den **Gefäßen** der Netzhaut und der Macula lutea (stärker pigmentierter Bereich) in einem gefäßfreien Areal, in dessen Mitte der Ort des schärfsten Sehens, die Fovea centralis, liegt.

▪▪▪ **Klinische Bedeutung der Funduskopie.** Die Betrachtung des Augenhintergrundes ist nicht nur für die augenärztliche Diagnostik wichtig (z. B. **Netzhautdegenerationen, Störungen des Pigmentepithels, Netzhauttumoren**), sondern auch für den Neurologen (z. B. **Stauungspapille** bei erhöhtem Schädelinnendruck) und für den Internisten. Da die Arteria centralis retinae und ihre Hauptäste Arteriolen sind, können hier Veränderungen an diesem Abschnitt des Gefäßsystems unmittelbar betrachtet werden (wichtig z. B. bei **Diabetes mellitus** oder **Bluthochdruckerkrankungen**).

Blutversorgung der Netzhaut. Die Netzhautarterien, die von der A. centralis retinae im Bereich der Papille ausgehen, versorgen die inneren zwei Drittel der Netzhaut (Ganglienzellen bis äußere plexiforme Schicht). Das äußere Drittel (Pigmentepithel und Photorezeptoren bis äußere plexiforme Schicht) wird durch Diffusion aus dem venösen Plexus der Chorioidea versorgt.



◘ **Abb. 18.9. Direkte und indirekte Funduskopie zur Untersuchung des Augenhintergrundes. A** Vereinfachtes Schema des Strahlenganges beim direkten Augenspiegeln im aufrechten Bild; *G* Gegenstand; *B'* Bild im Beobachterauge; *B* aufrechtes, virtuelles Bild. **B** Indirekte Ophthalmoskopie. Linse ca. 50 cm vom Arztauge entfernt; *B* umgekehrtes, reelles Bild. **C** Augenhintergrund des rechten Auges im aufrechten Bild (Fundusphotographie; Ausschnitt viel größer als beim Augenspiegeln im aufrechten Bild); *A* Äste der A. centralis retinae; *V* Äste der Vv. centrales retinae; *P* Papilla nervi optici; *F* Fovea centralis. (A, B nach Eysel in Schmidt u. Schaible 2000, C nach Grehn 1998)

Anteile und Schichten der Netzhaut

Die Netzhaut ist ein vielschichtiges Netzwerk; sie enthält für das Sehen im Licht der Sonne und des Mondes zwei unterschiedliche Klassen von Photorezeptoren.

Aufbau der Netzhaut. Die Netzhaut (Retina) entsteht während der Embryonalentwicklung aus einer Ausstülpung des Zwischenhirnbodens; sie ist also ein **Teil des Gehirns**. Daher ist es nicht überraschend, dass die Retina ein komplexes neuronales Netzwerk ist, dessen wichtigste Komponenten in ◘ Abb. 18.10 schematisch dargestellt sind. Von der Chorioidea ausgehend sieht

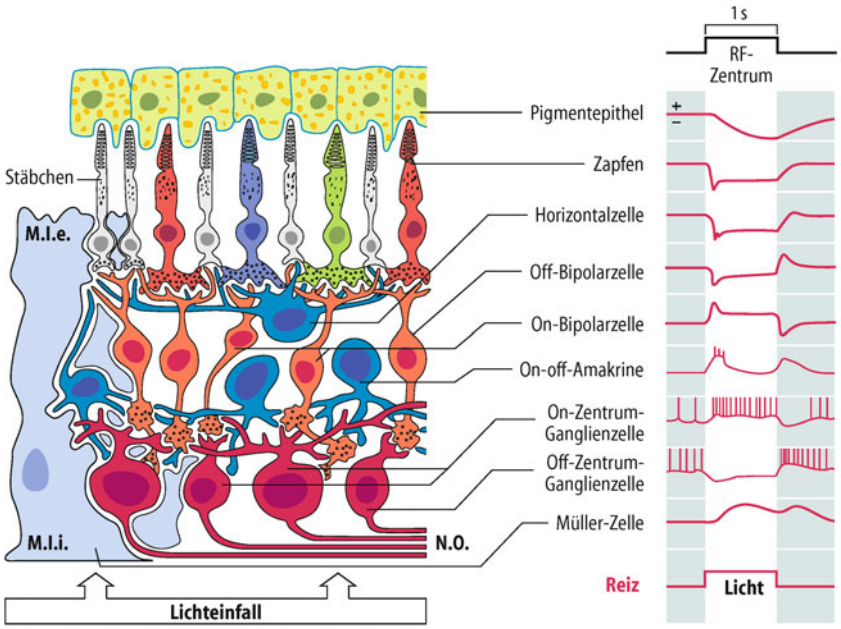


Abb. 18.10. Aufbau der Primatennetzhaut und Schema der Reaktion einzelner Neurone der Netzhaut auf einen Lichtreiz. *M.l.e.* Membrana limitans externa; *M.l.i.* Membrana limitans interna

man von außen nach innen das Pigmentepithel und die Photorezeptoren (Zapfen und Stäbchen), die Horizontalzellen, Bipolarzellen, amakrine Zellen und Ganglienzellen. Die Axone der Ganglienzellen bilden den N. opticus. Die Gliazellen der Netzhaut (Müller-Zellen) erstrecken sich als Stütz- und Transportzellen durch alle Schichten der Netzhaut, die eine mittlere Dicke von rund 200 µm hat. Das durch die Pupille einfallende Licht trifft von innen auf die den Photorezeptoren abgewandte Seite der Netzhaut.

Stäbchen und Zapfen. Die Anpassung an die Beleuchtungsbedingungen der Umwelt wird durch zwei retinale Rezeptortypen mit unterschiedlichen Absolutschwellen erleichtert **(Duplizitätstheorie)**:

18.3. Ausfälle retinaler Funktion bei Durchblutungsstörungen

Die unterschiedlichen Versorgungsgebiete der Zentralarterie und der Chorioidea bedingen unterschiedliche Ausfälle der Netzhaut bei Zentralarterienverschluss oder Netzhautablösung. In beiden Fällen tritt in den betroffenen Gebieten eine akute Erblindung auf.

- Bei **Zentralarterienverschluss** fällt durch eine Embolie oder einen Thrombus die Versorgung der inneren Zellschichten aus, und sofern keine Reperfusion z. B. durch Thrombolyse oder durchblutungsfördernde Maßnahmen innerhalb von 1–2 Stunden erreicht werden kann, degenerieren diese Schichten irreversibel und es resultieren bleibende Gesichtsfeldausfälle bei erhaltener Photorezeptorschicht.
- Bei der **Netzhautablösung** ist die Retina vom darunter liegenden Pigmentepithel abgelöst und damit die Versorgung der Rezeptorschicht von der Chorioidea aus unterbrochen. Der Zeitfaktor ist auch hier kritisch, das therapeutische Zeitfenster aber größer als beim Zentralarterienverschluss. Durch eine außen aufgenähte Plombe wird die Sklera eingedellt und die Netzhaut wieder zum Anliegen gebracht; eine künstliche Narbe wird meist durch Kälte erzeugt, um die Anheftung zu stabilisieren. Gelingt die Wiederanheftung nicht innerhalb weniger Tage wird die Degeneration der nach außen zur Chorioidea weisenden Rezeptorschicht irreversibel, und die betroffenen Gesichtsfeldanteile bleiben blind, obwohl die inneren Schichten der Netzhaut durch die Zentralarterie weiter versorgt werden.

- Mit den **Stäbchen** der Netzhaut wird bei Sternenlicht gesehen **(skotopisches Sehen)**. Dabei erkennt man Helligkeitsunterschiede, aber keine Farben.
- Die **Zapfen** sind für das Sehen am Tage zuständig **(photopisches Sehen)**. Diese Rezeptoren erlauben eine Unterscheidung von Farben und Hell-Dunkel-Werten an den Gegenständen.
- Das Sehen in der Dämmerung, im Übergangsbereich zwischen dem skotopischen und dem photopischen Sehen, wird **mesopisches Sehen** genannt und geht mit eingeschränktem Farbensehen einher.

Spektrale Empfindlichkeit bei Tag und Nacht. Die spektrale Empfindlichkeit des menschlichen Auges hat für das skotopische Sehen ein Maximum bei etwa 500 nm, beim photopischen Sehen dagegen bei etwa 555 nm (Abb. 18.1). Die prozentuale Verteilung von Stäbchen und Zapfen in der Netzhaut verschiedener Säugetierarten hängt u. a. davon ab, ob sie überwiegend nachtaktiv oder tagaktiv sind.

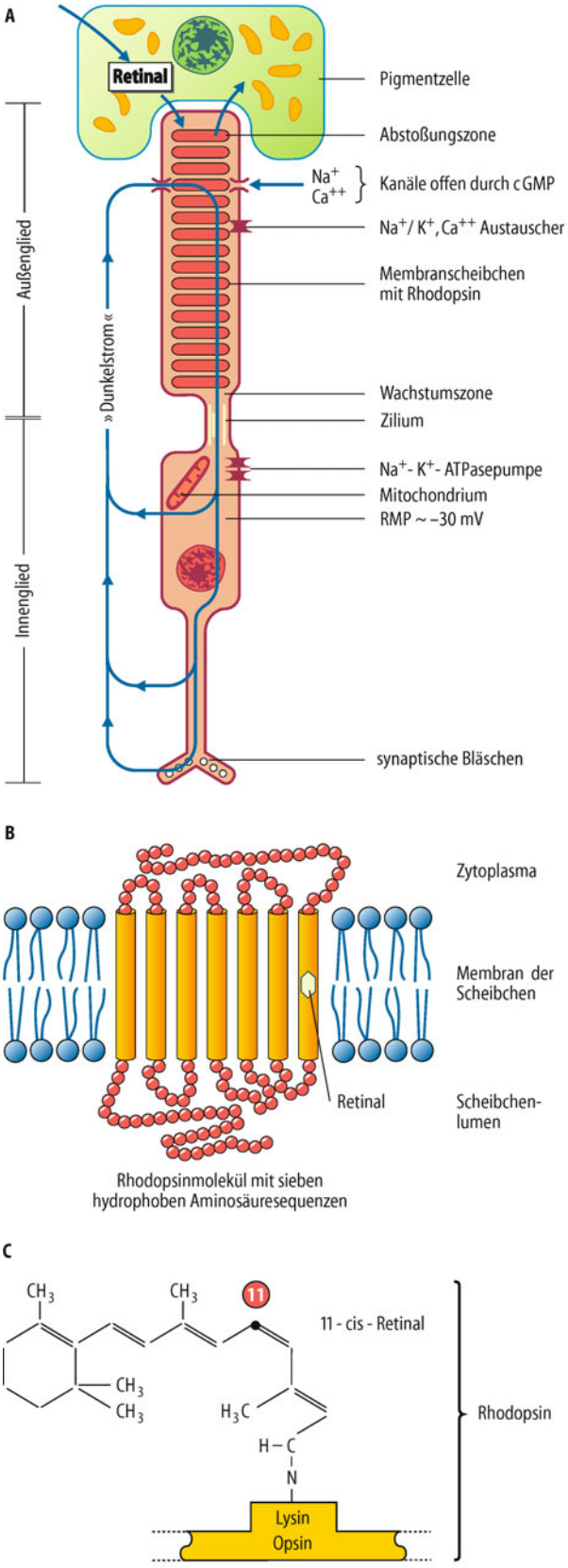


Abb. 18.11. Funktionelle Anatomie des Stäbchens sowie Struktur und Funktion der Sehfarbstoffe. A Schematischer Aufbau eines Stäbchens der Netzhaut und einer Zelle des Pigmentepithels. Am äußeren Ende werden die Außenglieder der Photorezeptoren abgebaut und die Abbauprodukte von der Pigmentzelle aufgenommen. Die synaptischen Vesikel im Rezeptorfuß enthalten als Transmitter Glutamat. **B** Schema eines Rhodopsinmoleküls, das mit sieben hydrophoben Aminosäuresequenzen die Lipiddoppelschicht der Scheibchenmenbran durchdringt. **C** 11-cis-Retinal ist über Lysin an den Proteinteil des Rhodopsins gebunden. Nach Photonenabsorption tritt eine Photoisomerisation am C-Atom 11 ein *(rot)*

Zahl und Verteilung der Photorezeptoren. Die Rezeptorschicht des menschlichen Auges besteht aus etwa 120 Mio. **Stäbchen** und 6 Mio. **Zapfen** (Abb. 18.10). Die Rezeptordichte (Rezeptoren pro Flächeneinheit) ist für die Zapfen in der Mitte der Fovea, für die Stäbchen dagegen im parafovealen Bereich am höchsten. In der **Fovea centralis** gibt es keine Stäbchen, die Fovea ist also für das Tageslichtsehen spezialisiert. Die Zapfen der Fovea bilden eine regelmäßige Mosaikstruktur. In der Foveamitte beträgt der Durchmesser der Zapfenaußenglieder etwa 2 µm, was einem Sehwinkel von etwa 0,4 Winkelminuten entspricht.

Signaltransduktion in der Netzhaut

Die Lichtabsorption durch die Sehfarbstoffmoleküle leitet den Transduktionsprozess des Sehens ein.

Sehfarbstoffe. Das **Außenglied** der Rezeptorzellen besteht aus rund 1.000 Membranscheibchen (Stäbchen) bzw. Membraneinfaltungen (Zapfen) und ist durch ein dünnes Zilium mit dem übrigen Zellkörper verbunden (Abb. 18.11 A). Die Moleküle der Sehfarbstoffe sind regelmäßig in die Lipiddoppelschicht der Zellmembran der Außenglieder eingelagert (Abb. 18.11 B). Der **Sehfarbstoff der Stäbchen** heißt **Rhodopsin (»Sehpurpur«)**; er sieht rot aus, weil Rhodopsin grünes und blaues Licht besonders gut absorbiert. Dies kann durch Bestimmung der **spektralen Absorptionskurve** exakt gemessen werden. Man fand zwei Absorptionsmaxima, im sichtbaren Bereich bei etwa 500 nm und im ultravioletten Bereich bei etwa 350 nm. Rhodopsin besteht aus einem **Glykoprotein (Opsin)** und einer **chromophoren Gruppe**, dem **11-cis-Retinal** (Aldehyd des Vitamins A_1; s. Lehrbücher der Biochemie).

Die **drei Zapfentypen** haben andere Sehfarbstoffe, bei denen das 11-cis-Retinal mit drei unterschiedlichen Glykoproteinen kombiniert ist (**»Jodopsine«** oder **»Zapfenopsine«**), wodurch verschiedene spektrale Absorptionsmaxima im kurz- (420 nm), mittel- (535 nm) und langwelligen (565 nm) Bereich entstehen (▶ Abschn. 18.10, Abb. 18.26 B). Die mittel- und langwelligen Zapfensehfarbstoffe haben wie die Stäbchen ein zweites Absorptionsmaximum im ultravioletten Bereich.

Zerfall der Sehfarbstoffe nach Lichtabsorption. Der **Transduktionsprozess** des Sehens beginnt mit der Absorption eines Photons im π-Elektronenbereich der konjugierten Doppelbindungen des Retinals im Sehfarbstoffmolekül (Abb. 18.11 C). Dadurch erreicht das Molekül eine höhere Energiestufe und beginnt stär-

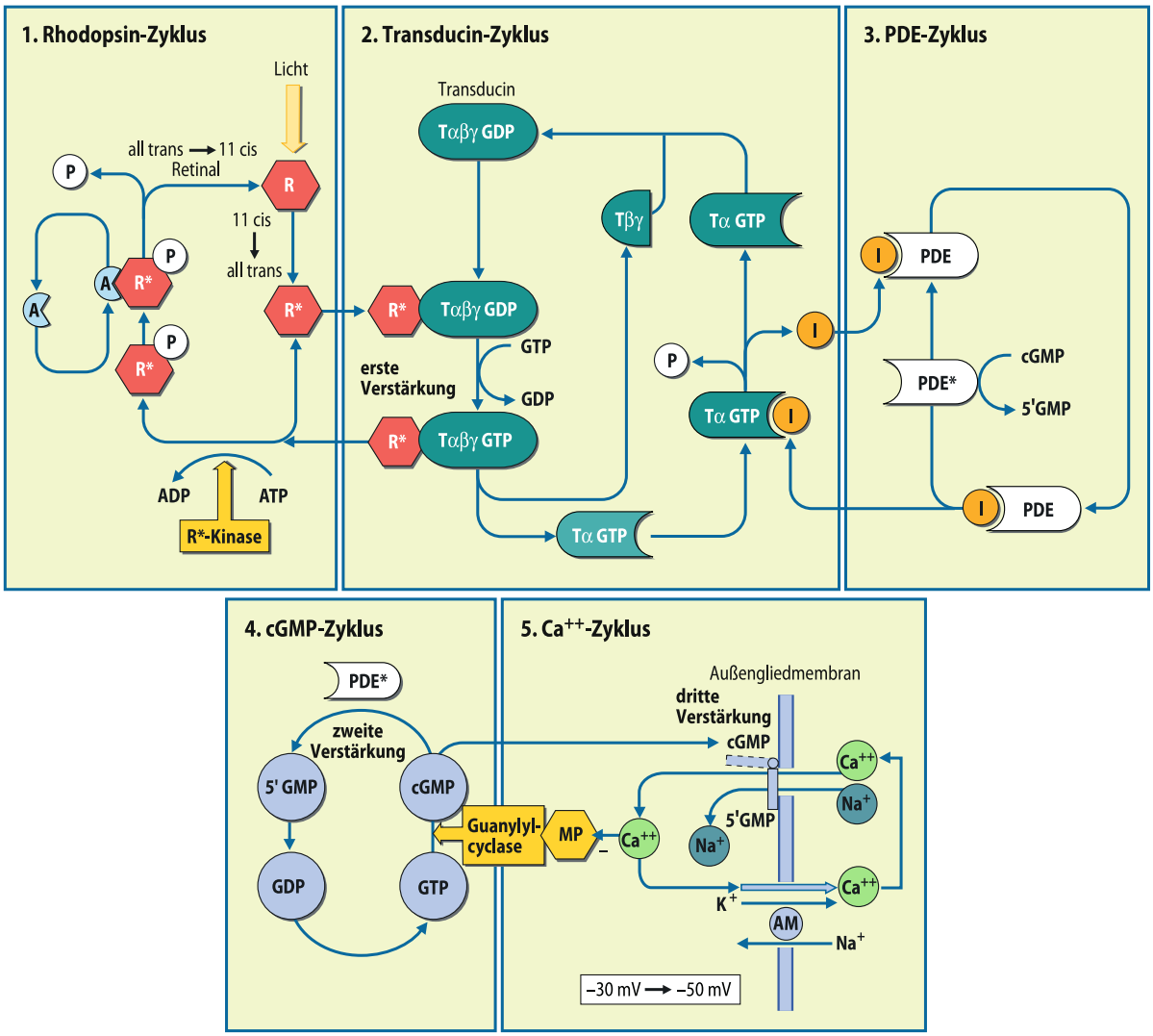


Abb. 18.12. Phototransduktion. Beim Transduktionsprozess des Sehens erfolgt in drei Verstärkungsschritten eine vieltausendfache Verstärkung und es sind fünf biochemische Regelkreise beteiligt: **(1)** Rhodopsinzyklus. Nach Absorption eines Lichtquants () entsteht durch Isomerisation des Rhodopsins *(R)* über mehrere Zwischenstufen Metarhodopsin II *(R*)*. Dieses aktiviert den nächsten Regelkreis und wird selbst durch Phosphorylierung *(P)* unter dem Einfluss der R*-Kinase und anschließende Bindung an das Enzym Arrestin *(A)* inaktiviert. Danach wird das Retinal dephosphoryliert und aus der 11-trans- in die 11-cis-Form zurückverwandelt, sodass es wieder für den ersten Schritt des Transduktionsprozesses zur Verfügung steht. **(2)** Transducinzyklus und **(3)** PDE-Zyklus. R* (Metarhodopsin II) ist das Eingangssignal für den sehr rasch ablaufenden Transducinzyklus. Der G-Protein-GDP-Komplex ($T_{\alpha\beta\gamma}GDP$, Transducin) wird durch R* aktiviert und spaltet unter Phosphorylierung (GDP→GTP) einen T_α*GTP-Komplex ab. Rund 400 T_α*GTP-Komplexe können pro Sekunde durch ein R*-Molekül mittels raschen Durchlaufs durch den Zyklus gebildet werden (1. Verstärkung). Ein T_α*GTP-Komplex aktiviert die Phosphodiesterase *(PDE)* durch Bindung einer ihrer inhibitorischen Untereinheiten *(I)*. Die aktivierte PDE* startet den cGMP- und den Ca^{++}-Zyklus und hydrolysiert zyklisches Guanosin-Monophosphat *(cGMP)* bis sie durch die wieder freigesetzte inhibitorische Untereinheit inaktiviert wird. **(4)** cGMP-Zyklus. Eine aktivierte PDE* hydrolysiert pro Sekunde bis zu 2.000 cGMP-Moleküle zu 5‹GMP (2. Verstärkung). Da cGMP intrazellulär die Natriumkanäle offen hält, bewirkt der Abfall der cGMP-Konzentration eine Schließung der Na^+/Ca^{++}-Kanäle. Hier erfolgt die 3. Verstärkung, da durch Kooperativität ein cGMP-Molekül 2–3 Kanäle offen halten kann (Hill-Koeffizient von 2–3). Es folgt die lichtinduzierte Hyperpolarisation (negatives Rezeptorpotenzial der Photorezeptoren) und verringerte Ausschüttung von Glutamatvesikeln am Rezeptorfuß (Abb. 18.11 A). Durch die schnelle Abschaltung der verschiedenen Schritte beträgt der Verstärkungsfaktor in der Kaskade bei einer einzelnen Lichtantwort 5.000–10.000 und ist damit viel kleiner als sich aus der einfachen Multiplikation der Aktivierungen pro Sekunde ergibt. **(5)** Ca^{++}-Zyklus. Die intrazelluläre Ca^{++}-Konzentration hemmt ein aktivierendes Mediatorprotein *(MP)* der Guanylylzyklase, die die Umwandlung von Guanosintriphosphat *(GTP)* in cGMP bewirkt. Die Konzentration der Ca^{++}-Ionen wird durch ein Ionen-Austauschermolekül *(AM, Na^+/Ca^{++}, K^+)* im Außenglied reguliert und nimmt nach dem Kanalschluss ab. Durch Abnahme des intrazellulären Ca^{++}-Gehalts, kommt es zur Aktivierung der Guanylylzyklase, cGMP-Produktion, Kanalöffnung und damit Rückkehr zum Ruhezustand. Die neben den Ca^{++}-Ionen am Dunkelstrom maßgeblich beteiligten Na^+-Ionen werden im Innenglied durch eine Na^+/K^+-ATPase aus dem Intra- in den Extrazellulärraum gepumpt (Abb. 18.11 A). (Nach Lamb u. Pugh 2006, Burns u. Archavsky 2005, Müller u. Kaupp 1998)

ker zu schwingen, was mit einer Wahrscheinlichkeit (**»Quantenausbeute«**) von 0,5–0,65 eine **Stereoisomerisation** des **11-cis-Retinals** zu **All-trans-Retinal** bewirkt. Hierdurch wird ein komplexer, molekularbiologischer Prozess ausgelöst, der zu einer Schließung der Na-Kanäle in der Membran der Rezeptoraußenglieder führt (Erläuterung ◘ Abb. 18.12).

Retinales Rezeptorpotenzial

Die Lichtantwort der Photorezeptoren der Wirbeltiere ist ein hyperpolarisierendes Rezeptorpotenzial.

Ruhemembranpotenzial und Reizantwort. Im Dunkeln liegen hohe Natrium- und Kalziumleitwerte g_{Na}, g_{Ca} der Membran vor (**Dunkelstrom**; ◘ Abb. 18.11 A) und das Ruhemembranpotenzial der Photorezeptormembran beträgt etwa –30 mV. Der Dunkelstrom wird zu etwa 85% von Natriumionen, zu etwa 15% von Kalziumionen getragen. Da Belichtung eines Photorezeptors eine Abnahme des g_{Na}, g_{Ca}Verdunklung dagegen eine Erhöhung von g_{Na}, g_{Ca} bewirkt, kommt es bei Belichtung der Photorezeptoren zu einer **Hyperpolarisation** des Membranpotenzials, bei Verdunklung zu einer **Depolarisation** (◘ Abb. 18.13 A,B). Dieser Reaktionstyp von Photorezeptoren weicht vom üblichen Verhalten der Rezeptoren anderer Sinnessysteme ab, die bei adäquater Reizung depolarisieren (▶ Kap. 13.3).

Einfluss der Reizstärke. Die Amplitude des Photorezeptorpotenzials nimmt mit der Intensität der Lichtreize zu (◘ Abb. 18.13 B und C). Das Rezeptorpotenzial der Stäbchen zeigt einen langsameren Verlauf als das der Zapfen (◘ Abb. 18.13 A). Die spektrale Empfindlichkeit der Rezeptorpotenziale der drei verschiedenen Zapfetypen und der Stäbchen entspricht näherungsweise den Ergebnissen der Mikrospektrophotometrie (▶ Abschn. 18.10, ◘ Abb. 18.26 B).

▪▪▪ Zwischen der Reizstärke I_s (Photoneneinfall pro Zeiteinheit und Retinafläche) und der Amplitude A des Rezeptorpotenzials gilt folgende Beziehung (◘ Abb. 18.13 B,C):

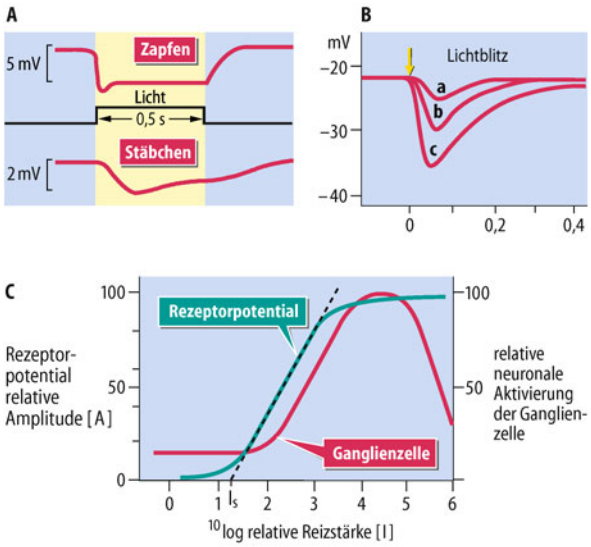
$$A = aI_s/(1+kI_s)[mV] \quad (3)$$

Diese Hering-Hyperbelgleichung ergibt bei logarithmischer Auftragung der Leuchtdichte I_s eine s-förmige Kurve, die für den mittleren Intensitätsbereich durch eine logarithmische Funktion angenähert werden kann (**Weber-Fechner-Gesetz**; ▶ Kap. 13.7):

$$A = K^* \log I_s/I_0[mV], \quad (4)$$

wobei I_0 eine vom Adaptationszustand abhängige Schwellenreizstärke ist. Die Konstanten a, k und k* in Gl. (3) und (4) hängen entsprechend der spektralen Empfindlichkeit der Rezeptoren von der Wellenlänge des Lichtes ab (◘ Abb. 18.26 B).

Überträgerstoff. Der Transmitter der Photorezeptoren ist das L-Glutamat. In Dunkelheit besteht bei depolarisierter Zellmembran eine kontinuierlich hohe Transmitterausschüttung an den Photorezeptorsynapsen, die aufgrund der Hyperpolarisation der Rezeptoren bei Belichtung abnimmt.



◘ **Abb. 18.13. Neurophysiologie retinaler Rezeptorpotenziale. A** Intrazelluläre Registrierung des Rezeptorpotenzials eines Zapfens und eines Stäbchens der Wirbeltierretina; schematisiert. **B** Rezeptorpotenzial eines Zapfens der Schildkrötenretina auf Lichtblitze (10 ms Dauer) steigender Intensität. Relative Reizstärken a = 1, b = 4, c = 16. **C** Intensitätsfunktion des Rezeptorpotenzials eines einzelnen Zapfens der Schildkrötenretina. Die Amplitude (A, *Ordinate*) folgt Gl. (3). Schematisch ist die Intensitätsfunktion der Aktivierung einer retinalen On-Zentrum-Ganglienzelle eingetragen

Rezeptive Felder der Netzhaut

Die synaptische Signalkonvergenz in der Netzhaut bestimmt Ausdehnung und Funktion der rezeptiven Felder retinaler Neurone.

Definition. Rezeptives Feld (RF) eines visuellen Neurons wird jener Bereich des Gesichtsfeldes bzw. der Netzhaut genannt, dessen adäquate Stimulation zu einer **Aktivitätsänderung des Neurons** führt. In der Netzhaut sind die RF meist »konzentrisch« organisiert: Das RF-Zentrum ist von einer ringförmigen RF-Peripherie umgeben (◘ Abb. 18.14). Die räumliche Ausdehnung der RF nimmt innerhalb einer Zellklasse von der Fovea zur Netzhautperipherie zu. Das RF ist der Ausdruck der Signalkonvergenz und Signaldivergenz der Nervenzellen des retinalen Neuronennetzes (◘ Abb. 18.10). Man unterscheidet in der Netzhaut einen **»direkten« Signalfluss** (Photorezeptoren–Bipolarzellen–Ganglienzellen) und einen **»lateralen« Signalfluss** über die Interneurone (Horizontalzellen, Amakrine) zu den Bipolar- und Ganglienzellen.

Bipolarzellen. Es gibt drei Arten von Bipolarzellen, die On- und Off-Zapfenbipolarzellen und die Stäbchenbipolarzellen.

- Bei den **On-Zapfenbipolarzellen** löst Belichtung der Zapfen im RF-Zentrum eine **Depolarisation** des Membranpotenzials aus. Die primär vorliegende Hyperpolarisation der Zapfen wird bei der direkten Verschaltung mit den On-Bipolarzellen durch eine hemmende Synapse mit metabotropen Glutamatrezeptoren umgekehrt. Bei Belichtung in der RF-Peripherie erfolgt eine **Hyperpolarisation** der On-Bipolarzellen (Grundlage ist die laterale Hemmung benachbarter Photorezeptoren durch Horizontalzellen, s. unten).

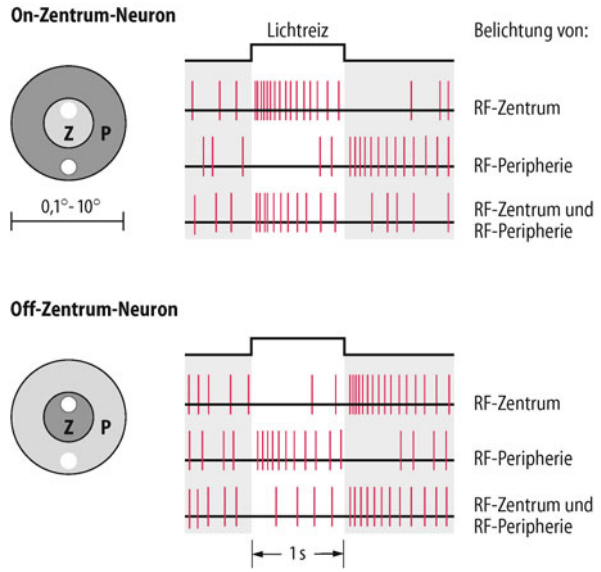


Abb. 18.14. Funktionelle Organisation rezeptiver Felder der Ganglienzellen der Säugetiernetzhaut. Zur Analyse der rezeptiven Felder wurden Lichtpunkte *(weiß)* entweder in das RF-Zentrum *(Z)* oder in die RF-Peripherie *(P)* projiziert. Lichtreizung bewirkt bei den On-Zentrum-Neuronen und den Off-Zentrum-Neuronen entgegengesetzte Reaktionen. Wenn beide Teile des rezeptiven Feldes gleichzeitig belichtet werden, summieren sich die aus dem RF-Zentrum und der RF-Peripherie ausgelösten Erregungs- und Hemmungsprozesse. Es dominiert meist die aus dem RF-Zentrum ausgelöste Antwort

- Die RF der **Off-Zapfenbipolarzellen** sind funktionell spiegelbildlich organisiert: bei Belichtung des RF-Zentrum erfolgt eine **Hyperpolarisation** (eine erregende Synapse mit ionotropen Glutamatrezeptoren überträgt die Hyperpolarisation der Zapfen auf die Bipolarzellen). Die **Depolarisation** bei Belichtung der RF-Peripherie beruht wiederum auf der lateralen Hemmung durch die Horizontalzellen.
- Die **Stäbchenbipolaren** verhalten sich wie die On-Zapfenbipolarzellen.

Horizontalzellen. Die **Horizontalzellen** übertragen Signale zwischen benachbarten Photorezeptoren und bestimmen die antagonistische Antwort bei Reizung der RF-Peripherie durch **laterale Hemmung**. Horizontalzellen haben ausgedehnte rezeptive Felder und werden durch Belichtung von Photorezeptoren in ihrem gesamten RF hyperpolarisiert. Über hemmende Synapsen wird an benachbarten Photorezeptorinnengliedern eine Depolarisation ausgelöst.

Amakrine Zellen. Die **Amakrinen** sind wie die Horizontalzellen Interneurone (Abb. 18.10). Besondere Bedeutung haben die **Stäbchenamakrinen (AII)**, die beim skotopischen Sehen das Signal der **Stäbchenbipolaren** auf die On- und Off-Zapfenbipolaren weiterleiten und die **dopaminergen Amakrinen**, die für die Umschaltung vom Zapfen- zum Stäbchensehen zuständig sind (s. unten).

Ganglienzellen. Wie bei den Bipolaren gibt es bei den Ganglienzellen der Netzhaut On- und Off-Zentrum-Zellen.

- Die **On-Zentrum-Ganglienzellen** reagieren auf Belichtung des RF-Zentrums mit einer Aktivierung, auf Verdunklung mit einer Hemmung. Ihre Antwort auf Stimulation der RF-Peripherie ist spiegelbildlich: Lichthemmung und Dunkelaktivierung.
- Die **Off-Zentrum-Ganglienzellen** antworten genau entgegengesetzt (hemmende Licht- und erregende Dunkelantwort im RF-Zentrum, Lichterregung und Dunkelhemmung in der Peripherie).

Bei gleichzeitiger Reizung von Zentrum und Peripherie summieren sich die Erregungs- und Hemmungsprozesse, wobei die Zentrumsantwort die Peripherieantwort leicht überwiegt (Abb. 18.14).

Klassen retinaler Ganglienzellen

Unterschiedliche retinale Ganglienzellen sind Ursprung paralleler afferenter Systeme.

Morphologische Zellklassen. Die Ganglienzellen der Netzhaut lassen sich grob in drei morphologisch und funktionell unterschiedliche Klassen einteilen:

- Ganglienzellen mit großem Zellkörper, relativ weitverzweigtem, dichtem Dendritenfeld und großem Axondurchmesser (10%),
- Ganglienzellen mit mittelgroßen Zellkörpern und Axonen sowie kleinen, dichten Dendritenfeldern (80%) und
- eine heterogene Zellgruppe (10%) mit den kleinsten Zellkörpern und Axondurchmessern, jedoch den größten, nur spärlich verzweigten Dendritenfeldern.

Die verschiedenen Zellgruppen bilden den Ursprung dreier, paralleler Systeme der striären Sehbahn, die direkt zu Zellen des Corpus geniculatum laterale im Thalamus projizieren:

- Die großen Ganglienzellen sind Ursprung des **magnozellulären (M-) Systems**,
- die mittelgroßen Ganglienzellen bilden das **parvozelluläre (P-) System** und
- die kleinzellige, heterogene Zellgruppe enthält die Ursprungszellen des **koniozellulären (K-) Systems**

Die heterogene Gruppe der kleinen Zellen ist auch in Funktion und Projektion heterogen und enthält auch Zellen, die in die prätektale Region (Pupillenreflexbahn) und zu den Colliculi superiores projizieren.

Funktionelle Spezialisierung. M-, P- und K-System erfüllen unterschiedliche Funktionen beim Sehen. Die **M-Zellen** haben große rezeptive Felder und antworten mit hoher zeitlicher Auflösung (phasisch); sie sind sehr kontrastempfindlich und »farbenblind«. Die **P-Zellen** haben kleinere rezeptive Felder, eine höhere räumliche und geringere zeitliche Auflösung (tonisch); sie sind farbspezifisch (Rot-Grün) und haben eine geringere Kontrastempfindlichkeit. Die **Ursprungszellen des K-Systems** der Primaten sind ebenfalls farbempfindlich (Blau-Zellen). Die **Zellen der Pupillenreflexbahn**, die zur prätektalen Region projizieren, zeichnen sich durch beleuchtungsabhängige, nicht adaptierende Aktivität aus.

Parallelverarbeitung. Die differenzierte neuronale Klassenbildung in der Ganglienzellschicht der Netzhaut zeigt, dass das optische Bild, das die Eingangsschicht der Photorezeptoren erregt, schon in der Netzhaut in ein vielfaches Erregungsmuster funktionell unterschiedlicher Ganglienzelltypen umgesetzt wird (**Prinzip der parallelen Signalverarbeitung** im ZNS).

In Kürze

Aufbau, Signalaufnhme und Signalweiterverarbeitung in der Netzhaut

Mit dem Augenspiegel können wir den **Augenhintergrund** betrachten. Dabei können wir mögliche pathologische Veränderungen der Netzhaut, der Papille, der retinalen Blutgefäße und des Sehnerven beurteilen.

Die **Netzhaut** entsteht in der Entwicklung als ein Teil des Gehirns, sie ist ein vielschichtiges, neuronales Netzwerk. Die Reizaufnahme erfolgt durch zwei unterschiedliche Klassen von Photorezeptoren, die sich durch ihre Lichtempfindlichkeit unterscheiden. Die **Zapfen** benötigen zu ihrer Aktivierung Tageslicht, die **Stäbchen** sind auch bei Dämmerung und größerer Dunkelheit erregbar. Es gibt nur eine Art von Stäbchen, aber drei Klassen von Zapfen mit unterschiedlichen spektralen Absorptionsmaxima, deren Verschaltung das Farbensehen ermöglicht. In der Fovea centralis, der Stelle des schärfsten Sehens, gibt es nur Zapfen. In der restlichen Netzhaut finden sich Zapfen und Stäbchen. Die Reizaufnahme in den Photorezeptoren erfolgt in Zapfen und Stäbchen mit dem gleichen **Phototransduktionsprozess.**

Die Lichtabsorption durch die Sehfarbstoffmoleküle leitet den Transduktionsprozess des Sehens ein. Dadurch kommt es zu einer Stereoisomerisation des Sehfarbstoffes 11-cis-Retinal zu All-trans-Retinal. In der Folge kommt es zu einer Schließung der Na^+-Kanäle in der Membran der Rezeptoraußenglieder und somit zu einem hyperpolarisierenden Rezeptorpotenzial, dessen Folge eine verminderte Glutamatfreisetzung an den Photorezeptorsynapsen ist.

Den Photorezeptoren nachgeschaltet sind Bipolar- und Ganglienzellen in vertikaler sowie Horizontalzellen und Amakrinzellen in horizontaler Verschaltung. Die Signalverarbeitung in diesem Netzwerk führt über erregende Konvergenz und laterale Hemmungsmechanismen zum Entstehen antagonistisch organisierter **rezeptiver Felder** retinaler Neurone mit erregendem Zentrum und hemmendem Umfeld. Man unterscheidet On-Neurone, die durch Zunahme der Leuchtdichte im Zentrum aktiviert werden, und Off-Neurone, die auf Abnahme der Leuchtdichte im Zentrum mit Erregung antworten. Die im retinalen Netzwerk verarbeiteten Signale konvergieren an **retinalen Ganglienzellen,** die morphologisch und funktionell verschiedene Klassen repräsentieren und Ausgangspunkt einer **massiven Parallelverarbeitung** verschiedener Aspekte in der afferenten Sehbahn sind. Große Ganglienzellen (magnozelluläres System) mit großen Dendritenfeldern und großen rezeptiven Feldern reagieren phasisch, sind kontrastempfindlich und »farbenblind«. Kleine Ganglienzellen (parvozelluläres System) mit kleinen Dendritenfeldern und kleinen rezeptiven Feldern reagieren tonisch, sind farbempfindlich (rot/grün) und räumlich hochauflösend aber »bewegungsblind«. Das koniozelluläre, dritte System ist durch sehr kleine Zellen mit großen Dendritenfeldern charakterisiert, deren rezeptive Felder ebenfalls farbempfindich sind (blau/gelb).

18.6 Psychophysik der Hell-Dunkel-Wahrnehmung

Helligkeitswahrnehmung

Beim Sehen ist die subjektive Helligkeit mit der mittleren Impulsrate der On-Neurone, die subjektive Dunkelheit mit jener der Off-Neurone linear korreliert.

Helligkeits- und Farbkonstanz. Wenn sich an einem hellen Sonnentag dichte Wolken vor die Sonne schieben und dadurch die Stärke und die spektrale Zusammensetzung des Lichts verändert wird, bemerken wir die Abnahme der Helligkeit durch die zugleich erfolgende **Adaptation** nur kurzfristig: Die wahrgenommenen Hell- und Dunkelwerte und die Farben der Objekte der Umwelt ändern sich auch bei hundertfacher Änderung der Beleuchtungsstärke nur geringfügig. Die relative Unabhängigkeit des Kontrast- und Farbensehens von der mittleren Beleuchtungsstärke und der spektralen Zusammensetzung des natürlichen Lichtes zeigt, dass das Sehsystem nicht wie ein physikalisches Messgerät das von Objekten reflektierte Licht erfasst, sondern durch die neuronalen Mechanismen des Sehens das Aussehen eines Objekts aus der spektralen Reflektanz seiner Oberfläche in Relation zu der Helligkeit und spektralen Reflektanz seiner Umgebung errechnet.

Korrelation von neuronaler Aktivierung und Wahrnehmung. Bei etwa konstantem Adaptationszustand und umschriebener Belichtung der Netzhaut gilt zwischen der wahrgenommenen **subjektiven Helligkeit** eines Lichtfleckes und dessen **Leuchtdichte** näherungsweise die durch Gl. (3) und (4) (s. oben) formulierte nichtlineare Beziehung. Diese beschreibt auch die Abhängigkeit der Impulsrate der **On-Zentrum-Neurone** der Netzhaut, des **Corpus geniculatum laterale** (CGL) und der Sehrinde von der Leuchtdichte. Die subjektive Helligkeit und die neuronale Impulsrate sind also linear miteinander korreliert. Eine ähnliche Korrelationsregel besteht für die Aktivierung der Neurone des Off-Systems und die subjektive Dunkelheit eines Bildbereiches. Diese einfachen Korrelationsregeln erklären einige elementare Phänomene des Sehens.

Simultankontrast. Abb. 18.15 A demonstriert, dass der gleiche graue Fleck auf einem hellen Hintergrund dunkler erscheint als auf einem dunklen Hintergrund. Entlang der Hell-Dunkel-Grenze ist der hellere Teil jeweils etwas heller und der dunklere dagegen etwas dunkler als die weitere Umgebung **(Grenzkontrast)**.

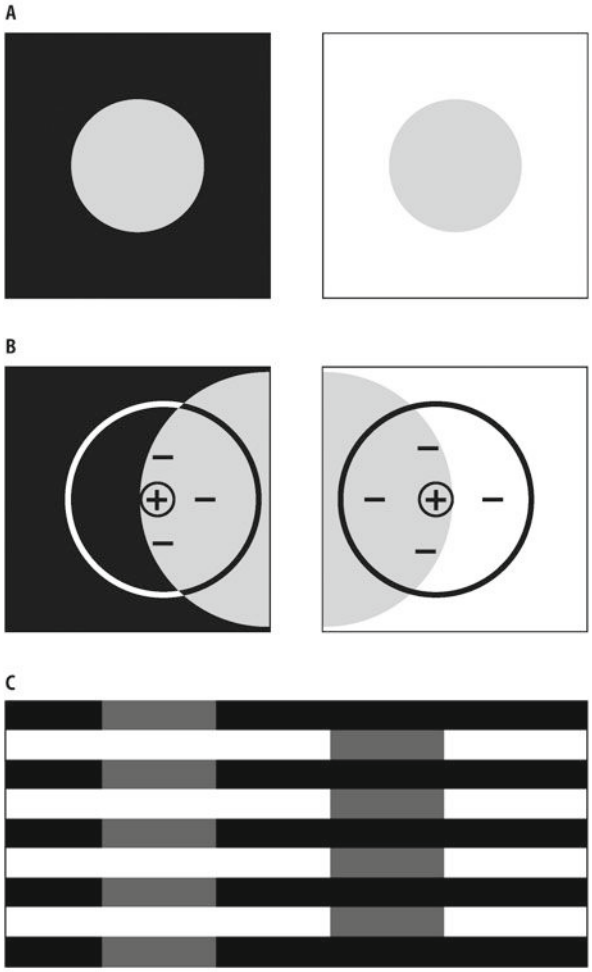


Abb. 18.15. Der Simultankontrast und seine Erklärung durch laterale Hemmung im rezeptiven Feld sowie die Bedeutung des Kontext bei der *white illusion*. **A** Visueller Simultankontrast. **B** Erklärung des Grenzkontrastes am Beispiel eines On-Zentrum-Neurons. Durch das dunkle Umfeld wird an On-Neuronen weniger Hemmung ausgelöst und das gleiche Grau erscheint heller. **C** Im Gegensatz zu dieser Erklärung erscheinen bei der *white illusion* die gleich grauen Rechtecke im Verlauf der schwarzen Streifen heller, obwohl sie die längeren Grenzen mit den weißen Streifen haben. In diesem Fall bestimmt die zentrale Verarbeitung des Kontext (»das Objekt verdeckt den schwarzen bzw. weißen Streifen«) die Kontrastwahrnehmung stärker als der periphere Simultankontrast

Diese einfache Kontrasterscheinung lässt sich auf einer frühen Verarbeitungsebene im Sehsystem bereits aus der funktionellen Organisation der rezeptiven Felder retinaler Ganglienzellen ableiten (Abb. 18.15 B). Der Simultankontrast ist ein wichtiger Mechanismus, der auf der Grundlage von lateraler Hemmung die Sehschärfe und die Qualität des Formensehens verbessert. Auf höheren Ebenen der visuellen Verarbeitung gewinnt der Kontext einer Szene für die Kontrastwahrnehmung zunehmend an Bedeutung, so werden z. B. die gleich grauen Rechtecke bei der *white illusion* im Kontext der von ihnen verdeckten schwarzen und weißen Streifen in einer Weise heller oder dunkler wahrgenommen, die einer einfachen Erklärung durch den Simultankontrast widerspricht (Abb. 18.15 C).

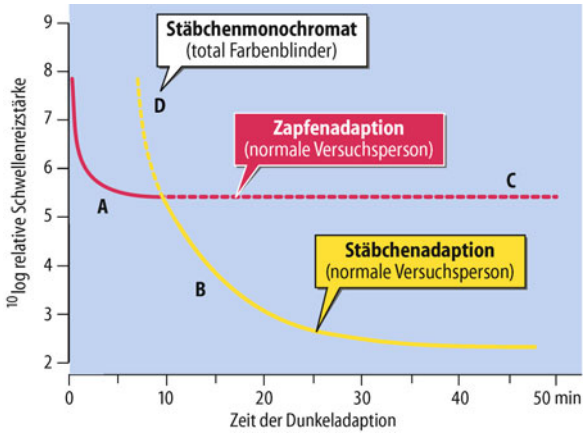


Abb. 18.16. Dunkeladaptationskurven des Menschen. A,B Kurve der Mittelwerte von normalen Versuchspersonen (*rot* Zapfenteil, *gelb* Stäbchenteil). Am Kohlrausch-Knick wird von den Zapfen auf die Stäbchen umgeschaltet. **A,C** Dunkeladaptationskurve für das Zapfensystem des normal farbentüchtigen Menschen (Fovea centralis, rote Lichtreize). **D,B** Dunkeladaptationskurve eines total Farbenblinden, gemessen für den retinalen Ort 8° oberhalb der Fovea centralis. Diese Kurve muss nach links verschoben gedacht werden, da die Dunkeladaptation des Stächenmonochromaten ebenfalls zur Zeit 0 beginnt

Hell- und Dunkeladaptation

Durch photochemische und neuronale Anpassungsprozesse verändert sich die Empfindlichkeit der Netzhaut.

Dunkeladaptation. Wer bei Nacht aus einem hell erleuchteten Raum ins Freie tritt, kann zunächst in der nächtlichen Umgebung die Gegenstände nicht sehen, erkennt sie jedoch nach einiger Zeit in groben Umrissen. Während dieser **Dunkeladaptation** nimmt die **absolute Empfindlichkeit** des Sehsystems langsam zu, die **Sehschärfe** nimmt jedoch erheblich ab. Durch Messung der **Schwellenreizstärke** kann man den zeitlichen Verlauf der Dunkeladaptation bestimmen (Abb. 18.16).

Nach ca. 10 Minuten schaltet die Zapfenadaptation und damit das photopische Sehen am Kohlrausch-Knick (im mesopischen Bereich des Sehens) auf die Stächenadaptation und damit auf das skotopische Sehen um. Bei längerer Dunkeladaptation erreicht das Stäbchensystem eine wesentlich höhere Empfindlichkeit als das Zapfensystem (Abb. 18.16 B und C). Nach einstündigem Aufenthalt in völliger Dunkelheit kann die **Absolutschwelle** des Sehens eine Empfindlichkeit von etwa 1 bis 4 absorbierten Lichtquanten pro Rezeptor und Sekunde erreichen. Entsprechend der hohen Stäbchendichte neben der Fovea sieht man unter skotopischen Adaptationsbedingungen schwache Lichtreize mit der parafovealen Retina besser als mit der Fovea. Ein lichtschwacher Stern ist daher nur zu erkennen, wenn sein Bild auf den parafovealen Bereich der Netzhaut fällt. Er wird unsichtbar, wenn man ihn zu fixieren versucht.

Helladaptation. Diese verläuft wesentlich schneller als die Dunkeladaptation. Betritt ein dunkeladaptierter Beobachter einen hell erleuchteten Raum, so passt sich sein Sehsystem innerhalb einiger Sekunden an die neue Umweltleuchtdichte an. Ist der Leuchtdichtewechsel sehr groß, so kann vorübergehend **Blen-**

dung auftreten, während derer die Formwahrnehmung reduziert ist. Plötzliche Blendung löst über Verbindungen der Netzhaut mit subkortikalen visuellen Zentren und den Neuronen des Fazialiskerns einen reflektorischen Lidschluss aus, eventuell auch eine Tränensekretion oder über Verbindungen zum Trigeminus bei etwa 20% der Menschen einen Niesreflex.

Lichtabhängigkeit der lateralen Hemmung. Neben der Änderung des Gleichgewichts zwischen zerfallenem und unzerfallenem Sehfarbstoff (s. oben) spielen bei der Hell-Dunkel-Adaptation **neuronale Mechanismen** eine wichtige Rolle: Die **laterale Hemmung** der retinalen Ganglienzellen wird kleiner, wenn die mittlere Beleuchtungsstärke der Netzhaut abnimmt. Dann dehnen sich die RF-Zentren retinaler Ganglienzellen funktionell aus. Der Vorteil dieses Mechanismus ist, dass ein jeweils größerer Bereich der Netzhaut zur Aktivierung einer Ganglienzelle beiträgt. Der Nachteil ist die Abnahme der Sehschärfe:

Diesen Text können Sie nur lesen, wenn hinreichend viel Licht auf das Buch fällt.

Umschaltung vom photopischen zum skotopischen Sehen. Die **dopaminergen Amakrinen** bewirken eine »Umschaltung« des Sehens vom Zapfensystem zum Stäbchensystem: Beim photopischen Sehen hemmen die von Zapfensystemsignalen erregten dopaminergen Amakrinen die Stäbchenamakrinen, die das Signal der Stäbchen auf die On- und Off-Bipolaren übertragen. Wenn die Zapfenerregung bei abnehmender Helligkeit erlischt, wird diese Hemmung der Stäbchenamakrinen aufgehoben und anstelle der Zapfensignale werden die Signale der Stäbchen in das afferente Sehsystem eingekoppelt.

Pupillenreaktion. Auch die bereits besprochene Abhängigkeit der **Pupillenweite** von der mittleren Umweltleuchtdichte ist eine neuronale Komponente der Hell-Dunkel-Adaptation.

Sukzessivkontrast. Lokale Adaptation der Netzhaut löst die Erscheinung von Nachbildern aus. Betrachtet man z. B. den linken Teil der Abb. 18.15 A für eine halbe Minute und blickt dann auf eine weiße Fläche, dann erscheint dort nach kurzer Zeit ein negatives Nachbild. Dieses Phänomen wird **Sukzessivkontrast** genannt und folgendermaßen durch Lokaladaptation erklärt: Die schwarze Fläche der Abbildung führt zu einer geringeren Adaptation der betroffenen Netzhautbereiche, die nachfolgend durch die homogen weiße Fläche stärker erregt werden und dadurch im Nachbild heller erscheinen.

Zeitliche Übertragungseigenschaften

Die Flimmerfusionsfrequenz der Netzhaut spielt im Zeitalter des Films, des Fernsehens und der Arbeit am Bildschirm eine wichtige Rolle.

Wahrnehmung hochfrequenter Lichtreize. Technisch erzeugte visuelle Muster wie bei Film, Fernsehen oder der Arbeit am Bildschirm bestehen aus mit hoher Frequenz flimmernden Bildern. Als **Flimmerfusionsfrequenz** (kritische Flimmerfrequenz, CFF) bezeichnet man die Frequenzgrenze, bei der intermittierende Lichtreize gerade keinen Flimmereindruck mehr hervorrufen. Im Bereich skotopischer Reizstärken (Stäbchensehen) beträgt die maximale CFF 22–25 Lichtreize pro Sekunde. Im photopischen Bereich steigt die CFF etwa proportional zum Logarithmus der Leuchtdichte, des Modulationsgrades und der Reizfläche bis zu maximal 90 Lichtreizen pro Sekunde an (»Talbot-Gesetz«).

Neuronale Flimmerfusionsfrequenz. Für die Flimmerfusionsfrequenz retinaler Ganglienzellen, der Zellen des CGL und der einfachen (»simplen«) Zellen der primären Sehrinde (▶ Abschn. 18.7) gelten die gleichen Gesetze wie für die subjektive Flimmerfusionsfrequenz. Intermittierende Lichtreize im Frequenzbereich zwischen 5 und 15 Hz lösen eine besonders starke Aktivierung retinaler und kortikaler Nervenzellen aus. Dadurch kommt es in diesem Frequenzbereich zu einer subjektiven Helligkeitszunahme der Lichtreize **(Brücke-Bartley-Effekt)**. Bei Patienten mit photosensibler Epilepsie kann durch Flimmerlicht dieser Frequenzen ein Krampfanfall ausgelöst werden.

In Kürze

Hell-Dunkel-Wahrnehmung

Ändert sich die Stärke und die spektrale Zusammensetzung des Lichtes, erfolgt eine **Adaptation** und wir bemerken die Veränderung von Helligkeit und Farben nur wenig. Es besteht eine subjektive Helligkeits- und Farbkonstanz bei wechselnden Beleuchtungsbedingungen). Die Wahrnehmung von Helligkeit und Dunkelheit hängt von der Aktivität von On- und Off-Neuronen ab. Die **subjektive Helligkeit** ist mit der mittleren Impulsrate der On-Neurone, die **subjektive Dunkelheit** mit jener der Off-Neurone linear korreliert.

Hellere und dunklere Flächen werden subjektiv in Abhängigkeit von angrenzenden Flächen unterschiedlich wahrgenommen. Dieser **Simultankontrast** beruht einerseits auf lateraler Hemmung, andererseits auf dem Kontext in der betrachteten Szene.

Hell- und Dunkeladaptation

Die Empfindlichkeit der Netzhaut kann durch verschiedene Prozesse an die Beleuchtungsbedingungen in der Umwelt angepasst werden. Die photochemische Adaptation beruht auf der Veränderung des Gleichgewichts zwischen 11-cis- und all-trans-Retinal. Je höher der Anteil an 11-cis Retinal ist, desto empfindlicher reagiert die Netzhaut auf Licht. Wenn die Lichtstärke für die Empfindlichkeit der Zapfen nicht mehr ausreicht, wird automatisch auf Stäbchensehen umgeschaltet. Zusätzlich verändert sich die Größe der erregenden rezeptiven Feldanteile, so dass bei Dunkelheit die laterale Hemmung abgeschwächt und die zentrale Lichtdetektion erhöht wird. Die Erweiterung und Verengung der Pupille ist ein vergleichsweise schneller Adaptationsmechanismus, der absolut betrachtet aber nur wenig Anpassung ermöglicht. Bei Dauerbelichtung adaptiert die Netzhaut lokal und anschließend sehen wir Nachbilder. Dieser **Sukzessivkontrast** ist eine bekannte optische Täuschung.

Die subjektive und neuronale **Flimmerfusionsfrequenz** in der Sehbahn nimmt mit der Leuchtdichte zu. Bei hellen Lichtreizen erreicht die Flimmerfusionsfrequenz in er Netzhaut durchaus 90 Hz.

18.7 Signalverarbeitung im visuellen System des Gehirns

Primäre Sehbahn

Die visuelle Information wird vom Auge über die Sehnerven und die Sehstrahlung zentralwärts geleitet

Sehnerv. Der Sehnerv eines Auges enthält etwa 1 Mio. Axone. Die Sehnerven beider Augen vereinigen sich an der Schädelbasis zum **Chiasma nervi optici** (Abb. 18.17). Die aus der nasalen Retinahälfte stammenden Sehnervenfasern kreuzen im Chiasma zur Gegenseite und ziehen gemeinsam mit den ungekreuzten Sehnervenfasern aus der temporalen Retinahälfte im **Tractus opticus** zur ersten Schaltstationen der **primären Sehbahn** im Gehirn. Hier repräsentieren sie die gegenüberliegende Hälfte des Gesichtsfeldes.

Corpus geniculatum laterale. Die wichtigsten und stärksten Projektionen der Retina beim Menschen sind ihre Verbindungen mit dem **Corpus geniculatum laterale (CGL)**, der **thalamischen Schaltstation** der Sehbahn im Zwischenhirn, die aus zwei ventralen **magnozellulären** und vier dorsalen **parvozellulären** Schichten besteht. Dazwischen liegen jeweils schmale **koniozellulären** Schichten. Die entsprechenden Zellklassen aus der Retina projizieren in die ihnen zugehörigen Schichten. Die Nervenzellen des CGL haben wie die Ganglienzellen der Retina konzentrisch organisierte RF. Oft ist durch zusätzliche intrageniku-

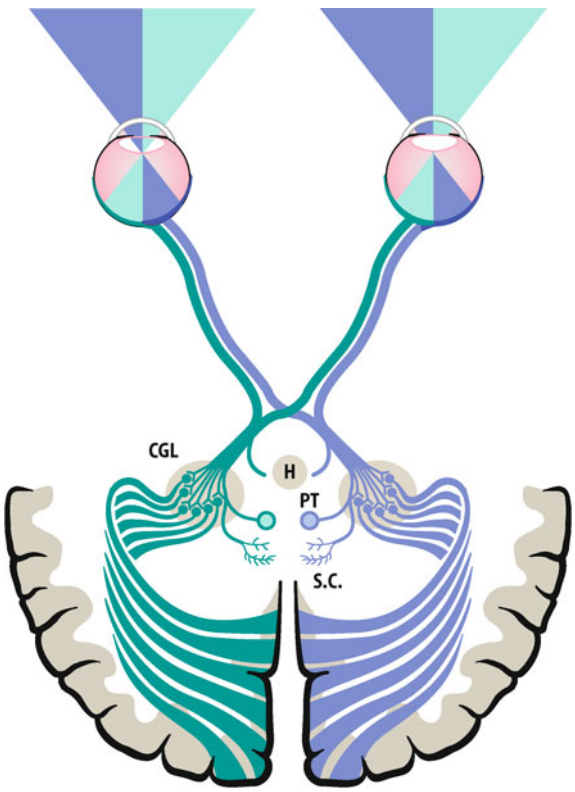


Abb. 18.17. Schema der Sehbahn im Gehirn des Menschen. *CGL* Corpus geniculatum laterale; *H* Hypothalamus; *PT* Area praetectalis; *S.C.* Colliculi superiores

läre Hemmungsmechanismen der Simultankontrast deutlich verstärkt. Die parvozellulären und koniozellulären Schichten sind darüber hinaus durch **farbspezifische RF** gekennzeichnet. Die primäre Sehbahn über das CGL zu Area V1 dient der Objekterkennung, dem Farbensehen, dem Bewegungssehen, der Raumwahrnehmung und dem stereoskopischen Tiefensehen.

Nichtvisuelle Modulation. An den Nervenzellen des CGL endigen nicht nur synaptische Kontakte von Axonen des Sehnerven und rückprojizierende Neurone aus der primären Sehrinde (45%), sondern auch zahlreiche Synapsen von Axonen, deren Ursprungszellen im Hirnstamm liegen. Über diese nichtvisuellen Synapsen wird die visuelle Signalverarbeitung im CGL in Abhängigkeit vom Wachheitsgrad, der räumlich gerichteten Aufmerksamkeit und den damit verknüpften Augenbewegungen moduliert.

Sehstrahlung. Etwa 1 Mio. Axone der Schaltzellen des CGL ziehen über die **Sehstrahlung (Radiatio optica)** zu den Nervenzellen der **primären Sehrinde** (**Area striata** oder **Area V1** der okzipitalen Großhirnrinde). Von dort gehen weitere Verbindungen zu den »extrastriären« visuellen Hirnrindenfeldern sowie zu den weiter unten beschriebenen visuellen Integrationsregionen in der parietalen und temporalen Großhirnrinde.

Spezielle subkortikale Projektionen und extrastriäre Sehbahn

Weitere subkortikale Projektionen dienen der Steuerung von Augenbewegungen und bestimmter vegetativer Funktionen, ein Teil erreicht als extrastriäre Sehbahn den parietalen Kortex.

Hypothalamus. Verbindungen der Netzhaut mit dem **Hypothalamus** im Zwischenhirn vermitteln Signale zur Steuerung eines Teils des **endokrinen Systems** und dienen der Ankopplung des endogenen, **zirkadianen Rhythmus** und des **Schlaf-Wach-Rhythmus** an den Tageslichtwechsel.

Area praetectalis. Ein Teil der Verbindungen zwischen der Retina und der **Area praetectalis** an der Grenze zwischen Mittelhirn und Zwischenhirn dient der Regelung der **Pupillenweite** (▶ Abschn. 18.3). Andere Axone des Sehnerven endigen in Kernen der **Area praetectalis**, die mit blickmotorischen Zentren des Hirnstammes verbunden sind, die **Vergenzbewegungen** steuern (▶ Kap. 18.4). Bestimmte, bewegungsspezifische retinale Ganglienzellen innervieren Nervenzellen im **Kern des optischen Traktes (NOT)** der Area praetectalis. Von den Nervenzellen des NOT bestehen Verbindungen zur unteren Olive und über den Nucleus reticularis tegmenti pontis zu den Vestibulariskernen des Hirnstamms. Hierdurch erreichen die visuellen Bewegungssignale das zentrale vestibuläre System und das Kleinhirn (**olivozerebelläre Kletterfasern**; ▶ Kap. 7.8). Beide Projektionen haben die Aufgabe der Steuerung des **horizontalen optokinetischen Nystagmus (OKN)** und der **Blickmotorik bei horizontalen Kopfbewegungen** (▶ Kap. 17.3).

Colliculi superiores und extrastriäre Sehbahn. Die Projektion von Zellen des magnozellulären Systems und von Zellen des hete-

rogenen kleinzelligen Systems der Retina in die Colliculi superiores des Mittelhirns dient der Steuerung der **reflektorischen Blickmotorik** durch Sakkaden und zielgerichtete Kopfbewegungen (»visueller Greifreflex«). Visuelle Signale erreichen aus der Netzhaut über die Colliculi superiores und den visuellen Teil des Pulvinars unter »Umgehung« des CGL die parietalen visuellen Assoziationsregionen (»extrastriäre Sehbahn«; ▶ Abschn. 18.11).

Retinotopie

! Die Sehbahn und das zentrale visuelle System sind retinotop organisiert – retinale Nachbarschaftsverhältnisse bleiben auf allen Stationen der Sehbahn erhalten.

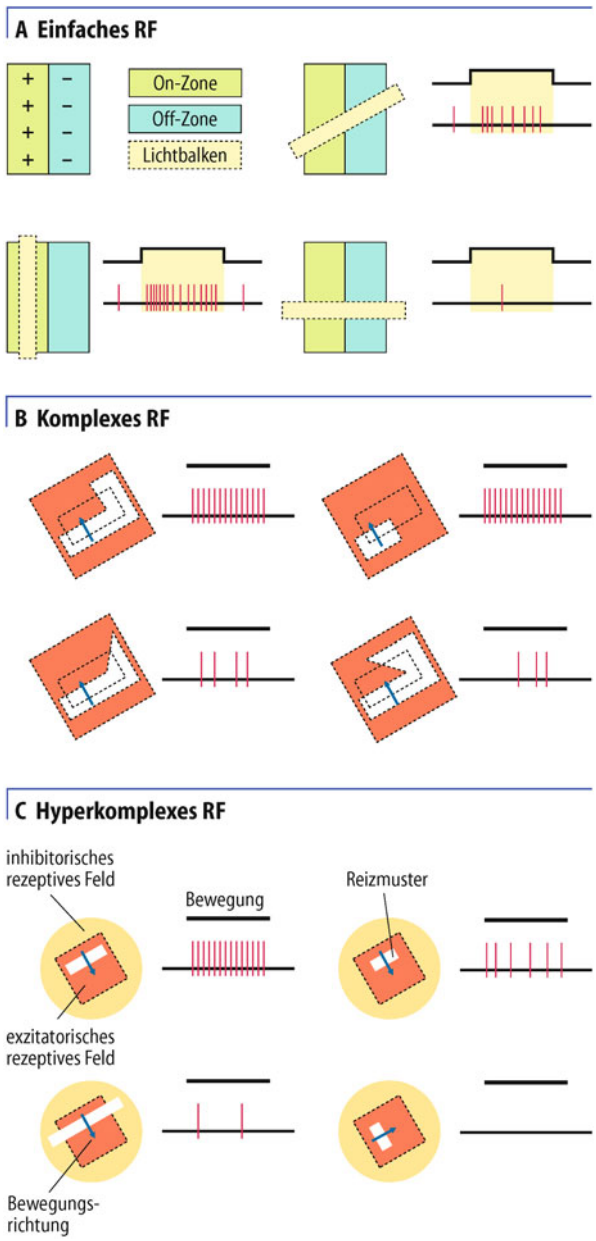
Für das somatosensorische und das motorische System wurde das Prinzip der Abbildung des Körpers im ZNS schon erläutert **(»Somatotopie«)**. Ein entsprechendes Prinzip gilt auch für die neuronale Abbildung der Netzhaut im Gehirn. Die afferenten und zentralen Teile des visuellen Systems sind durch eine **retinotope Organisation** gekennzeichnet: Die Abbildung auf der Netzhaut wird als räumliches Erregungsmuster – wie auf eine Landkarte – auf die zentralen Sehareale projiziert. Allerdings ist die retinotope Projektion der Netzhaut in das zentrale visuelle System nicht linear, sondern verzerrt. Von der Fovea zur Netzhautperipherie nimmt der **Vergrößerungsfaktor** ab (Größe der Projektion von 1° Sehwinkel in mm): Das kleine Gebiet der Fovea centralis projiziert in einen sehr viel größeren Bereich des Corpus geniculatum laterale und der primären Sehrinde als z. B. ein flächengleiches Areal in der Netzhautperipherie.

Rezeptive Feldeigenschaften der primären Sehrinde

! Die Nervenzellen der Area V1 ermitteln die lokalen Struktureigenschaften der visuellen Reizmuster.

Orientierungs- und Richtungsspezifität. Die RF zahlreicher Neurone der primären Sehrinde haben parallel angeordnete On- und Off-Zonen (◘ Abb. 18.18 A). Dies hat zur Folge, dass eine diffuse Belichtung des ganzen rezeptiven Feldes die Spontanaktivität dieser Neurone in der Regel nur wenig ändert. Wird dagegen ein »Lichtbalken« mit richtiger Orientierung und Position in das RF projiziert, so löst dieser Reiz eine starke neuronale Aktivierung aus (**Orientierungsspezifität**; ◘ Abb. 18.18 A). Oft tritt bei bewegten Reizen diese Antwort nur auf eine Bewegungsrichtung, nicht jedoch auf die Gegenrichtung auf (**Richtungsspezifität**; ◘ Abb. 18.19 A). Ist der Lichtbalken senkrecht zu der Optimalrichtung orientiert, so sind die Nervenzellen nur noch schwach aktiviert. Weil die funktionelle Organisation des RF aus parallelen On- und Off-Zonen mittels der Projektion kleiner Lichtpunkte in das RF einfach ausgemessen werden kann, bezeichnet man diese rezeptiven Felder als **»einfache« rezeptive Felder** *(simple receptive fields)*.

Komplexe und hyperkomplexe rezeptive Felder. Andere Nervenzellen der Area V1 haben **»komplexe« RF**. Die Signalverarbeitung dieser Nervenzellen ist noch deutlicher als jene mit »einfachen« RF durch eine Signalselektion charakterisiert. On- und Off-Zonen sind hier nicht getrennt, sondern überlappen sich vollständig. Kleine, in das RF projizierte Lichtpunkte lösen keine stärkere neuronale Aktivierung aus, während Hell-Dunkel-Konturen bestimmter räumlicher Orientierung und Ausdehnung oder Konturunterbrechungen und Ecken besonders effektive Reizmuster sind (◘ Abb. 18.18 B). Jener Teil des RF, in dem ein »richtig« gewähltes Reizmuster aktivierend wirkt, wird **exzitatorisches rezeptives Feld (ERF)** genannt. Bei vielen Zellen ist das



◘ **Abb. 18.18.** Rezeptive Feldorganisation und Entladungsmuster einzelner Neurone des visuellen Kortex. A Schema eines einfachen RF aus parallel angeordneten On- und Off-Zonen. B Antworten einer Zelle mit komplexem RF. Die maximale Aktivierung wird durch zwei Kontrastgrenzen ausgelöst, die rechtwinklig aufeinander stoßen. C Hyperkomplexes RF. Die stärkste Aktivierung wird durch einen schräg orientierten Lichtbalken begrenzter Länge hervorgerufen (Endhemmung). Die Reizmuster sind jeweils weiß dargestellt. In B und C zeigen die *Pfeile* die Bewegungsrichtung der Reizmuster an. (B, C nach Hubel u. Wiesel 1970, 1977)

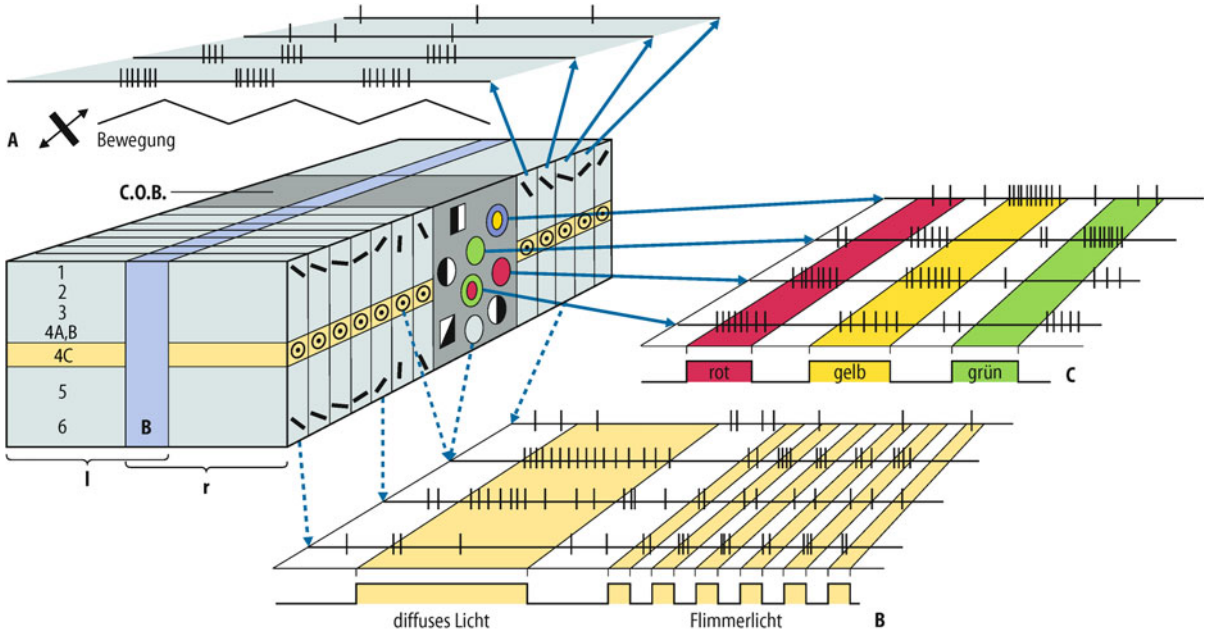


Abb. 18.19. Schema der »Säulenorganisation« in der primären Sehrinde (Area V1) des Primaten nebst einigen typischen neuronalen Reaktionen. Ein Teil der Nervenzellen wird dominant durch das rechte Auge *(r)*, ein anderer durch das linke Auge *(l)* aktiviert. Zwischen den okulären Dominanzbereichen gibt es binokulare Bereiche *(B, blau)*, in denen die Nervenzellen gleich stark vom linken und rechten Auge aktiviert werden (»binokulare Fusion«). In der Eingangsschicht 4C gibt es Nervenzellen mit konzentrisch organisierten rezeptiven Feldern, die wie subkortikale Zellen auch auf diffuse Lichtreize reagieren. Die Nervenzellen in den zytochromoxidasereichen Bereichen *(C.O.B.)* haben ebenfalls meist keine Orientierungsspezifität. Zahlreiche Nervenzellen in diesem Bereich sind farbspezifisch organisiert, reagieren z T. aber auch auf unbunte Hell-Dunkel-Reize. Die zytochromoxidasereichen Bereiche sind umgeben von »Säulen«, in denen die Nervenzellen oberhalb und unterhalb der Schicht 4C orientierungsabhängige Reaktionen haben. A Nervenzellen in den orientierungsabhängigen Säulen sind besonders empfindlich auf bewegte Kontrastgrenzen bestimmter Orientierung und Bewegungsrichtung. B Die nicht orientierungsabhängigen Zellen in Schicht 4C und die unbunten Zellen in den C.O.B. reagieren vergleichsweise gut auf großflächige diffuse Lichtereize und auf Flimmerlicht. C Die farbempfindlichen Zellen in den C.O.B. reagieren je nach Spezifität unterschiedlich auf rote, gelbe oder grüne Lichtpunkte, die jeweils in das RF-Zentrum projiziert werden

ERF von einem Areal umgeben, von dem durch Hell-Dunkel-Muster nur eine Hemmung der neuronalen Aktivität ausgelöst werden kann **(inhibitorisches rezeptives Feld, IRF)**. Zellen mit Endhemmung, die zu einer Größenspezifität führt, werden als **hyperkomplexe Zellen** bezeichnet (Abb. 18.18 C).

Funktionelle Anatomie der primären Sehrinde

In der primären Sehrinde werden Farbe, Kontrast, Konturen und Bewegung der Reizmuster durch die Aktivität unterschiedlicher Neuronensysteme repräsentiert.

Funktionelle Gliederung der Sehrinde

- Die primäre Sehrinde des Menschen (Area V1) und anderer Primaten ist zytoarchitektonisch differenziert: Die zytoarchitektonische Zellschicht 4 ist sehr dick und in drei Unterschichten unterteilt (4 A–C). In diesen Unterschichten bildet ein großer Teil der afferenten Axone aus dem CGL synaptische Kontakte. Neben der zytoarchitektonischen Differenzierung in horizontale Zellschichten besteht in Area V1 eine Gliederung der Funktion in vertikale »Zellsäulen« (Abb. 18.19). Nervenzellen einer Zellsäule reagieren funktionell einheitlich, was durch die retinotope Organisation der afferenten Neurone und die vertikale Verknüpfung durch Axone der Interneurone innerhalb einer Säule bedingt ist. Folgende Funktionsprinzipien gelten für die Area V1 von Primaten:
- Die Schichten 4 und 6 sind die Haupteingangsschichten für die thalamokortikalen Axone der Sehstrahlung.
- Nervenzellen einer Säule haben rezeptive Felder an der gleichen Stelle des Gesichtsfeldes.
- Die Nervenzellen der Schicht 4C haben konzentrische sowie **»einfache« rezeptive Felder** und antworten relativ unspezifisch auf schwarz-weiße und farbige Reize. Nervenzellen der Schicht 4B verarbeiten besonders die retinalen Bewegungssignale.
- Die Nervenzellen der Zellschichten I–III reagieren gut auf Hell-Dunkel-Konturen bestimmter räumlicher Orientierung (»**orientierungsspezifisch**«) und Bewegungsrichtung (»**bewegungsspezifisch**«).
- Die meist binokular innervierten Nervenzellen der Area V1 sind in **»okuläre Dominanzsäulen«** gegliedert (Abb. 18.19) und entweder durch Signale aus dem linken oder aus dem rechten Auge stärker aktivierbar.
- Die okulären Dominanzsäulen sind in **»Orientierungssäulen«** unterteilt (Abb. 18.19). Nervenzellen der zytoarchitektonischen Schichten I–III und V–VI, die innerhalb einer bestimmten Orientierungssäule liegen, reagieren am besten auf Hell-Dunkel-Konturen der gleichen räumlichen Orientierung (Abb. 18.19).
- Zwischen den »Orientierungssäulen« gibt es zytochromoxidasereiche Bereiche (Abb. 18.19 B) mit Nervenzellen ohne Orientierungspräferenz, die selektiv auf Konturen reagieren,

die durch zwei bestimmte Farben gebildet werden **(»farbspezifisch«)**.

- Die Axone der Nervenzellen der Schichten 3 und 4, projizieren zu den extrastriären visuellen Arealen, z. B. in die Areae V2, V3, V4 und V5 (MT).
- Die Zellen der unteren Schichten senden kortikofugale Axone zurück zu den subkortikalen Zentren des visuellen Systems (aus Schicht V zu den Colliculi superiores und aus Schicht VI zum CGL).
- In der Area V1 endigen nicht nur afferente visuelle synaptische Kontakte, sondern auch viele rückläufige Verbindungen aus den höheren visuellen Regionen der Großhirnrinde sowie Verbindungen aus den unspezifischen, intralaminären Thalamuskernen.

Höhere okzipitale visuelle Areale

Die extrastriären visuellen Hirnrindenareale des Hinterhauptlappens verarbeiten Kontrast-, Form- und Farbmerkmale der visuellen Muster in unterschiedlicher Weise

Visuelle Hirnregionen. Abb. 18.20 zeigt eine Aufsicht auf die äußere Hirnoberfläche eines Rhesusaffen mit den sichtbaren visuellen Hirnrindenfeldern der Area V1 **(»Area striata«, primärer visueller Kortex)** und der visuellen »extrastriären« Regionen. Ein großer Teil der visuellen Hirnrindenfelder ist in den Sulci des Hinterhaupt- und Schläfenlappens verborgen. Tagaktive Primaten sind »Augentiere«. Mindestens 60% ihrer Großhirnrinde sind retinotop organisierte »elementare« visuelle Felder, visuelle Assoziationsregionen oder visuell-okulomotorische Integrationsregionen. Mehr als 30 Großhirnrindenareale, die visuelle oder visuell-motorische Funktionen haben, sind bisher bei Primaten bekannt. Darüber hinaus haben sich in der menschlichen Hirnrinde während der Phylogenese der letzten 2,5 Mio. Jahre menschspezifische visuelle Hirnrindenregionen gebildet, die vor allem der Raumorientierung und den visuell-konstruktiven Fähigkeiten dienen (▶ Abschn. 18.11).

Area V2. Die Area V2 erhält ihre wichtigsten visuellen Zuflüsse von den Zellen der Area V1. Anstelle einer funktionellen Organisation der Nervenzellen in kortikalen »Säulen« wie in Area V1, sind die Nervenzellen der Area V2 funktionell in **»Streifen«** angeordnet. Diese Streifen verlaufen entlang der Hirnoberfläche und ihre funktionelle Spezialisierung betrifft vor allem die mittleren kortikalen Schichten. Mithilfe der **Zytochromoxidasefärbung** sind drei Klassen von Streifen gefunden worden. In schmalen, zytochromoxidasereichen Streifen wird die farbspezifische Information aus den zytochromoxidasereichen Bereichen von V1 weiter verarbeitet, in breiten, ebenfalls zytochromoxidasereichen Streifen wird die bewegungsspezifische und stereoskopische Information aus Schicht 4B verarbeitet, während formspezifische Signale in schmalen zytochromoxidasearmen Streifen zu finden sind. Besonders wichtig ist Area V2 für die **visuelle Gestalterkennung**. Konturen bestimmter Orientierung sind die visuellen Reizmuster, die Neurone der Area V2 besonders stark aktivieren. Ein Teil dieser Nervenzellen reagiert auch auf **Scheinkonturen**, die in Wirklichkeit gar nicht vorhanden sind, aber wahrgenommen werden. Diese Eigenschaft ist ein Hinweis dafür, dass im Neuronennetz der Area V2 bereits funktionelle »Gestaltergänzungen« vorgenommen werden, die für die Objektwahrnehmung des Alltags wichtig sind.

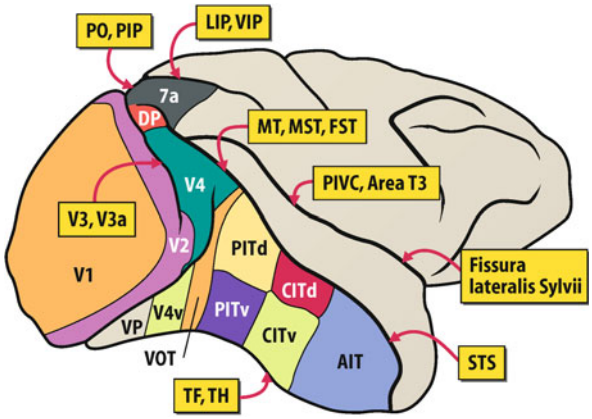


Abb. 18.20. Äußere Hirnoberfläche eines Rhesusaffen. Die an der Hirnoberfläche schematisch in verschiedenen Farben eingezeichneten visuellen Areale im Okzipital-, Parietal- und Temporallappen werden ergänzt durch visuelle Felder in der Tiefe der Sulci. Erklärung der Abkürzungen: Area *V1, V2, V3* und *V4* entsprechen den okzipitalen Hirnrindenfeldern. Areae *PO, PIP* und *DP* sowie *LIP, VIP* und *7a* sind parietale visuelle Felder. Area *VP* ist der ventroposteriore Bereich, *VOT* ist der ventrookzipitotemporale Bereich der okzipitotemporalen Übergangsregion. *PIT* sind posteriore, *CIT* zentrale und *AIT* anteriore Teile des inferioren Temporallappens (*v* ventral, *d* dorsal). Die Areale *TF* und *TH* gehören zum parahippokampalen Kortex. Die vestibuläre Area *PIVC* und eine optokinetische Area *T3* liegen im Fundus der Fissura lateralis Sylvii, die Areae *MT, MST* und *FST* in der Tiefe des Sulcus temporalis superior (*STS;* Abb. 18.29)

Area V3. Neurone der Area V3 reagieren besonders empfindlich auf **bewegte Konturen und Tiefeninformation**. Die RF sind deutlich größer als in Area V1. Funktionell kommt Area V3 vermutlich die Gestalterkennung einzelner bewegter Objekte und die Analyse der Gestaltinvarianz bei Rotation oder Entfernung eines dreidimensionalen Gegenstandes zu.

Area V4. Die farbspezifischen Nervenzellen der Area V1 und der Area V2 senden ihre Axone in die Area V4. Dort reagieren die Nervenzellen auf einen relativ engen Ausschnitt des Farbenraumes der Oberflächenfarben (▶ Abschn. 18.10) oder auf Farbkonturen. Wahrscheinlich kommt der Area V4 eine wichtige Aufgabe zu bei der **Wahrnehmung von Oberflächenfarben** und der Objekterkennung mithilfe von **Farbkontrasten** (Weiteres ▶ Abschn. 18.10).

In Kürze

Signalverarbeitung im visuellen System

Subkortikale Projektionen: Etwa eine Million Sehnervenfasern übertragen die visuelle Information aus jedem Auge in das Gehirn. Die Afferenzen aus dem Auge dienen verschiedenen, spezialisierten Funktionen. Für die bewusste Wahrnehmung von Bildern projiziert die striäre Sehbahn retinotop in das Corpus geniculatum laterale (CGL) im Zwi-

▼

schenhirn, von wo die Informationen für das Form-, Farb-, Raum- und Bewegungssehen zur primären Sehrinde weitergeleitet werden. Die Colliculi superiores im Mittelhirn dienen allgemein zur Integration multisensorischer und motorischer Signale, die retinotope visuelle Projektion wird hier u. a. zur Koordination von Sakkaden verschaltet. Ein wichtiger Teil der Projektionen zur prätektalen Region im Grenzbereich zwischen Mittel- und Zwischenhirn sind die Afferenzen für den Lichtreflex der Pupillen, ein anderer Teil dient in Verbindung mit den Vestibulariskernen der Steuerung horizontaler Augenbewegungen. Retinale Fasern, die zum Hypothalamus des Zwischenhirns ziehen, vermitteln Eingangssignale zur Modulation von zirkadianen Rhythmen.

Primäre Sehrinde: Der primäre visuelle Kortex (V1) ist streng retinotop organisiert. Die Projektion des kleinen, zentralen Teils des Gesichtsfeldes um die Fovea centralis nimmt den größten Teil der Fläche in V1 ein. Zwischen CGL und primärer Sehrinde erfolgt eine grundsätzliche Veränderung der Eigenschaften rezeptiver Felder. Während die subkortikalen Felder mit ihrem konzentrisch-antagonistischem Aufbau primär der hohen Raumauflösung und Kontrastverschärfung dienen, widmen sich die kortikalen Zellen zunehmend komplexeren Analysen. In den einfachen, komplexen und hyperkomplexen rezeptiven Feldern von V1 finden wir spezifische Antworten auf die Orientierung oder Farbe eines Reizes, die Richtung einer Objektbewegung. Lokale Substrukturen befassen sich mit spezifischen Signalen: die Eingänge von den beiden Augen sind in okulären Dominanzsäulen organisiert, die Orientierungsspezifität in Orientierungssäulen und die Farbspezifität in speziellen, zytochromoxidasereichen Bereichen.

Extrastriäre okzipitale Areale: Die zunehmende funktionelle Spezialisierung der visuellen Kortexareale setzt sich in den extrastriären okzipitalen Arealen von V2 bis V4 fort. In V2 finden sich noch parallel, aber jeweils in streifenartigen Strukturen voneinander getrennt, Farbverarbeitung, Formanalyse sowie bewegungs- und tiefenspezifische Signale. In V3 finden wir vorwiegend die Analyse von bewegten Objekten, die Zellen sind kaum farbspezifisch, jedoch meist orientierungs- und oft richtungs- und disparitätsempfindlich. Demgegenüber dominiert in V4 die Analyse von Objekten aufgrund von Farbe und Farbkontrast.

18.8 Klinisch-diagnostische Anwendung der elementaren Sehphysiologie

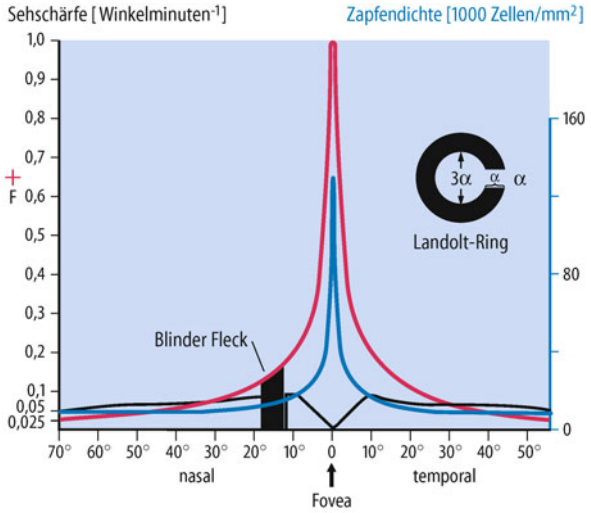
Visus

Die Sehschärfenbestimmung ermöglicht eine quantitative Messung der elementaren Sehleistung.

Bestimmung der Sehschärfe. Nach der Häufigkeit ihrer Anwendung beurteilt, ist die Bestimmung des **Visus** die wichtigste sehphysiologische Untersuchung. Sie gehört zu jeder augenärztlichen, nervenärztlichen und arbeitsphysiologischen Untersuchung. Unter dem **Visus** versteht man die **Sehschärfe an der Stelle des schärfsten Sehens**. Beim photopischen Sehen ist dies die Fovea centralis (▶ Abschn. 18.5). Die Sehschärfe nimmt unter photopischen Beleuchtungsbedingungen von der Fovea zur Netzhautperipherie nach einer ähnlichen Funktion wie der retinokortikale Vergrößerungsfaktor ab (s. oben), da beide sich proportional zur retinalen Zelldichte der Zapfen und Ganglienzellen verändern (◘ Abb. 18.21). Beim skotopischen Sehen ist die Sehschärfe im parafovealen Bereich am größten, da dort die Stäbchendichte am höchsten ist. An der Stelle des Sehnervenaustritts aus dem Auge ist die Sehschärfe »Null« (**»blinder Fleck«**, ◘ Abb. 18.2, ◘ Abb. 18.21). Der **Visus V** ist durch folgende Formel definiert:

$$V = 1/\alpha \ [\text{Winkelminuten}^{-1}], \qquad (5)$$

wobei α die Lücke in Winkelminuten ist, die von der Versuchsperson in einem Reizmuster (z. B. Buchstabe oder Landolt-Ring) gerade noch erkannt wird (Normwerte bei Jugendlichen zwischen 0,8–1,5 Winkelminuten).



◘ **Abb. 18.21. Abhängigkeit der Zapfendichte *(rechte Ordinate)* und der Sehschärfe *(linke Ordinate)* vom Ort im Gesichtsfeld *(Abszisse)*.** *Rot:* photopisches Sehen, *schwarz:* skotopisches Sehen, *blaue Kurve:* Zapfendichte. Die Dichte der retinalen Zapfen nimmt von der Foveamitte zur Peripherie nach einer ähnlichen Funktion wie die photopische Sehschärfenkurve ab. *Rechts* ist ein Landolt-Ring eingezeichnet, wie er zur Sehschärfenbestimmung verwendet wird. Zur Demonstration des eigenen blinden Flecks befindet sich links ein rotes Fixationskreuz *(F)*. Wenn man aus 20–25 cm Entfernung dieses Kreuz mit dem rechten Auge monokular fixiert, fällt der Landolt-Ring auf den blinden Fleck und wird nicht mehr gesehen

Hilfsmittel für die Visusbestimmung. Zur quantitativen Bestimmung des Visus werden z. B. **Landolt-Ringe** benutzt, deren innerer Durchmesser dreimal so groß ist wie die Lücke im Ring (◘ Abb. 18.21). Der Schwarz-Weiß-Kontrast und die mittlere Beleuchtungsstärke des Testmusters sind genormt. Der Patient muss bei monokularer Betrachtung der Landolt-Ringe die Lage der Lücke angeben. Zur Visusbestimmung können auch **normierte Schriftprobentafeln** oder **normierte Tafeln mit Schattenrissen bekannter Gegenstände** des Alltags verwendet werden (für Vorschulkinder und Analphabeten).

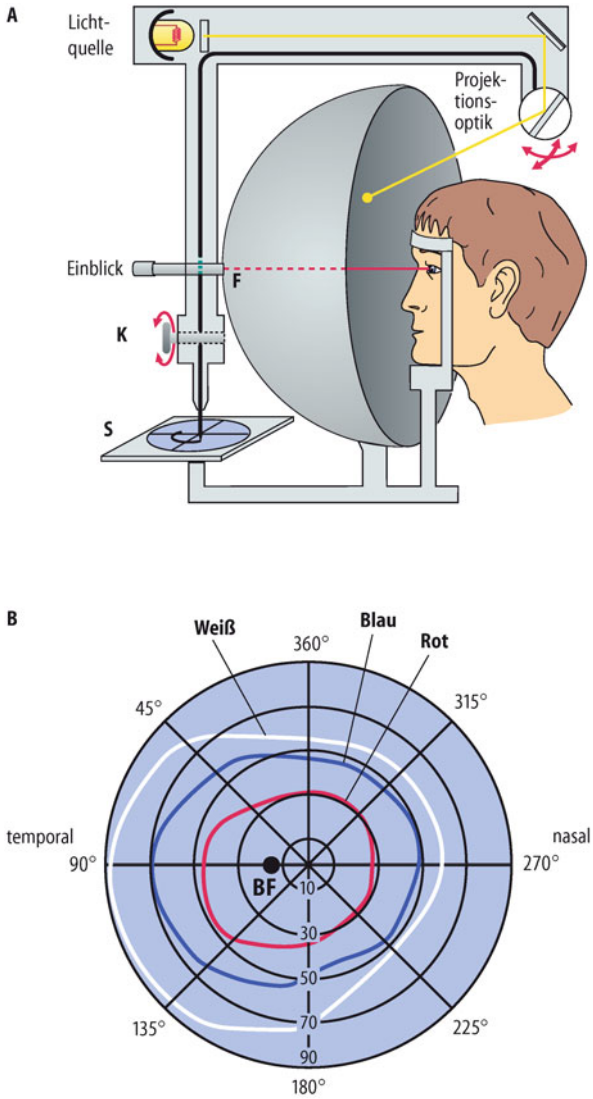


Abb. 18.22. Perimetrie zur Bestimmung der Grenzen und von Ausfällen des Gesichtsfeldes. A Perimeterapparatur, schematisiert. Die Messung des Gesichtsfeldes wird monokular durchgeführt. **B** zeigt das Resultat einer Bestimmung der normalen Gesichtsfeldgrenzen mit weißen, blauen und roten Lichtpunkten (*BF* blinder Fleck). Der Fixationspunkt der Perimeterapparatur entspricht dem Mittelpunkt der Kreise, die den Abstand der Prüfmarken vom Fixationspunkt in Winkelgraden angeben. Moderne Perimeterapparaturen sind teilautomatisiert und an Digitalrechner angeschlossen. **C-G** Gesichtsfeldausfälle des rechten und linken Auges; **C** nach Durchtrennung des rechten Nervus opticus; **D** bei Schädigung der Sehnervenkreuzung (Hypophysentumor); **E** nach Durchtrennung des rechten Tractus opticus; **F** bei partieller Schädigung der rechten Sehstrahlung; **G** nach Schädigung der gesamten, rechten primären Sehrinde. (C–G aus Schmidt u. Schaible 2000)

Gesichtsfeld

Mit der Perimetrie werden monokulare Gesichtsfelder bestimmt und Gesichtsfeldausfälle festgestellt.

Perimetrie. Unter dem **monokularen Gesichtsfeld** versteht man jenen Teil der visuellen Welt, der mit einem unbewegten Auge wahrgenommen wird. Die Bestimmung der Gesichtsfeldgrenzen erfolgt mit kleinen Lichtpunkten, die in einer **Perimeterapparatur** langsam aus der Peripherie ins Zentrum des Gesichtsfeldes bewegt werden **(kinetische Perimetrie)** oder zufällig an verschiedenen Stellen des Gesichtsfeldes aufleuchten (**statische Perimetrie**, Abb. 18.22)

Gesichtsfelder und Blickfeld. Das **monokulare Gesichtsfeld** wird nach innen durch die Nase begrenzt. Es ist im helladaptierten Zustand für eine Hell-Dunkel-Wahrnehmung größer als für eine Farbwahrnehmung (Abb. 18.22 B). Die funktionelle »Farbenblindheit« der äußeren Gesichtsfeldperipherie ist durch die geringe Zapfenzahl in diesen Bereichen der Netzhaut bedingt. Das **binokulare Gesichtsfeld** ist die Summe aller Orte im Sehraum, die mit beiden unbewegten Augen wahrgenommen werden können. Im binokularen Gesichtsfeld gibt es einen Bereich, der mit beiden Augen gesehen wird (Bereich des **Binokularsehens**, in dem die binokulare Tiefenwahrnehmung möglich ist (▶ Abschn. 18.3), und je einen seitlichen Bereich, den das linke und das rechte Auge alleine sehen. Das **Blickfeld** der Augen ist jener Bereich der visuellen Umwelt, der bei unbewegtem Kopf, aber frei umherblickenden Augen wahrgenommen werden kann. Das Blickfeld ist dementsprechend größer als das Gesichtsfeld.

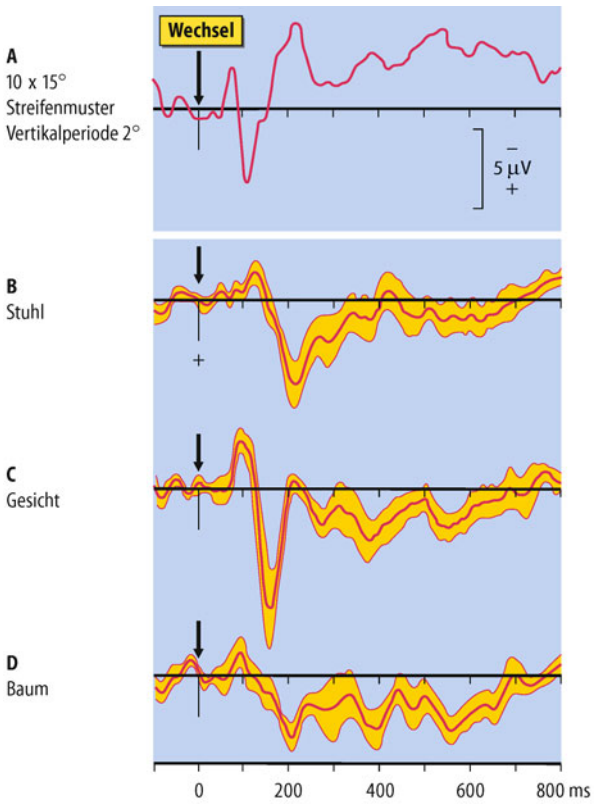
Gesichtsfeldausfälle (Skotome). Der Verlust der visuellen Empfindung in einem Teil des Gesichtsfeldes wird **Gesichtsfeldausfall** genannt. Wenn der Bereich des Gesichtsfeldausfalles von normalem Gesichtsfeld umgeben ist, so bezeichnet man ihn als **Skotom**. Gesichtsfeldausfälle sind entweder durch eine Schädigung der Netzhaut oder des zentralen visuellen Systems bedingt. Sie können wie die Grenzen des normalen Gesichtsfeldes quantitativ mit der **Perimetrie** bestimmt werden. Aus der Art der Skotome kann man auf den **Ort** einer Schädigung im Verlauf der Sehbahn schließen, wenn man die Anatomie (s. oben) sowie die **retinotope Organisation** der zentralen Sehbahn kennt (C). Läsionen im Auge oder im Nervus opticus bedingen monokuläre Skotome, beidseitig temporale (oder seltener nasale) Gesichtsfeldausfälle sind auf eine Schädigung im Bereich des Chiasma nervi optici zurückzuführen und **homonyme Ausfälle im Gesichtsfeld beider Augen** jeweils auf der zur Läsion kontralateralen Seite beruhen auf Läsionen der zentralen Sehbahn hinter dem Chiasma nervi optici bis zur Area V1.

Visuell evozierte Potenziale

Die Ableitung kortikaler Summenpotenziale ermöglicht die objektive Bestimmung von Störungen der visuellen Signalverarbeitung.

Messmethodik. Die Messung der **visuell evozierten Potenziale (VEP)** ermöglicht die »objektive« Beurteilung der Funktion des afferenten visuellen Systems und der Area V1. Dazu wird das **Elektroenzephalogramm (EEG**; ▶ Kap. 8.2) im Okzipitalbereich nach Lichtreizung der Augen registriert. Die lichtevozierten Veränderungen des EEG werden durch rechnergestützte Mittelwertbildung genau erfasst und quantitativ ausgewertet.

Ein großflächiger, diffuser Lichtblitz bewirkt das **einfache VEP**, dessen Wellen und Latenzzeiten sich mit der Leuchtdichte und der spektralen Zusammensetzung des Reizlichtes ändern. Klinisch wird meist das **Musterwechsel-VEP** angewandt (◘ Abb. 18.23 A). Reize sind in der Regel schwarz-weiße Schachbrett- oder Streifenmuster, die auf einem Bildschirm generiert werden und deren Hell-Dunkel-Flächen periodisch alternieren.



◘ **Abb. 18.23. Visuell evozierte Potenziale (VEP). A** Aus 40 Antworten gemitteltes VEP von einer Versuchsperson (okzipitale Elektrode). Zum Zeitpunkt des *Pfeils* wechselte ein vertikales Streifenmuster von 2° Periode jeweils so, dass alle schwarzen Streifen weiß und alle weißen Streifen schwarz wurden. **B–D** »Ereigniskorrelierte« VEP, die durch einen Gestaltwechsel (bei *Pfeil*) hervorgerufen wurden (Ableitung zwischen der zentralen Elektrode über dem Vertex (Elektrode Cz des internationalen 10–20 Systems) und gekoppelten Mastoidelektroden). Mittelwerte von fünf erwachsenen weiblichen Versuchspersonen und jeweils 40 Reaktionen auf jede der drei Stimuluskategorien (Stuhl, Gesicht, Baum). Die VEP sind mit der statistischen Fehlerbreite *(gelb)* aufgezeichnet. Sie zeigen deutliche Unterschiede bei den verschiedenen Reizklassen. Das durch das Gesicht hervorgerufene VEP enthält »gesichterspezifische« Komponenten im Zeitbereich zwischen 100 und 300 ms nach Reizwechsel. (Nach Bötzel u. Grüsser 1989)

Bedeutung früher und später Wellen. Die charakteristische positive Welle, die nach etwa 100 ms auftritt (P2 oder P100) wird für die Diagnostik der afferenten Sehbahn verwendet (▶ Box 18.4). Mit komplexen visuellen Reizmustern werden VEP ausgelöst, die bereits Komponenten **visuell-kognitiver Prozesse** enthalten (P300). Beispiele für solche **»ereigniskorrelierten« VEP** sind in ◘ Abb. 18.23 B–D erläutert.

18.4. Schädigungen des Nervus opticus

Bei Kompressionen des Nervus opticus, wie sie bei orbitalen Tumoren oder Verletzungen des Gesichtsschädels vorkommen können, aber auch bei Sehnerventzündungen wie der Retrobulbärneuritis, die z. B. bei multipler Sklerose auftreten kann, sind Veränderungen im VEP ein sensitives Zeichen einer Schädigung. Die Leitungsgeschwindigkeit der geschädigten Axone ist reduziert, dadurch sind die Latenzzeiten der VEP-Gipfel signifikant verlängert (z. B. P100-Latenz über 120 ms) und auch die Form des VEP ist verändert (z. B. verkleinerte P2-Amplitude), eine weitere diagnostische Hilfe ist die Seitendifferenz bei monokulärer Reizung beider Augen. Das nichtinvasive Verfahren des VEP lässt sich sehr gut zur Frühdiagnostik und zu Verlaufskontrollen einsetzen.

In Kürze

Klinische Anwendung der Sehphysiologie

Die **Sehschärfe** spiegelt die kombinierte Funktion der optischen Medien des Auges und der neuronalen Elemente von Auge und Sehbahn. Unter dem **Visus** versteht man die Sehschärfe im Bereich der Fovea. Für den Visus gilt $V = 1/\alpha$ [Winkelminuten^{-1}]. Im Normalfall beträgt der Visus 1, d. h. die Differenz von 1 Winkelminute kann visuell aufgelöst werden. Zur Prüfung der visuellen Funktion außerhalb der Fovea kann das gesamte **Gesichtsfeld** mit der Perimetrie geprüft werden. Sowohl mit der statischen als auch mit der kinetischen Perimetrie lassen sich Gesichtsfeldgrenzen und Ausfälle (Skotome) innerhalb der Gesichtsfelder beider Augen bestimmen.

Aus Form, Lage und monokularer oder binokularer Anordnung der Skotome kann der Ort einer Läsion in der Sehbahn vorhergesagt werden. Mit den **visuell evozierten Potenzialen (VEP)** steht eine Methode zur objektiven Messung der Funktion der primären Sehbahn zur Verfügung. Die Ableitung kortikaler Summenpotenziale und die Beurteilung von Form und Latenz der frühen P100–Welle werden für die Diagnostik der afferenten Sehbahn verwendet. Die durch komplexe visuelle Reizmuster ausgelöste späte P300-Welle stellt demgegenüber eine Komponente des VEP dar, die zur Prüfung »kognitiver« Leistungen genutzt werden kann.

18.9 Tiefensehen

Mechanismen der Tiefenwahrnehmung

Die Tiefenwahrnehmung kommt durch monokulare Signale und durch das stereoskopische binokulare Tiefensehen zustande.

Tiefenwahrnehmung. Wer durch eine strukturierte Landschaft geht und über ein normales Binokularsehen verfügt, nimmt die Landschaft nicht nur als ein nach räumlicher Tiefe geordnetes Sehfeld wahr, sondern kann auch recht gut die **Entfernungen** der Gegenstände abschätzen. Der räumliche Tiefeneindruck ist durch monokulare visuelle Signale und vor allem im näheren Bereich durch das binokulare stereoskopische Sehen und die Verrechnung der Konvergenzstellung der Augen bedingt.

- **Monokulare Tiefenwahrnehmung:** Monokulare Signale, die auch beim Sehen mit einem Auge eine räumliche Tiefenwahrnehmung ermöglichen, sind die zur Scharfeinstellung erforderliche Akkommodation der Linse, Größenunterschiede bekannter Gegenstände, Schatten, perspektivische Verkürzungen, die Konturunschärfe und Farbsättigung der Sehdinge bei Dunst oder Nebel; besonders robuste Mechanismen sind **Verdeckung** (von fernen durch nahe Dinge) und **Bewegungsparallaxe** (parallaktische Verschiebungen von Objekten relativ zueinander bei Kopf- und Eigenbewegungen. Nahe Gegenstände verschieben sich stärker als ferne, und Gegenstände näher als unser Fixationspunkt bewegen sich in Gegenrichtung zu unserer eigenen Bewegung während die Objekte hinter dem Fixationspunkt sich in dieselbe Richtung wie wir bewegen).
- **Binokulares Tiefensehen:** Das räumliche Sehen mithilfe der **binokularen Stereoskopie** ist besonders für Objekte im Greifraum und in der näheren Umgebung (»Nahwirkraum«) wichtig. Da sich die Augen an verschiedenen Stellen des Kopfes befinden, ist das Netzhautbild eines Gegenstandes in endlicher Entfernung aus geometrisch-optischen Gründen auf jeder Netzhaut unterschiedlich. Diese **Querdisparation** (seitliche Verschiebung) der beiden Netzhautbilder ist umso größer, je näher ein Gegenstand ist.

Querdisparation. Die unterschiedliche Abbildung eines Gegenstandes auf den beiden Retinae kann aus folgendem Versuch leicht erkannt werden: Betrachten Sie den Daumen Ihres horizontal ausgestreckten rechten Armes abwechselnd monokular mit dem linken und mit dem rechten Auge. Beim Fixationswechsel verschiebt sich der Daumen scheinbar gegenüber dem Hintergrund (»Daumensprung«).

Die **Geometrie der Querdisparation** ist in Abb. 18.24 erläutert: Fixieren die beiden Augen einen Punkt in der Nähe, so gibt es eine **Horopter** genannte gekrümmte Fläche im Raum, deren sichtbare Punkte sich auf **korrespondierenden Netzhautstellen** abbilden. Der Horopter verändert sich mit jeder Blickbewegung. Beim Blick nach geradeaus vorne ist der Horopter besonders einfach: Der Horopterkreis schneidet die Knotenpunkte des optischen Systems beider Augen und den Fixationspunkt. Der Fixationspunkt fällt in beiden Augen auf die Foveae, die damit korrespondierende Netzhautstellen sind. Die Querdisparationen α und β eines Objekts außerhalb des Horopterkreises liegen nasal (»ferner«), die Querdisparationen α' und β' eines Objekts innerhalb jedoch temporal der korrespondierenden Netzhautstellen (»näher«).

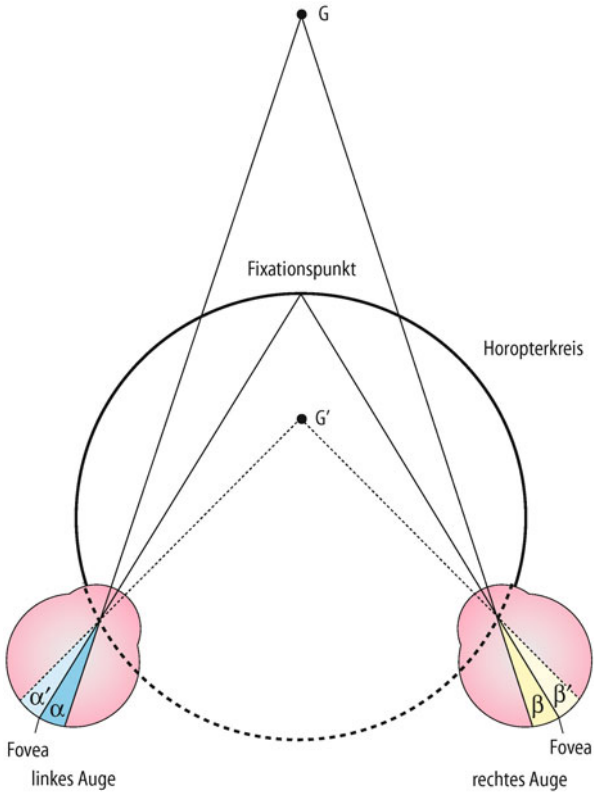


Abb. 18.24. Schema des Binokularsehens. Befindet sich ein Gegenstand *(G)* weiter entfernt als die Horopterebene, so wird sein Bild im linken Auge rechts, im rechten Auge links (d. h. jeweils nasal) von der Fovea entworfen (Querdisparationen α, β). Ist der Gegenstand näher als die Horopterebene *(G')*, dann ist seine Verschiebung auf der Retina entgegengesetzt (nach temporal von der Fovea, α', β')

Binokulare Fusion. Das binokulare Einfachsehen ist nur möglich, wenn die Querdisparation einen kritischen Wert nicht überschreitet. Wie in Abb. 18.24 illustriert ist, werden alle Gegenstände außerhalb oder innerhalb des **Horopterkreises** auf nicht korrespondierenden Netzhautstellen abgebildet. Beim normalen binokularen Sehen werden die dadurch bedingten **Doppelbilder** unterdrückt. Bei hinreichend großer Querdisparation (Summe der Winkel α und β oder α' und β' der Abb. 18.24 über 12–16 Winkelminuten) wird deren Wert für die Fusion zu hoch und störende Doppelbilder werden wahrgenommen.

Neurophysiologie. Für die neurophysiologische Erklärung der stereoskopischen Tiefenwahrnehmung ist wichtig, dass ein Teil der binokularen Neurone der Areae V1 und V2 exakt korrespondierende rezeptive Felder in jeder Netzhaut hat und daher durch Konturen im Horopterbereich am stärksten aktiviert wird. Ein anderer Teil der binokular aktivierten Neurone hat dagegen rezeptive Felder, die in der linken und der rechten Retina nicht exakt geometrisch korrespondierenden Netzhautstellen entsprechen. Diese Nervenzellen werden optimal aktiviert, wenn ein Objekt in einem bestimmten Bereich außerhalb oder innerhalb des Horopters liegt, d. h., sein Bild auf der linken und rechten Netzhaut einen bestimmten Betrag von Querdisparation erzeugt. Ihre optimale Erregung signalisiert dann »näher« oder »ferner« als der Fixationspunkt.

Schielen

Beim Schielen können die Augenachsen so weit voneinander abweichen, dass keine Fusion mehr möglich ist und Doppelbilder oder Suppression auftreten.

Beim **Schielen (Strabismus)** weicht eine der Sehachsen vom fixierten Punkt ab. Normalerweise wechselt die Disparität der binokularen Abbildung fortwährend durch kleine, disjunktive Bewegungen beider Augen (mittlere Amplitude etwa 6,5 Bogenminuten, mittlere Dauer 40 ms und mittlere Geschwindigkeit 10°/s). Dabei korrigiert der zentrale Mechanismus der Fusion fortwährend Fehlstellungen der Sehachsen durch entsprechende Innervation der Augenmuskeln. Fällt diese korrigierende Funktion z. B. bei extremer Müdigkeit aus, tritt auch bei vielen Gesunden ein **latentes Schielen** auf; die Sehachsen deuten dabei leicht nach außen **(Exophorie)** oder innen **(Esophorie)**. Fusion und binokulare Fixation sind dann aufgehoben. Subjektiv tritt Doppeltsehen auf, objektiv kann Divergenz oder Konvergenz der Augen (Schielen) beobachtet werden. Pathologische Ursache für akut auftretendes Schielen kann die Lähmung eines Augenmuskels sein. Bei frühkindlichem Schielen kann eine irreversible Schädigung der binokularen Sehleistung auftreten (**Schielamblyopie**, s. Einleitung).

In Kürze

Tiefensehen

Tiefenwahrnehmung ist über unterschiedliche Mechanismen mit einem Auge (monokular) oder mit zwei Augen (binokular) zu realisieren. Beim **binokularen stereoskopischen Sehen** werden die horizontalen Abbildungsunterschiede zwischen den beiden Augen (Querdisparation) zur Errechnung der räumlichen Tiefe genutzt. Dies erfolgt durch spezifische Fern- und Nah-Neurone im visuellen Kortex (V1, V2). Dieser Mechanismus ist für nahe und mittlere Entfernungen relevant.

Durch den zentralen Vorgang der binokularen Fusion werden die gegeneinander verschobenen Bilder zu einem Sinneseindruck verschmolzen, sofern die Querdisparation nicht zu groß ist (z. B. Doppelbilder beim akuten Schielen).

Die monokulare Tiefenwahrnehmung beruht auf Verdeckung ferner Objekte durch nähere, Bewegungsparallaxe bei Kopf- und Eigenbewegungen, Akkommodation, Größenunterschieden, Perspektive, Schatten, Farbsättigung und Konturunschärfe.

18.10 Farbensehen

Grundlagen der Farbwahrnehmung

Die Wahrnehmung der Farben geht über eine physikalische Bestimmung der Wellenlänge von Lichtreizen hinaus.

Arten der Farbwahrnehmung. Bei der Farbwahrnehmung unterscheidet man die Farben selbstleuchtender Lichtquellen von den Farben der Oberflächen der Gegenstände, die im reflektierten Licht gesehen werden. Man unterscheidet bunte Farben (Rot, Orange, Blau usw.) und unbunte Farben, deren Skala vom tiefsten Schwarz über die verschiedenen Graustufen zum hellsten Weiß reicht. Ein Teil der bunten Farben ist im **sichtbaren Spektrum** des Sonnenlichts enthalten (Regenbogen). Der kontinuierliche Übergang der **Farbempfindung** von Violett über Blau, Grün, Gelb, Orange nach Rot gab Anlass zur Vermutung, dass die **Wellenlänge** eines monochromatischen Lichtreizes die Farbempfindung bestimmt. Dies ist nur teilweise richtig. Die **Purpurfarben** zwischen Blau und Rot kommen im Spektrum des Sonnenlichtes überhaupt nicht vor. Außerdem können fast alle Farbempfindungen des sichtbaren Lichtspektrums durch **Mischung** anderer Spektralfarben entstehen. Auch kann von einer Oberfläche reflektiertes Licht einer identischen Wellenlänge ganz unterschiedliche Farbwahrnehmungen auslösen, je nach der Verteilung von farbigen Oberflächen in der Umgebung. Diese Beobachtungen zeigen, dass eine physikalische Erklärung des Farbensehens unzureichend ist (es handelt sich nicht um ein physiologisches Messsystem für Wellenlängen). Die Farbwahrnehmung entsteht letztlich durch neuronale Prozesse im Gehirn.

Gesetze des Farbensehens

Die Gesetze des Farbensehens beschreiben den »Farbenraum«.

Farbenraum. Die reinen bunten Farben **(Farbton)** bilden ein Kontinuum, das durch die Mischung mit Graustufen **(Sättigung)** und die **Helligkeit** zu einem dreidimensionalen Farbenraum ergänzt wird, der alle **Farbvalenzen** beschreibt. Farbton und Sättigung beschreiben eine **Farbart**. Ein reines Rot ergibt mit Weiß gemischt die Farbart Rosa, mit Schwarz die Farbart Braun. Jede Farbart kann in vielen unterschiedlichen Helligkeitswerten vorliegen. Die Zahl der unterscheidbaren Farbvalenzen ergibt sich multiplikativ aus der Zahl der unterscheidbaren Farbtöne (ca. 200–400), Sättigungsstufen (ca. 20–25) und Helligkeitsstufen (ca. 500–700). Beim normal Farbtüchtigen besteht der Farbenraum demnach aus etwa 2–7 Mio. unterscheidbaren Farbvalenzen.

Farbkonstanz. Unter natürlichen Beleuchtungsbedingungen ist die Wahrnehmung der Oberflächenfarben von der spektralen Zusammensetzung des Lichtes innerhalb bestimmter Grenzen unabhängig. Die Farbkonstanz bedeutet nichts anderes, als dass wir die relative **spektrale Reflektanz** der Objektoberflächen jeweils in Relation zu den anderen Objekten im Sehraum interpretieren. Die Farbkonstanz ist zur Wiedererkennung der Objekte in der natürlichen Umwelt unter verschiedenen Beleuchtungsbedingungen wichtig (z. B. bläuliches Mittagslicht, rötliches Licht beim Sonnenuntergang). Bei spektral eingeschränktem Kunstlicht kann man die Grenzen der Farbkonstanz erkennen: Die Farbigkeit von Stoffmustern erscheint uns bei Kunstlicht oft anders als bei Tageslicht.

Physikalische und physiologische Farbmischung

Die »subtraktive Farbmischung« ist ein physikalisches, die »additive Farbmischung« ein physiologisches Phänomen.

Subtraktive Farbmischung. Die Mischung von Malerfarben wird als **»subtraktive Farbmischung«** bezeichnet. Sie ist ein rein physikalischer Vorgang bei dem jedes Pigmentpartikel der Ma-

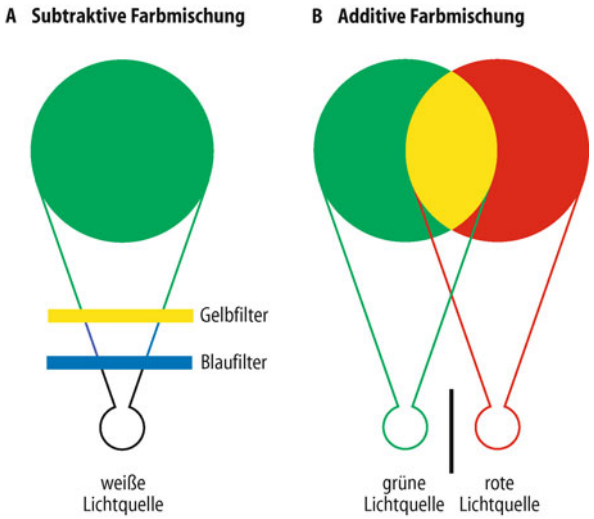


Abb. 18.25. Schema einer subtraktiven (A) und einer additiven Farbmischung (B)

lerfarbe einen breitbandigen Farbfilter darstellt, der Teile der spektralen Zusammensetzung des Lichts absorbiert und nur die verbleibenden Anteile reflektiert. Mischt man eine gelbe Pigmentfarbe, die kurzwellige Anteile des weißen Lichts absorbiert, und eine blaue Pigmentfarbe, die die langwelligen Anteile, so treffen nur die verbleibenden Anteile aus dem mittleren Wellenlängenbereich auf das Auge und es wird Grün als Mischfarbe wahrgenommen (Abb. 18.25 A).

Additive Farbmischung. Eine **additive Farbmischung** entsteht, wenn auf die **gleiche Netzhautstelle** Licht verschiedener Wellenlänge fällt. Die Mischung von Grün und Rot ergibt hier Gelb (Abb. 18.25 B), die Mischung von Gelb und Blau kann im Gegensatz zur subtraktiven Mischung dieser Farben weiß ergeben. Die additive Farbmischung ist ein physiologischer (neuronaler) Mechanismus. Sind die gemischten Farben monochromatisch, so lassen sich durch additive Farbenmischung Farbtöne erzeugen, die der Farbtönung eines anderen Bereichs des Spektrums oder dem nicht spektralen Bereich zwischen Rot und Blau (Purpur) entsprechen. Beim Farbfernsehen, aber auch in der darstellenden Kunst bei der Betrachtung pointilistischer Bilder (Signac, Seurat, Monet) spielt die additive Farbmischung eine Rolle, wenn bei hinreichender Beobachtungsdistanz zwei oder mehr Farbpunkte auf einen Netzhautort fallen und dort zwei oder drei Zapfentypen zugleich erregen.

Sinnesphysiologische Farbmischungsregeln

Für den normal Farbtüchtigen (etwa 95% der Bevölkerung) kann jede Farbart durch eine additive Farbmischung von zwei oder drei geeignet gewählten Farbtönen erzeugt werden.

Normfarbtafel. Die Normfarbtafel (Abb. 18.26 A, »**Farbendreieck**«) dient zur geometrischen Darstellung der sinnesphysiologischen Farbmischung. Werden zwei Farben aus der Normfarbtafel miteinander **additiv** gemischt, so wird eine Farbart wahrgenommen, die auf einer Geraden zwischen den beiden Mischfarben liegt.

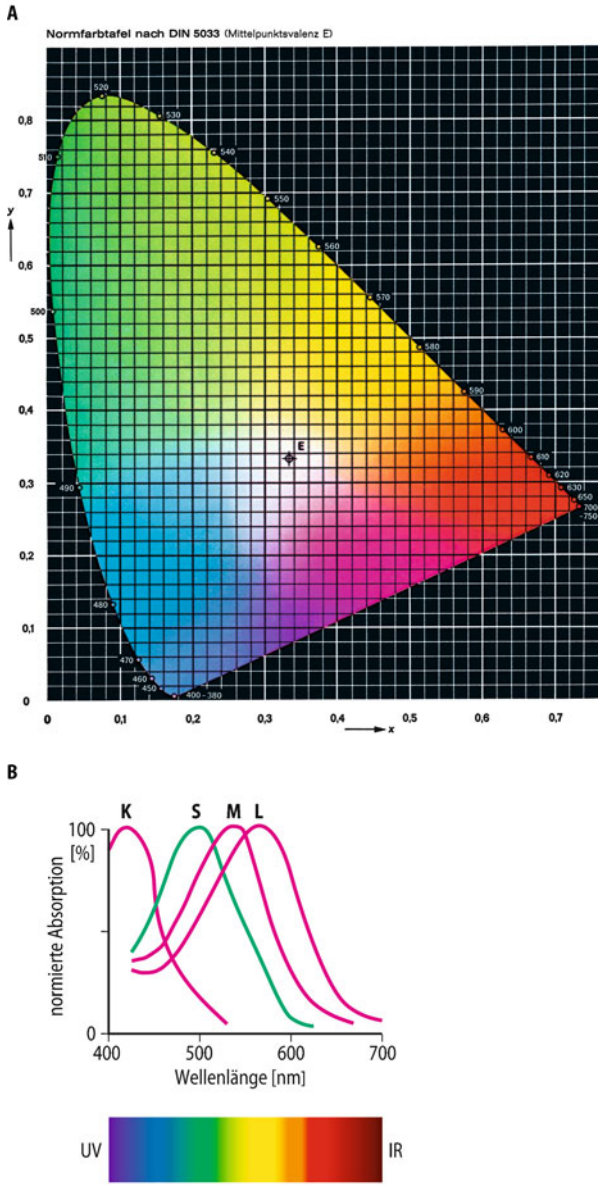


Abb. 18.26. Normfarbtafel und spektrale Absorptionskurven der Photopigmente von Zapfen und Stäbchen. A Normfarbtafel nach DIN 5033. Der Weißbereich liegt um den Punkt E. Die »Basis« des »Farbendreiecks« bilden die Purpurtöne. Die additive Mischfarbe M zwischen zwei beliebigen Farben A und B liegt auf der Geraden AB. Komplementärfarben liegen jeweils auf Geraden durch den Weißpunkt E. **B** Normierte spektrale Absorptionskurven der Sehfarbstoffe der drei verschiedenen Zapfentypen (*K* kurzwellig; *M* mittelwellig; *L* langwellig) und der Stäbchen *(S)* in der menschlichen Netzhaut wurden mikrophotometrisch bestimmt. Unterhalb ist die Zuordnung der Farben des sichtbaren Spektrums zu den Wellenlängen dargestellt. Ultraviolette Strahlung *(UV)* und infrarote Strahlung *(IR)* liegen außerhalb des sichtbaren Bereichs

Weiß und Purpur. Die Farbe Weiß entsteht durch additive Farbmischung von **Komplementärfarben**, die in der **Normfarbtafel** (Abb. 18.26 A) auf Geraden liegen, die durch den Weißpunkt E verlaufen. Purpurfarben entstehen durch additive Mischung von monochromatischem Licht der beiden Enden des Spektrums.

Für jede beliebige Farbart F* gilt, dass sie durch additive Mischung von drei Spektralfarben erzeugt werden kann:

$$d\{F^*\}=a\{F_1\}+b\{F_2\}+c\{F_3\} \quad (6)$$

Aufgrund internationaler Übereinkunft werden für die Konstruktion der modernen metrischen Farbsysteme die monochromatischen Primärfarben F_1 (700 nm, Rot), F_2 (546 nm, Grün) und F_3 (435 nm, Blau) verwendet. Für die additive Mischung der Farbe Weiß gilt für die Gewichtungsfaktoren a, b und c in der Gl. (6):

$$a+b+c=d=1 \quad (7)$$

▪▪▪ **Prüfung des Farbsinns mit dem Anomaloskop.** Die Ergebnisse der systematischen Untersuchungen additiver Farbmischungen bilden eine der Grundlagen zur Entwicklung der Gesetze des Farbensehens und der metrischen Farbensysteme. Eine **additive Farbmischung** wird auch zur Prüfung von **Farbsinnesstörungen** benützt. Im **Anomaloskop** von Nagel wird z. B. auf die eine Hälfte eines Kreises spektrales Gelb (λ = 589 nm) projiziert, auf die andere Hälfte eine Mischung von spektralem Rot (λ = 671 nm) mit spektralem Grün (λ = 546 nm). Die Versuchsperson muss die Mischung aus Rot und Grün so einstellen, dass die **Mischfarbe Gelb** von der **Spektralfarbe** Gelb nicht mehr zu unterscheiden ist. Dann gilt die Farbenmischungsgleichung:

$$a(\text{Rot},671\text{nm})+b(\text{Grün},546\text{nm})\approx c(\text{Gelb},589\text{nm}) \quad (8)$$

Das Zeichen ≈ bedeutet **empfindungsgleich** und hat keine mathematische Bedeutung. Ein normal Farbtüchtiger stellt in dieser Gleichung für den Rotanteil etwa 40, für den Grünanteil etwa 33 relative Einheiten ein.

Physiologie des Farbensehens

Die trichromatische Verarbeitung der drei verschiedenen Zapfensysteme der Netzhaut wird im zentralen Sehsystem durch antagonistische Prozesse (Gegenfarben) abgelöst.

Spektrale Absorptionskurven und absolute Empfindlichkeit. Die spektralen Absorptionskurven einzelner Stäbchen und Zapfen wurden durch **Mikrospektrophotometrie** gemessen (Abb. 18.26 B). Die Absorptionskurve für die **Stäbchen** entspricht der des Rhodopsins und stimmt in guter Näherung mit der spektralen Empfindlichkeit des skotopischen Sehens überein (Abb. 18.1). Die drei **Zapfentypen** mit ihren verschiedenen Sehfarbstoffen (Jodopsine oder Zapfenopsine; ▶ Abschn. 18.5) haben dementsprechend ganz unterschiedliche spektrale Absorptionsmaxima: **K-Zapfen** absorbieren maximal im kurzwelligen Bereich bei 420 nm (»Blau«), **M-Zapfen** im mittelwelligen Bereich bei 535 nm (»Grün«) und **L-Zapfen** im langwelligen Bereich bei 565 nm (»Rot«). Bei der Assoziation des L-Zapfens mit »Rot« ist zu beachten, dass sein Absorptionsmaximum beim Menschen nicht im roten, sondern im gelben Bereich des Spektrums liegt. Die absoluten Empfindlichkeiten von Stäbchen und Zapfen gehen bei der Normierung der Absorptionskurven verloren. Tatsächlich ist die absolute Empfindlichkeit der Stäbchen ca. 2 Zehnerpotenzen höher und die des K-Systems etwa 1,5 Zehnerpotenzen niedriger als die Empfindlichkeit des M- und L-Systems. Die zweiten Absorptionsmaxima der Stäbchen sowie der mittel- und langwelligen Zapfen im ultravioletten Bereich bei 350 nm (s. oben) werden funktionell durch die UV-blockierende Filterfunktion der okulären Medien ausgeschaltet und sind deshalb in Abb. 18.26 B nicht dargestellt.

Signalverarbeitung in der Netzhaut. Die drei verschiedenen Zapfensysteme (K, M, L) wirken als unabhängige Sensoren des photopischen Sehens. Die primäre Signalaufnahme in der Netzhaut erfolgt in der Regel trichromatisch (die trichromatische Farbtheorie von Young, Maxwell und Helmholtz besagt, dass durch Mischung von drei monochromatischen Farben jede beliebige Farbe erzeugt werden kann). Licht einer gegebenen Wellenlänge wird jeweils von zwei oder drei verschiedenen Sehpigmenten in unterschiedlicher Stärke absorbiert und nur durch die Verrechnung dieses charakteristischen Absorptionsmusters kann das Sehsystem Information über die Wellenlänge erhalten. Die Zapfensignale werden auf den nachfolgenden Neuronen so verschaltet, dass **Gegenfarbenneurone** entstehen (die Gegenfarbentheorie von Hering postuliert, dass auch durch Mischung der Gegenfarbenpaare Rot–Grün, Blau–Gelb und Schwarz–Weiss jede beliebige Farbe erzeugt werden kann). In den parvozellulären retinalen Ganglienzellen werden entweder die L-Zapfensignale antagonistisch mit den M-Zapfensignalen zu **Rot-Grün-Neuronen** oder die K-Zapfensignale antagonistisch mit den Signalen der L- und M-Zapfen gemeinsam zu **Blau-Gelb-Neuronen** verschaltet (Abb. 18.27). Während bei den häufigeren Rot-Grün- (Abb. 18.27 A) und Grün-Rot-Neuronen On- und Off-Neurone gefunden werden, finden sich bei den Blau-Gelb-Neuronen hauptsächlich Blau-On-Zellen mit einem gelbempfindlichen antagonistischen Umfeld (K+/(L-M-)) wie in Abb. 18.27 B dargestellt.

Rezeptive Felder farbempfindlicher, zentraler Neurone. Die rezeptiven Felder der farbempfindlichen parvozellulären Neurone im Corpus geniculatum laterale entsprechen denen der retinalen Ganglienzellen. Sie sind nicht farbspezifisch, da sie auf Farb- und Helligkeitsunterschiede ähnlich reagieren. Erst in den farbempfindlichen Neuronen der primären Sehrinde (in den zytochromoxidasereichen Bereichen) findet man wirklich **farbspezifische** Zellen, die **Doppelgegenfarbenneurone**. Sie entstehen durch Verschaltung von zwei gegensätzlich gepolten Gegenfarbenneuronen und reagieren unabhängig von der Beleuchtung auf den Farbkontrast zwischen Zentrum und Peripherie des rezeptiven Feldes.

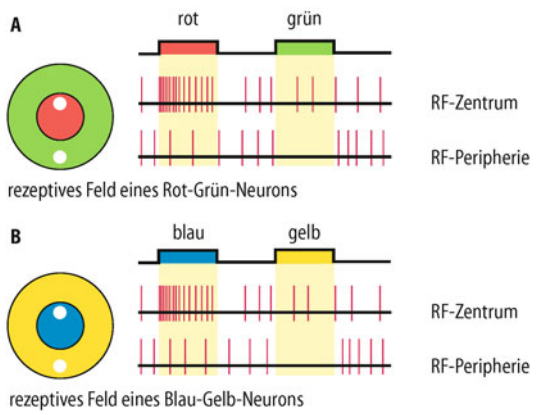


Abb. 18.27. Schema zweier rezeptiver Felder von Gegenfarbenneuronen in der Ganglienzellschicht der Netzhaut bzw. dem Corpus geniculatum laterale eines farbtüchtigen Primaten. A Nervenzelle des Rot-Grün-Systems. **B** Nervenzelle des Blau-Gelb-Systems. RF-Zentrum und RF-Peripherie sind antagonistisch organisiert

■■■ Rot-Grün-Doppelgegenfarbenneurone haben beispielsweise folgende Antworteigenschaften in Zentrum und Peripherie: Zentrum = L+, M-, Peripherie = L-, M+. Auf eine Erhöhung des Rotanteils in der Beleuchtung würden sie nicht reagieren, wohl aber auf Rot-Grün-Kontraste zwischen Zentrum und Peripherie.

Farbkontrastphänomene. Umgibt ein leuchtend grüner Ring eine graue Fläche, so erscheint diese infolge von **farbigem Simultankontrast** leicht rötlich getönt. Verschwindet der Ring, so sieht der Beobachter auf weißem Hintergrund den **farbigen Sukkzessivkontrast**: einen roten Ring, der eine grünliche Binnenstruktur umgibt. Farbige Nachbilder erscheinen jeweils im Farbton der Gegenfarbe.

Farbsinnesstörungen

Es gibt verschiedene »periphere« Störungen des Farbensinnes, die meist X-chromosomal rezessiv vererbt werden.

Arten von Farbsinnesstörungen. Störungen der Farbwahrnehmung sind entweder durch eine pathologische Veränderung der Sehfarbstoffe, der Signalverarbeitung in den Photorezeptoren und in den nachgeschalteten Nervenzellen oder durch eine Veränderung der spektralen Durchlässigkeit des dioptrischen Apparates bedingt. Selten treten »zentrale« Störungen der Farbwahrnehmung als Folge von Läsionen der extrastriären visuellen Hirnrinde auf (▶ Abschn. 18.11). Man unterscheidet zwei große Klassen von genetisch bedingten peripheren Farbsinnesstörungen, die **trichromatischen** und die **dichromatischen Störungen des Farbensehens**.

Anomalien des trichromatischen Sehens. Die mildeste Form der Farbsinnesstörungen ist die **Farbanomalie**, die in der Regel X-chromosomal rezessiv vererbt wird. Daher sind farbanomale Männer viel häufiger als Frauen. Die Menge der durch farbanomale Trichromaten unterscheidbaren Farbvalenzen ist im Vergleich zum normal farbtüchtigen Menschen reduziert. Die Gewichtungsfaktoren a, b und c der Gl. (6) und (8) (s. oben) sind bei normalen und anomalen Trichromaten unterschiedlich.

Klassifizierung. Es gibt drei Klassen von Farbanomalien: Die **Rot-Grün-Störungen** spielen statistisch die größte Rolle: die **Protanomalie** (Rotschwäche, Männer 1,6%) und die **Deuteranomalie** (Grünschwäche, Männer 4,2%). Um die Empfindungsgleichung im Anomaloskop einzustellen [Gl. (8)] mischt der Protanomale mehr Rot zur Farbmischung als der normal Farbtüchtige, der Deuteranomale dagegen mehr Grün. Die **Tritanomalie** (Blauschwäche) ist sehr selten (gemeinsam mit der Tritanopie 0,0001%), bei ihr liegt eine Störung der »Blauzapfen« bzw. des Gelb-Blau-Systems vor.

Dichromaten. Hier besteht nicht nur eine Schwäche, sondern es fehlt einer der drei Farbrezeptoren. Die meisten Formen der **Dichromasie** werden ebenfalls X-chromosomal rezessiv vererbt. Der Farbenraum der Dichromaten kann analog zur Gl. (6) durch die Mischung von **zwei** Primärfarben vollständig beschrieben werden. Die Zahl der unterscheidbaren Farbvalenzen ist bei Dichromaten sehr viel kleiner als bei Trichromaten. Beim **Protanopen** (Rotblinden, 0,7% der Männer) und beim **Deuteranopen** (Grünblinden, 1,5% der Männer) ist das **Rot-Grün-System** gestört. Außer einer Pigmentstörung in den Rot- bzw. Grünzapfen liegt auch eine Störung der neuronalen Verschaltung in den Nervenzellen der Netzhaut vor. Die sehr selten vorkommende, **autosomal rezessiv vererbte Tritanopie** (Blaublindheit) ist durch eine Gelb-Blau-Verwechslung charakterisiert. Das blauviolette Ende des Spektrums sowie der Bereich zwischen 565 und 550 nm erscheint dem Tritanopen in Grautönen. Das **skotopische Sehen** ist bei den genannten Farbsinnesstörungen in der Regel normal.

Totale Farbenblindheit. Weniger als 1 millionstel der Bevölkerung sind total farbenblind und sehen die Welt etwa so, wie ein normal Farbtüchtiger sie in einem Schwarz-Weiß-Film wahrnimmt. Total Farbenblinde **(»Monochromaten«)** leiden meist auch unter einer Störung der Helladaptation im photopischen Bereich. Ihre Blendungsschwelle ist sehr niedrig (Ausfall der Blockade der Stäbchenamakrinen durch Zapfensignale; ▶ Abschn. 18.5), und normales Tageslicht ist für sie unangenehm, weshalb sie Tageslicht meiden und meist Sonnenbrillen tragen **(»Photophobie«)**. Da total Farbenblinde die spektrale Helligkeitskurve des Normalen für den **skotopischen Adaptationsbereich** haben (◘ Abb. 18.1), ist anzunehmen, dass Stäbchen und Zapfen Rhodopsin als einheitlichen Sehfarbstoff enthalten (◘ Abb. 18.11 C, ◘ Abb. 18.26 B).

Störungen des Stäbchensystems. Menschen mit Funktionsstörungen der Stäbchen haben keine Farbsinnesstörungen, zeigen jedoch eine **eingeschränkte Dunkeladaptation**. Ursache dieser **»Nachtblindheit«** genannten Störung kann ein Mangel von Vitamin A_1 in der Nahrung sein, das Vorstufe des Retinals der Sehfarbstoffe ist (▶ Abschn. 18.5).

In Kürze

Farbensehen

Unser Sehsystem ist kein physikalisches Messsystem für Wellenlängen des Lichts. Farben und Farbwahrnehmung entstehen von Beginn an durch differenzielle Verrechnung der Signale von drei Zapfentypen, von denen je eine Klasse bevorzugt auf kurz-, mittel- oder langwelliges Licht antwortet. Daraus entstehen zuerst die subkortikalen Gegenfarbenneurone und zuletzt die Doppelgegenfarbenneurone der Sehrinde, die aufgrund ihrer antagonistischen Verschaltung wirklich farbspezifisch sind und auch zur Farbkonstanz unabhängig von unterschiedlichen Beleuchtungsbedingungen beitragen können. In der farbspezifischen visuellen Area V4 werden schließlich die Farbvalenzen des Farbenraumes in unterschiedlichen Nervenzellsystemen repräsentiert. Im Gehirn werden die Farbinformationen immer wieder durch den Vergleich der Farben aller Ob-

▼

jekte in einer Szene relativ zueinander berechnet und korrigiert. Mit Hilfe der Parameter Farbton, Sättigung und Helligkeit können wir etwa 2–7 Mio. unterschiedliche Farbvalenzen wahrnehmen. Dabei bedient sich unser Sehsystem der **additiven Farbmischung**, die als physiologischer Vorgang grundsätzlich anderen Regeln als die physikalische Mischung von Farben folgt. Bei der additiven Farbmischung kann z. B. »Weiß« durch Mischung von zwei Komplementärfarben entstehen und durch additive Mischung von zwei oder drei Farbtönen können alle beliebigen Farbarten erzeugt werden.

Farbsinnesstörungen
Es gibt verschiedene »periphere« Störungen des Farbensinnes. Bei den **Farbanomalien** sind alle drei Rezeptortypen vorhanden (trichromatisch), aber ein System ist relativ schwächer als die anderen ausgeprägt (z. B. der langwellige Rezeptortyp bei der als Protanomalie bezeichneten Rotschwäche). Bei den **Farbenblindheiten** fehlt ein Rezeptortyp, das Farbensehen erfolgt dann dichromatisch, wie z. B. bei der als Protanopie bezeichneten Rotblindheit. Eine totale Farbenblindheit liegt bei Stäbchenmonochromaten vor, dabei fehlen alle Zapfentypen. Die Patienten sind überempfindlich gegenüber Tageslicht, da sie auch bei Tag mit den hochempfindlichen Stäbchen sehen. Die genetische Information für das mittel- und langwellige Photopigment befindet sich auf dem X-Chromosom. Deshalb treten Rot-Grün-Schwächen und Rot-Grün-Farbenblindheiten bei Männern wesentlich häufiger als bei Frauen auf.

18.11 Hirnphysiologische Grundlagen kognitiver visueller Leistungen

Bedeutung höherer visueller Areale

Die visuellen Assoziations- und Integrationsregionen der Großhirnrinde haben sich in der Phylogenese der Primaten und des Menschen besonders stark differenziert.

Visuelle Areale des Parietal- und Temporallappens. Wie Abb. 18.20 zeigt, sind die extrastriären visuellen Areale über weite Bereiche der Hirnrinde ausgedehnt. Die Signale aus den retinotop organisierten visuellen Elementarregionen des Okzipitallappens (Areae V2, V3, V3a, V4) werden in die visuellen **Assoziations-** und **Integrationsregionen** des Parietal- und Temporallappens übertragen. Mit jedem neuronalen Verarbeitungsschritt wird die retinotope Organisation »lockerer«, bis schließlich die einzelnen rezeptiven Felder der Nervenzellen in einigen der visuellen Assoziations- und Integrationsregionen große Teile des fovealen und des peripheren Gesichtsfeldes einnehmen.

Spezifität visueller Assoziationsfelder. Die visuellen Assoziationsfelder sind durch die zytoarchitektonische Anordnung der **kortikalen** Zellschichten sowie durch metabolische Charakteristika wie die Verteilung der Zytochromoxidasereaktion voneinander unterschieden. Auch die Verbindungen untereinander und mit **subkortikalen** Hirnregionen sowie die Spezialisierung ihrer Nervenzellen, die nur auf bestimmte Merkmale des visuellen Reizmusters reagieren, sind Abgrenzungskriterien der verschiedenen visuellen Hirnrindenfelder. Wichtig zum Verständnis der Funktion der visuellen Assoziationsfelder ist, dass ein nicht unerheblicher Teil ihrer Axone zurück zu den primären und sekundären visuellen Hirnrindenfeldern im Okzipitallappen projiziert, wodurch eine kontinuierliche Rückkopplung besteht und eine **efferente Selektion** des Erregungszuflusses möglich wird.

Phylogenetische Entwicklung visueller Regionen. Bei den nichtmenschlichen Primaten nehmen die visuellen und visuomotorischen Regionen mehr als 60% der Hirnoberfläche ein. In der Phylogenese der letzten 2,5 Mio. Jahre, d. h. in der Entwicklung von Homo habilis bis Homo sapiens sapiens, haben sich einige **menschspezifische, visuelle Integrationsregionen** neu entwickelt oder besonders entfaltet, Strukturen, die für die **visuell-konstruktiven Leistungen** (Malen, Zeichnen, Entwerfen von dreidimensionalen Objekten), für **räumliche Planung, komplexe visuelle Zeichenerfassung** und für die Wahrnehmung zahlreicher, averbaler sozialer Zeichen zuständig sind. Neue Verbindungen zwischen diesen neokortikalen Regionen und dem limbischen System (Gyrus parahippocampalis, Hippokampus, Area entorhinalis und Corpora amygdala), dienen dem **visuellen Gedächtnis** und der **emotionalen Bewertung** komplexer visueller Zeichen und der **visuellen Ästhetik**.

»Was« und »wo«, »wohin« und »wozu«?

Für die Objekterkennung sind Assoziationsfelder im unteren Temporallappen, für die Objektlokalisation Assoziationsfelder im Parietallappen und in der präfrontalen Hirnrinde zuständig.

Parallelverarbeitung. In Abb. 18.28 ist das Prinzip der »Arbeitsteilung« verschiedener kortikaler Areale für die »höheren« visuellen Leistungen dargestellt **(parallele visuelle Signalverarbeitung)**: Die visuelle Objektidentifikation (»Was ist das für ein Gegenstand?«) ist vor allem eine Funktion der Assoziationsfelder des unteren Temporallappens. Die räumliche Lokalisation der Gegenstände und die visuelle räumliche Orientierung (»Wo sind oder in welche Richtung bewegen sich die Objekte?«) ist dagegen eine Leistung der parietalen und der präfrontalen Assoziationsregionen. Letztere kontrollieren die visuell gesteuerten Bewegungen (»Wohin richtet sich der Blick oder eine Greifbewegung?«). Schließlich ist die emotionale Bewertung eines visuell wahrgenommenen Gegenstandes (»Wozu ist der Gegenstand gut?«) überwiegend eine Funktion der oben genannten Strukturen des limbischen Systems.

Repräsentation der extrapersonalen Raumes. Zu jedem **Augenblick**, d. h. während jeder neuen Fixationsperiode, werden die Objekte des extrapersonalen Raumes an anderen Stellen des Gesichtsfeldes abgebildet, wobei die retinale Bildverschiebung von den Sakkadenamplituden und -richtungen abhängig ist (▶ Abschn. 18.4). Trotz der zwischen den Fixationsperioden auf-

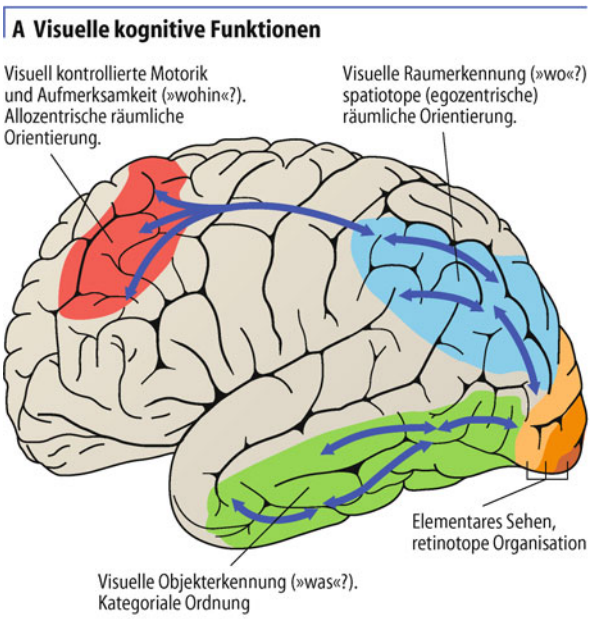


Abb. 18.28. Schema der Verteilung unterschiedlicher visueller integrativer und kognitiver Funktionen über die Großhirnrinde des Menschen. A äußere, **B** innere Hirnoberfläche. **A** Die visuellen Elementarfunktionen sind im Okzipitallappen *(orange)* lokalisiert, von dem Verbindungen in den inferioren Temporallappen *(grün)* gehen, in dem sich Prozesse der visuellen Objektwahrnehmung abspielen. Verbindungen aus dem Okzipitalbereich in den inferioren Parietallappen *(blau)* dienen der Raumwahrnehmung, Verbindungen aus diesem Bereich in die präfrontale Hirnrinde *(rot)* der visuell-gesteuerten Blick-, Greif- und Körperbewegung. **B** Verbindungen aus dem parietalen und temporalen Bereich über den Gyrus fusiformis und Gyrus lingualis *(blau)* in Strukturen des limbischen Systems *(rot)* dienen der Verarbeitung der emotionalen Komponenten der visuellen Wahrnehmung

tretenden Verschiebungen des Retinabildes nehmen wir den extrapersonalen Raum und seine Richtungen unbewegt wahr. Diese Konstanzleistung ist überwiegend eine Funktion des **inferioren und posterioren Parietallappens**. Dort werden visuelle Signale mit der **Efferenzkopie** blickmotorischer Kommandos verrechnet.

Viele Nervenzellen der parietalen **Area 7** des Rhesusaffen werden nur dann erregt, wenn sich visuelle Muster an bestimmten Stellen des extrapersonalen Raumes in eine bestimmte Richtung bewegen. Diese Nervenzellen reagieren oft auch auf **Augenbewegungen** und visuell gesteuerte **Greifbewegungen**. Die Richtungen des extrapersonalen Raumes sind in diesen Neuronennetzen vermutlich nach Art einer **vektoriellen Abbildung** repräsentiert. Die **retinotope** Abbildung des Gesichtsfeldes wird hierbei durch eine **spatiotope** Repräsentation des extrapersonalen Raumes abgelöst, die auf die Koordinaten des Kopfes bezogen ist. Sie garantiert die konstante Wahrnehmung der Raumrichtungen und der Objektentfernungen trotz retinaler Bildverschiebung.

Analyse von Bewegungen

Ein Teil der visuellen Assoziationsregionen der okzipitoparietalen Großhirnrinde ist auf die Signalverarbeitung bewegter visueller Muster spezialisiert.

18.5. Hemineglekt

Beim Menschen sind neben der Area 7 vor allem obere parietale Areale für die Raumwahrnehmung zuständig. Erleidet ein Patient eine einseitige Hirnläsion dieses Bereiches, so vernachlässigt er die Signale in der zur Läsion **kontralateralen Hälfte des extrapersonalen Raumes**. Dieser **visuelle Hemineglekt** ist bei Läsionen im Bereich des rechten Parietallappens stärker ausgeprägt als im Bereich des linken. Beim Menschen ist die **rechte Großhirnhälfte** für die räumliche Orientierung wichtiger als die linke, in deren Integrationsregionen **sprachbezogene Leistungen** dominieren (▶ Kap. 12.2).

Der visuelle Hemineglekt bezieht sich nicht nur auf den extrapersonalen Raum, sondern auch auf die **einzelnen Objekte**. Von jedem Objekt wird jeweils nur eine Seite richtig wahrgenommen. Zeichnungen werden so ausgeführt, als ob nur die rechte oder linke Hälfte des Objektes vorhanden wäre. Patienten mit einem räumlichen Hemineglekt erleben ihre visuelle Welt als **vollständig**, obgleich sie »objektiv« jeweils nur einen Teil der Dinge wahrnehmen. Männlichen Patienten fällt z. B. das »Fehlen« ihrer linken Gesichtshälfte im Spiegel beim Rasieren nicht auf. Sie rasieren sich nur die zur Gehirnläsion ipsilaterale Gesichtshälfte. Ein Maler zeichnet dann in einem Selbstportrait die Seite kontralateral zu seiner Hirnläsion nicht oder nur sehr vage, bezeichnet das Portrait jedoch als vollständig.

Lokalisation und Verbindungen. Im Bereich der Hirnrinde um den Sulcus temporalis superior gibt es beim Rhesusaffen Hirnrindenfelder (**Areae MT, MST, FST** und **AST** Abb. 18.29), in denen zahlreiche Nervenzellen besonders stark auf **bewegte visuelle Reize** richtungsspezifisch reagieren. Die Area MT (Area V5), erhält ihren hauptsächlichen visuellen Erregungszufluss aus den bewegungsempfindlichen Nervenzellen der Areae V1 (Schicht 4B),

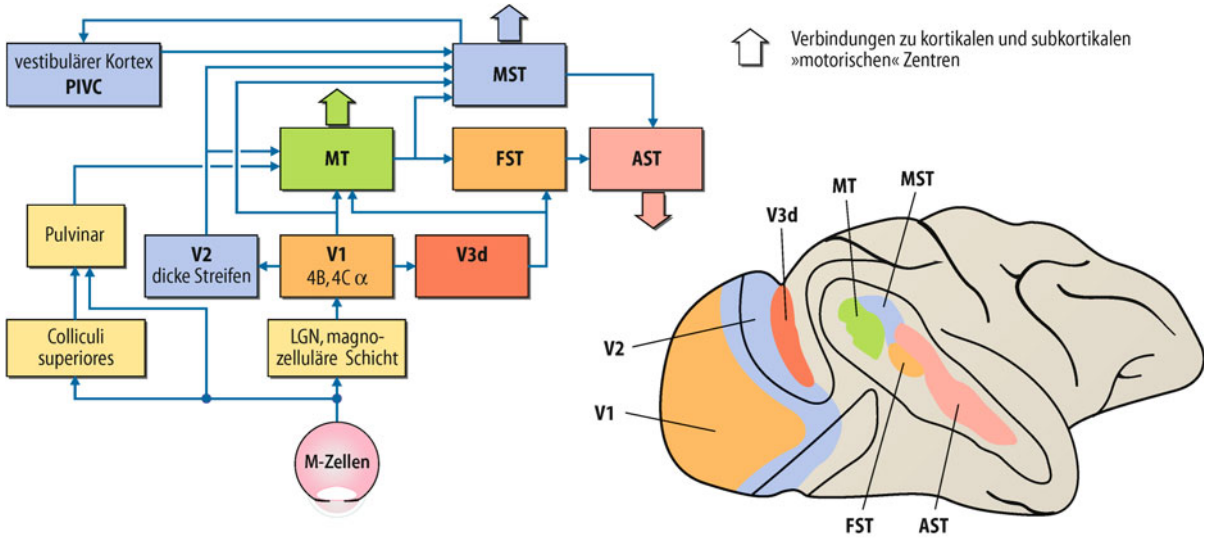


Abb. 18.29. Schema der wichtigsten Hirnrindenstrukturen zur visuellen Bewegungswahrnehmung. Axone der bewegungsempfindlichen Neurone der retinotop organisierten kortikalen Areale V1, V2 und V3 projizieren zu bewegungsspezifischen Hirnrindenfeldern im Bereich des superioren temporalen Sulcus (STS; Abb. 18.20, Abb. 18.30). Die Area MT erhält weitere visuomotorische Eingänge über den Colliculus superior und das Pulvinar

V2 (zytochromoxidasereiche, breite Streifen) und V3. Auch Verbindungen aus den tiefen Schichten der **Colliculi superiores** übertragen über das **Pulvinar** visuomotorische Signale zur Area MT. Diese **extrastriäre Sehbahn** ist Grundlage der unbewussten visuellen Wahrnehmung ***(blindsight)***, die bei Patienten in erblindeten Gesichtsfeldbereichen festgestellt werden kann.

Funktionelle Spezifität. Viele Neurone der Area MT reagieren bevorzugt auf kleine, gegen einen stationären Hintergrund bewegte Objekte. Offenbar steuert die Area MT auch **Augenfolgebewegungen**. Dafür sprechen auch die Projektionen aus Area MT und Area MST in die pontinen Blickzentren und in den Kern des optischen Traktes im Hirnstamm (NOT; Abb. 18.8). Nervenzellen der **Areae MST und FST** werden bevorzugt durch **großflächige bewegte visuelle Reize** aktiviert, wie sie z. B. zur Auslösung des optokinetischen Nystagmus verwendet werden (Abb. 18.6 F). Ein großflächiges, bewegtes, retinales Reizmuster entsteht auch bei aktiven Bewegungen des Körpers oder des Kopfes. Ein Teil der Nervenzellen in den Areae MST und FST wird auch dann durch solche bewegte Reizmuster aktiviert, wenn dieselben mit dem Blick verfolgt werden und ihr Bild auf der Netzhaut daher stationär bleibt. Zwischen der Area MST und den **vestibulären Arealen der Großhirnrinde**, die zur Wahrnehmung der Kopfbewegungen im Raum unerlässlich sind, bestehen wechselseitige neuronale Verbindungen. Teile von Area AST (anterior superior temporal) erhalten multimodale visuelle, auditorische und somatosensorische Eingänge (Abb. 18.29).

18.6. Akinetopsie, Bewegungsagnosie

Patienten, die an **umschriebenen bilateralen Läsionen der Areae MT und MST** leiden, können Bewegungen im extrapersonalen Raum nur noch eingeschränkt wahrnehmen (**Akinetopsie, Bewegungsagnosie**). Die Patienten berichten auch über eine Beeinträchtigung der Stabilität der visuellen Welt bei Eigenbewegungen, was auf eine Störung der »Verrechnung« zwischen Efferenzkopiesignalen der Blick- und Körpermotorik mit den afferenten visuellen Bewegungssignalen hinweist.

Lage von MT und MST beim Menschen. In der menschlichen Großhirnrinde liegen die Areae MT (V5) und MST in der okzipitoparietalen Übergangsregion. Während visueller Bewegungsstimulation kann man in diesen Regionen aus der Erhöhung der **regionalen Hirndurchblutung** auf eine Zunahme der neuronalen Aktivität schließen. Eine Blockade dieser Region durch **transkranielle magnetische Stimulation** der Hirnrinde unterbricht die Bewegungswahrnehmung.

Objekterkennung

Im inferioren Temporallappen befinden sich ausgedehnte visuelle Assoziationsfelder, die der Objektwahrnehmung dienen

Neuronale Spezifität. Die **visuellen Integrationsregionen** (**Areae PIT, CIT und AIT**; Abb. 18.20) im inferioren Temporallappen (IT; Abb. 18.30 A) von Primaten sind funktionell in kleine blockförmige Areale unterteilt. Die Tausende von Nervenzellen eines klei-

nen Blöckchens reagieren relativ einheitlich auf bestimmte **Gestaltkomponenten** (komplexe Winkel, sternförmige Strukturen, farbige Streifenmuster, Konturen bestimmter Krümmungen und kreisförmige Mehrfachkontraste) und auch auf **»Elementargestalten«** wie Gesichter oder Hände. Der aktive Prozess der Objekterkennung korrespondiert mit einer kohärenten Aktivierung ausgedehnter neuronaler Netze aus Nervenzellen, die jeweils verschiedene elementare visuelle Eigenschaften eines Sehdinges repräsentieren. Diese Reaktionen werden auch durch Lernprozesse, d. h. durch frühere Erfahrungen mit visuellen Objekten, beeinflusst. Der inferiore Temporallappen ist somit eine Struktur, in der sich Objekterkennung im Kontext früherer visueller Erfahrung vollzieht.

18.7. Objektagnosie

Beim Menschen liegen die Regionen für die visuelle Objekterkennung im inferioren okzipitotemporalen Übergangsgebiet und im inferioren Temporallappen. Bilaterale Schädigungen in diesen Bereichen bewirken eine visuelle **Objektagnosie**: Ein Gegenstand kann zwar noch in seiner **Lage im Raum** erkannt werden, nicht jedoch in seiner **Gegenständlichkeit** als Stuhl, Tisch, Krug, Hammer oder komplizierte Maschine. Die Patienten können die Objekte nur visuell nicht erkennen, eine taktile oder auditorische Objekterkennung ist dagegen meist noch möglich.

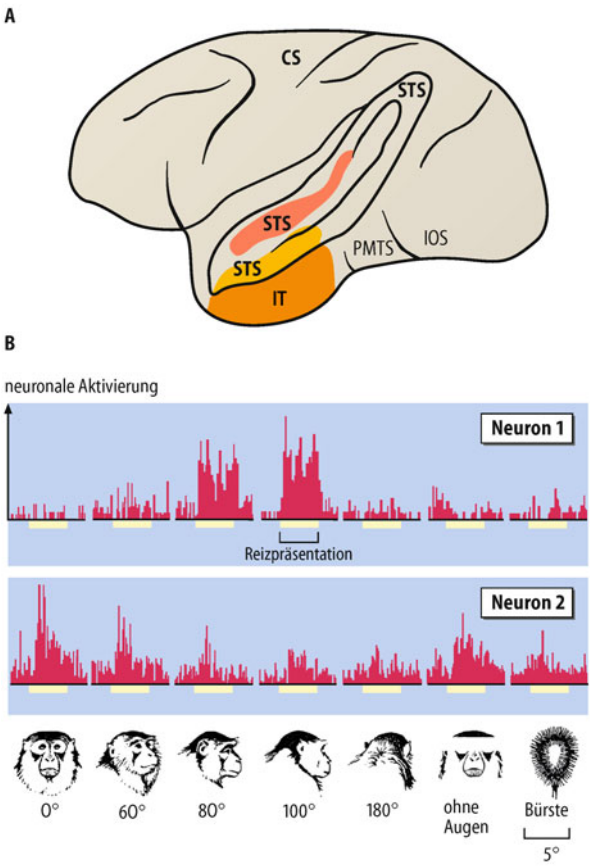


Abb. 18.30. Gesichter sind Stimuli, die spezialisierte visuelle Neurone aktivieren. A Großhirnrindenregionen, in denen beim Rhesusaffen mit Mikroelektroden verstreut angeordnete kleine Bereiche gefunden wurden, in denen zahlreiche Nervenzellen jeweils auf Gesichterstimuli besonders gut reagierten, sind farbig markiert. *STS* Sulcus temporalis superior; *CS* Sulcus centralis; *IOS* Sulcus occipitalis inferior; *PMTS* posteriorer Sulcus temporalis medialis; *IT* inferotemporaler Kortex. B Die Aktivität von zwei Nervenzellen aus »gesichterspezifischen Regionen« in der Hirnrinde um den STS ändert sich, wenn Gesichter in verschiedener Lage für jeweils 2,5 s *(gelbe Horizontalbalken)* dem wachen Versuchstier präsentiert werden. Das Neuron 1 war maximal aktiviert, wenn der etwa 5° große Reiz ein Affenprofil war, das Neuron 2 dagegen, wenn das Affengesicht in frontaler Sicht zu sehen war. Die Entfernung der Augenpartie aus dem Gesicht führte nur zu einer relativ geringen Änderung. Eine Bürste löste dagegen nur eine schwache neuronale Aktivierung aus

Gesichtererkennung. Eine besonders wichtige Klasse von visuellen Signalen sind die **Gesichter der Artgenossen**, da sie am leichtesten die Identifikation des anderen ermöglichen. **Mimische Ausdrucksbewegungen und Gesten** sind wichtige Komponenten averbaler visueller Kommunikation. Beim Menschen und wahrscheinlich auch bei anderen höheren Primaten muss ein großer Teil dieser Funktionen **erlernt** werden. Die visuelle Erkennung von sozialen Signalen wie Gesichtern, mimischen Ausdrucksbewegungen oder Gesten wird durch spezialisierte Neuronennetze des **inferioren Temporallappens** (Abb. 18.30 A) ermöglicht. Zellen antworten hier **selektiv auf Gesichter** oder mimische Ausdrucksbewegungen (Abb. 18.30 B). Bei Rhesusaffen wurden u. a. Nervenzellen registriert, die besser auf menschliche Gesichter als auf Affengesichter reagierten und z. T. auch stärker auf Gesichter von Personen, die dem Tier bekannt waren, als auf unbekannte Gesichter. Auch im **Elektroenzephalogramm** des Menschen lassen sich ereigniskorrelierte Potenziale registrieren, die Komponenten enthalten, die als **»gesichterspezifisch«** angesehen werden können (Abb. 18.23).

18.8. Prosopagnosie

Im menschlichen Gehirn werden die zur averbalen sozialen Kommunikation wichtigen Signale aus dem inferioren Temporallappen in den an der medialen Gehirnoberfläche im temporookzipitalen Übergangsbereich liegenden **Gyrus fusiformis** und den zum limbischen System gehörenden **Gyrus parahippocampalis** weitergeleitet. Erleidet ein Patient eine bilaterale Läsion dieser Hirnregionen im mesialen temporookzipitalen Übergangsbereich, so entsteht eine **Prosopagnosie**: Der Patient kann Gesichter zwar noch als eine Kombination von Augen, Nase, Mund und Ohren erkennen, nicht jedoch verschiedene Personen unterscheiden. Alle Gesichter erscheinen ihm ähnlich, ihre Individualität ist für ihn aufgehoben. Der Patient erkennt dagegen ihm von früher bekannte Personen an der Stimme. Je nach Ausdehnung der Läsion kann

▼

zur Prosopagnosie noch eine Beeinträchtigung des Verständnisses der mimischen und gestischen Ausdrucksbewegungen der anderen kommen. Patienten, die an einer Prosopagnosie leiden, erleben gelegentlich eine merkwürdige Veränderung der Wahrnehmung der Gesichter anderer Menschen, die einheitlich verzerrt oder verändert gesehen werden.

Lesen. Lesen ist eine menschenspezifische höhere visuelle Hirnleistung, die durch umschriebene Hirnläsionen gestört werden kann (▶ Box 18.9). Da Lesen im engeren Sinn eine Erfindung der jüngsten menschlichen Kulturstufe und nicht älter als 6.000 Jahre ist (**protosumerische Keilschrift**), muss angenommen werden, dass die kulturelle Erfindung des Lesens und Schreibens Hirnregionen in Anspruch nimmt, die phylogenetisch sehr viel älter sind und unseren, des Lesens und Schreibens unkundigen Vorfahren zu anderen Zwecken dienten. Eine dem Lesen verwandte kognitive Leistung ist die **visuelle »Pars-pro-toto«-Erkennung** bei Objekten, d. h. die Fähigkeit, aus einem Teil auf den ganzen Gegenstand zu schließen. Bei der Erkennung natürlicher Zeichen, wie z. B. beim **Spurenlesen** oder bei der visuellen Beurteilung der Essbarkeit von Früchten, spielte diese Pars-pro-toto-Erkennung beim Menschen früherer Kulturstufen eine wichtige Rolle.

Kortikale Lokalisation. Durch Messung der regionalen Hirndurchblutung (▶ Kap. 8.4) konnte nachgewiesen werden, dass beim **Lesen** eine besonders starke Aktivierung im Bereich des **Gyrus angularis** und **Gyrus circumflexus** der **linken Großhirnhemisphäre** auftritt.

Farbwahrnehmung

Der Gyrus fusiformis des menschlichen okzipitalen Kortex ist zur Area V4 des Affen homolog, dort finden sich hochgradig farbspezifische Nervenzellen.

Die farbspezifische Area V4. Vermutlich ist der Farbenraum in neuronalen Erregungsmustern der Neurone der extrastriären visuellen Area V4 repräsentiert, wo sich viele farbspezifische Zellen finden, die in ihren Antworten u. a. auch die in ▶ Abschn. 18.10 erwähnte **Farbkonstanz** aufweisen. Diese Zellen können über weite Bereiche des Gesichtsfeldes die Antworten von Doppelgegenfarbenneuronen integrieren und ermöglichen so die Unabhängigkeit der Farbwahrnehmung von wechselnden Beleuchtungsbedingungen im gesamten Gesichtsfeld. Eine Schädigung der Area V4 führt beim Rhesusaffen zum Verlust der Farbkonstanz bei erhaltener Fähigkeit, Licht verschiedener Wellenlängen zu unterscheiden. Ein Teil der Nervenzellen in **Area V4** des Rhesusaffen reagiert sehr spezifisch auf einen jeweils kleinen Ausschnitt der Farben des Farbenraumes (▶ Abschn. 18.10) oder auf bestimmte Farbkonturen. Die Area V4 hat eine wichtige Funktion bei der **Objektwahrnehmung** mithilfe der für bestimmte Objekte charakteristischen Farben.

Lage von V4 beim Menschen. Die zu Area V4 des Rhesusaffen homologe Region in der menschlichen Großhirnrinde liegt an der mesialen okzipitalen Oberfläche im Bereich des **Gyrus fusiformis**, einer Hirnregion, die durch Äste der A. cerebri posterior versorgt wird. Der Bereich des Gyrus fusiformis, der für die **Wahrnehmung von Oberflächenfarben** wichtig ist, hat Verbindungen zum linken **Gyrus angularis** (**Benennung** von Farben) und über den **Gyrus parahippocampalis** in das limbische System (**emotionale Bedeutung** der Farben).

18.9. Lesestörungen

Patienten können nach einer Läsion im inneren Bereich des linken **Gyrus angularis** entweder Wörter nicht mehr lesen (**verbale Alexie**) oder sogar Buchstaben nicht mehr erkennen (**literale Alexie**). Bei einer reinen Alexie kann der Patient noch schreiben, das von ihm selbst Geschriebene jedoch nicht mehr lesen (Alexie ohne Agraphie). Betrifft die Hirnläsion Gyrus angularis und **Gyrus circumflexus**, so ist die Alexie in der Regel von einer Unfähigkeit zum Schreiben (**Agraphie**) begleitet. Eine Läsion im Bereich der **prämotorischen Hirnrinde** des linken Frontallappens kann selektiv eine **Agraphie ohne Alexie** zur Folge haben.

Die Fähigkeit **ideographische Schrift** zu lesen (z. B. chinesische Schriftzeichen oder Kanji im Japanischen) ist bei einer umschriebenen Läsion des linken Gyrus angularis nur wenig beeinträchtigt. Eine Alexie für diese Schriftzeichen tritt bei einer **Läsion des rechten Gyrus angularis** auf. Diese Beobachtung verweist auf den Umstand, dass die Funktion dieser menschenspezifischen neokortikalen Hirnrindenfunktionen wesentlich vom Lernen in der Kindheit und Jugend abhängig ist.

Die Fähigkeit zum Lesen und Schreiben ist auch bei den verschiedenen **Aphasien** (▶ Kap. 12.2) beeinträchtigt. Dann ist die Alexie jedoch nicht durch den Ausfall visuell-kognitiver Mechanismen bedingt, sondern durch eine **Störung des Sprachverständnisses** im engeren Sinne.

Emotionale Komponenten des Sehens

Emotionale Komponenten der visuellen Wahrnehmung sind überwiegend der Funktion von Teilen des limbischen Systems zuzuschreiben.

Sehen und Emotionen. Wie fast alle Empfindungen und Wahrnehmungen beeinflusst auch die visuelle Umwelt unsere augenblickliche Gestimmtheit (▶ Kap. 11.1). Das Sozialverhalten des Menschen wird von averbalen visuellen Signalen gesteuert (Erkennung von mimischen Ausdrucksbewegungen und Gesten). Einige visuelle Gestalten (z. B. erotische Signale, **»Kindchen-Schema«**) lösen oft direkt emotionale Reaktionen aus. Gleiches gilt für die visuelle Wahrnehmung von Speisen und Getränken. Dem Hungrigen läuft beim Betrachten von Speisen das Wasser im Munde zusammen. Auch die den Appetit anregende Wirkung eines schön gedeckten und geschmückten Tisches verweist auf emotionale Begleitreaktionen der visuellen Wahrnehmung; **»das Auge isst mit«**.

Emotionale Bedeutung des Raums. Die Wirkung von **Räumen** auf die subjektive Befindlichkeit zeigt ebenfalls die visuell-emotionale Kopplung: Das Gefühl der Bedrohung beim Durchwandern einer **engen Schlucht** (auch der von Hochhäusern gesäumten »Schluchten« der Großstadtstraßen) oder der **Höhenschwindel**, der bei vielen Menschen mit Angstgefühlen verbunden ist. Bei manchen Menschen lösen große Plätze Angstgefühle aus (**Agoraphobie**), bei anderen bewirken dagegen sehr kleine Räume das Symptom der **Klaustrophobie**.

III

18.10. Zentrale Störungen der Farbwahrnehmung

Bei Läsionen der okzipitalen Großhirnrinde entstehen Störungen des Farbensehen, die noch gesichtsfeldbezogen sind; bei Läsionen der parietalen Hirnrinde kommt es dagegen zur Veränderung der kategorialen Ordnung der Farbwahrnehmung. Eine isolierte Störung im Bereich des Gyrus fusiformis durch einen Verschluss der betreffenden Äste der A. cerebri posterior bewirkt eine **kortikale Hemiachromatopsie**: Die kontralateral zur Läsion gelegene Gesichtsfeldhälfte wird nur noch in Hell-Dunkel-Tönen wahrgenommen, während in der ipsilateralen Gesichtsfeldhälfte das Farbensehen erhalten ist. Eine bilaterale Läsion bewirkt eine **kortikale Achromatopsie**. Die Patienten sehen die ganze Welt nur noch in Grautönen. Entsprechend dem im vorausgehenden Abschnitt Gesagten leiden sie meist auch an einer **Prosopagnosie**.

Aus dem Bereich der Area V4 des Menschen gibt es **Verbindungen zum Gyrus angularis** der linken Hirnhälfte. Patienten mit Läsionen dieser Verbindungen oder des Gyrus angularis können Farben oder Objekte nur noch schwer einander zuordnen. Es kommt zu einer Beeinträchtigung der **kategorialen Ordnung des Farbenraumes** und oft auch zum Verlust der richtigen **Benennung** der Farben (**Farbenanomie**). Bei diesen Patienten lässt sich dann keine der oben besprochenen »peripheren« Farbsinnesstörungen nachweisen. Sie stellen z. B. Farbmischungsgleichungen am Anomaloskop richtig ein. Dennoch leiden sie an einer schweren Beeinträchtigung der Farbenerkennung und der Zuordnung von Objekten und den für diese Objekte typischen Farben (Tomate/rot, Banane/gelb).

Neuronale Verbindungen. Die emotionalen Komponenten der visuellen Wahrnehmung kommen durch die neuronalen Verknüpfungen zwischen den visuellen Assoziations- und Integrationsregionen und den Strukturen des limbischen Systems zustande. Die **Corpora amygdala**, der **Gyrus parahippocampalis**, der **Hippokampus** und die **Area entorhinalis** (▶ Kap. 11.2) sind limbische Strukturen, in denen komplexe visuelle Signale verarbeitet werden, die der sozialen Koordination, der Nahrungsaufnahme, der Nahrungserkennung, dem räumlichen Gedächtnis, aber auch der allgemeinen **visuellen Erinnerung** dienen (◘ Abb. 18.28).

In Kürze

Hirnphysiologische Grundlagen kognitiver visueller Leistungen

Rund 60% der Hirnrindenfläche wird von visuellen und visuomotorischen Arealen eingenommen, **höhere visuelle Areale** liegen im parietalen und inferotemporalen Kortex. Die höheren visuellen Leistungen werden nach dem Prinzip der »Arbeitsteilung« von verschiedenen kortikalen Arealen erbracht: Es erfolgt eine Parallelverarbeitung von Raum-, Bewegungs- und Objekterkennung in spezialisierten Arealen.

Die **Raum- und Bewegungsanalyse** erfolgt primär in den parietalen visuellen und visuomotorischen Arealen. Hier erfolgt die Antwort auf die Frage »Wo?« und die Verarbeitung der Sehinformation zur Erzeugung von zielgerichteten Aktionen. Der extrapersonale Raum ist im **Parietallappen** repräsentiert. Die spezifische **Bewegungswahrnehmung** erfolgt in den okzipitoparietalen Hirnrindenarealen MT/V5, MST und FST. Diese Areale sind mit den blickmotorischen Zentren des Hirnstammes zur bewussten Steuerung von Augenfolgebewegungen verbunden, projizieren aber auch in Areale, die der Vorbereitung von Hand- und Armbewegungen dienen.

Die **Objekterkennung** erfolgt bei Menschen und anderen höheren Primaten im okzipitotemporalen Übergangsgebiet und im inferioren Temporallappen. Hier steht die Wahrnehmung im Vordergrund und es wird die Frage »Was?« beantwortet. Die spezifische **Gesichtererkennung** erfolgt im inferioren Temporallappen (Gyrus fusiformis, Gyrus parahippocampalis) und in limbischen Hirnregionen. Die Zuordnung abstrakter visueller **Zeichen** beim Lesen benötigt den Gyrus angularis. Der linke Gyrus angularis ist für alphabetische **Schriftsysteme**, der rechte für ideographische Schriftsysteme (z. B. chinesische Schriftzeichen) zuständig.

Die Zuordnung von **Farben** zu Objekten benötigt Verbindungen von Area V4 mit dem Gyrus angularis im parietotemporalen Übergangsbereich. Die neuronalen Mechanismen dieser Regionen sind wesentlich von Lernprozessen abhängig und die Verarbeitung mündet zuletzt in Gebiete, die mit Lern- und Gedächtnisprozessen befasst sind (entorhinaler Kortex, parahippokampale und hippokampale Strukturen, limbisches System). Hier finden wir auch die Verbindungen für die **emotionalen Komponenten** des Sehens (»Kindchen-Schema« u. a.).

Literatur

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (Hrsg) (2009) Neurowissenschaften, 3. Aufl. Spektrum, Heidelberg

Chalupa LM, Werner JS (Hrsg) (2004) The Visual Neurosciences, Vol 1–2, MIT Press, Cambridge, MA London

Grehn F (2008) Augenheilkunde, 30. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Grüsser O-J, Landis T (1991) Visual agnosias and other disturbances of visual perception and cognition, Vol XII. In: Cronly-Dillon JR (ed) Vision and visual dysfunction. MacMillan, London

Hartje W, Poeck K (Hrsg) (2006) Klinische Neuropsychologie, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart New York

Huber A, Kömpf D (Hrsg) (1998) Klinische Neuroophthalmologie. Thieme, Stuttgart New York

Kandell ER, Schwartz JH, Jessell TM (Eds) (2000) Principles of neural science, 4th edn. McGraw-Hill, New York

Milner AD, Goodale MA (2006) The Visual Brain in Action, 2nd edn. Oxford Univ Press, Oxford New York

Purves D, Lotto R.B. (2003) Why we see what we do – an empirical theory of vision. Sinauer, Sunderland, MA

Zeki S (1993) A vision of the brain. Blackwell, Oxford

Kapitel 19
Geschmack und Geruch

Hanns Hatt

19.1 Bau der Geschmacksorgane und ihre Verschaltung – 387

19.2 Geschmacksqualitäten und Signalverarbeitung – 389

19.3 Eigenschaften des Geschmackssinns – 391

19.4 Aufbau des Riechsystems und seine zentralen Verschaltungen – 393

19.5 Geruchsdiskriminierung und deren neurophysiologische Grundlagen – 394

19.6 Funktional wichtige Eigenschaften des Geruchssinns – 398

Literatur – 400

Einleitung

Die 48-jährige Hausfrau T.K. erschien heute morgen in der Praxis und klagte, dass sie seit etwa 3 Wochen beim Essen nichts mehr »schmecke«. Die Anamnese ergab, dass diese Symptome im Anschluss an einen schweren grippalen Infekt mit schleimig eitrigem Nasensekret aufgetreten sind. Die Untersuchung des Nasengangs und der Nasenschleimhaut zeigte keine Auffälligkeiten. Ein Riechtest bewies, dass die Patientin keinen Geruchssinn mehr hatte (Anosmie). Der anschließende Geschmackstest zeigte dagegen keine Auffälligkeiten. Daraus leitete sich die Diagnose Anosmie, hervorgerufen durch Adeno- bzw. Grippeviren, ab. Diese schwere, nicht reversible Verlaufsform findet man bei 1–2% von Grippeerkrankungen mit starkem Schnupfen.

19.1 Bau der Geschmacksorgane und ihre Verschaltung

Aufbau der Geschmacksorgane

Auf der Zunge liegen die charakteristischen Trägerstrukturen für die Sinneszellen, nämlich die Geschmackspapillen und -knospen; in deren Membran eingelagert sind die Rezeptorproteine.

Geschmackspapillen. Es lassen sich drei Typen von Geschmackspapillen morphologisch unterscheiden (Abb. 19.1 A):

- die **Pilzpapillen** (Papillae fungiformes) sind über die ganze Oberfläche verstreut und stellen mit 200–400 die zahlenmäßig größte Gruppe dar;
- die 15–20 **Blätterpapillen** (Papillae foliatae) finden sich als dicht hintereinander liegende Falten am hinteren Seitenrand der Zunge und
- die großen **Wallpapillen** (Papillae vallatae), von denen wir nur 7–12, vor allem an der Grenze zum Zungengrund, besitzen.

Die kleinen **Fadenpapillen** (Papillae filiformes), die die übrige Zungenfläche bedecken, haben nur taktile Funktionen.

Geschmacksknospen. Sie liegen in den Wänden und Gräben der Papillen (Abb. 19.1 B) und sind beim Menschen 30–70 µm hoch und 25–40 µm im Durchmesser. Ihre Gesamtzahl wird beim Erwachsenen mit 2.000–4.000 angegeben, wobei die Wallpapillen oft mehr als 100 enthalten, die Blätterpapillen ca. 50, dagegen die Pilzpapillen nur 3–4. Mit zunehmenden Alter reduziert sich ihre Zahl geringfügig. Neben Stütz- und Basalzellen enthält jede Geschmacksknospe 10–50 Sinneszellen, die wie Orangenschnitze angeordnet sind. Darüber entsteht etwas unterhalb der Epitheloberfläche ein flüssigkeitsgefüllter Trichter (Porus).

Geschmackssinneszellen. Sie sind modifizierte Epithelzellen. Ihr langer, schlanker Zellkörper trägt am apikalen Ende feine, fingerförmige, dendritische Fortsätze, die **Mikrovilli**, die zur Oberflächenvergrößerung dienen (Abb. 19.1 B). Der basolaterale Teil ist durch *gap junctions* mit den Nachbarzellen verbunden. In der Membran der Mikrovilli befinden sich die für die Reizaufnahme verantwortlichen **Geschmacksrezeptoren**, chemisch gesehen Proteine.

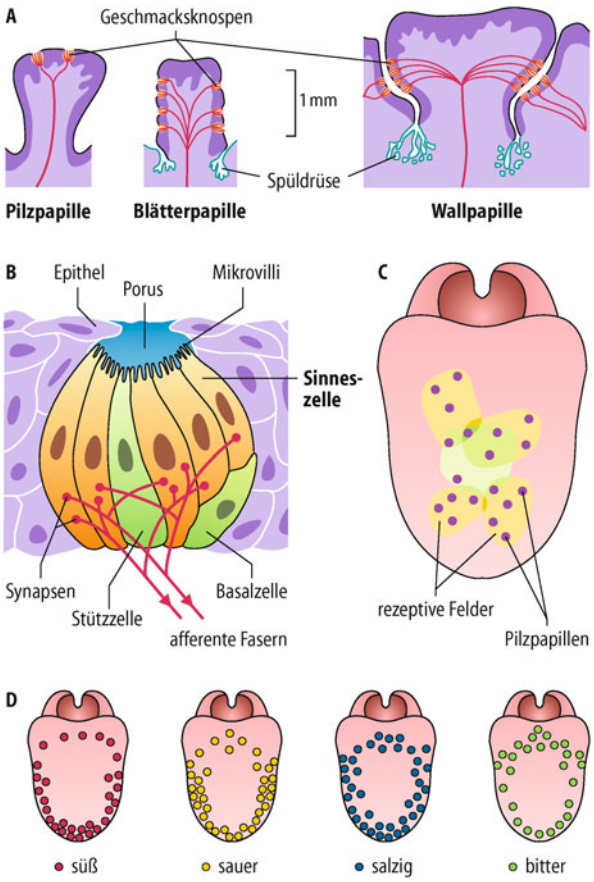


Abb. 19.1. Struktur und Lokalisation von Geschmackssensoren. A Die drei Typen der Geschmackspapillen. **B** Aufbau und Innervation einer Geschmacksknospe, die in den flüssigkeitsgefüllten Porus ragt. Jede Sinneszelle wird meist von mehreren afferenten Hirnnervenfasern innerviert. **C** Rezeptive Felder auf der Zunge. Die einzelnen afferenten Hirnnervenfasern haben ausgedehnte, sich überlappende Innervationsgebiete, die mehrere Pilzpapillen umfassen. **D** Bevorzugte Lokalisation der vier Geschmacksqualitäten auf der Zunge des Menschen

Verschaltung der Geschmackssinneszellen

Die Geschmackssinneszellen sind sekundäre Sinneszellen ohne Nervenfortsatz; sie werden durch zuführende (afferente) Fasern von Hirnnerven über chemische Synapsen innerviert.

Innervation. Wall- und Blätterpapillen werden überwiegend vom N. glossopharyngeus (IX. Hirnnerv) versorgt; die Pilzpapillen vom N. facialis (VII. Hirnnerv), der über die durch das Mittelohr ziehende Chorda tympani erreicht wird (Geschmacksstörungen bei Ohrenentzündungen oder Fazialisparesen). An einer Geschmacksknospe enden bis zu 50 Fasern. Zu den Sinneszellen in den seltenen Knospen des Gaumen-/Rachenbereichs ziehen Fasern des N. vagus (X. Hirnnerv) und des N. trigeminus (V. Hirnnerv). Jede Nervenfaser kann durch Verzweigungen viele Sinneszellen in einer Geschmacksknospe versorgen, sodass häufig einzelne Sinneszellen von mehreren Nervenfasern inner-

III

Tab. 19.1. Morphologische und physiologische Unterscheidungsmerkmale zwischen Geruch und Geschmack

	Geschmack	Geruch
Sensoren	Sekundäre Sinneszellen	Primäre Sinneszellen Enden des V. (IX. und X.) Hirnnerven
Lage der Sensoren	Auf der Zunge	Im Nasen- und Rachenraum
Afferente Hirnnerven	N. VII, N. IX (N. V, N. X)	N. I (N. V, N. X)
Stationen im Zentralnervensystem	1. Medulla oblongata 2. ventraler Thalamus 3. Kortex (Gyrus postcentralis) Verbindungen zum Hypothalamus	1. Bulbus olfactorius 2. Endhirn (Area praepiriformis) Verbindungen zum limbischen System, Hypothalamus und zum orbitofrontalen Kortex
Adäquater Reiz	Moleküle organischer und anorganischer, meist nicht flüchtiger Stoffe; Reizquelle in Nähe oder direktem Kontakt zum Sinnesorgan	Moleküle fast ausschließlich organischer, flüchtiger Verbindungen in Gasform, erst direkt an Rezeptoren in flüssiger Phase gelöst; Reizquelle meist in größerer Entfernung
Zahl qualitativ unterscheidbarer Reize	Niedrig, 4 Grundqualitäten	Sehr hoch (einige tausend), zahlreiche, schwer abgrenzbare Qualitätsklassen
Absolute Empfindlichkeit	Geringer (meist im Bereich von millimolaren Konzentrationen)	Für manche Düfte sehr hoch (nano- bis femtomolare Konzentrationen; bei Insekten genügen bereits wenige Duftmoleküle pro Zelle)
Biologische Charakterisierung	Nahsinn Nahrungskontrolle, Steuerung der Nahrungsaufnahme und -verarbeitung (Speichelreflexe)	Fernsinn und Nahsinn Umweltkontrolle (Hygiene), Nahrungskontrolle; bei Tieren auch Nahrungs- und Futtersuche, Kommunikation, Fortpflanzung starke emotionale Bewertung
Zahl der Rezeptoren	Süß: 3 G-Protein-gekoppelte Rezeptorproteine Bitter: ca. 35 G-Protein-gekoppelte Rezeptorproteine Sauer und salzig: jeweils ein Ionenkanalprotein	Ca. 350 verschiedene G-Protein-gekoppelte Reeptorproteine

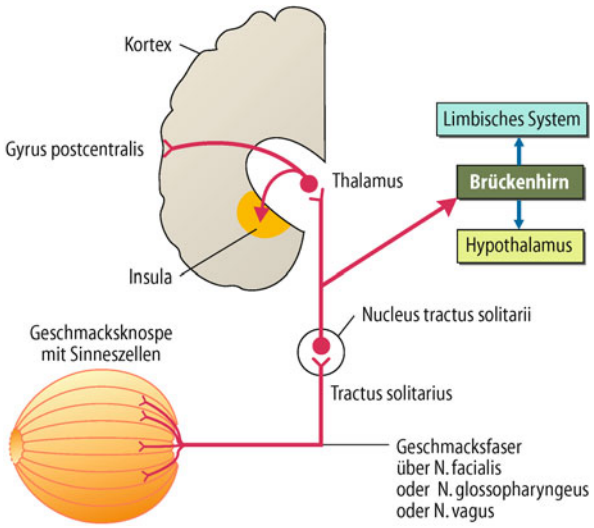


Abb. 19.2. Verschaltungen der Geschmackssinneszellen. Schema der zentralen Verbindungen von den Geschmacksknospen ins Gehirn. Sie projizieren in verschiedene Bereiche der Großhirnrinde, aber auch zum limbischen System und zum Hypothalamus

viert werden. Dieses Verschaltungsmuster bleibt auch bei der wöchentlichen Zellerneuerung gewahrt.

Zentrale Verbindungen. Alle Geschmacksnervenfasern sammeln sich im Tractus solitarius (Abb. 19.2). Sie enden im **Nucleus solitarius** der Medulla oblongata. Die Zahl der in der Medulla beginnenden zweiten Neurone der Geschmacksbahn ist sehr viel kleiner als die der Sinneszellen **(Konvergenz!)**. Ihre Axone zweigen sich auf:

- Ein Teil der Fasern vereinigt sich mit dem Lemniscus medialis und endet gemeinsam mit anderen Modalitäten (Schmerz, Temperatur, Berührung) in den spezifischen Relais-Kernen (Nucleus ventralis posteromedialis) des ventralen Thalamus. Hier beginnt das 3. Neuron. Von dort werden die Informationen zur Projektionsebene des Geschmacks am Fuß der hinteren Zentralwindung zum **Gyrus postcentralis** nahe den sensomotorischen Feldern geleitet.
- Der andere Teil der Fasern projiziert unter Umgehung des Thalamus zum **Hypothalamus, Amygdala** und der **Striata terminalis** und trifft dort auf gemeinsame Projektionsgebiete mit olfaktorischen Eingängen. Diese Verbindungen sind besonders wesentlich für die emotionale Komponente von Geschmacksempfindungen.

In Kürze

Bau der Geschmacksorgane

Die Trägerstrukturen für die Geschmackssinneszellen sind die Geschmacksknospen, die wiederum in den Wänden und Gräben der Geschmackspapillen liegen. Man kann anatomisch vier verschiedene Typen von Papillen unterscheiden, die mit unterschiedlich vielen Geschmacksknospen ausgestattet sind.

▼

Verschaltung der Geschmacksinneszellen
Geschmacksinneszellen sind sekundäre Sinneszellen, d. h., sie selber haben keinen Nervenfortsatz. Sie werden von afferenten Hirnnervenfasern versorgt, die die Information zum Nucleus solitarius der Medulla oblongata leiten.on dort ziehen Fasern zum Gyrus postcentralis und zum Hypothalamus, wo sie gemeinsame Projektionsgebiete mit olfaktorischen Eingängen haben (Tab. 19.1).

19.2 Geschmacksqualitäten und Signalverarbeitung

Geschmacksqualitäten

Es lassen sich vier Grundqualitäten des Geschmacks unterscheiden, für die sich nur schwer topographische Verteilungsmuster auf der Zungenoberfläche erkennen lassen.

Grundqualitäten. Beim Menschen gibt es vier primäre Geschmacksempfindungen: **süß, sauer, salzig und bitter** (Tab. 19.2). Viele Geschmacksreize haben Mischqualität, die sich aus mehreren Grundqualitäten zusammensetzt, z. B. süßsauer.

Diskutiert wird noch die Existenz eines alkalischen und eines metallischen Geschmacks. Nach neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen wird zusätzlich eine Geschmacksempfindung für Glutamat (Natriumsalz) postuliert, der »**Umami-Geschmack**«.

Topographie

Bisher glaubte man, dass eine genaue Zuordnung bestimmter Areale auf der Zunge zu einer Geschmacksqualität möglich sei, z. B. sauer und salzig bevorzugt am Zungenrand, süß an der Spitze (Abb. 19.1 D). Inzwischen weiß man, dass diese Zonenaufteilung auf einem Interpretationsfehler der Abbildung einer Veröffentlichung von Hänig aus dem Jahre 1901 beruht. Dort ist bereits gezeigt, dass nur geringe prozentuale Unterschiede in der Empfindlichkeit der einzelnen Qualitäten auf der Zungenoberfläche bestehen, mit Ausnahme des Bittergeschmackes, der bevorzugt am Zungenhintergrund lokalisiert ist (Abb. 19.1 D, rechts). Damit ist jedoch nur eine Wahrscheinlichkeit, keine Ausschließlichkeit ausgedrückt; auch mit der Zungenspitze kann man bitter schmecken.

Periphere Signalverarbeitung

Jede Papille ist für mehrere Geschmacksqualitäten empfindlich; die Qualitätskodierung der Geschmacksinformation erfolgt durch die Reaktionsprofile der Sinneszellen.

Sensitivität. Einzelne Schmeckzellen reagieren in der Regel auf Vertreter einer oder mehrerer Geschmacksqualitäten, und zwar mit De- oder Hyperpolarisation. Bei ansteigenden Konzentrationen wird die Zelle etwa proportional der Konzentration erregt, bis ein Plateau (Sättigung: z. B. für NaCl 0,5–1 mol/l) erreicht wird. Die Potenzialänderung löst an der Synapse zwischen Sinneszelle und zentralem Neuron eine Transmitterfreisetzung aus, die zu einer Veränderung der Aktionspotenzialfrequenz an der spontan aktiven afferenten Nervenfaser führt (Abb. 19.3 A). Daraus ergeben sich von Zelle zu Zelle entsprechende Reaktionsspektren **(Geschmacksprofile)** für die vier Grundqualitäten. Man findet eine Änderung der Aktionspotenzialfrequenz entsprechend dem Logarithmus der Reizkonzentration, wie es das Weber-Fechner-Gesetz verlangt.

Spezifität. Abb. 19.3 B zeigt, dass es eine zellspezifische Rangordnung der Empfindlichkeit für die Grundqualitäten gibt, also

Tab. 19.2. Einteilung charakteristischer Geschmacksstoffe und ihre Wirksamkeit beim Menschen

Qualität	Substanz	Schwelle (mol/l)
Bitter	Chininsulfat Nikotin	0,000008 0,000016
Sauer	Salzsäure Zitronensäure	0,0009 0,0023
Süß	Saccharose Glukose Saccharin	0,01 0,08 0,000023
Salzig	NaCl $CaCl_2$	0,01 0,01

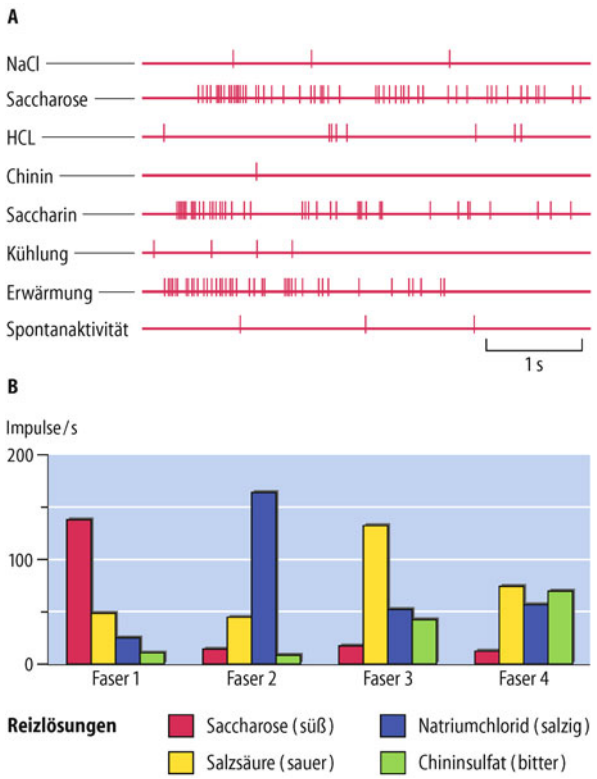


Abb. 19.3. Funktionsanalyse von Geschmackssinneszellen. A Originalregistrierungen der Nervenimpulse von einzelnen afferenten Fasern des Nervus facialis einer Ratte nach Reizung der Geschmacksknospen mit Geschmackssubstanzen verschiedener Qualität. **B** Antwortverhalten von vier verschiedenen einzelnen Geschmacksnervenfasern aus der Chorda tympani einer Ratte. Jede Nervenfaser antwortet auf Reizsubstanzen aller vier Qualitätsklassen, allerdings mit unterschiedlicher Empfindlichkeit (Geschmacksprofile)

III

z. B. eine Zelle, die am empfindlichsten für süß ist, gefolgt von sauer, salzig und bitter. Eine andere Zelle hat eine andere Rangfolge. Diese geschmacksspezifisch unterschiedliche Erregung in verschiedenen Fasergruppen enthält die Information über die **Geschmacksqualität.** Daneben gibt es allerdings auch eine große Zahl von Sinneszellen und Nervenfasern (> 50%), die spezifisch sind für nur eine Qualität. Die Gesamterregung aller entsprechenden Fasern enthält die Information über die **Reizintensität**, d. h. die Konzentration.

Zentrale Signalverarbeitung

Die Geschmacksprofile werden auf den verschiedenen zentralen Projektionsebenen beibehalten; die meisten Geschmacksbahnneurone haben von der Peripherie bis zum Kortex keine Qualitätsspezifität.

Rezeptive Felder. Wie bereits erwähnt, innervieren einzelne Nervenfasern mehrere Sinneszellen sogar in verschiedenen Geschmacksknospen, von denen angenommen werden muss, dass sie sich hinsichtlich ihrer Reaktionsspektren unterscheiden. Dies bedeutet, dass die Reaktionsspektren der afferenten Nervenfasern die Information von zahlreichen Zellen enthalten und sich überlappende, größere Einzugsbereiche, die rezeptive Felder genannt werden, ergeben (Abb. 19.1 C).

Kodierung. Aus der Aktivität einer einzelnen Faser kann deshalb keine eindeutige Information über Qualität und Konzentration entnommen werden. Erst ein Vergleich der Erregungsmuster mehrerer Fasern enthält diese Informationen (Abb. 19.2 B). Die Merkmale einer Reizsubstanz (Qualität und Konzentration) werden in der Weise kodiert, dass sich jeweils komplexe, aber charakteristische Erregungsmuster *(across fiber pattern)* über einer größeren Zahl gleichzeitig, aber unterschiedlich reagierender Neurone ausbilden. Das Gehirn ist dann in der Lage, diesen verschlüsselten Code über Mustererkennungsprozesse zu dechiffrieren und daraus Art und Konzentration des Reizstoffes zu identifizieren.

Molekulare Mechanismen der Geschmackserkennung

Den vier Grundqualitäten lassen sich spezifische Rezeptoren zuordnen, die durch Reizsubstanzen definierter molekularer Struktur aktiviert werden.

Transduktion. Der erste Schritt in der Umsetzung eines chemischen Reizes in eine elektrische Antwort der Sinneszelle, die Transduktion, besteht aus der Wechselwirkung zwischen Geschmackstoffmolekülen und den **Rezeptorproteinen** in der Membran der Schmeckzelle. Dies bewirkt eine Permeabilitätsänderung der Membran durch Aktivierung von Ionenkanälen, wodurch wiederum eine Transmitterfreisetzung und dadurch Erregung der innervierenden Gehirnnervenfaser (Aktionspotenziale) hervorgerufen wird.

Sauergeschmack. In der Chemie ist die Säure als eine Substanz definiert, die Wasserstoffionen (H^+-Ionen, Protonen) freisetzt oder erzeugt, und diese Ionen sind es auch, durch die der Sauergeschmack ausgelöst wird (pH < 3,5); seine Intensität nimmt mit der H^+-Ionenkonzentration zu. Neutralisation hebt den Sauergeschmack auf. Außerdem spielt die Länge der Kohlenstoffkette eine Rolle. In der Membran der Mikrovilli konnten drei Typen von »Sauerrezeptor-Kanalproteinen« nachgewiesen werden (Abb. 19.4 A), der sog. Amilorid-sensitive Na^+-Kanal und der hyperpolarisationsaktivierte und durch zyklische Nukleotide modulierte Kationenkanal, sowie vor kurzem ein Mitglied der sog. TRP-Kanalfamilie (PKD2L1). In Gegenwart von sauren Valenzen wird das Membranpotenzial positiver, die Zelle depolarisiert.

Salzig. Alle Stoffe mit salzigem Geschmack sind kristalline, wasserlösliche Salze, die in Lösungen in Kationen und Anionen dissoziieren (z. B. Kochsalz in Na^+ und Cl^-). Sowohl Kationen wie Anionen tragen zur Geschmacksintensität bei. Es lässt sich eine Rangordnung für den **Grad der »Salzigkeit«** aufstellen:

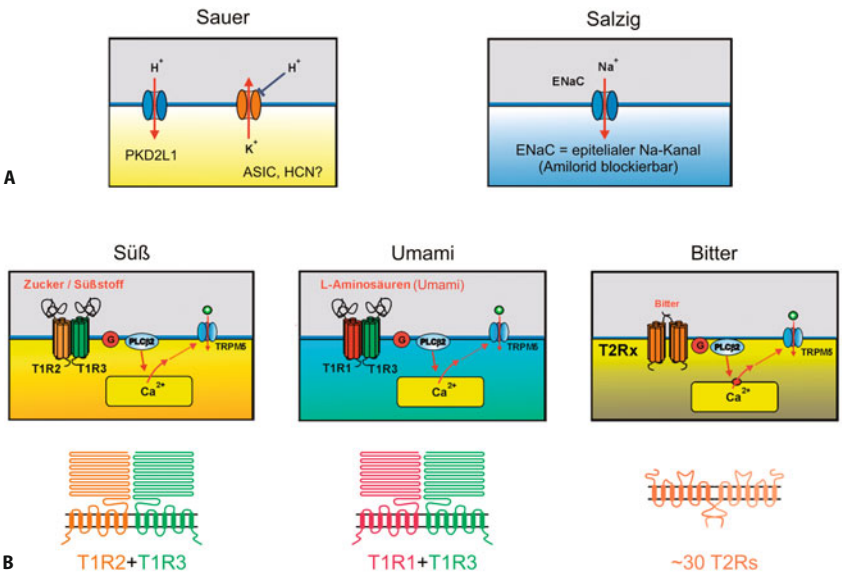


Abb. 19.4. Signaltransduktion in Geschmackssinneszellen. Molekulare Prozesse der Umsetzung von sauren und salzigen Substanzen (**A**), sowie bitter und süß schmeckenden Reizsubstanzen (**B**) in eine elektrische Zellantwort

Kationen: $NH_4 > K > Ca > Na > Li > Mg$

Anionen: $SO_4 > Cl > Br > I > HCO_3 > NO_3$

Salzig schmeckende Stoffe können häufig zusätzlich Empfindungen für andere Qualitäten auslösen. So hat z. B. Natriumbikarbonat salzig-süßen, Magnesiumsulfat salzig-bitteren Geschmack. Selbst reines Kochsalz schmeckt in niederen Konzentrationen schwach süß. Die absolute Schwelle, die zur Auslösung der Empfindung salzig nötig ist, liegt für Kochsalz bei einigen Gramm pro Liter.

Der **Transduktionsmechanismus** ist relativ einfach (Abb. 19.4 A). Eine Erhöhung der Na^+-Konzentration außerhalb der Zelle durch Essen von salzhaltiger Kost führt zu einem erhöhten Einstrom von Na^+-Ionen durch den Amilorid-sensitiven unspezifischen Kationenkanal in die Zelle; sie wird depolarisiert. Im basolateralen Bereich der Sinneszelle ist eine hohe Dichte an Pumpen (Na^+/K^+-ATPasen), die die eingeflossenen Kationen wieder aus der Zelle transportieren und damit die Zelle wieder erregbar machen.

Die Wirkung der Anionen kommt indirekt durch spezielle Transportsysteme an benachbarten Stützzellen zustande, die über *gap junctions* mit den Sinneszellen gekoppelt sind.

Bitter. Substanzen, die einen Bittergeschmack hervorrufen, zeigen eine Variabilität ihrer molekularen Struktur, die gemeinsame Grundstrukturen nur schwer erkennen lässt. Bittersubstanzen haben die geringste Schwelle von allen Geschmacksqualitäten. Eine biologisch sinnvolle Entwicklung, denn typische pflanzliche Bitterstoffe, wie Strychnin, Chinin oder Nikotin sind oft von hoher **Toxizität.** Es reicht bereits 0,005 g Chininsulfat in einem Liter Wasser aus, um bitter zu schmecken.

Für den Bittergeschmack gibt es ca. 35 verschiedene spezifische Rezeptorproteine (T2R1-35), die sich aus Protein-Dimeren zusammensetzen. Dieser Kontakt setzt – G-Protein-vermittelt – eine intrazelluläre Signalverstärkungskaskade (via PLCβ2) in Gang, an deren Ende die Öffnung des Kalzium-permeablen TRPM5-Kanals in der Zellmembran steht, wodurch es zu einem Anstieg von Ca^{2+} in der Zelle kommt (Abb. 19.4 B). Die Ca^{2+}-Ionen können dann direkt oder indirekt (durch Öffnen von Kationenkanälen) eine Transmitterfreisetzung bewirken. Bitterstoffe, wie Koffein und Theophyllin, können die Zellmembran passieren und direkt z. B. hemmend auf Enzyme (Phosphodiesterase) wirken (Abb. 19.4 B).

Süß. Die oberflächlich größte Variabilität findet man in der Struktur der süß schmeckenden Moleküle. Aber auch hier lassen sich einige strukturelle Gemeinsamkeiten erkennen: Um süß zu schmecken, muss ein Molekül zwei polare Substituenten haben. Künstliche Süßstoffe, oft durch Zufall gefunden, konnten durch kleine molekulare Veränderungen inzwischen systematisch weiterentwickelt werden und haben Wirksamkeiten, die 100- bis 1.000-mal höher liegen als gewöhnlicher Zucker. Die Schwelle beim Menschen für Glukose liegt bei 0,2 g/Liter.

Für den Süßgeschmack sind inzwischen drei Gene identifiziert, die für spezifische Rezeptorproteine (T1R1-3) kodieren. Durch unterschiedliche Kombination der dimeren Rezeptorproteine wird die Breite der süß schmeckenden Moleküle abgedeckt. Kommt es zur Wechselwirkung eines Süß-Moleküls (natürliche Zucker oder synthetische Süßstoffe) mit dem Rezeptor-Dimer (T2R2 und T1R3), wird über ein G-Protein (Gustducin) der gleiche Signalweg aktiviert wie beim Bittergeschmack und ebenfalls durch Öffnung des TRPM5 Kanals die Calciumkonzentration erhöht. Dies führt dann direkt oder indirekt (Depolarisation) zur Transmitterfreisetzung. Für den Umami-Geschmack ist die Rezeptorkombination (T1R1 und T1R3) verantwortlich. Der nachgeschaltete Signalweg entspricht dem von Zucker (Abb. 19.4 B).

In Kürze

Geschmacksqualitäten
Beim Geschmack lassen sich vier Grundqualitäten (süß, sauer, salzig, bitter) sowie Umami-Geschmack [für Glutamat] unterscheiden: Als Nebenqualitäten werden ein alkalischer und ein metallischer Geschmack diskutiert.

Signalverarbeitung
Für jede Geschmacksqualität gibt es spezifische Membranrezeptoren Man findet Geschmackssinneszellen mit nur einem oder mit mehreren Rezeptortypen. Die Kodierung und Erkennung der Geschmacksinformationen beruht auf Reaktionsprofilen der Sinneszellen. Diese werden bis in die zentralen Projektionsgebiete beibehalten. Für die molekularen Signaltransduktionsmechanismen der vier Geschmacksqualitäten gilt vereinfacht:

- **Sauer** und **salzig** werden durch einen einfachen, selektiv permeablen Kationenkanal geregelt,
- für **süß** und **bitter** existieren spezifische Rezeptormoleküle, die über einen zweiten Botenstoff an den TRPM5-Kanal gekoppelt sind.

19.3 Eigenschaften des Geschmackssinns

Modulation der Geschmacksempfindung

Die Empfindungsqualität eines Stoffes ist auch von der Konzentration des Stoffes abhängig und kann durch Adaptation oder pflanzliche Substanzen moduliert werden.

Reizschwellen. Sie sind beim Menschen individuell unterschiedlich. Bei sehr geringen Konzentrationen ist die Geschmacksempfindung zunächst qualitativ unbestimmt. Erst mit höherer Reizkonzentration kann die Qualität der Reizsubstanz spezifisch erkannt werden. Oberhalb der Erkennungsschwelle kann die empfundene Qualität nochmals umschlagen: NaCl und KCl schmecken zunächst leicht süßlich, bei höheren Konzentrationen noch süßer, bis bei weiterer Konzentrationserhöhung der salzige Geschmack hervortritt.

Pflanzliche Geschmacksmodifikatoren. Sie können sogar eine völlige **Veränderung der Qualität** bewirken: So erzeugt z. B. die Gymneasäure aus einer indischen Kletterpflanze beim Kauen der Blätter einen selektiven Ausfall der Süßempfindung; das Mirakulin aus den roten Beeren eines westafrikanischen Strauches führt

zu einer Umkehr des Sauergeschmacks in süß. Beide dürften nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung die Süßwahrnehmung bereits auf der Ebene der Rezeptorzelle durch Blockade der chemischen Primärprozesse beeinflussen. Bei Mirakulin geht man davon aus, dass es direkt an den Süßrezeptor bindet oder einen Komplex mit sauren Substanzen verursacht, der in der Lage ist, an den Süßrezeptor zu binden.

Adaptation. Als Adaptation wird eine Abnahme der Geschmacksintensität während kontinuierlicher Gegenwart einer konstanten Reizkonzentration bezeichnet. In diesem Zustand ist auch die Schwelle erhöht. Dies ist bei einer 5%igen Kochsalzlösung bereits nach 8 s, bei einer 0,15 molaren Lösung nach ca. 50 s messbar. Anschließend dauert es einige Sekunden (NaCl) oder gar Stunden (Bitterstoffe), bis die ursprüngliche Empfindlichkeit wiedererlangt ist. Man macht periphere Mechanismen dafür verantwortlich. Die Adaptation einer Geschmacksqualität hat auch Auswirkungen auf die Empfindlichkeit für die anderen. Ein Phänomen, das den **negativen Nachbildern** beim Gesichtssinn entsprechen könnte. Wird die Zunge z. B. auf süß adaptiert und nachfolgend mit destilliertem Wasser gespült, so schmeckt dieses schwach sauer. Die Interaktion der beiden anderen Qualitäten bitter und salzig scheint komplexer zu sein.

Biologische Bedeutung des Geschmackssinns

Lust auf Süßes ist angeboren, ebenso Ablehnung von Bitterem; Aversionen können aber auch durch Ernährungsverhalten erworben werden.

Neugeborene. zeigen bereits die gleichen mimischen Lust- bzw. Unlustreaktionen auf Geschmacksstoffe aus den vier Grundqualitäten, wie wir sie vom Erwachsenen kennen, wenn er »sauer schaut«, eine »bittere Miene macht« oder »süß lächelt«. Solch angeborene mimische Reaktionsmuster werden als **»gustofazialer« Reflex** bezeichnet. Beim Menschen konnte auch ein Zusammenhang zwischen der hedonischen Bewertung und einem ernährungsphysiologischen Bedarf hergestellt werden. So kennt jeder die Aversion gegen Süßes und die Lust auf deftig Saures am Ende der Weihnachtstage. Es konnte auch gezeigt werden, dass Kochsalzmangel einen regelrechten Salzhunger auslöst.

Der Geschmackssinn hat seine Bedeutung vor allem in der Prüfung der Nahrung und zum Schutz vor dem Verzehren von giftigen, ungenießbaren Pflanzen (meist sehr bitter). Außerdem wird die Speichel- sowie die Magensaftsekretion reflektorisch beeinflusst.

19.1. Geschmacksstörungen

Man teilt Geschmacksstörungen in verschiedene Schweregrade ein.

- **Totale Ageusie** liegt vor, wenn die Empfindung für alle Qualitäten verloren ist.
- Bei **partiellen Ageusien** ist sie nur für eine oder mehrere Qualitäten fehlend.
- Bei **Dysgeusien** treten unangenehme Geschmacksempfindungen auf.
- Als **Hypogeusie** bezeichnet man eine pathologische verminderte Geschmacksempfindung.

Ursachen. **Genetisch bedingte** Geschmacksstörungen sind selten, meist partiell und haben ihre Ursachen in einer Veränderung der Rezeptorproteine, teilweise auch in enzymatischen Defekten. Beispiele aus der Klinik sind das Turner-Syndrom (X0), die familiäre Dysautonomie (Rily-Day-Syndrom) oder die Mukoviszidose, die alle mit einer Hypogeusie bis hin zur totalen Ageusie auftreten.

Die häufigsten Ursachen von Ageusien sind Erkrankungen im **HNO-Bereich**, hervorgerufen durch Unfälle, Operationen, Tumoren- oder Strahlenschäden. Vor allem bei Tumoren im inneren Ohrgang bzw. im Kleinhirnbrückenwinkel, so beim Akustikusneurinom, treten oft Geschmacksstörungen als Frühsymptome auf.

Lokal wie auch systemisch wirkende **Pharmaka** führen teilweise zu einer verminderten Geschmacksempfindung. So kann Kokain die Bitterempfindung vollständig aufheben, Injektion von Penicillin (auch Oxyphedrin und Streptomycin) neben spontanen Geschmackssensationen eine Hypogeusie hervorrufen.

Bei Erkrankungen des **zentralen Nervensystems** treten teilweise Ageusien auf; dies kann klinisch als Frühsymptom von Nutzen sein. Schädigungen des Nervus facialis bzw. der Corda tympani haben häufig eine Geschmacksblindheit nur auf einer Zungenhälfte zur Folge.

In Kürze

Eigenschaften des Geschmackssinns

Innerhalb der vier Grundqualitäten können wir **abgestufte Intensitätsgrade** erleben, die im Schwellenbereich auch qualitative Veränderungen hervorrufen können. Solche Effekte lassen sich auch durch pflanzliche Geschmacksmodulatoren auslösen.

Alle Geschmacksqualitäten **adaptieren im Sekunden- bis Minutenbereich, außer bitter (Stunden),** da dies für die Erkennung von Gift(pflanzen)stoffen überlebenswichtige Bedeutung hat.

19.4 Aufbau des Riechsystems und seine zentralen Verschaltungen

Morphologie

Die Riechsinneszellen in unserer Nase sind primäre Sinneszellen, die direkt in den Bulbus olfactorius projizieren.

Nasenhöhle. In jeder Nasenhöhle befinden sich drei übereinander liegende, wulstartige Gebilde (Conchen), die in toto mit Schleimhaut (respiratorisches oder olfaktorisches Epithel) ausgestattet sind. Die olfaktorische Region **(Riechepithel)** ist auf einen kleinen, ca. 2×5 cm^2 großen Bereich in der obersten Conche beschränkt.

Riechepithel. Das Riechepithel besteht aus drei Zelltypen,
- den eigentlichen **Riechzellen**,
- den **Stützzellen** und
- den **Basalzellen** (Abb. 19.5).

Der Mensch besitzt ca. 30 Mio. Riechzellen, die eine durchschnittliche Lebensdauer von nur einem Monat haben und danach durch das Ausdifferenzieren von Basalzellen (adulte Stammzellen) erneuert bis in das hohe Alter werden. Dies ist eines der seltenen Beispiele für Nervenzellen im adulten Nervensystem, die noch zu regelmäßiger mitotischer Teilung fähig sind.

Riechsinneszellen. Die Riechsinneszellen sind **primäre**, **bipolare Sinneszellen** (Tab. 19.1), die am apikalen Ende durch zahlreiche, in den Schleim ragende, feine Sinneshaare **(Zilien)** mit der Außenwelt in Kontakt treten und am basalen Ende über ihren langen, dünnen Nervenfortsatz **(Axon)** direkten Zugang zum Gehirn haben (Abb. 19.5). Zu Tausenden gebündelt laufen die Axone der Riechzellen durch die Siebbeinplatte, um zusammen als **Nervus olfactorius** direkt zum **Bulbus olfactorius** zu ziehen, der als vorgelagerter Hirnteil zu betrachten ist.

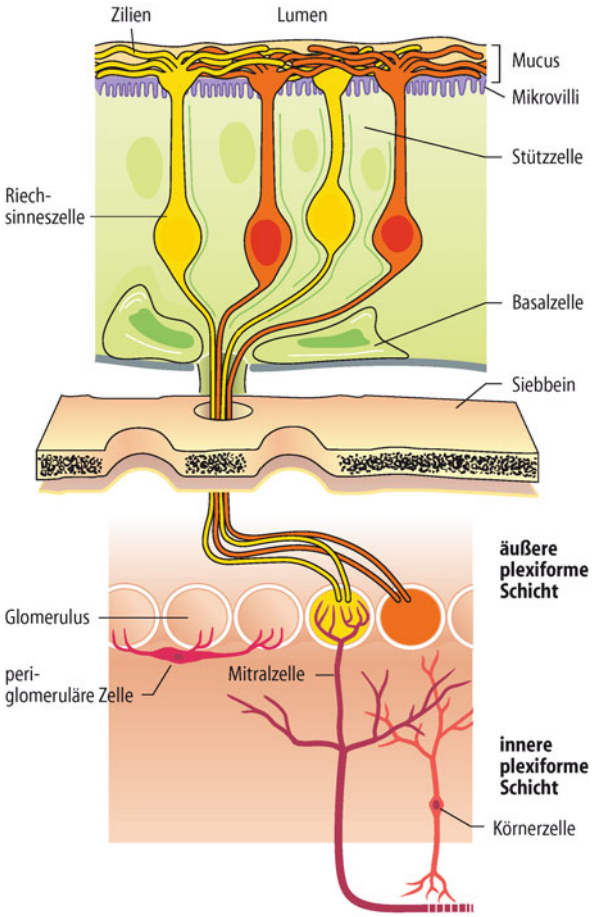


Abb. 19.5. Schematischer Aufbau der Riechschleimhaut mit den Verbindungen zum Riechkolben (Bulbus olfactorius). In der Riechschleimhaut erkennt man Sinneszellen, Stützzellen, Basalzellen und Drüsenzellen. Die Sinneszellen tragen am apikalen dendritischen Fortsatz eine große Zahl von dünnen Ausläufern (Zilien). Die Riechnervenfasern (Axone) dieser Zellen projizieren vor allem auf die Mitralzellen im Riechkolben. Die periglomerulären Zellen stellen die lateralen Verbindungen zwischen den Glomeruli her. Die Körnerzellen sind ebenfalls meist hemmende Interneurone des Riechkolbens und tragen wesentlich durch ihre dendrodendritischen Synapsen zur Lateralinhibition bei. Darüber hinaus können efferente Nervenfasern aus anderen Bereichen des Gehirns die Aktivität des Riechkolbens modulieren

Zentrale Verschaltung

Zwischen den Rezeptorzellen und der Hirnrinde liegt nur eine synaptische Schaltstelle, nämlich in den Glomeruli des Bulbus olfactorius; die Glomeruli stellen das charakteristische Strukturmerkmal dar; sie bilden die kleinste funktionelle Einheit.

Verschaltung im Bulbus olfactorius. Die Axone der Riechrezeptorneurone endigen in den Glomeruli. Das sind rundliche Nervenfaserknäule, die von den Endigungen der Rezeptorzellaxone gebildet werden, die mit den Dendriten von Mitralzellen Synapsen bilden. Bei der ersten und einzigen Verschaltung der Riechzellaxone im Bulbus olfactorius kommt es dabei zu einer deutlichen Reduktion der Duftinformationskanäle: Mehr als 1.000 Axone von Riechzellen projizieren auf die Dendriten einer einzigen Mitralzellen (Konvergenz). Zusätzlich zu den Riechzelleingängen enthalten die Glomeruli auch dendritische Verzeigungen von Interneuronen (periglomeruläre Zelle). Über ein eigenes Ausgangs- oder Projektionsneuron der Mitralzellen stehen sie mit höheren Hirnzentren in Verbindung. Sie sind analog den Kolumnen im Kortex und repräsentieren ein viel höheres Organisationsniveau als z. B. die Glomeruli in Zerebellum und Thalamus. Die Größe (100–200 µm) ist bei allen Vertebraten ähnlich, ebenso ihre charakteristische Verschaltung. Die Zahl der Glomeruli korreliert mit der Zahl der funktionalen Riechrezeptoren (beim Menschen ca. 2×350). Abb. 19.5 zeigt außerdem, dass die zellulären Elemente des Bulbus in Schichten angeordnet sind. Auf die Schicht der Glomeruli folgt die Schicht der Mitral- und periglomerulären Zellen (äußere plexiforme Schicht). Die zellulären Wechselwirkungen zwischen den Ausgangsneuronen (Mitralzellen) und Interneuronen (periglomerulären Zellen, Körnerzellen) sind relativ komplex.
- Die Riechrezeptorneurone projizieren direkt auf Mitralzellen und parallel dazu in großer Zahl auf die dendritischen Verzweigungen von periglomerulären Zellen innerhalb eines Glomerulus.

- Horizontal sind die Glomeruli durch ein dichtes Netz von hemmenden Interneuronen verbunden, den periglomerulären Neuronen, die GABA als Transmitter benutzen. Periphere wie zentrale Neurone haben ein relativ breites Spektrum an Spezifität.
- Die Aktivierung von Interneuronen führt an benachbarten Mitralzellen zur lateralen Hemmung. Auf diese Weise könnte es zu einer Kontrastverschärfung der Aktivitätsmuster und damit zu einer schärferen Diskriminierung verschiedener Gerüche kommen.
- Zwischen den periglomerulären Neuronen und den Ausgangsneuronen und z. T. auch zwischen den Körnerzellen findet man sog. reziproke dendrodendritische Synapsen.

Dendrodendritische Synapsen. Sie zählen mit den Synapsen vom Renshaw-Typ zu den Verbindungen, die **rekurrente Hemmung** ermöglichen. Solche Kontakte vermitteln einen Informationsfluss in einander entgegenlaufende Richtungen: Von den Mitralzellen zu den Körnerzellen bzw. den periglomerulären Zellen, wie auch umgekehrt von diesen zu den Mitralzellen. Außerdem ist über die, nach neuesten Befunden meist nur elektrotonisch antwortenden, periglomerulären Zellen durch ihr hohes inhibitorisches Potenzial (die Zellen enthalten den inhibitorischen Transmitter GABA) eine der lateralen Inhibition vergleichbare Wirkung auf die Aktivität der Mitralzellen möglich. Verstärkung, Störfilter und komplexe Regelmechanismen, hervorgerufen durch Interaktion der verschiedenen zentralen Neuronentypen sowie durch Konvergenz und Divergenz, wirken zusätzlich kontrastverschärfend. Dies sind bewährte Mechanismen, wie sie auch von der Retina bekannt sind.

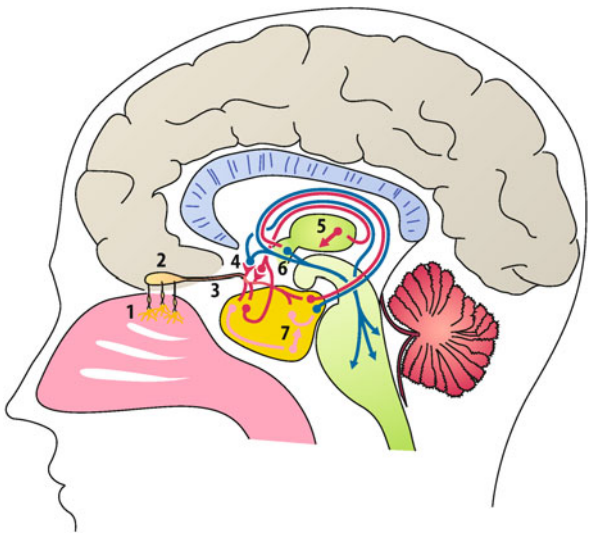


Abb. 19.6. Zentrale Verschaltung der Duftinformation. Das Riechsystem mit seinem primären und sekundären Bahnen zu anderen Hirnregionen. Die Riechsinneszellen *(1)* bilden Synapsen an den dendritischen Ausläufern der Mitralzellen *(2)*. Die Nervenfortsätze der Mitralzellen ziehen als Tractus olfactorius *(3)* zu tieferen Gehirnregionen. Wie im Text detailliert beschrieben, hat das Riechsystem direkte Verbindungen über das Riechhirn zum Thalamus *(5)* und von dort zum Neokortex sowie zum limbischen System [Amygdala und Hippocampus *(7)*, *gelb* unterlegt] und zu vegetativen Kernen des Hypothalamus

Riechbahn. Die etwa 30.000 Axone der Mitralzellen bilden den einzigen Ausgang für Informationen aus dem Bulbus. Sie formen den **Tractus olfactorius**. Ein Hauptast kreuzt in der vorderen Kommissur zum Bulbus der anderen Hirnseite, die anderen Fasern ziehen zu den olfaktorischen Projektionsfeldern in zahlreichen Gebieten des Paleokortex, die zusammen als **Riechhirn** bezeichnet werden. Die Informationsverarbeitung endet aber nicht hier, sondern die Signale werden weitergeleitet:

- Zum einen gelangen sie zum **Neokortex** und erreichen dort eine entwicklungsgeschichtlich sehr alte Hirnregion, den **Cortex praepiriformis**;
- zum anderen gehen Bahnen direkt zum **limbischen System** (Mandelkern, Hippokampus) und weiter zu vegetativen Kernen des **Hypothalamus** und der **Formatio reticularis** (Abb. 19.6).

In Kürze

Aufbau des Riechsystems
Das Riechepithel besteht aus drei Zelltypen (Stütz- und Basalzellen sowie die eigentlichen Sinneszellen). Die Riechsinneszellen sind primäre, bipolare Sinneszellen, die am apikalen Teil dünne Sinneshaare (Zilien) und am anderen Ende einen Nervenfortsatz tragen.

Verschaltungen der Riechbahn
Die Axone der Riechzellen endigen in den Glomeruli an den dendritischen Ausläufern der Mitralzellen und periglomerulären Zellen (**Interneurone**). Dort kommt es zu einer starken Konvergenz der Information. **Periglomeruläre Zellen** in der äußeren plexiformen Schicht des Bulbus und Körnerzellen in der inneren Schicht tragen durch ausgeprägte laterale Hemmmechanismen zur Signalverarbeitung bei. Die **Ausgangsneurone** (Mitralzellen) aus dem Bulbus ziehen direkt zum limbischen System und weiter zu vegetativen Kernen des Hypothalamus und der Formatio reticularis sowie zu Projektionsgebieten im Neokortex

19.5 Geruchsdiskriminierung und deren neurophysiologische Grundlagen

Duftklassen

Düfte können aufgrund verschiedener Kriterien in Duftklassen eingeteilt werden; die Unterscheidung von Duftstoffen ist in den meisten Fällen eine zentralnervöse Leistung.

Geruchsqualitäten. Der Mensch kann etwa **10.000 Düfte** unterscheiden. Im Gegensatz dazu fällt ein extremer Mangel an **verbalen Duftkategorien** auf. Es gelingt bisher weder mit physiologischen oder biochemischen, noch mit psychophysischen Methoden Geruchsklassen zufriedenstellend scharf gegeneinander abzugrenzen.

Duftklassen. Bis heute hat deshalb ein 1952 von Amoore vorgeschlagenes Schema von **7 typischen Geruchsklassen** noch Gül-

Tab. 19.3. Klassifikation der Primärgerüche in Qualitätsklassen und die dazugehörigen repräsentativen chemischen Verbindungen nach Amoore

Duftklasse	Bekannte Verbindungen	Vorkommen	Aromabestandteil
Blumig	Geraniol	Rosen	d-1-β-Phenyl-äthylmethyl-carbinol
Ätherisch	Benzylazetat	Birnen	1,2-Dichlor-äthan
Moschusartig	Moschus	Moschus	1,5-Hydroxy-pantadecansäurelacton
Kampherartig	Cineol, Kampher	Eukalyptus	1,8-Cineol
Faulig	Schwefel-Wasserstoff	Faule Eiern	Dimethylsulfid
Schweißig	Buttersäure	Schweiß	Isovaleriansäure
Stechend	Ameisensäure, Essigsäure	Essig	Ameisensäure

tigkeit: blumig, ätherisch, moschusartig, kampherartig, schweißig, faulig, stechend (Tab. 19.3). Bei allen natürlich vorkommenden Düften handelt es sich um Duftgemische, in denen es charakteristische »Leitdüfte« gibt (z. B. Geraniol für blumig).

Kreuzadaptation. Die Kreuzadaptation stellt eine weitere Möglichkeit der Klassifizierung dar. Wir alle wissen, dass wir nach einer gewissen Zeit einen Duft (z. B. Zigarettenrauch) im Raum nicht mehr wahrnehmen. Das Riechsystem ist adaptiert. Dieser Prozess basiert auf peripheren (Rezeptorebene) und zentralen (Mitralzellen, Kortex) Mechanismen. Die Adaptation beschränkt sich dabei jeweils auf eine bestimmte, reproduzierbare Gruppe von Düften. Ist man auf Zigarettenrauch adaptiert, kann man Kaffeeduft trotzdem noch wahrnehmen. Durch solche Kreuzadaptionstests gelang es, zehn verschiedene Duftklassen zu unterscheiden, die sich teilweise mit denen von Amoore decken.

Anosmien. Ein dritter, mehr klinischer Ansatz verwendet die Tatsache, dass es beim Menschen angeborene Geruchsblindheiten für bestimmte Gruppen von Düften gibt, sog. **partielle Anosmien**. Diesen Menschen scheinen die Rezeptormoleküle für die Erkennung dieser Düfte zu fehlen. Bisher sind sieben verschiedene Typen von Anosmien beschrieben (Tab. 19.4). All diese Ansätze weisen auf die Existenz von ca. zehn möglichen Duftklassen hin. Erst die funktionelle Charakterisierung aller 350 menschlicher Riechrezeptortypen wird diese Frage beantworten (▶ Box 19.2).

Tab. 19.4. Auflistung einiger partieller Anosmien beim Menschen

Aroma-komponente	Vorkommen	Häufigkeit in Prozent [%] Bevölkerung
Androstenon	Urin, Schweiss	40
Isobutanal	Malz	36
1,8-Cineol	Kampher, Eukalyptus	33
1-Pyrrolin	Sperma	20
Pentadecanolid	Moschus	7
Trimethylamin	Fisch	7

Signaltransduktion

An der Transduktion eines chemischen Duftreizes in ein elektrisches Signal der Zelle sind *second messenger*-Systeme (z. B. cAMP) beteiligt.

Menschliche Riechrezeptoren. Alle am Transduktionsprozess beteiligten Moleküle, nämlich Rezeptormolekül, G-Protein und Ionenkanal sind inzwischen isoliert und sequenziert worden. Für Rezeptorproteine gibt es eine ca. 350 Mitglieder umfassende **Genfamilie** (vermutlich sogar die größte im menschlichen Genom), die meist in Clustern über alle Chromosomen verteilt ist (außer Chromosom 20 und Chromosom Y). Sie sind in ihrer molekularen Struktur untereinander sehr ähnlich und gehören der Superfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (β-adrenerge Rezeptoren, Rhodopsin, m-Azetylcholin) an, die je sieben transmembranäre Domänen besitzen (Abb. 19.7 A, B). Jede Riechzelle stellt vermutlich nur einen oder wenige Typen von Rezeptorproteinen her, sodass es ca. 350 Spezialisten unter den Riechsinneszellen gibt (Abb. 19.7 C). Mithilfe der In-situ-Hybridisierungstechnik konnte eine solche Anordnung spezifischer Rezeptorneurone in vier Expressionszonen – symmetrisch für beide Nasenhälften – nachgewiesen werden (Abb. 19.7 D). Sie ist Grundlage der **Chemotopie** des olfaktorischen Systems.

19.2. Riechstörungen

Verlaufsformen. Bei Riechstörungen kann man verschieden schwere Verlaufsformen unterscheiden:

- **Anosmie** ist der komplette Verlust des Geruchs-sinnes,
- von **partieller Anosmie** spricht man bei teilweisem Verlust von Duftklassen,
- von **Hyposmie** bei verminderter Riechleistung.

Ursache. Genetische bedingte partielle Geruchsstörungen sind häufig, wobei die Ursachen meist in einem Defekt des ▼

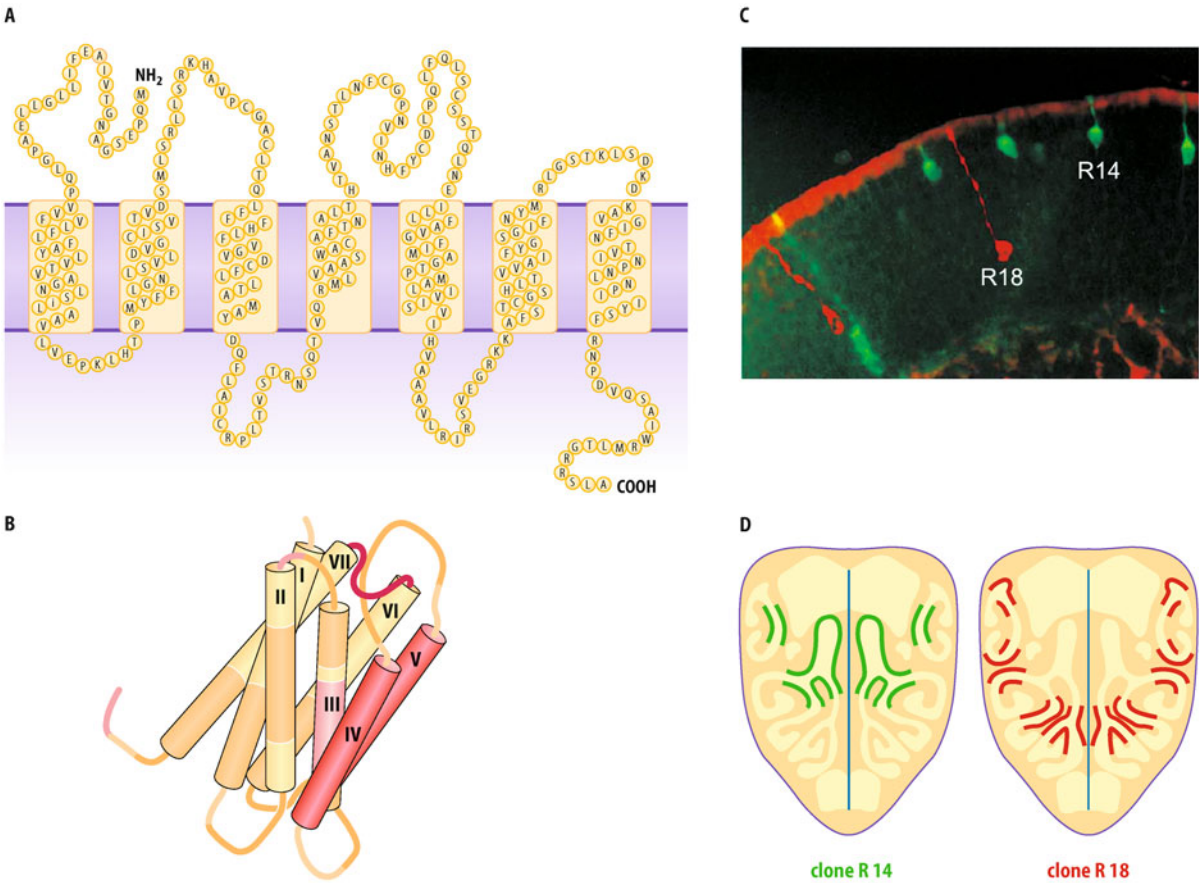


Abb. 19.7. Riechrezeptorproteine. A Schematische Darstellung der sieben transmembranen Domänen eines menschlichen Riechrezeptorproteins. **B** Dreidimensionales Modell eines Riechrezeptors, abgeleitet aus Strukturdaten des Sehfarbstoffes Rhodopsin. **C** Verteilung von zwei unterschiedlich gefärbten Riechsinneszellen in der Riechschleimhaut, die den Rezeptor R14 bzw. R18 exprimieren. **D** Topographisches Expressionsmuster von olfaktorischen Rezeptorsubtypen im Riechepithel der Ratte. Die Rezeptormarkierung wurde durch die in situ Hybridisierungstechnik erreicht. (Nach Professor Breer, Universität Hohenheim, mit freundlicher Genehmigung)

Rezeptorproteins zu suchen sind, seltener spielen zentrale Missbildungen eine Rolle. Eine angeborene komplette Anosmie ist eine seltene Erkrankung. Am häufigsten wird sie für das sog. **Kallman-Syndrom** beschrieben, ebenso beim **Turner-Syndrom** (X0). Die meisten Störungen des Geruchssinns beruhen auf einer respiratorischen oder konduktiven Störung. Hierzu zählen neben den Grippehyposmien und -anosmien auch Nasenfremdkörper, Tumoren, Polypen und pharmakologisch chemische und industrielle Schadstoffe (Blei-, Zyanid- und Chlorverbindungen). Riechstörungen, die ihre Ursache im zentralen Bereich haben, sind meist traumatisch, degenerativ oder durch hirnorganische Prozesse bedingt. Hierbei spielen Schädel-Hirn-Traumen nach schweren Kopfverletzungen sowie subdurale Blutungen und Tumoren der vorderen Schädelgruppe eine wichtige Rolle. Auch bei einem Teil der Schizophrenien und Epilepsien treten Geruchshalluzinationen auf, und neurodegenerative Erkrankungen, wie Alzheimer oder Parkinson, zeigen eine ausgeprägte Hyposmie als Erstsymptomatik.

Reiztransduktion. Der Kontakt zwischen Duftstoff und Rezeptor löst einen intrazellulären Signalverstärkungsmechanismus (*second messenger*-Kaskade) aus (Abb. 19.8 A). Biochemische Methoden zeigten, dass die Bindung eines Duftmoleküls an den spezifischen Rezeptor ein G_{olf}-Protein aktiviert und dies wiederum das Enzym Adenylatzyklase. Dies führt dazu, dass die Konzentration von cAMP in der Zelle schnell ansteigt und wieder abfällt. Mithilfe der *patch clamp*-Technik war es möglich, selbst aus den sehr feinen Zilienstrukturen (< 0,5 µm) kleine Membranflecken auszustanzen (Abb. 19.8 B). Experimente daran zeigten, dass von der zytosolischen Seite der Zellmembran aus durch cAMP direkt Ionenkanäle unspezifisch permeabel für ein- und zweiwertige Kationen geöffnet werden können (Abb. 19.8 C). Sie gehören zur Superfamilie der durch zyklische Nukleotide (cAMP/cGMP) aktivierten Ionenkanäle, den sog. CNG-Kanälen (s. auch Sehtransduktion). Die Aktivierung eines einzigen Rezeptorproteins durch ein Duftmolekül kann 1.000–2.000 solcher cAMP-Moleküle und entsprechend viele Ionenkanäle öffnen. Dies erklärt die ungewöhnlich niederen Schwellenwerte für bestimmte Duftstoffe. Die einströmenden Kationen (Na^+, Ca^{2+}) bewirken eine Depolarisation, das Rezeptorpotenzial der Zelle. Das einströmende Ca^{2+} kann zusätzlich Ca^{2+}-aktivierte Chloridkanäle (TMEM16b) öffnen und durch den erhöhten

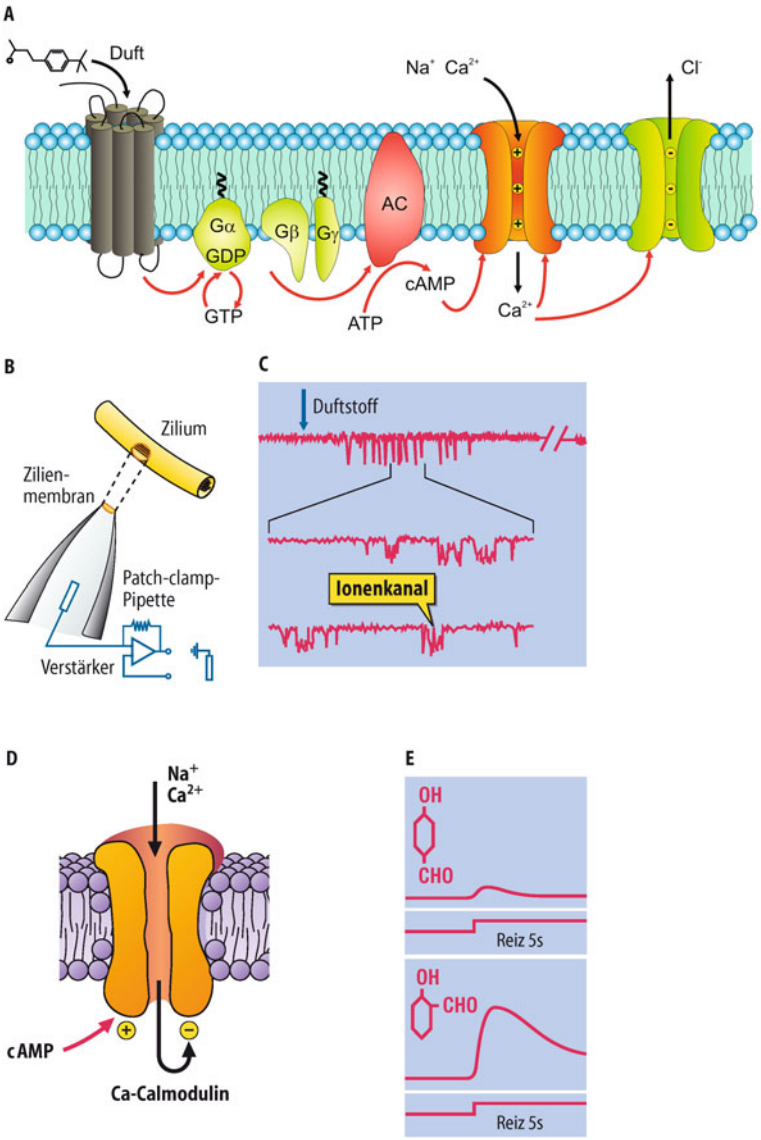


Abb. 19.8. Schema der Transduktionskaskade in Riechzellen. A Die Bindung eines Duftstoffmoleküls an ein spezifisches Rezeptorprotein bewirkt eine G-Protein-vermittelte Aktivierung der Adenylatzyklase (AC), die einen Anstieg von cAMP in der Zelle hervorruft. cAMP kann direkt einen unspezifischen Kationenkanal in der Membran des Sinneszelldendriten öffnen. Das einströmende Calcium aktiviert einen Chloridkanal, wodurch es zu einem Chloridausstrom aus der Zelle kommt. **B** Schema der Entnahme eines Membranfleckchens aus dem Zilium einer Riechsinneszelle mithilfe der *patch clamp*-Pipette. Die zytoplasmatische Seite der entnommenen Membran zeigt nach außen (*inside out*-Konfiguration). Auf diese Weise kann die Wirkung von Reizsubstanzen auf Rezeptor-Kanal-Komplexe der Membraninnenseite getestet werden. **C** Reaktion einer Riechsinneszelle auf Zugabe von Duftstoff. Nach kurzer Latenz (ca. 200 ms) erfolgt die Öffnung von Ionenkanälen in der Zellmembran, die auf der Aktivierung einer *second messenger*-vermittelten Transduktionskaskade beruht. Die untersten Spuren zeigen cAMP-aktivierte Kationenkanäle in höherer Zeitauflösung. (Nach Zufall et al. 1993). **D** Kalziumeinstrom blockiert mithilfe von Kalziumcalmodulin den cAMP-aktivierten Kationenkanal (Adaptation). **E** Rezeptorpotenzial einer Riechzelle des Frosches, die mit o- *(links)* und p-Hydrobenzaldehyd *(rechts)* stimuliert wurde. Beachte den großen Wirkungsunterschied trotz der sehr ähnlichen Struktur der Duftmoleküle

Chloridausstrom zur Verstärkung der Zellerregung beitragen Am Übergang zum Nervenfortsatz werden diese lokalen Potenziale in eine Erhöhung der Aktionspotenzialfrequenz umgesetzt.

Adaptation. An diesen CNG-Kanälen wurde eine funktionell wichtige **Ca^{2+}-Empfindlichkeit** gefunden. Je weniger Ca^{2+}-Ionen auf der Innenseite der Membran, desto höher ist die Öffnungswahrscheinlichkeit des Kanals. Da Ca^{2+} durch den Kanal fließt, wird sich kurze Zeit nach Kanalöffnung die Ca^{2+}-Konzentration in der Zelle erhöhen und unter Mitwirkung von Calmodulin den Kanal abschalten (Abb. 19.8 D). Ein Prozess, der zur Adaptation auf zellulärer Ebene beiträgt.

Elektrische Zellsignale

Die Reaktionen der Sinneszellen auf Duftreize können bis auf das molekulare Niveau mit elektrophysiologischen Methoden verfolgt werden.

Die Elektrophysiologie (Elektroolfaktogramm, Rezeptorpotenziale, Aktionspotenziale) ermöglicht, die Reaktion der Sinneszellen auf Duftreize zu registrieren. Die Amplitude des Zellpotenzials bzw. die Aktionspotenzialfrequenz (Spitzen- wie Plateaufre-

quenz) hängt von der Reizsubstanz und deren Konzentration ab (Abb. 19.8 E). Je nach Duftstoff kann die Zelle mit einer Erhöhung der Impulsfrequenz oder mit einer Hemmung der Spontanrate antworten. Schon lange kennt man Summenableitungen der Erregung von größeren Arealen der Riechschleimhaut von Vertebraten, das **Elektroolfaktogramm (EOLG)**. Es ist technisch dem EEG und ähnlichen Verfahren gleichzusetzen. Im EOLG zeigt sich ein Anstieg der Amplitude der Zellantwort nach Zugabe eines wirksamen Duftstoffes. Mit zunehmender Reizintensität steigt die Amplitude linear an. Gleiche Konzentrationen molekular ähnlicher Stoffe können stark unterschiedliche EOLG-Amplituden auslösen.

In Kürze

Duftklassen

Die Einteilung der tausende verschiedenen Düfte, die wir erkennen, in verschiedene Klassen, erfolgt recht willkürlich aufgrund von ähnlichem Geruch, Anosmien und Kreuzadaptation. Dabei hat sich eine Einteilung in sieben Duftklassen durchgesetzt; eine molekulare Grundlage dafür fehlt bisher noch.

Die **Riechrezeptoren** beim Menschen umfassen eine 350 Mitglieder enthaltende Genfamilie, die sich in ihrer molekularen Struktur sehr ähnlich sind. Damit können wir das gesamte Duftspektrum abdecken. Die Rezeptoren, spezifisch für eine Klasse von Duftstoffen, verteilen sich im Nasenepithel in mehrere Expressionszonen, die Teil der Grundlage für die Chemotopie des olfaktorischen Systems sind.

Signaltransduktion

Die Signaltransduktion wird über eine Erhöhung der **cAMP-Konzentration** in der Zelle vermittelt; cAMP ist in der Lage, direkt einen Kanal zu öffnen, durch den Kationen (Na^+ und Ca^{2+}) in die Zelle fließen können. Dies führt unter Miteinbeziehung eines Ca^{2+}-aktivierten Chloridkanals zur Zellerregung. Dieser intrazelluläre Signalverstärkungsmechanismus erklärt die sehr niederen Schwellenkonzentrationen der Dufterkennung.

19.6 Funktional wichtige Eigenschaften des Geruchssinns

Duftempfindlichkeit

Bei der Duftempfindlichkeit unterscheidet man zwischen Wahrnehmungsschwelle und Erkennungsschwelle; viele physiologische Faktoren beeinflussen das Riechvermögen, auch trigeminale Fasern tragen zum Riechempfinden bei.

Geruchsschwellen. Bei geringer Duftkonzentration kann gerade eben wahrgenommen werden, dass etwas riecht, der Duft aber nicht identifiziert werden. Erst eine etwa 10-fach höhere Konzentration erlaubt eine Identifizierung; entsprechend unterscheidet man zwischen **Wahrnehmungsschwelle** und **Erkennungsschwelle**. Für manche Stoffe ist die menschliche Nase besonders empfindlich, so liegt die Erkennungsschwelle z. B. für das nach Fäkalien stinkende Skatol bei 10^7 Moleküle/cm^3 Luft. Dafür müssen nur wenige Duftmoleküle eine Sinneszelle treffen. Daneben gibt die **Unterschiedsschwelle** an, um wie viel sich die Konzentrationen zweier Proben des gleichen Duftstoffes unterscheiden müssen, um in unterschiedlicher Intensität empfunden zu werden. Sie liegt bei ca. 25%. Dieser Wert ist etwa um den Faktor 100 höher als beim Sehen. Das Riechvermögen ist von verschiedenen physiologischen Faktoren abhängig: Es verschlechtert sich bei niederer Temperatur, trockener Luft, bei Rauchern und unter hormonellen Einflüssen wie z. B. der Menstruation. Bei Hunger sinkt die Schwelle für bestimmte Duftstoffe und steigt bei Sattheit signifikant an.

Hedonik. Unter Hedonik versteht man die subjektive Bewertung eines Duftes als angenehm oder unangenehm. Die Hedonik für einige Düfte ist genetisch determiniert (vor allem Naturdüfte positiv, faules Fleisch negativ). Für die meisten Düfte erfolgt allerdings eine »Prägung« durch Erziehung oder durch die Situation, in der wir den Duft erstmals kennen lernen. Sie kann bereits im Mutterleib beginnen, z. B. abhängig von der Nahrungsaufnahme der Mutter (▶ Box 19.3).

Erregung von Trigeminusfasern. Freie Nervenendigungen des N. trigeminus in der Nasenschleimhaut sowie im Mund-Rachen-Raum haben neben der nozizeptiven auch olfaktorische Funktion. Die Fasern reagieren auf verschiedene Riechstoffe, wenn auch oft erst bei hohen Konzentrationen. Empfindungen wie stechend, beißend (Salzsäure, Ammoniak, Chlor) sind typisch für das nasaltrigeminale System, und brennend scharf (Piperidin, Capsaicin) für das oraltrigeminale System. Im Tierversuch konnte auch gezeigt werden, dass selbst bei relativ schwachen Duftreizen (z. B. Amylazetat, Eukalyptol) neben dem olfaktorischen auch das trigeminale System reagiert, allerdings mit längerer Latenzzeit und wenig ausgeprägter Adaptation. Deshalb bleibt nach vollständiger Durchtrennung des N. olfactorius ein reduziertes Riechvermögen erhalten.

Klinisch kennt man reine Riechstoffe (Lavendel, Nelke, Benzol), Duftstoffe mit trigeminaler Komponente (Eukalyptus, Menthol, Buttersäure) und Duftstoffe mit trigeminaler und Geschmackskomponente (Chloroform, Pyridin). Dies kann neben morphologischen und physiologischen Merkmalen (. Tab. 19.4) differenzialdiagnostisch zur Unterscheidung von Riech-, Geschmacks- und trigeminalen Erkrankungen verwendet werden.

Biologische Bedeutung des Geruchssinns

Der Geruchssinn hat eine stark emotionale Komponente, spielt eine wichtige Rolle im Bereich der sozialen Beziehungen und trägt zur Steuerung der Fortpflanzung bei.

19.3. Aromatherapie

Zu den alternativen Heilmethoden zählt u. a. die Verwendung von Düften. Dies ist in der Klinik seit langem bekannt, wie bei Bäderanwendungen oder Inhalationen. So wirkt z. B. der Duft von Rosmarin oder Zitrusfrüchten belebend, Melis- ▼

se und Rosenduft beruhigend, Eukalyptus schleimlösend. Japanische Großkonzerne setzen ihre Angestellten bereits einem regelrechten Duftbad während des Tages aus, um ihre Leistungsfähigkeit zu optimieren (morgens Zitrone als Muntermacher, mittags Rose zur Entspannung und gegen Abend Holzgeruch für neuen Schwung).

Düfte (ätherische Öle) spielen darüber hinaus in der Medizin eine wichtige Rolle bei der Wunddesinfektion und Wundheilung. Für eine ganze Reihe von einzelnen Duftstoffen ist eine antibakterielle, antimykotische oder antivirale Wirkung durch Untersuchungen an Reinkulturen von Bakterien und Pilzen als auch an Patientenproben gezeigt. So ist die Hemmwirkung auf das Zellwachstum z. B. für Eugenol, Thymol, Allicin sowie Cineol für verschiedene Bakterienstämmen nachgewiesen. Andere Stoffe wie Pfeffer, Nelken- oder Teebaumöl haben antimykotische und antivirale Wirkung. Dies kann zur Therapie von ulzerierten Wunden, aber auch bei Dekubitus eingesetzt werden. Mit ein Grund, warum mit ätherischen Ölen einbalsamierte Mumien nicht verwesen. Vor allem hat sich die Dufttherapie mit ätherischen Ölen im Bereich der Gynäkologie (Geburtshilfe) in vielen Kliniken inzwischen durchgesetzt. So zeigt die Erfahrung, dass ätherische Öle wie Eisenkraut, Lavendel, Kamille einen entspannenden, Schmerz lindernden und damit positiven Einfluss auf den Geburtsverlauf haben. Darüber hinaus können Düfte auch anxiolytische und sedierende Wirkung aufweisen, die so stark sein kann, wie man sie z. B. von Inhaltationsnarkotika oder Barbituraten kennt. Es konnten sogar ähnliche Wirkmechanismen nachgewiesen werden. Dabei spielt nicht nur die Aufnahme durch die Nase, sondern auch mit der Atmung über die Lunge ins Blut und von dort ins Gehirn eine wichtige Rolle.

Körpergeruch. Düfte bestimmen unser Leben von Geburt an. Neugeborene erkennen die Mutterbrust mithilfe eines Duftes, der von Drüsen um die Brustwarzen abgegeben wird, und sie können den Duft der eigenen Mutter von dem einer Fremden unterscheiden. Bei jedem von uns ist der **Eigengeruch** genetisch determiniert. Er basiert auf der immunologischen Selbst/Fremderkennung und ist mit dem Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) gekoppelt. Je näher verwandt, desto ähnlicher der Eigengeruch. Dies ist die Basis für den **Familiengeruch**. MHC-assoziierte Gerüche sind in der Lage, Mutter-Kind-Bindung, Partnerwahl, Inzestschranke oder die Fehlgeburtenrate zu beeinflussen. Ob **Pheromone** (Kommunikationsdüfte innerhalb einer Spezies) beim Menschen weitere Wirkung hervorrufen können, ist noch unklar. Erste Ergebnisse zeigen aber, dass z. B. Androstenon, ein Duft aus dem Achselschweiß des Mannes, den Zyklus der Frau synchronisieren kann und nur während der Zeit des Eisprunges signifikant positiver beurteilt wird.

Vomeronasalorgan. Das Jacobson-Organ, **Organum vomeronasale**, ist beim Menschen rückgebildet, wird aber trotzdem bei über 80% der Menschen neben dem Septum als schlauchförmige, etwa 1 cm lange Einstülpung gefunden. An der lateralen Fläche des Organs findet man mikrovilläres, an der medialen Fläche ziliäres Epithel. Es dient vor allem der Erkennung von Duftstoffen, die innerhalb einer bestimmten Spezies als chemische Signaldüfte benutzt werden (Pheromone). Beim Menschen gibt es Hinweise auf die Wirksamkeit von Substanzen, die männlichen oder weiblichen Sexualhormonen verwandt sind. Die Funktionalität des Vomeronasalorgans beim Menschen ist zur Zeit noch umstritten.

Spermien besitzen interessanterweise auch alle molekularen Komponenten der Duftsignalkaskade. Sie können deshalb auch als »Geruchszellen mit langem Schwanz« angesehen werden. Mithilfe ihrer Riechrezeptoren können sie spezifischen Düften (wie z. B. Maiglöckchenduft) folgen und durch positive Chemotaxis die Eizelle finden (▶ Box 19.4).

19.4. Fertilitätsstörungen

Weltweit sind ca. 70 Mio. Paare davon betroffen, mehr als eine halbe Million davon in Deutschland. Bei 40% der Erkrankten liegen die Ursachen beim Mann. Sieht man von Störungen der Morphologie und Beweglichkeit der Spermien ab, bleiben zwischen 10 und 20% der Männer übrig, bei denen die klinisch relevanten Parameter der Spermien im Normbereich liegen, die Frau fertil ist und trotzdem keine Schwangerschaft eintritt. Hier könnten die Ursachen in Defekten der Struktur oder des Repertoires der Riechrezeptoren in Spermien liegen. Solche pathophysiologischen Veränderungen sollten bei der Findung der Eizelle oder dem Fertilisationsprozess eine entscheidende Rolle spielen. Da die gleichen Riechrezeptoren wie in Spermien auch in der Nase vorkommen, kann heute mithilfe eines Riechtests Rückschlüsse auf die Funktionalität der Rezeptoren in den Spermien gezogen werden. Partielle Anosmie, z. B. aufgrund eines Gendefekts für einen bestimmten olfaktorischen Rezeptor, sollte in der Nase und in Spermien zu einer Fehlfunktion führen. Inzwischen kennen wir über 30 verschiedene Riechrezeptorproteine, die in Spermien vorkommen und für Fertilitätsstörungen verantwortlich sein könnten. Spezifische Blocker für diese Rezeptoren sind auch als ein nicht hormonelles Kontrazeptivum anwendbar, da sie die Wegfindung der Spermien zur Eizelle blockieren.

In Kürze

Duftempfindlichkeit

Bei der Bestimmung der **Geruchsschwellen** kann man zwischen Wahrnehmungs-, Erkennungs- und Unterschiedsschwelle unterscheiden: Sie decken oft einen Konzentrationsbereich von mehreren Dekaden ab.

Das Riechvermögen wird von verschiedenen physikalischen Faktoren, wie Temperatur und Luftfeuchtigkeit, ebenso wie von physiologischen Parametern, z. B. Hormonen, beeinflusst. Die subjektive Bewertung eines Duftes als angenehm oder unangenehm wird als **Hedonik** bezeich-

▼

net. Diese Bewertung ist nicht genetisch bedingt, sondern wird durch erzieherische und kulturelle Einflüsse sowie der persönlichen Erfahrung mit einem Duft im Lauf des Lebens geprägt.

Duftstoffe in hohen Konzentrationen rufen meist unangenehme Empfindungen, sogar Schmerzreize hervor. Hierfür ist das nasal- und oral-trigeminale System verantwortlich. Es reagiert häufig mit längerer Latenzzeit und nur wenig ausgeprägter Adaptation.

Die **biologische Bedeutung** des Geruchssinns liegt vor allem in der Erkennung von verdorbenen Nahrungsmitteln und Gefahrstoffen. Darüber hinaus spielen Düfte eine wichtige Rolle in der zwischenmenschlichen Kommunikation, im Bereich der sozialen Beziehungen, der Fortpflanzung (Spermien) und der vegetativen und hormonellen Steuerung.

Neben dem olfaktorischen ist auch das vomeronasale und trigeminale System an der Duftwahrnehmung beteiligt. Alle zusammen ermöglichen unserem Geruchssinn, meist unbewusst auf vielen Ebenen entscheidend in unser Leben einzugreifen. Über die Bedeutung des Vomeronasalorgans wird zurzeit noch kontrovers diskutiert.

Literatur

Buck LB (2000) The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. Cell 100: 611–618

Jayaram Chandrashekar, Mark A. Hoon, Nicholas J.P.Ryba and Charles S.Zuker (2006) The receptors and cells for mammalian taste. Nature 444:288-294Hatt H and Dee R (2008) Das Maiglöckchen-Phänomen. Piper, München

Firestein S (2001) How the olfactory system makes sense of scents. Nature 413: 211–218

Hatt H (1991) In: Hierholzer K, Schmidt RF (Hrsg) Pathophysiologie des Menschen. VCH, Weinheim

Lindemann B (2001) Receptors and transduction in taste. Nature 413: 219–225

Mombaerts P (2004) Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. Nat Rev Neurosci 5: 263–278

Rasche S, Toetter B, Adler J, Tschapek A, Doerner JF, Kurtenbach S, Hatt H, Meyer H, Warscheid B, Neuhaus EM (2010) Tmem16b is specifically expressed in the cilia of olfactory sensory neurons. Cem Senses 35: 239–45

Reed RR (2004) After the holy grail: establishing a molecular basis for mammalian olfaction. Cell 116: 329–336

Ronnett GV, Moon C (2002) G-proteins and olfactory signal transduction. Annu Rev Physiol 64: 189–222

Small DM (2006) Central gustatory processing in humans. Adv Otorhinolaryngol 63: 191–220

Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A, Riffell JA, Wetzel CH, Zimmer RK, Hatt H (2003) Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. Science 299: 2054–2058

Regulation vegetativer Funktionen

Kapitel 20 Vegetatives Nervensystem

Kapitel 21 Hormone

Kapitel 22 Reproduktion

Kapitel 20
Vegetatives Nervensystem

Wilfrid Jänig

20.1 Peripheres vegetatives Nervensystem: Sympathikus und Parasympathikus – 404

20.2 Transmitter und ihre Rezeptoren in Sympathikus und Parasympathikus – 406

20.3 Signalübertragung im peripheren Sympathikus und Parasympathikus – 411

20.4 Darmnervensystem – 415

20.5 Organisation des vegetativen Nervensystems im Rückenmark – 417

20.6 Organisation des vegetativen Nervensystems im unteren Hirnstamm – 419

20.7 Miktion und Defäkation – 422

20.8 Genitalreflexe – 425

20.9 Hypothalamus – 429

Literatur – 434

IV

Einleitung

Die vegetativen neuronalen Regulationen läufen sehr präzise ab [z. B. die Regulation des Blutdruckes, des Flüssigkeitsvolumens, der Körpertemperatur, der Beckenorgane (Harnblase, Kolon und Sexualorgane), des Magen-Darm-Traktes, der Körperabwehr usw.]. Als Gesunde machen wir uns hierüber selten Gedanken. Bei Krankheiten versagen diese Regulationen häufig. Der behandelnde Arzt in der inneren Medizin, Chirurgie, Pädiatrie, Gynäkologie usw. ist mit diesem Versagen fast täglich konfrontiert.

Der folgende Fall zeigt, dass diese Präzision vegetativer Regulationen auch bei Gesunden völlig versagen kann:

Eine junge Frau nimmt an einem heißen schwülen Sommerabend an einem Rockkonzert teil. Sie hat sich seit Wochen auf dieses Konzert ihrer Lieblingsband gefreut. Auf dem emotionalen Höhepunkt des Konzertes wird die junge Frau blass; ihr wird schwindelig und sie kollabiert. Ein Notarzt stellt Bewusstlosigkeit, niedrige Herzfrequenz, niedrigen Blutdruck und schwachen Puls fest. Nach kurzer Zeit erlangt die junge Frau wieder das Bewusstsein. Der Notarzt rät ihr, viel zu trinken und erlaubt ihr, weiterhin am Rockkonzert teilzunehmen.

Was hatte diese Frau? Der kurze Verlust des Bewusstseins mit dem Verlust der motorischen Aktivität (Synkope; von griech. »synkoptein« = zerbrechen, zusammenbrechen) war eine Folge von Minderdurchblutung des Gehirns. Dieses kurzzeitige Versagen der Blutdruckregulation ist zentralnervös durch Abnahme der Aktivität in Vasokonstriktorneuronen und vermutlich neuronale Hemmung des Herzens erzeugt. Folgende Faktoren trugen bei dieser Frau vermutlich zur Auslösung der Synkope bei:

- die heiße Umgebung mit thermoregulatorischer Vasodilatation in der Haut und Flüssigkeitsverlust durch Schwitzen;
- ein verminderter venöser Rückstrom zum Herzen;
- eine kortikal ausgelöste Hemmung des Kreislaufzentrums bei emotionaler Erregung;
- eine Prädisposition, Synkopen zu entwickeln.

Etwa 3% der Bevölkerung können solche Synkopen entwickeln. Die zentralnervösen Mechanismen sind bisher unbekannt.

20.1 Peripheres vegetatives Nervensystem: Sympathikus und Parasympathikus

Einteilung des peripheren vegetativen Nervensystems

Das periphere vegetative Nervensystem besteht aus drei Teilen: Sympathikus (thorakolumbales System), Parasympathikus (kraniosakrales System) und Darmnervensystem.

Die terminalen Neurone von Sympathikus und Parasympathikus liegen **außerhalb** des ZNS. Die Ansammlung der Zellkörper solcher Neurone nennt man **vegetative Ganglien**. Ihre Axone projizieren von den Ganglien zu den Erfolgsorganen; man nennt diese Neurone deshalb **postganglionäre** (oder ganglionäre) Neurone. Die Neurone, deren Axone in die Ganglien einstrahlen und auf den Dendriten und Somata der postganglionären Neurone synaptisch endigen, nennt man **präganglionäre Neurone**. Ihre Somata liegen im Rückenmark und Hirnstamm. Das Grundelement des peripheren sympathischen und parasympathischen Nervensystems besteht also aus zwei Populationen hintereinander geschalteter Neurone (Abb. 20.1 und Abb. 20.5). Beide vegetative Systeme haben verschiedene Ursprünge: Der Sympathikus entspringt dem Brustmark und den oberen zwei bis drei Segmenten des Lendenmarks und wird deshalb auch **thorakolumbales System** genannt. Der Parasympathikus entspringt dem Hirnstamm und dem Sakralmark und wird deshalb auch **kraniosakrales System** genannt. Die Begriffe sympathisch und parasympathisch beschränken sich auf die efferenten prä- und postganglionären Neurone. Afferenzen, die die inneren Organe innervieren, werden neutral als viszerale Afferenzen bezeichnet.

Das **Darmnervensystem** ist ein spezielles Nervensystem des Magen-Darm-Trakts; es funktioniert auch ohne den Einfluss von Rückenmark und Hirnstamm (▶ Abschn. 20.4).

Sympathikus

Die Zellkörper der sympathischen präganglionären Neurone liegen im thorakolumbalen Rückenmark und die der postganglionären Neurone paravertebral in den Grenzsträngen oder prävertebral in den Bauchganglien.

Präganglionäre Neurone. Die sympathischen präganglionären Neurone in der **intermediären Zone** des Brust- und oberen Lendenmarks projizieren über die Vorderwurzeln und **die Rami communicantes albi** zu den bilateralen paravertebralen Ganglien oder den unpaaren prävertebralen Bauchganglien (Abb. 20.11). Ihre Axone sind dünn myelinisiert oder unmyelinisiert und leiten mit Geschwindigkeiten von < 1–15 m/s.

Ganglien. Die meisten sympathischen Ganglien liegen organfern. Einige postganglionären Neurone zu den Beckenorganen liegen organnahe. Die paravertebralen Ganglien sind in den Grenzsträngen organisiert. Von den **Grenzsträngen** ziehen die unmyelinisierten postganglionären Axone entweder über die **Rami communicantes grisei** (Abb. 20.11) zu den Effektoren des Rumpfes und der Extremitäten oder über spezielle Nerven zu den Organen im Kopfbereich, im Brustraum, im Bauchraum und im Beckenraum (Abb. 20.1). Von den prävertebralen **Bauchganglien** gelangen die postganglionären Fasern über Nervengeflechte oder spezielle Nerven zu den Organen im Bauch- und Beckenraum.

Effektoren. Die Effektorzellen des Sympathikus sind die glatte Muskulatur aller Organe (Gefäße, Eingeweide, Ausscheidungsorgane, Lunge, Haare, Pupillen), der Herzmuskel und zum Teil die exokrinen Drüsen (Schweiß-, Speichel-, Verdauungsdrüsen). Außerdem werden Fettzellen, Zirbeldrüse, Nierentubuli und lymphatische Gewebe (z. B. Thymus, Milz, Peyer-Plaques und Lymphknoten) vom Sympathikus innerviert.

Parasympathikus

Die Zellkörper der parasympathischen präganglionären Neurone liegen in Hirnstamm und Kreuzmark und projizieren zu den organnahe gelegenen postganglionären Neuronen.

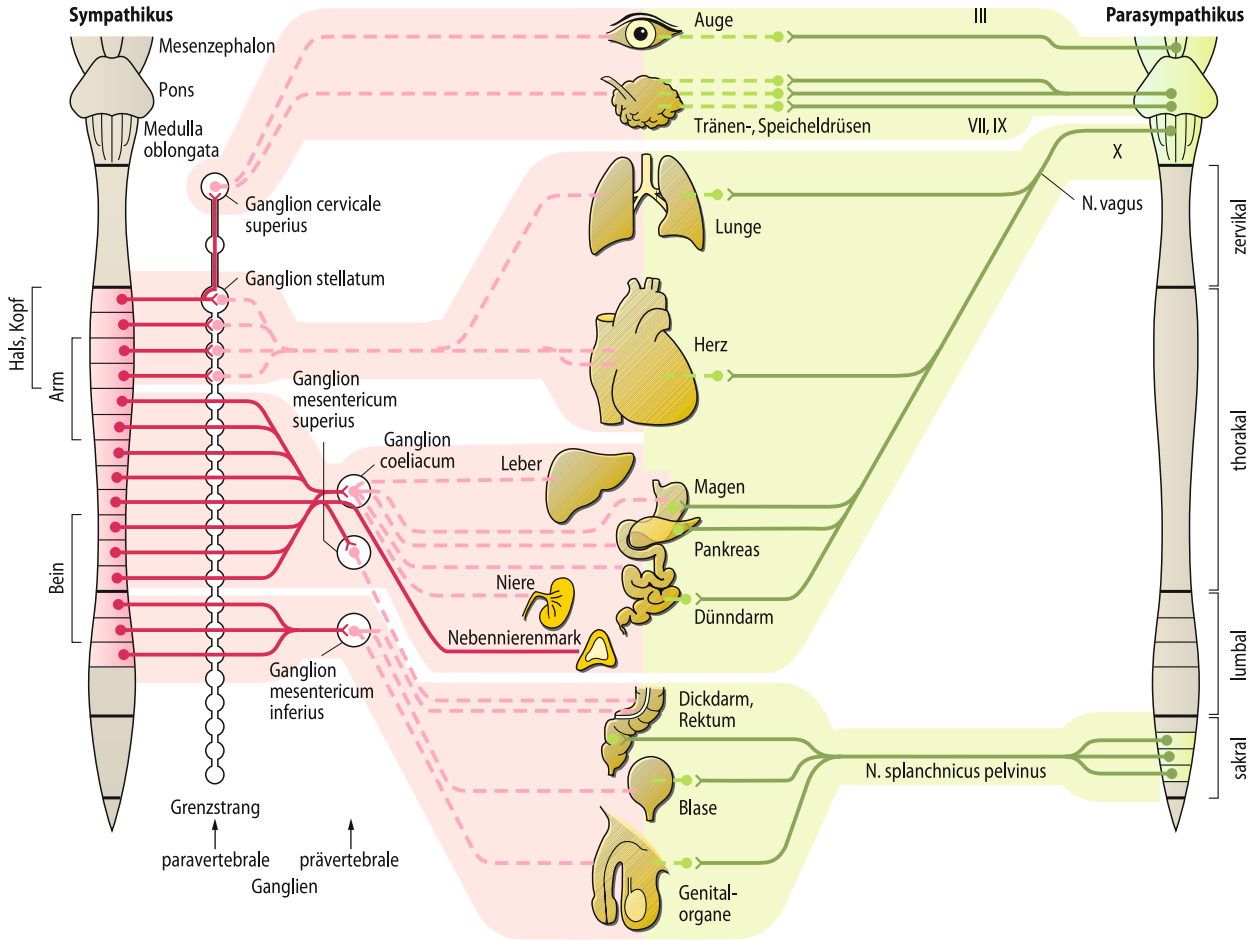


Abb. 20.1. Aufbau des peripheren vegetativen Nervensystems. *Fette rote* und *grüne Linien:* präganglionäre Axone; *schwache unterbrochene rote* und *grüne Linien:* postganglionäre Axone. Die sympathische Innervation von Blutgefäßen, Schweißdrüsen und Haarbalgmuskulatur hat ihren Ursprung in allen thorakolumbalen Segmenten. Ihr Ursprung ist *links* für die Extremitäten und den Kopf angegeben. (III, VII, IX und X, Hirnnerven)

Präganglionäre Neurone. Die Zellkörper der präganglionären parasympathischen Neurone liegen im Kreuzmark und im Hirnstamm (Abb. 20.1). Ihre Axone sind myelinisiert oder unmyelinisiert und sehr lang. Sie ziehen in speziellen Nerven zu den **organnah** gelegenen parasympathischen postganglionären Neuronen.

Ganglien und Effektoren. Größere **parasympathische Ganglien** findet man nur im Kopfbereich und im Becken in der Nähe der Erfolgsorgane, ansonsten sind die postganglionären Zellen in oder auf den Wänden des Magen-Darm-Trakts **(intramurale Ganglien)**, des Herzens und der Lunge verstreut. Der Parasympathikus innerviert die **glatte Organmuskulatur** und die **Drüsen** des Magen-Darm-Trakts, der Ausscheidungsorgane, der Sexualorgane und der Lunge; er innerviert weiterhin die Vorhöfe des Herzens, die Tränen- und Speicheldrüsen im Kopfbereich und die inneren Augenmuskeln. Mit Ausnahme der Arterien der Geschlechtsorgane (besonders des Penis, der Klitoris und der kleinen Schamlippen), der Darmmukosa und Teilen der Gesichtshaut und des Gehirns innerviert er **nicht** die glatte Gefäßmuskulatur.

Viszerale Afferenzen

Viszerale Afferenzen melden mechanische und chemische Ereignisse von den inneren Organen zum Rückenmark und zum unteren Hirnstamm.

Vagale und spinale viszerale Afferenzen. Etwa 80% aller Axone in den Nervi vagi und etwa 50% aller Axone in den spinalen Nn. splanchnici sind afferent. Diese Afferenzen kommen von Sensoren innerer Organe und werden deshalb **viszerale Afferenzen** genannt. Ihre Zellkörper liegen im Ganglion inferius (und wenige im Ganglion superius) des N. vagus und in den Spinalganglien (spinale viszerale Afferenzen). Afferenzen von den arteriellen Presso- und Chemosensoren in der Karotisgabel laufen im N. glossopharyngeus (Zellkörper im Ganglion petrosum). Die viszeralen Afferenzen zum Hirnstamm und zum Sakralmark sind in neuronale Regulationen innerer Organe eingebunden (Lunge, Herz, Kreislaufsystem, Magen-Darm-Trakt, Entleerungsorgane, Genitalorgane).

Mechano- und Chemosensibilität. Die meisten viszeralen Afferenzen haben mechanosensible Eigenschaften und messen bei

Dehnung der Wände der Hohlorgane entweder die intraluminalen Drücke (z. B. die arteriellen Pressosensoren vom arteriellen System und die sakralen Afferenzen von der Harnblase) oder die Volumina in den Organen (z. B. Afferenzen vom Magen-Darm-Trakt, vom rechten Vorhof und von der Lunge). Andere mechanosensible Afferenzen von der Mukosa des Darms werden durch Scherreize adäquat erregt. Einige Afferenzen sind chemosensibel (z. B. arterielle Chemosensoren in der Aorten- und Karotiswand, Osmosensoren in der Leber, Glukosensoren in der Mukosa des Darms). Die Funktionen viszeraler Afferenzen werden in den entsprechenden Kapiteln behandelt.

Viszerale Afferenzen und Schmerz. Reize, die viszerale Schmerzempfindungen auslösen können (z. B. starke Dehnung und Kontraktion des Magen-Darm-Trakts oder der Harnblase, Mesenterialzug, ischämische Reize), werden durch die Impulsaktivität in spinalen (thorakalen, lumbalen und sakralen) viszeralen Afferenzen kodiert, nicht aber in vagalen Afferenzen. Die Nozizeptoren dieser spinalen Afferenzen liegen in der Serosa, am Mesenterialansatz und möglicherweise auch in den Organwänden.

Wirkungen von Sympathikus und Parasympathikus

Sympathikus und Parasympathikus bestehen in der Peripherie aus vielen anatomisch getrennten vegetativen motorischen Endstrecken, die die zentralen Botschaften auf viele Effektororgane übertragen.

Prä- und postganglionäre Neurone bilden Neuronenketten, über die die Impulsaktivität vom Rückenmark oder Hirnstamm zu den Effektorzellen übertragen wird. Diese Neuronenketten werden **vegetative motorische Endstrecken** genannt. Jede Endstrecke innerviert nur einen Typ von Effektorzelle und die Neurone einer Endstrecke werden nach dem Typ von Effektorzellen bezeichnet (z. B. Hautvasokonstriktor-, Muskelvasokonstriktor-, Pupillomotoneurone etc.). **Physiologische Erregung** peripherer vegetativer Neurone löst Effektorantworten mit folgenden Merkmalen aus (Tab. 20.1):

- Die meisten Effektorantworten bestehen aus Kontraktion, Sekretion oder Stoffwechselwirkungen (Glykogenolyse, Lipolyse). Erschlaffung oder Hemmung von Sekretion sind selten.
- Die meisten Erfolgsorgane reagieren nur auf die Aktivierung **eines** vegetativen Systems (z. B. fast alle Blutgefäße).
- Wenige Erfolgsorgane reagieren auf beide vegetativen Systeme (z. B. Herz, Harnblase, Iris).
- Antagonistische Antworten zwischen Sympathikus und Parasympathikus sind **mehr die Ausnahme** (z. B. am Herzschrittmacher) als die Regel.

Die häufig propagierte Ansicht, dass Sympathikus und Parasympathikus generalisierend antagonistisch auf die Effektorzellen wirken, ist nicht richtig. Funktionell ergänzen sich beide Systeme.

In Kürze

Peripheres vegetatives Nervensystem

Das periphere vegetative Nervensystem besteht aus Sympathikus, Parasympathikus und Darmnervensystem.

- Der **Sympathikus** entspringt dem Brustmark und den oberen 2–3 Segmenten des Lendenmarks und wird deshalb auch thorakolumbales System genannt.
- Der **Parasympathikus** entspringt dem Hirnstamm und dem Sakralmark und wird deshalb auch kraniosakrales System genannt.
- Das **Darmnervensystem** ist ein spezialisiertes Nervensystem des Darmes, welches auch unabhängig vom ZNS funktioniert.

Die Begriffe sympathisch und parasympathisch beschränken sich auf die efferenten prä- und postganglionären Neurone. Afferenzen von inneren Organen werden als **viszerale Afferenzen** bezeichnet. Prä- und postganglionäre Neurone, die in den vegetativen Ganglien synaptisch miteinander verschaltet sind, bilden viele vegetative motorische Endstrecken aus, die nach den Effektorzellen, die sie innervieren, definiert sind.

20.2 Transmitter und ihre Rezeptoren in Sympathikus und Parasympathikus

Klassische Transmitter im peripheren vegetativen Nervensystem

Die Signalübertragung im peripheren vegetativen Nervensystem ist chemisch; sie geschieht hauptsächlich über Azetylcholin und Noradrenalin, die ihre Wirkungen über cholinerge Rezeptoren bzw. Adrenozeptoren vermitteln.

Erregungsübertragung im vegetativen Nervensystem. Die chemische Erregungsübertragung vom prä- auf das postganglionäre Neuron und vom postganglionären Neuron auf den Effektor läuft im peripheren vegetativen Nervensystem prinzipiell nach den gleichen Mechanismen ab wie an der neuromuskulären Endplatte und an den zentralen Synapsen (▶ Kap. 5.4). Im Gegensatz zur motorischen Endplatte sind aber im vegetativen Nervensystem die prä- und postsynaptischen Strukturen sehr variabel (Herzmuskelzellen, glatte Muskelzellen, Drüsenzellen, Neurone), genau wie Dichte und Muster der Innervation der vegetativen Effektoren.

Azetylcholin. Azetylcholin wird von allen präganglionären Nervenendigungen und den meisten postganglionären parasympathischen Neuronen ausgeschüttet (Abb. 20.2). Außerdem setzen sympathische postganglionäre Neurone zu den Schweißdrüsen und möglicherweise sympathische postganglionäre Vasodilatatorneurone zu den Widerstandsgefäßen der Skelettmuskulatur Azetylcholin frei. Azetylcholin wirkt über nikotinische und muskarinische Rezeptoren:

Tab. 20.1. Effekte der Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus auf die einzelnen Organe

Organ oder Organsystem	Reizung des Parasympathikus	Reizung des Sympathikus	Adrenozeptoren
Herzmuskel	Abnahme der Herzfrequenz	Zunahme der Herzfrequenz	β_1
	Abnahme der Kontraktionskraft (nur Vorhöfe)	Zunahme der Kontraktionskraft (Vorhöfe, Ventrikel)	β_1
Arterien			
– in Haut (Rumpf, Extremitäten)	0	Vasokonstriktion	α_1
– in Haut und Mukosa (Gesicht)	Vasodilatation	Vasokonstriktion	α_1
– im Abdominalbereich	0	Vasokonstriktion	α_1
– im Skelettmuskel	0	Vasokonstriktion	α_1
		Vasodilatation (nur durch Adrenalin)	β_2
		Vasodilatation (cholinerg)	
– im Herzen (Koronarien)	Vasodilatation (?)	Vasokonstriktion	α_1
– im Penis/Klitoris, Uterus, Vagina	Vasodilatation	Vasokonstriktion	α_1
– im Gehirn (intrakranial)	Vasodilatation	Vasokonstriktion	α_1
– in Speicheldrüsen	Vasodilatation	Vasokonstriktion	α_1
Venen	0	Vasokonstriktion	α_1
Gastrointestinaltrakt			
Longitudinale und zirkuläre Muskulatur	Zunahme der Motilität	Abnahme der Motilität	α_2 und β_1
Sphinkteren	Erschlaffung	Kontraktion	α_1
Milzkapsel	0	Kontraktion	
Niere			
Juxtaglomeruläre Zellen	0	Reninfreisetzung erhöht	β_1
Tubuli	0	Natriumrückresorption erhöht	α_1
Harnblase			
Detrusor vesicae	Kontraktion	Erschlaffung (gering)	β_2
Trigonum vesicae (Sphincter internus)	0	Kontraktion	α_1
Urethra	Erschlaffung	Kontraktion	α_1
Genitalorgane			
Vesica seminalis, Prostata	0	Kontraktion	α_1
Ductus deferens	0	Kontraktion	α_1
Uterus	0	Kontraktion	α_1
		Erschlaffung (abhängig von Spezies und hormonalen Status)	β_2
Auge			
M. dilatator pupillae	0	Kontraktion (Mydriasis)	α_1
M. sphincter pupillae	Kontraktion (Miosis)	0	
M. ciliaris	Kontraktion Nahakkomodation		
M. tarsalis	0	Kontraktion (Lidstraffung)	

▼

Tab. 20.1 (Fortsetzung)

Organ oder Organsystem	Reizung des Parasympathikus	Reizung des Sympathikus	Adrenozeptoren
M. orbitalis	0	Kontraktion (Bulbusprotrusion)	
Tracheal-/Bronchialmuskulatur	Kontraktion	Erschlaffung (vorwiegend durch Adrenalin)	β_2
Mm. arrectores pilorum	0	Kontraktion	α_1
Exokrine Drüsen:			
Speicheldrüsen	Starke seröse Sekretion	Schwache muköse Sekretion (Glandula submandibularis)	α_1
Tränendrüsen	Sekretion	0	
Drüsen im Nasen-Rachen-Raum	Sekretion	0	
Bronchialdrüsen	Sekretion	?	
Schweißdrüsen	0	Sekretion (cholinerg)	
Verdauungsdrüsen (Magen, Pankreas	Sekretion	Abnahme der Sekretion oder 0	
Mukosa (Dünn-, Dickdarm)	Sekretion	Flüssigkeitstransport aus Lumen	
Glandula pinealis (Zirbeldrüse)	0	Anstieg der Synthese von Melatonin	β_2
Braunes Fettgewebe	0	Wärmeproduktion	β_3
Stoffwechsel			
Leber	0	Glykogenolyse, Glukoneogenese	β_2
Fettzellen	0	Lipolyse (freie Fettsäuren im Blut erhöht)	β_2
Insulinsekretion (aus β-Zellen der Langerhans-Inseln)	Sekretion	Abnahme der Sekretion	α_2
Glukagonsekretion (aus α-Zellen)		Sekretion	β
Lymphgewebe	0	Hemmung	α

- Die **nikotinische** Wirkung von Azetylcholin und von Nikotin auf die postganglionären Neurone wird über Rezeptoren vermittelt, die Ionenkanäle ligandengesteuert öffnen.
- Die **muskarinische** Wirkung von Azetylcholin und entsprechender Pharmaka auf die Effektorzellen wird über Rezeptoren vermittelt, die an G-Proteine gekoppelt sind, welche entweder Ionenkanäle oder die Kontraktilität von Zellen oder andere zelluläre Funktionen über intrazelluläre Signalwege modifizieren (▶ Kap. 5.8).

Die molekularen Strukturen beider Rezeptortypen sind weitgehend aufgeklärt. Bisher sind nach strukturellen und pharmakologischen Kriterien mindestens **vier nikotinische** und mindestens **fünf muskarinische** Rezeptoren in verschiedenen Geweben unterschieden worden.

Blockade und Förderung der Wirkungen von Azetylcholin. Beide Wirkungen von Azetylcholin können selektiv durch bestimmte Pharmaka blockiert werden. Diese Pharmaka reagieren kompetitiv zu Azetylcholin mit den postsynaptischen cholinergen Rezeptoren, ohne selbst agonistische Wirkungen zu haben, und verhindern auf diese Weise die Wirkung von Azetylcholin. Die nikotinische Wirkung von Azetylcholin auf die postganglionären Neurone kann man durch quaternäre Ammoniumbasen blockieren. Man nennt diese Substanzen **Ganglienblocker**. Die muskarinische Wirkung von Azetylcholin kann selektiv durch **Atropin**, das Gift der Tollkirsche, blockiert werden. In der Pharmakologie bezeichnet man Pharmaka, die auf Effektorzellen so wirken wie (cholinerge) postganglionäre parasympathische Neurone, als **Parasympathomimetika**. Pharmaka, die die Wirkung von Azetylcholin auf vegetative Effektorzellen aufheben oder abschwächen, nennt man **Parasympatholytika**. Diese Substanzen sind »antimuskarinerge« Pharmaka; ein typischer Vertreter ist das Atropin.

Noradrenalin und Adrenalin. Die Überträgersubstanz in den meisten sympathischen postganglionären Nervenendigungen ist **Noradrenalin**. Man nennt deshalb diese Neurone **noradrenerge Neurone** (Abb. 20.2). Die Zellen des Nebennierenmarks schütten überwiegend Adrenalin in den Kreislauf aus. **Adrenalin** ist nur bei niederen Vertebraten und Vögeln ein Überträgerstoff im peripheren vegetativen Nervensystem; es kommt ansonsten aber als Überträgerstoff im ZNS vor. Noradrenalin und Adrenalin sind Katecholamine (▶ Kap. 5.5).

Pharmaka, die die Wirkung sympathischer noradrenerger Neurone auf die vegetativ innervierten Organe nachahmen, nennt man **Sympathomimetika**. Pharmaka, die die Wirkungen von Katecholaminen auf die Organe aufheben, nennt man **Sympatholytika (Antiadrenergika)**.

Adrenozeptoren. Die Membranrezeptoren für Adrenalin und Noradrenalin werden **Adrenozeptoren** genannt. Nach zwei pharmakologischen Kriterien werden **α- und β-Adrenozeptoren** unterschieden.

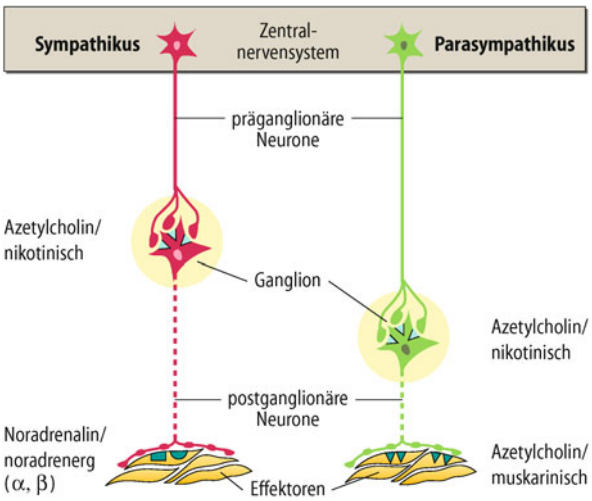


Abb. 20.2. Überträgerstoffe und die entsprechenden Rezeptoren im peripheren Sympathikus und Parasympathikus

Die Kriterien sind:
- die Effektivität äquimolarer Dosen verschiedener Katecholamine, α- und β-adrenozeptorvermittelte Wirkungen zu erzeugen;
- die Effektivität von Pharmaka (Sympatholytika), diese α- und β-rezeptorischen Wirkungen zu blockieren.

Molekulare Strukturen der Adrenozeptoren. Bei den Adrenorezeptoren handelt es sich um **transmembranale Proteine mit sieben Helixstrukturen** in den Membranen der Effektorzellen sowie Schleifen und je einer Endkette auf der extrazellulären Seite (Rezeptor) und auf der intrazellulären Seite (für die Kopplung an die intrazellulären Signalwege). Man unterscheidet zwei Typen von **α-Adrenozeptoren** (α_1- und α_2-), die je noch einmal in drei Untertypen eingeteilt werden, und drei Typen von **β-Adrenozeptoren**. Adrenalin und Noradrenalin haben etwa gleich starke Wirkungen auf die α_1-Adrenozeptoren und β_3-Adrenozeptoren; Noradrenalin wirkt stärker als Adrenalin auf β_1-Adrenozeptoren; Adrenalin wirkt stärker als Noradrenalin auf α_2- und β_2-Adrenozeptoren:

- **α_1-Adrenozeptoren** vermitteln ihre Wirkungen durch **Aktivierung von Phospholipase C** und des nachfolgenden Phosphoinositidstoffwechsels. Sie sind postsynaptisch in den peripheren Zielorganen des vegetativen Nervensystems vorhanden.
- **α_2-Adrenozeptoren** vermitteln ihre Wirkungen durch **Hemmung der Adenylatzyklase** oder sind über ein G-Protein direkt an Ionenkanäle gekoppelt. Sie befinden sich präsynaptisch als Autorezeptoren in den Nervenendigungen vegetativer Neurone (▶ Abschn. 20.3), aber auch postsynaptisch in den Zielorganen und im ZNS.
- **β-Adrenozeptoren** vermitteln ihre Wirkungen durch **Aktivierung der Adenylatzyklase. β_1**-Adrenozeptoren kommen in der Peripherie im Wesentlichen im Herzen vor und vermitteln die Wirkungen des Sympathikus auf die Freisetzung von Renin und freien Fettsäuren (Lipolyse). **β_2**-Adrenozeptoren vermitteln im Wesentlichen Stoffwechselwirkungen (Glykogenolyse in der Leber, Lipolyse) und einige andere Wirkungen (z. B. Erschlaffung der Bronchialmuskulatur, Aktivierung der Synthese von Melatonin in der Pinealis).

Physiologische Wirkungen von Adrenozeptoren. Die meisten Gewebe, die durch Adrenalin und Noradrenalin beeinflusst werden können, enthalten sowohl α- als auch β-Adrenozeptoren in ihren Zellmembranen, wobei beide meistens **entgegengesetzte** Wirkungen vermitteln. Unter physiologischen Bedingungen hängt die Antwort eines Organs jedoch davon ab, ob die eine oder andere adrenozeptorvermittelte Wirkung überwiegt. Tab. 20.1 zeigt, welche Adrenozeptoren diese **physiologischen Wirkungen** der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin an den wichtigsten Organen vermitteln. Die **biologische Bedeutung** der Unterteilung der Adrenozeptoren ist nur für α_1- und α_2-Adrenozeptoren und β_1- und β_2-Adrenozeptoren einigermaßen klar.

20.1. Fehlen der Dopamin-β-Hydroxylase (DBH) in noradrenergen Neuronen

Pathologie. DBH ist ein Enzym, das Dopamin in Noradrenalin umwandelt. Es befindet sich in den Vesikeln der Varikositäten der sympathischen noradrenergen Nervenfasern und in den Zellen des Nebennierenmarkes. In einer kleinen Gruppe von Patienten können die noradrenergen Neurone und die Nebennierenmarkzellen kein Noradrenalin bzw. Adrenalin mehr synthetisieren und bei Erregung ausschütten, weil dieses Enzym fehlt.

Symptome. Die Folgen dieses enzymatischen Defektes sind Störungen von Regulationen, in welche die sympathischen noradrenergen Neurone eingebunden sind (z. B. des kardiovaskulären Systems: neuronale Regulation von Blutdruck und Durchblutung von Skelettmuskel, Eingeweiden und Haut), jedoch keine Störungen der Schweißsekretion (Sudomotoneurone sind cholinerg) und der Funktionen, die durch parasympathische Neurone vermittelt werden. Die Konzentrationen von Noradrenalin und Adrenalin im Blut liegen bei diesen Patienten unterhalb der Nachweisgrenze.

Therapie. Patienten mit diesem Enzymdefekt werden erfolgreich mit der Substanz Dihydroxyphenylserin therapiert. Diese Substanz wird von den noradrenergen Neuronen aktiv aufgenommen und durch das Enzym DOPA-Dekarboxylase durch Dekarboxylierung in Noradrenalin umgewandelt. Als Folge dieser Therapie bessern sich die Regulationsstörungen bei diesen Patienten. Diese pharmakologische Therapie muss lebenslänglich durchgeführt werden.

Kolokalisierte nicht klassische Transmitter

An der Signalübertragung im peripheren vegetativen Nervensystem sind neben Azetylcholin und Noradrenalin auch ATP, NO und diverse Neuropeptide als Transmitter beteiligt.

Adenosintriphosphat (ATP). In einigen autonomen Systemen kommt ATP als ein mit Noradrenalin oder Azetylcholin in denselben Vesikeln **kolokalisierter Überträgerstoff** vor. ATP wird bei Depolarisation der präsynaptischen Endigungen zu-

sammen mit Noradrenalin oder Azetylcholin freigesetzt und reagiert mit Purinozeptoren in den Effektormembranen. Bekannte Beispiele für die **purinerge Übertragung** sind die synaptische Übertragung von postganglionären noradrenergen Neuronen auf die glatte Muskulatur von bestimmten **Arteriolen** (s. unten) und des **Samenleiters**. Auf welche Weise die »klassische« (cholinerge oder noradrenerge) und die purinerge Signalübertragung an den Effektorzellen integriert werden, ist von der jeweiligen Kombination der Rezeptorsubtypen abhängig.

Stickoxid (*nitric oxide*, NO). Alle bisher bekannten Überträgerstoffe sind präsynaptisch in Vesikeln gespeichert und üben ihre Wirkungen über Rezeptoren in den Membranen der Effektorzellen aus. Das Gas Stickoxid (NO) ist der erste Vertreter einer Klasse von synaptischen Überträgerstoffen im ZNS und im peripheren vegetativen Nervensystem, der diese Eigenschaften **nicht** hat (▶ Kap. 5.7, 5.8). NO wird bei Aktivierung der Neurone aus Arginin synthetisiert, diffundiert aus den präsynaptischen Endigungen und wirkt postsynaptisch intrazellulär auf das zyklische Guanosinmonophosphat. Die Zeitkonstante seines Verfalls im Extrazellulärraum ist etwa 5 s. Es ist wahrscheinlich, dass NO als Transmitter aus **postganglionären parasympathischen Neuronen** zum **erektilen Gewebe des Penis** (▶ Abschn. 20.8) und aus **Motoneuronen des Darmnervensystems**, die die Ringmuskulatur innervieren (▶ Abschn. 20.4), und vermutlich auch aus anderen vegetativen Neuronen bei Erregung freigesetzt wird und eine Erschlaffung der glatten Muskular erzeugt.

Kotransmitter des NO. Neurone, die NO synthetisieren und freisetzen, benutzen auch andere Transmitter. So setzen die vasodilatatorisch wirkenden parasympathischen Neurone zum erektilen Gewebe des Penis und die relaxierenden Motoneurone zur Ringmuskulatur des Darmes (Abb. 20.9) bei Erregung auch Azetylcholin und/oder das Neuropeptid VIP *(vasoactive intestinal peptide)* frei. Alle drei Überträgersubstanzen erschlaffen die glatte Muskulatur, sie unterscheiden sich aber in Eintritt und Dauer der Wirkungen: Die Wirkung von NO tritt vermutlich am schnellsten ein, und VIP wirkt am langsamsten und längsten.

Neuropeptide. In den Varikositäten vieler vegetativer postganglionärer Neurone sind **Neuropeptide** mit den klassischen Transmittern **kolokalisiert**. So sind z. B. in cholinergen Neuronen zu Schweißdrüsen (Sudomotoneurone, sympathisch), zu Speicheldrüsen (Sekretomotoneurone, parasympathisch) und zu den Rankenarterien des erektilen Gewebes der Genitalorgane (Vasodilatatorneurone, parasympathisch) **Azetylcholin** und das **Neuropeptid *vasoactive intestinal peptide*** **(VIP)** kolokalisiert und in vielen postganglionären noradrenergen Neuronen zu **Blutgefäßen Noradrenalin** und das Peptid **Neuropeptid Y (NPY)**. Viele präganglionäre Neurone enthalten neben Azetylcholin ebenso ein oder mehrere Neuropeptide. Peptide und klassische Überträgerstoffe sind in den großen Vesikeln kolokalisiert. Folgende Befunde sprechen dafür, dass die Neuropeptide als Transmitter wirken können:

- Sie werden aus den Varikositäten bei Nervenreizung freigesetzt, besonders bei höheren Frequenzen und bei gruppierten Entladungen der Neurone.
- Sie haben die gleichen Wirkungen auf die Effektororgane wie die kolokalisierten klassischen Transmitter. In den Speicheldrüsen und um die Schweißdrüsen sollen sie eine Vasodilatation erzeugen.
- Pharmakologische Blockade der klassischen Transmitterwirkung beeinträchtigt die Wirkung der Peptide nicht.

Die Neuropeptide verstärken vermutlich die Wirkungen der klassischen Transmitter und sind besonders in der **Aufrechterhaltung tonischer Effektorantworten** bei lang anhaltender neuronaler Aktivierung der Neurone wirksam (z. B. lang anhaltenden Vasokonstriktionen von Widerstandsgefäßen, Vasodilatationen der Arterien im erektilen Gewebe der Genitalorgane, Vasodilatationen um die Azini von Speichel- und Schweißdrüsen).

Nebennierenmark

Adrenalin aus dem Nebennierenmark ist ein Stoffwechselhormon; es dient vor allem der schnellen Bereitstellung von Energie.

Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark. Das Nebennierenmark besteht aus Zellen, die entwicklungsgeschichtlich den postganglionären Neuronen homolog sind. Die Ausschüttung der Katecholamine aus den Nebennierenmarkszellen wird ausschließlich neuronal durch präganglionäre Neurone aus dem Thorakalmark (T5-T11) über cholinerge Synapsen reguliert (Abb. 20.1). Erregung der präganglionären Axone führt beim Menschen zur Ausschüttung eines Gemisches von etwa **80% Adrenalin** und **20% Noradrenalin** in die Blutbahn. Adrenalin und Noradrenalin werden von verschiedenen Nebennierenmarkszellen produziert. Die **Ruheausschüttung** beträgt etwa 8–10 ng je kg Körpergewicht und Minute.

Beim Menschen ist unter nahezu allen physiologischen Bedingungen die Konzentration von Noradrenalin im Blut 3- bis 5-mal höher als die Konzentration von Adrenalin. Dieses zirkulierende **Noradrenalin** stammt zu etwa 95% aus den Endigungen sympathischer postganglionärer Neurone, der Rest kommt aus dem Nebennierenmark.

Adrenalin als Stoffwechselhormon. Adrenalin dient überwiegend der Regulation metabolischer Prozesse. Es mobilisiert katalytisch freie Fettsäuren aus Fettgewebe, ferner Glukose und Laktat aus Glykogen (Tab. 20.1). Seine metabolischen Wirkungen werden durch β_2-Adrenozeptoren vermittelt (Tab. 20.1). Adrenalin hat in physiologischen Konzentrationen praktisch keine Wirkungen auf vegetativ innervierte Effektororgane. Die Funktion des zirkulierenden Noradrenalins unter physiologischen Bedingungen ist unklar.

Nebennierenmark und Notfallreaktionen. In Notfallsituationen, wie bei Blutverlust, Unterkühlung, Hypoglykämie, Hypoxie, Verbrennung oder bei extremen körperlichen Erschöpfungen, kann sich die Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark und aus den sympathischen postganglionären Neuronen **um das 10-fache der Ruheausschüttung** erhöhen. Diese Ausschüttungen werden durch den Hypothalamus und das limbische System gesteuert. Die Reaktionen der Effektororgane, die in diesen Notfallsituationen durch die Aktivierung der postganglionären sympathischen Neurone und des Nebennierenmark zustande kommen, werden auch **Notfallreaktionen** genannt. Während dieser Reaktionen scheinen nahezu alle Ausgänge des sympathischen Nervensystems einheitlich aktiviert zu werden. Solche einheitliche Aktivierung des sympathischen Nervensystems unter Extrembedingungen ist selten.

In Kürze

Transmitter und ihre Rezeptoren in Sympathikus und Parasympathikus

Die Überträgerstoffe im peripheren Sympathikus und Parasympathikus sind Azetylcholin und Noradrenalin. **Azetylcholin** wirkt über nikotinische Rezeptoren (Ganglien) und muskarinische Rezeptoren (Effektororgane). **Noradrenalin** wirkt über α- und β-Adrenozeptoren.

Außer Azetylcholin und Noradrenalin werden auch andere Substanzen als Transmitter im peripheren vegetativen Nervensystem benutzt, wie z. B. **ATP, Stickoxid** und vermutlich **Neuropeptide**.

Adrenozeptoren bestehen aus den Familien der α- und β-Adrenozeptoren, die wiederum nach verschiedenen Kriterien unterteilt sind.

Adrenalin aus dem Nebennierenmark wirkt hauptsächlich als Stoffwechselhormon.

20.3 Signalübertragung im peripheren Sympathikus und Parasympathikus

Prinzip der neuroeffektorischen Übertragung

In den Varikositäten der postganglionären Axone finden Synthese und Speicherung der Überträgerstoffe statt, die nach ihrer Freisetzung auf die Synzytien der Effektororgane wirken.

Funktionelle Synzytien der Effektorzellen. Die Zellen der meisten vegetativen Effektororgane **(glatte Muskelzellen, Herzmuskelzellen, Drüsenzellen)** sind durch Kontakte niedrigen elektrischen Widerstandes (Nexus) miteinander verbunden und bilden **funktionelle Synzytien** (Abb. 20.3 A, Abb. 20.4 A). Elektrische Ereignisse werden über die Nexus elektrotonisch auf Nachbarzellen übertragen (▶ Kap. 5.10). Aktionspotenziale in glatten Muskelzellen entstehen durch Öffnung **spannungsabhängiger Ca^{2+}-Kanäle**, wenn die summierten elektrischen Ereignisse in einer Region des Synzytiums die Erregungsschwelle überschreiten. Die Ausbreitung unter- und überschwelliger Ereignisse hängt von den passiven elektrischen Eigenschaften der Synzytien ab (Widerstand und Kapazitäten von Zellmembranen und Zytoplasma). Auf diese Weise entstehen einheitliche Kontraktionen oder Sekretionen aller Zellen eines Synzytiums.

Neuroeffektorische Kontakte. Die **meisten noradrenergen sympathischen Neurone** haben lange, dünne Axone (Abb. 20.4), die sich in den Effektorganen vielfach aufteilen und **Plexus** bilden. Die Länge der Endverzweigungen eines Neurons kann schätzungsweise 10 cm und mehr erreichen. Die Endverzweigungen bilden zahlreiche **Varikositäten** aus (100–200/mm). In diesen finden Synthese und Speicherung der Überträgerstoffe statt. Die meisten **postganglionären parasympathischen Neurone** haben kurze dünne Axone, die sich ebenfalls in den Endorganen verzweigen, jedoch weniger zahlreich und mit weniger Varikositäten. In den meisten Effektororganen bilden viele Varikositäten

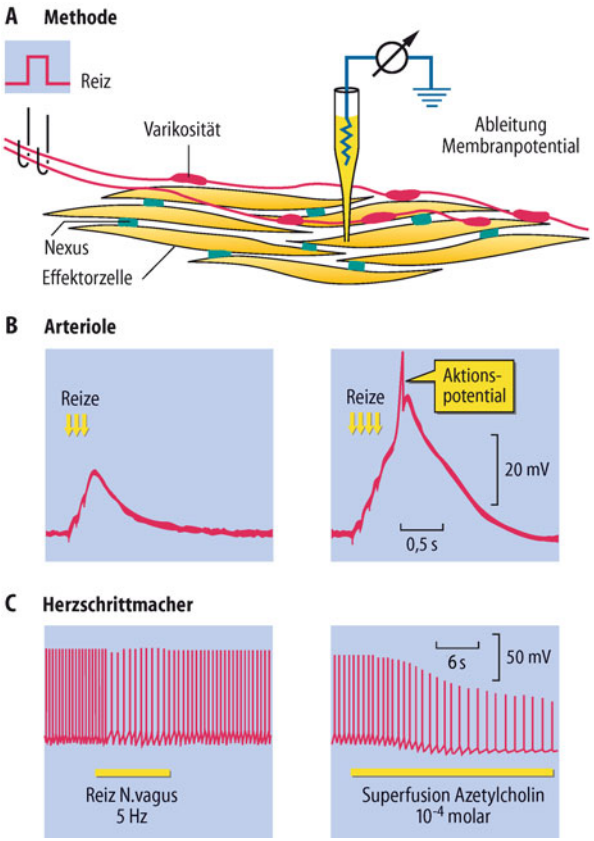


Abb. 20.3. Die neuroeffektorische Übertragung in der Peripherie des vegetativen Nervensystems. A Versuchsanordnung zur Registrierung des Membranpotenzials (MP) von Effektorzellen und zur elektrischen Reizung der Innervation. **B** Intrazelluläre Ableitung postsynaptischer Potenziale von glatten Muskelzellen einer Arteriole auf elektrische Reizung der Innervation mit drei Reizen (10 Hz; *links:* Summation der postsynaptischen Potenziale, unterschwellig) oder mit vier Reizen (*rechts:* Summation der postsynaptischen Potenziale und Entstehen eines Aktionspotenzials). **C** Intrazelluläre Ableitung von Herzschrittmacherzellen beim Meerschweinchen. *Links:* repetitive elektrische Reizung des N. vagus. Abnahme der Frequenz der Entladung ohne Hyperpolarisation. *Rechts:* Superfusion des Präparates mit einer Azetylcholinlösung. Abnahme der Frequenz der Entladung mit Hyperpolarisation und Abnahme von Größe und Dauer der Aktionspotenziale; das Letztere durch den Abfall des Membranwiderstandes durch Öffnung der K^+-Kanäle

der postganglionären Axone **enge Kontakte mit den Effektorzellen** aus. Diese vegetativen neuroeffektorischen Kontakte haben histologisch und physiologisch die Merkmale konventioneller Synapsen (Abb. 20.4 B). Sie bedecken etwa 1% der Oberfläche der Effektorzellen.

Chemische Signalübertragung. Die chemische Signalübertragung vom postganglionären Neuron auf die Effektorzellen geschieht im Wesentlichen (aber nicht ausschließlich) über die **neuroeffektorischen Synapsen**. Bei Erregung eines postganglionären Neurons wird der Überträgerstoff aus den Varikositäten ausgeschüttet. Ein Aktionspotenzial führt zur Freisetzung des Inhaltes eines Vesikels (eines Quantums) aus einer Varikosität mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa p = 0,01–0,05. Dieser Vorgang erzeugt kurzzeitig eine hohe Konzentration von Transmitter(n) im synaptischen Spalt, einen kurzzeitigen synap-

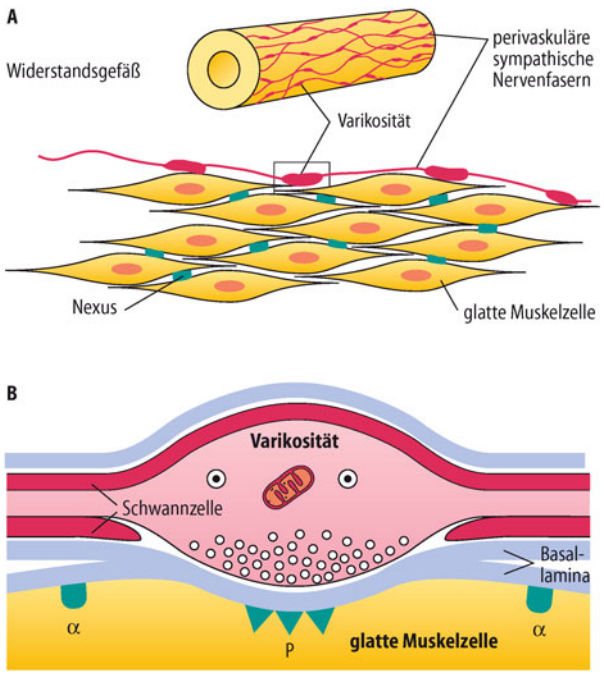


Abb. 20.4. Die neurovaskuläre Übertragung an kleinen Arterien. **A** Perivaskulärer noradrenerger Plexus, der von postganglionären Vasokonstriktoraxonen gebildet wird. Glatte Gefäßmuskelzellen bilden ein funktionelles Synzytium über Nexus (Kontakte geringen elektrischen Widerstandes, s. Konnexone, ▶ Kap. 5.10) aus. Die Varikositäten bilden enge Kontakte mit den adventitialen glatten Muskelzellen. **B** Diagramm der neurovaskulären Synapse. Varikosität mit präsynaptischer Spezialisierung und Ansammlung synaptischer Bläschen, die Noradrenalin und ATP enthalten. Einige große Vesikel enthalten auch Neuropeptide. Die postsynaptischen Rezeptoren sind Purinozeptoren (P für ATP). Extrasynaptisch liegen α-Adrenozeptoren

tischen Strom durch die postsynaptische Membran und ein kleines postsynaptisches Potenzial.

Das resultierende postsynapische Gesamtpotenzial ist das Ergebnis der **räumlichen Summation der postsynaptischen Potenziale** unter vielen Varikositäten und hängt in Dauer und Größe von den passiven elektrischen Eigenschaften des elektrisch gekoppelten Effektorzellverbandes (funktionelles Synzytium, s. oben) ab. Repetitive Aktivierung der postganglionären Neurone führt zur zeitlichen Summation der postsynaptischen Ereignisse und wenn überschwellig zu Aktionspotenzialen. Die Aktionspotenziale breiten sich über den Verband der Effektorzellen aus und erzeugen durch intrazelluläre Mobilisation von Kalzium die Effektorantwort (z. B. Kontraktion glatter Muskulatur, Sekretion von Drüsen).

Neuroeffektorische Übertragung auf Schrittmacherzellen und Arteriolen

Die neuroeffektorische Übertragung von postganglionären Neuronen auf vegetative Zielorgane ähnelt der chemischen Übertragung an einer konventionellen Synapse.

Neuroeffektorische Übertragung auf die Schrittmacherzellen im Herzen. Praktisch alle Varikositäten der postganglionären **parasympathischen Kardiomotoneurone** bilden Synapsen mit den Herzschrittmacherzellen aus. Erregung dieser Neurone bei elektrischer Reizung präganglionärer Axone im N. vagus setzt Azetylcholin aus den Varikositäten in den synaptischen Spalt frei. Dieses Azetylcholin reagiert mit **subsynaptischen muskarinischen Rezeptoren** und reduziert die Frequenz der Depolarisationen der Schrittmacherzellen oder hemmt sie vollständig (sodass ein Herzstillstand erzeugt wird), ohne das Membranpotenzial zu hyperpolarisieren (durch **Abnahme der Na^+-Leitfähigkeit**; ◘ Abb. 20.3 C). Superfundiertes Azetylcholin dagegen reagiert mit extrasynaptisch lokalisierten Azetylcholinrezeptoren und hyperpolarisiert die Schrittmacherzellen durch Erhöhung der K^+-Leitfähigkeit und verkürzt die Aktionspotenziale (◘ Abb. 20.3 C). Die synaptischen und extrasynaptischen Mechanismen der muskarinischen Azetylcholinwirkung sind verschieden. Der intrazelluläre Signalweg von den subsynaptischen Rezeptoren zu den Na^+-Kanälen ist bisher unbekannt. Der intrazelluläre Signalweg von den extrasynaptischen Rezeptoren zu den K^+-Kanälen läuft über ein G-Protein, Adenylatzyklase und cAMP ab. Die Funktion der extrasynaptisch lokalisierten Azetylcholinrezeptoren ist nicht bekannt.

Neurovaskuläre Übertragung an Arteriolen. Arteriolen erhalten eine dichte Innervation durch noradrenerge postganglionäre Neurone. Nur die glatten Gefäßmuskelzellen, die an die Adventitia grenzen, sind innerviert. Viele Varikositäten, die nicht vom Schwann-Zellzytoplasma vollständig umgeben sind, bilden **enge synaptischen Kontakte** mit glatten Muskelzellen aus. Die synaptischen Bläschen, die Noradrenalin enthalten, sind in der Nähe dieser synaptischen Kontakte konzentriert (◘ Abb. 20.4 B).

Elektrische Reizung der postganglionären Axone erzeugt erregende postsynaptische Ereignisse im Synzytium der glatten Muskelzellen, die entweder unterschwellig oder überschwellig sind und zu Aktionspotenzialen führen (◘ Abb. 20.3 B). Die schnellen postsynaptischen Ereignisse werden an vielen Blutgefäßen durch den Transmitter Adenosintriphosphat **(ATP)** über **Purinorezeptoren** (sog. $P2X_1$-Rezeptoren) in den postsynaptischen Membranen vermittelt. ATP ist mit Noradrenalin in den synaptischen Vesikeln kolokalisiert. In anderen Blutgefäßen (z. B. Venen und großen Arterien) werden diese postsynaptischen Potenziale durch Noradrenalin und über α_1-Adrenozeptoren vermittelt. Noradrenalin aus den Varikositäten reagiert vor allem mit **extrasynaptisch lokalisierten α-Adrenozeptoren**. Dieses führt G-Protein-gekoppelt über einen intrazellulären Signalweg zur Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration. In der neuronalen Regulation der Kontraktilität kleiner Blutgefäße werden subsynaptisch und extrasynaptisch vermittelte Signalübertragungen integriert (◘ Abb. 20.4 B).

Beide beschriebenen Beispiele können verallgemeinert werden (◘ Abb. 20.4 B):

- Die **neuroeffektorische Übertragung** auf viele **Effektorzellen** im peripheren vegetativen Nervensystem ist spezifisch. Sie ist die Grundlage für eine zeitlich und räumlich geordnete neuronale Regulation vegetativer Effektororgane durch das ZNS (z. B. Regulation des arteriellen Blutdrucks, Thermoregulation, Regulation der Entleerungsorgane, Regulation des Pupillendurchmessers usw.).
- Exogen applizierte Überträgerstoffe des vegetativen Nervensystems wirken über **extrasynaptische Rezeptoren**. Bei vielen

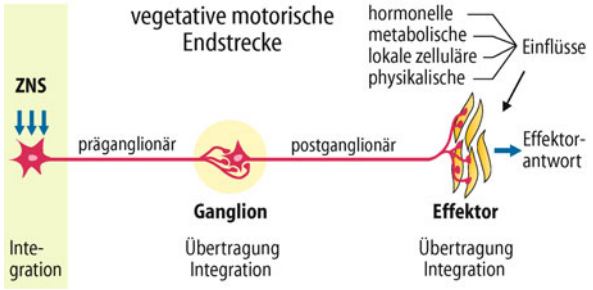


Abb. 20.5. Vegetative motorische Endstrecke und ihre Effektorzellen. Nichtneuronale Einflüsse können auch auf die Effektorzellen einwirken

Effektoren sind diese Rezeptoren entweder verschieden von den **subsynaptischen Rezeptoren** und/oder vermitteln ihre Wirkungen über verschiedene intrazelluläre Signalwege.

- Die über extrasynaptische Rezeptoren erzeugten Wirkungen müssen von den durch Nervenreizung über subsynaptische Rezeptoren vermittelten physiologischen Wirkungen unterschieden werden. Sie sind häufig pharmakologischer (d. h. nicht physiologischer) Natur. Medikamente scheinen ausschließlich über die extrasynaptischen Rezeptoren auf die vegetativen Effektorzellen zu wirken.

Das Verhalten vieler Effektororgane ist nicht nur von der Aktivität in den postganglionären Neuronen abhängig, sondern auch von **zirkulierenden Hormonen, lokalen parakrinen Prozessen, lokalen metabolischen Veränderungen, von mechanischen Prozessen und von Einflüssen aus der Umwelt (z. B. thermischen;** Abb. 20.5). Der Blutflusswiderstand im Muskelstrombett hängt z. B. von der Aktivität in den postganglionären Muskelvasokonstriktorneuronen, von der myogenen Aktivität der glatten Gefäßmuskulatur, vom metabolischen Zustand des Skelettmuskels, von Faktoren des Endothels (z. B. freigesetztem Stickoxid, NO) und von zirkulierenden Hormonen (z. B. Adiuretin, Angiotensin II) ab.

Denervationssupersensibilität

Vegetative Effektoren reagieren einige Zeit nach Denervierung überempfindlich auf Überträgerstoffe.

Viele dicht innervierten vegetativen Effektororgane degenerieren nicht nach Zerstörung ihrer Innervation, zeigen aber eine gewisse Inaktivitätsatrophie. Sie entwickeln 2–30 Tage nach Denervierung und schwächer auch nach Dezentralisierung (Durchtrennung präganglionärer Axone) eine **Überempfindlichkeit (Supersensibilität)** gegen Überträgerstoffe des peripheren vegetativen Nervensystems und Pharmaka. Die Denervierungsüberempfindlichkeit lässt sich als **Anpassung der Empfindlichkeit vegetativer Effektororgane** an die Aktivität der sie innervierenden postganglionären Neurone auffassen. Bei chronischer Abnahme oder Zunahme der neuronalen Aktivität nimmt die Empfindlichkeit des Effektors zu bzw. ab. Das trifft nicht für exokrine Drüsen zu. So können sich z. B. denervierte oder dezentralisierte Blutgefäße schon bei physiologischen Konzentrationen von Noradrenalin im Blut kontrahieren.

Die **Entstehung der Supersensibilität** hängt wahrscheinlich von folgenden Faktoren ab: Änderung elektrophysiologischer Eigenschaften der Effektormembranen (z. B. Erniedrigung des Membranpotenzials oder der Schwelle); Erhöhung der Ca^{2+}-Permeabilität der Effektormembran oder erhöhte intrazelluläre Verfügbarkeit von Ca^{2+}; vermehrte Expression und/oder erhöhte Affinität von postsynaptisch lokalisierten Rezeptoren (z. B. Adrenozeptoren); Veränderung der intrazellulären Signalwege.

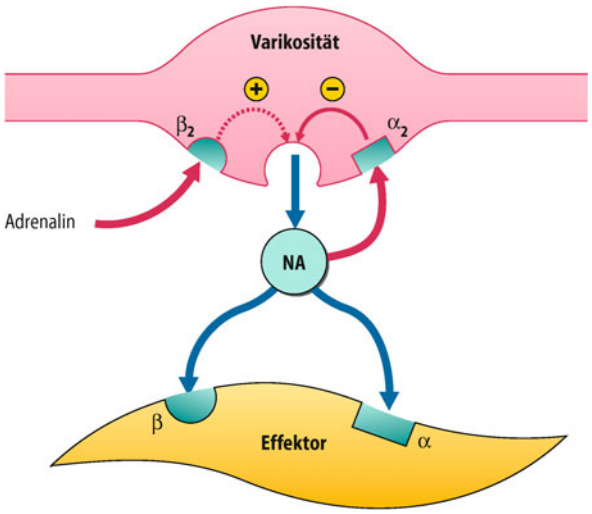


Abb. 20.6. Präsynaptische Kontrolle der Freisetzung von Noradrenalin (NA) durch Katecholamine. *NA* Noradrenalin; *α, β* Adrenozeptoren; α_2 Hemmung; β_2 Förderung der Freisetzung von Noradrenalin

Präsynaptische Kontrolle der Transmitterfreisetzung

Die Freisetzung von Transmitter aus postganglionären Axonen kann durch präsynaptische Wirkung des Transmitters gehemmt werden.

Die Transmitter des vegetativen Nervensystems beeinflussen auch ihre eigene Freisetzung aus den präsynaptischen Strukturen. Diese präsynaptischen Wirkungen der Überträgerstoffe werden durch **Adrenozeptoren** und **cholinerge Rezeptoren** in den präsynaptischen Membranen vermittelt.

- Reaktion von Noradrenalin mit präsynaptischen **α_2-Adrenozeptoren** führt zur Abnahme der Transmitterfreisetzung,
- Reaktion von Adrenalin mit präsynaptischen **β_2-Adrenozeptoren** erhöht die Transmitterfreisetzung (Abb. 20.6).

Unter physiologischen Bedingungen führt eine hohe Konzentration von Noradrenalin in der Nähe der Varikositäten bei starker Erregung der postganglionären Neurone zu einer Begrenzung der Freisetzung von Noradrenalin über die α_2-Adrenozeptoren **(negativer Rückkopplungsmechanismus)**. Zirkulierendes Adrenalin aus dem Nebennierenmark mag durch Reaktion mit den präsynaptischen β_2-Adrenozeptoren zu einer Förderung der Noradrenalinfreisetzung führen **(positiver Rückkopplungsmechanismus)**.

■■■ Außer den cholinergen und adrenergen Rezeptoren sind auch andere Rezeptortypen im peripheren vegetativen Nervensystem prä- und postsynaptisch und in den Effektormembranen nachgewiesen worden, wie z. B. Dopamin-, Opiat-, Angiotensin-, sonstige Peptid- und Prostaglandin-E-Rezeptoren. Die meisten dieser Rezeptoren haben wahrscheinlich keine physiologische, sondern nur pharmakologische Bedeutung in der therapeutischen Medizin. Dieselben pharmakologischen Rezeptoren sind präsynaptisch auch im ZNS gefunden worden, wo sie Angriffspunkte vieler zentral wirkender Pharmaka sind (▶ Abb. 28.22).

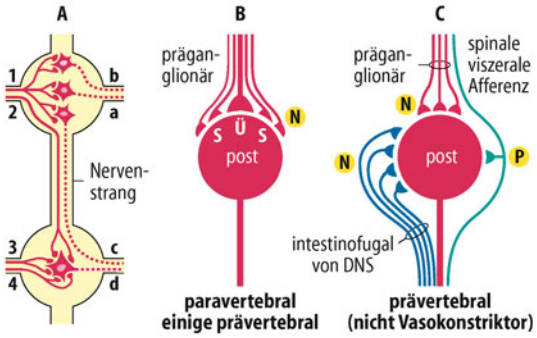
Impulsübertragung in vegetativen Ganglien

Paravertebrale sympathische und parasympathische Ganglien übertragen und verteilen zentrale Signale; prävertebrale sympathische Ganglien integrieren periphere und zentrale Signale.

Divergenz und Konvergenz. In den meisten vegetativen Ganglien größerer Tiere divergiert ein präganglionäres Axon auf viele postganglionäre Zellen, und viele präganglionäre Axone konvergieren auf eine postganglionäre Zelle (◘ Abb. 20.7 A). Divergenz und Konvergenz finden wahrscheinlich nur zwischen Neuronen der **gleichen vegetativ-motorischen Endstrecke** (▶ Abschn. 20.1) statt und nicht zwischen Neuronen funktionell verschiedener Endstrecken.

Quantitativ variiert der Grad von Konvergenz und Divergenz außerordentlich zwischen den Spezies und von Ganglion zu Ganglion je nach Effektororgan. Beim Menschen werden z. B. etwa 1 Mio. postganglionäre Neurone im Ganglion cervicale superius von 10.000 präganglionären Axonen innerviert. Die Divergenz präganglionärer Axone auf postganglionäre Neurone gewährleistet, dass die Aktivität in einer relativ kleinen Zahl von präganglionären Neuronen auf eine große Zahl postganglionärer Neurone verteilt wird **(Verteilerfunktion vegetativer Ganglien)**. Die Konvergenz präganglionärer Axone auf postganglionäre Neurone gewährleistet einen **hohen Sicherheitsgrad der synaptischen Übertragung** von prä- nach postganglionär in den prävertebralen Ganglien. Welche Rolle sie in den paravertebralen Ganglien spielt ist unklar. Der Grad der Konvergenz variiert zwischen funktionell verschiedenen postganglionären Neuronen: Nur wenige präganglionäre Neurone konvergieren auf postganglionäre Pupillomotoneurone, aber viele auf postganglionäre Vasokonstriktorneurone.

Relais- und Integrationsfunktion. In den **paravertebralen** sympathischen **Grenzstrangganglien** und in den **parasympathischen Ganglien** werden die Impulse nach Art einer Relaisstation übertragen, ohne modifiziert zu werden. Ein bis drei der konvergierenden präganglionären Axone bilden Synapsen mit den postganglionären Neuronen in diesen Ganglien, die bei Aktivierungen **immer überschwellige** erregende postsynaptische Potenziale von mehreren 10 mV erzeugen (ähnlich wie bei der neuromuskulären Endplatte) und auf diese Weise die Entladungen der postganglionären Neurone bestimmen. Die anderen konvergierenden präganglionären Axone erzeugen bei Aktivierung nur kleine unterschwellige postsynaptische Potenziale. Ihre Funktion ist unklar (◘ Abb. 20.7 B). Viele postganglionäre Neurone in **prävertebralen Ganglien** haben aber auch **integrative Funktion:** Diese Neurone erhalten nicht nur meist schwache synaptische Eingänge von präganglionären Neuronen, sondern auch von cholinergen intestinofugalen Neuronen, die ihre Zellkörper im Darmnervensystem haben, und von Kollateralen spinaler viszeraler afferenter Neurone, die das Peptid Substanz P als Transmitter benutzen (◘ Abb. 20.7 C).



◘ **Abb. 20.7. Impulsübertragung in sympathischen Ganglien. A** Divergenz *(Axon 1 auf Neuron a, b und c)* und Konvergenz *(Axone 2, 3 und 4 auf Neuron d)* präganglionärer Axone auf postganglionäre Neurone in Grenzstrangganglien. **B** Relaisfunktion in paravertebralen (Grenzstrang-)Ganglien und einigen prävertebralen postganglionären Neuronen (z. B. zu Blutgefäßen). *S* schwache Synapsen mit unterschwelligen postsynaptischen Potenzialen; *Ü* »starke« (dominante) Synapse mit überschwelligen postsynaptischen Potenzialen. **C** Integration von synaptischen Eingängen zu vielen postganglionären Neuronen in prävertebralen Ganglien: Eingang von präganglionären Neuronen; von cholinergen intestinofugalen Neuronen mit Zellkörpern im Darmnervensystem (DNS); von Kollateralen spinaler peptiderger viszeraler Afferenzen. Synaptische Übertragung: *N* cholinerg nikotinisch; *P* peptiderg.

In Kürze

Signalübertragung im peripheren Sympathikus und Parasympathikus

Aus den Varikositäten der postganglionären Neurone freigesetzte Überträgerstoffe wirken primär über **subsynaptische Rezeptoren** auf die Effektoren. Exogen applizierte Überträgerstoffe wirken jedoch vorwiegend über **extrasynaptische Rezeptoren**. Bei vielen Effektoren sind beide Rezeptoren entweder verschieden und/oder sie vermitteln ihre Wirkungen über verschiedene intrazelluläre Signalwege.

Nach Denervierung entwickeln einige Effektororgane eine Überempfindlichkeit (Supersensibilität) auf ihre Transmitter und diesen verwandte Pharmaka.

Kontrolle der Signalübertragung

Die Freisetzung von Transmittern wird auch im vegetativen Nervensystem durch **Rückwirkung** der Transmitter **auf die präsynaptischen Endigungen** bzw. Varikositäten meist hemmend, aber z. T. auch fördernd beeinflusst.

Die meisten **vegetativen Ganglien** übertragen und verteilen die Aktivität der präganglionären Neurone. Prävertebrale Ganglien haben auch integrative Funktionen.

20.4 Darmnervensystem

Komponenten und globale Funktionen des Darmnervensystems

Das Darmnervensystem reguliert Transport, Resorption und Sekretion; sensomotorische Programme des Darmnervensystems koordinieren die verschiedenen Effektorsysteme.

Der Magen-Darm-Trakt besteht aus einer Vielzahl von Effektoren, wie z. B. glatter Darmmuskulatur, Epithelien (Sekretion, Resorption), endokrinen Zellen und Blutgefäßen (▶ Kap. 38). An der Kontrolle und Koordination dieser Effektoren sind beteiligt:

- das Darmnervensystem,
- extrinsische parasympathische und sympathische vegetative Systeme, über die das ZNS wirkt,
- gastrointestinale Hormone (▶ Kap. 38.1),
- viszerale vagale und spinale Afferenzen und
- hormonelle Rückmeldungen zum ZNS.

Durchtrennung der extrinsischen (parasympathischen und sympathischen) Innervation des Magen-Darm-Trakts beeinträchtigt die meisten seiner elementaren Funktionen nicht, jedoch ihre **Anpassung** an und **Koordination** mit Funktionen, die vom ZNS gesteuert werden.

Lage und Größe des Darmnervensystems. Die Zellkörper der Neurone des Darmnervensystems liegen im **Plexus myentericus** (Auerbach) und im **Plexus submucosus** (Meissner). Die Plexus bestehen aus afferenten Neuronen, deren Neuriten als Sensoren dienen, aus Interneuronen und aus Motoneuronen. Das Darmnervensystem des Menschen besteht aus etwa **2–6 × 10^8 Neuronen**; diese Zahl ist etwa genauso groß wie die Gesamtzahl der Neurone im Rückenmark und sehr groß im Vergleich zu den etwa 10.000 präganglionären parasympathischen Neuronen, die durch den N. vagus zum Darmnervensystem projizieren.

Funktionen des Darmnervensystems (Abb. 20.8). Das Darmnervensystem enthält **sensomotorische Programme** zur Regulation und Koordination der Effektorsysteme in der Regulation von Motilität (glatte Muskulatur), Sekretion und Resorption (Mukosa), endokrinen Zellen und lokaler Durchblutung (Blutgefäße). Diese Programme sind in Reflexkreisen repräsentiert, die **afferente Neurone, Interneurone** und **Motoneurone** mit ihren erregenden und hemmenden synaptischen Verknüpfungen bilden. Die Programme sind Ausdruck der integrativen Funktionen des Darmnervensystems. Das ZNS greift in dieses lokale neuronale Geschehen über die extrinsische vegetative efferente Innervation weitgehend nur **modulatorisch** ein. Einige Motoneurone des Darmnervensystems (besonders im Magen und im Enddarm) sind gleichzeitig postganglionäre parasympathische Neurone (Abb. 20.9).

Darmnervensystem als Computerterminal. Bildlich gesprochen arbeitet das Darmnervensystem wie ein **intelligentes Computerterminal**. In der Nähe der Effektororgane liegen Reflexkreise, die deren Verhalten fortlaufend an die Bedingungen im

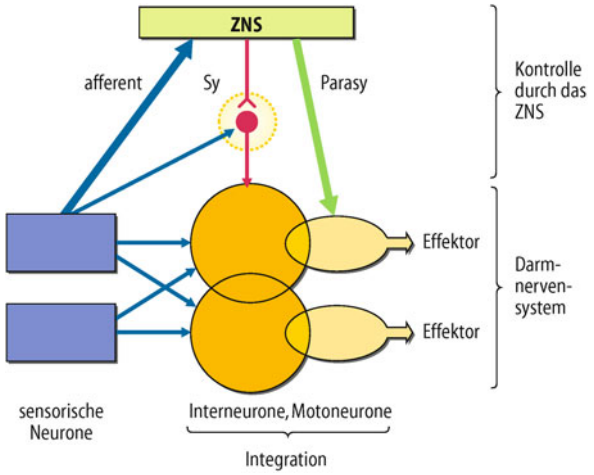


Abb. 20.8. Erklärendes Modell zur Organisation des Darmnervensystems. Beachte afferente Rückmeldung zu prävertebralen sympathischen Ganglien (Abb. 20.7 C). (Nach Jänig 2006)

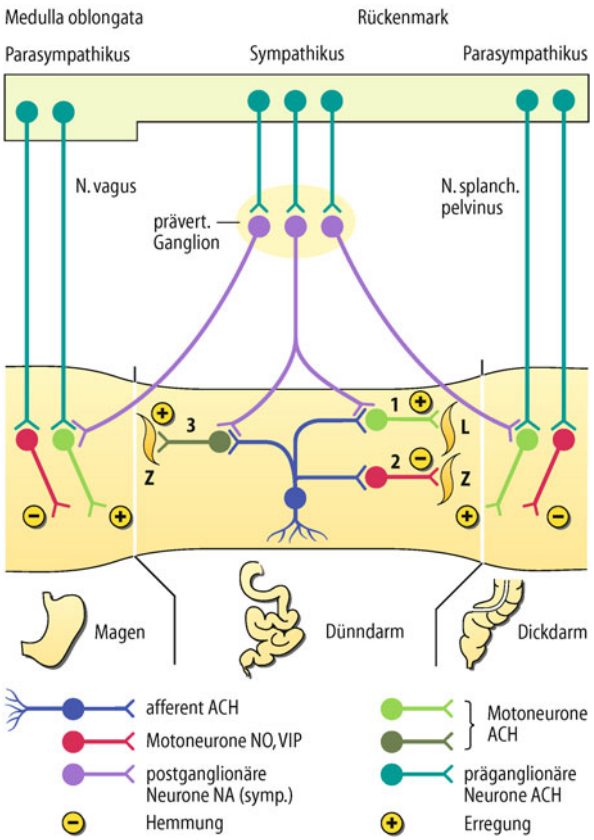


Abb. 20.9. Mechanismen der propulsiven Peristaltik. Organisation der Reflexe des Darmnervensystems, die die propulsive Peristaltik erzeugen, und extrinsische Kontrolle des Darmnervensystems durch Parasympathikus und Sympathikus. *(1), (2)* erregende und hemmende deszendierende Reflexbahn zur longitudinalen (*L*; vor allem Dickdarm) und zirkulären *(Z)* Muskulatur; *(3)* erregende aszendierender Reflex zur zirkulären Muskulatur. *ACH* Azetylcholin; *NO* Stickoxid; *VIP vasoactive intestinal peptide*. (Nach Furness 2006, und Furness, persönliche Mitteilung)

Lumen anpassen. Das ZNS (als Hauptcomputer) registriert das Verhalten des Magen-Darm-Trakts über die Impulsaktivität in den viszeralen Afferenzen zur Medulla oblongata und zum Rückenmark und über hormonelle Rückmeldungen (▶ Abb. 11.13). Dazu kommen auch afferente Rückmeldungen zu den postganglionären sympathischen Neuronen in den prävertebralen Ganglien (◘ Abb. 20.7 C). Das ZNS passt die Funktionen des Darmnervensystems an das Verhalten des Organismus an. Dem ZNS kommt somit eine mehr **strategische Rolle** zu; es steuert weniger individuelle Motoneurone, sondern neuronale Programme und Programmabläufe im Darmnervensystem. Das ZNS kontrolliert **direkt** besonders Nahrungsaufnahme, Entleerungsfunktion (am Anfang und Ende des Magen-Darm-Traktes) und den peripheren Blutflusswiderstand (im Rahmen der Blutdruckregulation).

Propulsive Peristaltik

! Die propulsive Peristaltik wird durch drei koordinierte Reflexe erzeugt; hieran sind mechanosensible afferente Neurone und mindestens drei verschiedene Typen von Motoneuronen beteiligt.

Im Darmnervensystem lassen sich mehr als **zehn Typen von Neuronen** unterscheiden. Diese haben sowohl erregende als auch hemmende Wirkungen auf andere Neurone und auf Effektorzellen. Neben Azetylcholin enthalten die Neurone etwa zehn weitere Transmitter- bzw. Modulatorsubstanzen (z. B. Serotonin, ATP, Stickoxid, Neuropeptide).

Die neuronal gesteuerten Bewegungsabläufe des Darmes bestehen aus propulsiver Peristaltik, nicht-propulsiver Peristaltik, Segmentation, Pendeln und Sphinkteraktivität (▶ Kap. 38.2). Die neuronalen Mechanismen der **propulsiven Peristaltik** sind am besten untersucht. Sie besteht aus mindestens drei Reflexen. Erregung von afferenten Neuronen durch **Dehnung oder Scherreize** an der Mukosa erzeugt reflektorisch oral eine **Kontraktion der zirkulären Muskulatur** [(3) in ◘ Abb. 20.9], aboral eine **Erschlaffung der zirkulären Muskulatur** [(2) in ◘ Abb. 20.9] und (im Dickdarm) eine Kontraktion der longitudinalen Muskulatur [(1) in ◘ Abb. 20.9]. Auf diese Weise wird der Darm wie ein Strumpf über den Inhalt gezogen. Alle Reflexwege sind sowohl mono- als auch polysynaptisch.

Die afferenten Neurone sind cholinerg. Die hemmend wirkenden Motoneurone sind weder cholinerg noch noradrenerg; sie benutzen das Radikal **Stickoxid (NO)** und das **Neuropeptid VIP** *(vasoactive intestinal peptide)* als Transmitter. Alle anderen an der Peristaltik beteiligten Neurone sind cholinerg. Jedoch können andere Transmitter, wie z. B. Serotonin und andere Neuropeptide, in der Modulation der Peristaltik eine Rolle spielen. Ähnliche Reflexkreise müssen auch für die Regulation der sekretorischen Epithelien und die lokale Kontrolle der Blutgefäße in der Submukosa postuliert werden.

20.2. Kongenitales Megakolon (Hirschsprung-Krankheit)

Patienten mit dieser Krankheit zeigen röntgenologisch ein verengtes distales Segment des Darmes im Rektum oder Rektum-Sigmoid mit einem dilatierten proximalen Kolon. Dehnung des Rektums, welche bei Gesunden zur reflektorischen Erschlaffung des glatten Musculus ani internus führt (◘ Abb. 20.17), erzeugt bei diesen Patienten eine Kontraktion des internen Sphinkters. Die Erschlaffung wird bei Gesunden durch Aktivierung inhibitorischer Motoneurone des Darmervensystems, welche die zirkuläre Muskulatur innervieren, erzeugt. Diese Motoneurone sind nicht cholinerg und benutzen Stickoxid (NO) und das Neuropeptid VIP *(vasoactive intestinal peptide)* als Transmitter. Bei Patienten mit kongenitalem Megakolon fehlen diese inhibitorischen Motoneurone infolge einer Entwicklungsstörung im distalen Segment des Enddarmes oder sind an Zahl reduziert. Als Therapie wird das verengte Segment des Enddarms chirurgisch entfernt.

Wirkungen von Sympathikus und Parasympathikus auf das Darmnervensystem

! Sympathikus und Parasympathikus greifen modulierend in die Tätigkeit des Darmnervensystems ein.

Sympathikus. Sympathische postganglionäre (noradrenerge) Neurone zum Darm beeinflussen die Widerstandsgefäße, die Kapazitätsgefäße und die glatte Sphinkterenmuskulatur (z. B. M. sphincter ani internus) direkt. Ansonsten haben die Neurone nur schwache direkte Wirkungen auf die glatte, nicht sphinkterische Muskulatur und die Drüsenepithelien. Sie hemmen einerseits die **Freisetzung von Transmitter** aus den präsynaptischen Endigungen präganglionärer parasympathischer Axone (s. oben) und Axonen enterischer Neurone und wirken andererseits vermutlich auch postsynaptisch hemmend. In den **prävertebralen sympathischen Ganglien** erhalten die postganglionären sympathischen Neurone nicht nur synaptische Eingänge von präganglionären Neuronen, sondern auch cholinerge synaptische Eingänge von **intestinofugalen Neuronen**, deren Zellkörper in der Darmwand liegen (◘ Abb. 20.7 C). Über diese synaptischen Verbindungen laufen extraspinal **intestinointestinale Reflexe** ab, die vermutlich den Transport im Gastrointestinaltrakt modulieren. Sympathische prävertebrale postganglionäre Neurone, die Sekretion oder Motilität modulieren, werden auch über peptiderge synaptische Eingänge von Kollateralen spinaler primär afferenter Neurone in ihrer Erregbarkeit moduliert (◘ Abb. 20.7 C).

Parasympathikus. Parasympathische präganglionäre Axone sind nicht nur synaptisch verknüpft mit Motoneuronen des Darmnervensystems, die die Darmmuskulatur erregen, sondern auch mit **hemmend wirkenden Motoneuronen** und Interneu-

ronen (Abb. 20.9). Diese zentral auslösbaren Hemmungen sind besonders am **oralen** und am **analen** Ende des Magen-Darm-Trakts ausgeprägt und funktionell wichtig für die **reflektorische Erweiterung des Magens** bei Nahrungsaufnahme und für die Regulation der **Kontinenz des Enddarms**. Außerdem beeinflussen die parasympathischen präganglionären Neurone über Neurone des Darmnervensystems **exokrine Drüsen** (z. B. die HCl-Produktion durch die Belegzellen) und **endokrine Zellen** (z. B. die Freisetzung von Gastrin aus den G-Zellen der Mukosa oder Freisetzung von Insulin aus β-Zellen der Langerhans-Inseln; ▶ Kap. 38)

In Kürze

Darmnervensystem
Das Darmnervensystem reguliert Motilität, Sekretion, Absorption und lokale Durchblutung der Mukosa im Magen-Darm-Trakt. Es besteht aus afferenten Neuronen, Interneuronen und Motoneuronen, die in multiplen Reflexkreisen organisiert sind.

Propulsive Peristaltik
Die propulsive Peristaltik setzt sich aus dem koordinierten Ablauf von mindestens drei Reflexen des Darmnervensystems zusammen:
- Kontraktion der zirkulären Muskulatur oral zum transportierten Inhalt,
- Erschlaffung der zirkulären Muskulatur anal,
- Kontraktion der longitudinalen Muskulatur (vor allem im Dickdarm).

Parasympathikus und **Sympathikus** greifen modulierend in diese lokalen Reflexe ein. Sie haben am Anfang (Ösophagus, Magen) und am Ende des Magen-Darm-Traktes direkten Einfluss auf die Effektoren.

20.5 Organisation des vegetativen Nervensystems im Rückenmark

Spontanaktivität in vegetativen Neuronen

Viele periphere vegetative Neurone sind spontan aktiv; die Effektorzellen werden durch Erhöhung und Erniedrigung dieser Aktivität beeinflusst.

Viele Typen von vegetativen Neuronen sind unter Ruhebedingungen spontan aktiv (z. B. Vasokonstriktorneurone, Kardiomotoneurone, Sudomotoneurone, motilitätsregulierende Neurone zu den Eingeweiden). Andere werden nur unter speziellen Bedingungen aktiviert. Die Spontanaktivität ist wichtig für die Regulation der Durchblutung von Organen, des peripheren Widerstandes und des Herzminutenvolumens. Die Abnahme der Aktivität in Vasokonstriktorneuronen erzeugt eine Vasodilation und die Zunahme der Aktivität eine Vasokonstriktion (Abb. 20.10).

Die **Höhe der Spontanaktivität** variiert in peripheren vegetativen Neuronen von etwa 0,1 bis 4 Hz und dürfte in Vasokonstriktorneuronen zu Haut- und Muskelgefäßen unter Ruhebedingungen und bei neutraler Umgebungstemperatur etwa **0,1–1 Hz** betragen. Die Höhe dieser Aktivität in den vegetativen Neuronen ist den Eigenschaften von glatter Muskulatur und sekretorischen Epithelien angepasst. Wegen der lang anhaltenden intrazellulären Antworten, die die relativ langsam ansteigenden und abfallenden Kontraktionen dieser Muskulatur bewirken, wird durch eine niedrige neurogene Ruheaktivität ein gleichmäßiger Kontraktionszustand **(Tonus)** erzeugt.

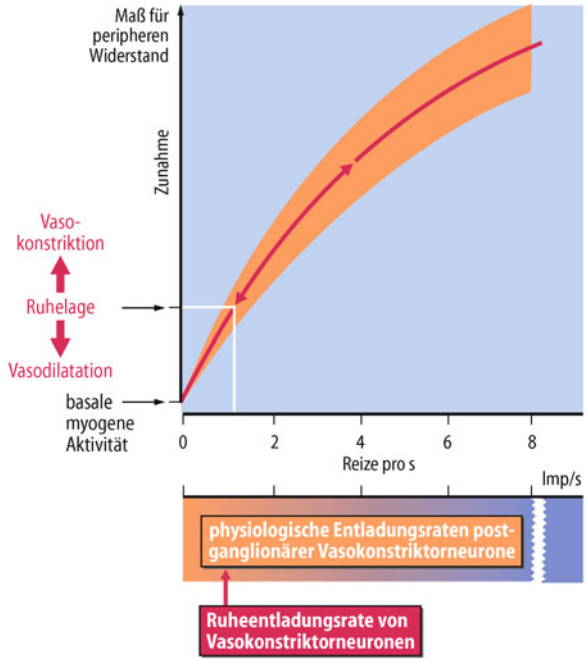


Abb. 20.10. Beziehung zwischen der Aktivität in Vasokonstriktorneuronen und Blutflusswiderstand. Anstieg von Blutflusswiderstand in der Skelettmuskulatur der Katzenhinterextremität *(Ordinate)* mit der Frequenz elektrischer überschwelliger Reizung der präganglionären Axone im lumbalen Grenzstrang (*orange Fläche:* Schwankungen der Messwerte). Der Widerstand, der in vivo in Ruhe herrscht, kann durch weniger als zwei Reize pro Sekunde erzeugt werden. Abnahme der Reizfrequenz hat eine Vasodilatation (Erniedrigung des Widerstandes) zur Folge. Wenn in den Vasokonstriktorneuronen keine Aktivität mehr vorhanden ist, wird der periphere Widerstand nur durch die Spontanaktivität der glatten Gefäßmuskulatur (basale myogene Aktivität) und andere nicht neuronale Faktoren bestimmt (Abb. 20.5). (Mod. nach Mellander 1960)

Die Spontanaktivität in den vegetativen Neuronen hat ihren **Ursprung** in **Hirnstamm und Rückenmark**. Aktivität in Vasokonstriktorneuronen zu Widerstandsgefäßen entsteht in Neuronen der **rostralen ventrolateralen Medulla oblongata** oder Vorläuferneuronen (▶ Abschn. 20.6).

Spinale Reflexe

Das Rückenmark enthält viele vegetative Reflexkreise, die in vegetative Regulationen integriert sind.

Lage der präganglionären Neurone im Rückenmark. Die präganglionären sympathischen und sakralen präganglionären parasympathischen Neurone liegen in der **intermediären Zone** des

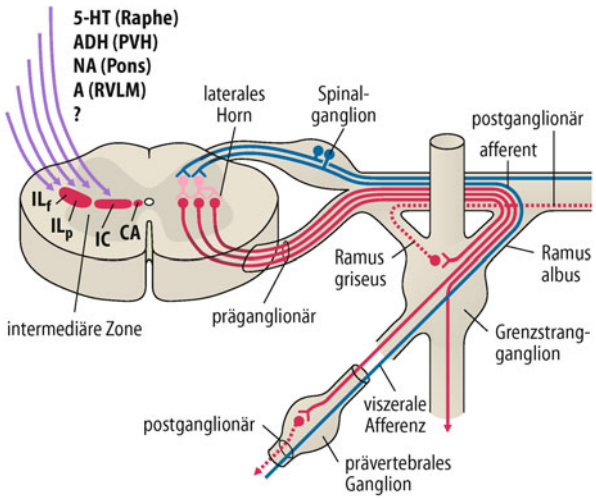


Abb. 20.11. Spinaler vegetativer Reflexbogen und seine supraspinale Kontrolle. *Links:* Lage der sympathischen präganglionären Neurone in der intermediären Zone des Rückenmarks und einiger deszendierender Systeme vom Hirnstamm und Hypothalamus. IL_f, IL_p Pars funicularis et principalis des Ncl. intermediolateralis *(IL); IC* Ncl. intercalatus; *CA* Ncl. centralis autonomicus. *A* Adrenalin; *ADH* Adiuretin (Vasopressin); *NA* Noradrenalin; *PVH* Ncl. paraventricularis hypothalami (Abb. 20.21) *RVLM* rostrale ventrolaterale Medulla (Abb. 20.13); *5-HT* Serotonin (5-Hydroxytryptamin). *Rechts:* Spinaler vegetativer Reflexbogen

thorakolumbalen und **sakralen Rückenmarks**. Diese Zone besteht im Thorakolumbalmark aus dem Ncl. intermediolateralis (IL), dem Ncl. intercalatus (IC) und dem Ncl. centralis autonomicus (CA in Abb. 20.11). Die meisten präganglionären sympathischen Neurone liegen in der Pars funicularis (weiße Substanz) et principalis des IL (IL_f, IL_p in Abb. 20.11). Funktionell verschiedene präganglionäre Neurone liegen z. T. an verschiedenen Orten der spinalen intermediären Zone. Präganglionäre parasympathische Neurone zur **Harnblase** liegen lateral im Sakralmark an der Grenze zur weißen Substanz und Neurone zum **Enddarm** mehr medial im Sakralmark.

Organisation spinaler vegetativer Reflexe (Abb. 20.11)**.** Primär afferente Neurone und präganglionäre Neurone sind im Rückenmark zu vegetativen di- oder polysynaptischen Reflexbögen verschaltet. Diese vegetativen Reflexbögen sind in die supraspinalen Regulationen vegetativer Effektorgewebe als neuronale Grundbausteine integriert. Sie sind charakterisiert durch die Funktion der afferenten Neurone mit dünnen myelinisierten (Aδ) und unmyelinisierten (C) Axonen und der Funktion der präganglionären Neurone (z. B. Vasokonstriktor, Sudomotor usw). Afferenzen und Efferenzen desselben Organs sind zu **segmentalen spinalen oder propriospinalen Reflexbögen** verschaltet, so z. B. beim Herzen **(kardiokardiale Reflexe)**, beim Gastrointestinaltrakt **(intestinointestinale Reflexe)**, bei der Niere (**renorenale Reflexe**), bei Blase und Mastdarm (**Entleerungsreflexe**; **Reflexe zur Speicherung;** ▶ Abschn. 20.7) und bei den reproduktiven Organen (**Genitalreflexe**; ▶ Abschn. 20.8).

Segmentale Innervation von Haut und Eingeweiden. Bei krankhaften Prozessen im Eingeweidebereich (z. B. bei Gallenblasen- oder Blinddarmentzündungen) ist die Muskulatur über dem Krankheitsherd gespannt, und die zugehörigen **Dermatome**, also diejenigen Hautareale, die durch dieselben Rückenmarksegmente wie das erkrankte innere Organ afferent und efferent innerviert werden, sind gerötet.

Impulse in **viszeralen Afferenzen** aus dem erkrankten Eingeweidebereich hemmen offenbar reflektorisch die Aktivität in Vasokonstriktorneuronen zu Hautgefäßen (Hautrötung) und erregen reflektorisch Motoneurone (Abwehrspannung der Bauchmuskulatur). Umgekehrt kann man durch Reizung von Thermo- oder Nozisensoren in der Haut die Eingeweide, die durch dieselben Rückenmarksegmente innerviert werden wie das gereizte Dermatom, über sympathische Neurone hemmend-reflektorisch beeinflussen.

Supraspinale Kontrolle vegetativer spinaler Systeme. Die spinalen vegetativen Reflexbögen sind in die supraspinalen Regulationen vegetativer Funktionen integriert (Regulation des kardiovaskulären Systems, der Körpertemperatur, des Magen-Darm-Trakts, der Beckeorgane, und einiger anderer Funktionen). Neurone, die im Hirnstamm oder Hypothalamus liegen und mit ihren Axonen durch den dorsolateralen Funikulus des Rückenmarkes zu den präganglionären Neuronen oder vegetativen Interneuronen projizieren, werden **vegetative** (parasympathische oder sympathische) **Prämotorneurone** genannt. Diese vegetativen Prämotorneurone liegen in der rostalen ventrolateralen Medulla oblongata, in den medullären Raphékernen, in der ventromedialen Medulla oblogata, in der Pons (Area 5 des Locus coeruleus), im lateralen Hypothalamus oder im Nucleus periventricularis hypothalami. Sie sind erregend (Transmitter meistens Glutamat; auch Monoamine [Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin]) oder hemmend (Überträger vermutlich GABA). Peptide sind in den vegeativen Prämotorneuronen mit den Transmittern kolokalisiert (z. B. Enkephalin, Substanz P, VIP und/oder TRH in der ventralen Medulla; Adiuretin/Vasopressin, Oxytozin und/oder CRH im Nucleus paraventricularis hypothalami; Orexin im lateralen Hypothalamus). Ob diese kolokalisierten Neuropeptide als Neurotransmitter oder Neuromodulatoren wirken, ist unklar.

Isoliertes Rückenmark

Das von supraspinalen Einflüssen isolierte Rückenmark ist durch seine vegetative spinale Reflexmotorik zu vielen residuellen Leistungen fähig.

Vegetative spinale Reflexe nach Spinalisation. Durchtrennung des Rückenmarks (Spinalisation) führt zur **Querschnittslähmung** unterhalb der Unterbrechung (▶ Kap. 7.2). Die spinalen vegetativen Reflexe, die unterhalb der Unterbrechung organisiert sind, sind beim Menschen für 1–6 Monate erloschen. Der Zustand der nicht vorhandenen oder reduzierten spinalen Reflexe wird **spinaler Schock** genannt. Während der ersten 1–2 Monate ist die Haut rosig und trocken, weil die Ruheaktivität in den sympathischen Fasern zu Schweißdrüsen und Gefäßen sehr niedrig ist. Die somatosympathischen Reflexe in den Sudomotor- und Vasokonstriktorneuronen nehmen im Laufe der Monate langsam zu und können in ein Stadium der **Hyperreflexie** übergehen.

Lange Erholungszeiten nach Durchtrennung des Rückenmarks haben auch Blasen- und Darmentleerungsreflexe und Genitalreflexe (▶ Abschn. 20.7 und 20.8).

Mechanismen des spinalen Schocks. Das Verschwinden der spinalen vegetativen Reflexe nach Spinalisation ist ein Teil des **spinalen Schocks**, der durch die **Unterbrechung der deszendierenden Bahnen** vom Hirnstamm (◘ Abb. 20.11, links) entsteht. Faktoren, die zur Erholung vom spinalem Schock führen, sind vielleicht die **Verstärkung postsynaptischer Ereignisse** an **bestehenden Synapsen** und die **Neusprossung von Synapsen** an Interneuronen, präganglionären Neuronen und Motoneuronen.

In Kürze

Organisation des vegetativen Nervensystems im Rückenmark

Peripherer Sympathikus und Parasympathikus bestehen aus **vegetativen motorischen Endstrecken**, welche die zentral erzeugten Aktivitäten auf die Effektororgane übertragen.

Die präganglionären sympathischen und parasympathischen Neurone liegen in der **intermediären Zone** des thorakolumbalen und sakralen Rückenmarks.

Viele vegetative Neurone haben **Spontanaktivität**, deren Modulation die Aktivität der Effektororgane beeinflusst. Die synaptische Verschaltung zwischen Afferenzen, Interneuronen und präganglionären Neuronen auf spinaler Ebene wird **vegetativer Reflexbogen** genannt.

Die spinale vegetative Reflexmotorik ist in die **supraspinal organisierten vegetativen Regulationen** integriert. Sie funktioniert auch nach **Durchtrennung des Rückenmarks** im chronischen Zustand.

20.3. Kardiovaskuläre Reflexe bei querschnittsgelähmten Patienten

Das vom Gehirn isolierte Rückenmark ist nach seiner Erholung vom spinalen Schock zu einer Reihe von regulativen vegetativen Leistungen fähig:

- Das Aufrichten des Körpers aus der Horizontallage oder Blutverlust erzeugen z. B. reflektorisch eine allgemeine **Vasokonstriktion** von Arterien und Venen. Dieser Prozess verhindert einen allzu gefährlichen Abfall des arteriellen Blutdrucks.
- Erregung von tiefen somatischen oder viszeralen Afferenzen (z. B. bei einem Flexorenspasmus oder bei Kontraktion einer gefüllten Harnblase) kann reflektorisch eine allgemeine Aktivierung der Vasokonstriktorneurone mit gefährlichen Blutdruckanstiegen, Schweißsekretion und Piloerektion erzeugen.

Bei hoch querschnittsgelähmten Patienten (Unterbrechung des Rückenmarks oberhalb thorakal T2/T3) führt eine volle Harnblase reflektorisch zu **isovolumetrischen Kontraktionen** des Organs mit einer starken Erhöhung des intravesikalen Drucks, weil sich die Sphinkteren bei niedrigen intravesikalen Drücken nicht öffnen (**Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie**; s. Kli-Box 20.4). Infolge der Erhöhung des intravesikalen Drucks werden die viszeralen lumbalen und sakralen Afferenzen von der Harnblase massiv erregt. Diese Erregung vesikaler Afferenzen erzeugt reflektorisch über das Rückenmark nicht nur Kontraktionen der Harnblase, sondern auch Vasokonstriktionen in der Skelettmuskulatur, im Viszeralbereich und in der Haut. Das Nebennierenmark wird nicht reflektorisch aktiviert. Als Folge davon steigen die **systolischen** und die **diastolischen Blutdruckwerte** häufig bis zu 250/150 mmHg an. Die Herzfrequenz nimmt ab, weil der arterielle Pressorezeptorenreflex über die Medulla oblongata und die parasympathische (vagale) Herzinnervation noch intakt sind (◘ Abb. 20.12, rechts; ◘ Abb. 20.13, links). Die extremen Blutdruckanstiege können Hirnschäden mit Todesfolge erzeugen. Diese dramatischen Ereignisse sind angesichts der etwa 300.000 Patienten mit Rückenmarkläsionen in Westeuropa, von denen viele hochthorakal liegen, von erheblicher praktischer Bedeutung.

20.6 Organisation des vegetativen Nervensystems im unteren Hirnstamm

Parasympathische präganglionäre Neurone und sympathische Prämotorneurone in der Medulla oblongata

Präganglionäre parasympathische Neurone, sympathische kardiovaskuläre Prämotorneurone und die Projektionen viszeraler Afferenzen zum Ncl. tractus solitarii (NTS) sind viszerotop organisiert.

Homöostatische Regulationen und Medulla oblongata. Die neuronalen Substrate der homöostatischen Regulation des **arteriellen Blutdrucks**, der **Atmung** und des **Magen-Darm-Trakts** (mit Ausnahme der Regulation des Enddarmes) befinden sich in der **Medulla oblongata**. Sie sind miteinander integriert und bestehen aus vielen Einzelreflexbögen zwischen den afferenten Neuronen, die zum Ncl. tractus solitarii (NTS) projizieren, und den efferenten Neuronen (sympathische und respiratorische Prämotoneurone, parasympathische präganglionäre Neurone zum Herzen, zur Lunge und zum Magen-Darm-Trakt).

Lage der präganglionären parasympathischen Neurone. Die präganglionären parasympathischen Neurone des Magen-Darm-Trakts liegen viszerotop angeordnet im **Ncl. dorsalis nervi vagi (NDNV)** und die des Herzens (Kardiomotoneurone) und der Luft-

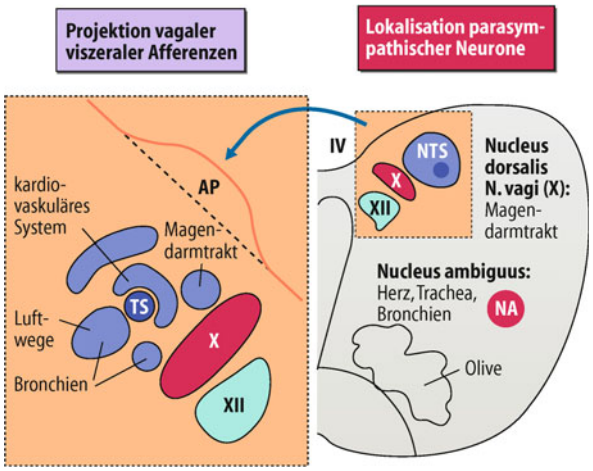


Abb. 20.12. Projektion vagaler Afferenzen zum und Lage präganglionärer Neurone im unteren Hirnstamm. *Links:* Viszerotope Projektionen der vagalen Afferenzen vom Magen-Darm-Trakt, von der Lunge und vom kardiovaskulären System (Herz, arterielle Baro- und Chemorezeptoraffe-renzen) zum Ncl. tractus solitarii (NTS). *Rechts:* Lage der präganglionären parasympathischen Neurone zum Herzen, zum Magen-Darm-Trakt und zur Lunge im unteren Hirnstamm. Die Lage von Neuronen, die die exokrinen Drüsen des Kopfes (Speicheldrüsen, Tränendrüse) regulieren, sind nicht aufgeführt. *AP* Area postrema; *NA* Ncl. ambiguus; *TS* Tractus solitarii; *X* Ncl. dorsalis nervi vagi; *XII* Ncl. hypoglossus; *IV* 4. Ventrikel

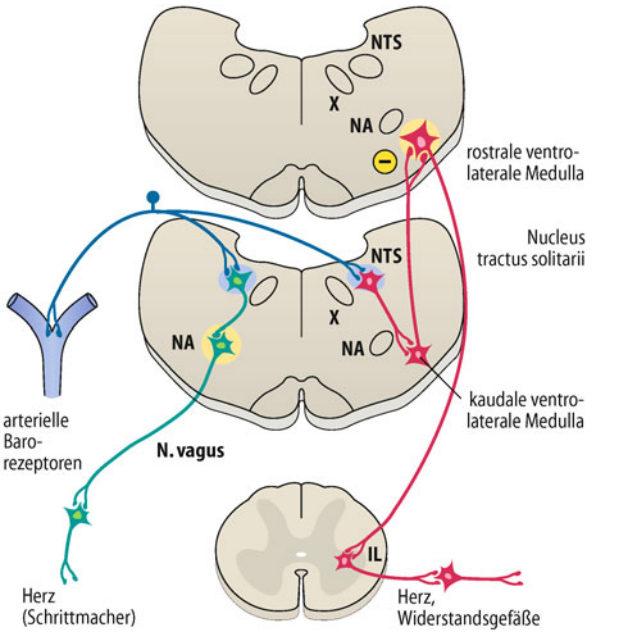


Abb. 20.13. Pressorezeptorreflexwege. Das Interneuron in der kaudalen ventrolateralen Medulla ist hemmend und benutzt γ-Amino-Buttersäure (GABA) als Transmitter an den sympathischen Prämotoneuronen in der rostralen ventrolateralen Medulla. An allen anderen zentralen Synapsen der Pressorezeptorreflexwege ist Glutamat der Transmitter. *IL* Ncl. intermediolateralis; *NA* Ncl. ambiguus; *X* Ncl. dorsalis nervi vagi; *NTS:* Ncl. tractus solitarii; Θ Hemmung

wege (Bronchomotoneurone) im **Ncl. ambiguus** (**NA**; Abb. 20.12). Die präganglionären parasympathischen Neurone der Speichel- und Tränendrüsen liegen in den **Nuclei salivatorii** der Medulla oblongata und die präganglionären Neurone der glatten Augenmuskulatur im **Ncl. Edinger-Westphal** des Mesenzephalons.

Ncl. tractus solitarii (NTS). Der NTS liegt dorsolateral vom NDNV in der Medulla oblongata. Er besteht aus einem Fasertrakt, um den verschiedene Kerngebiete angeordnet sind. Alle **viszeralen Afferenzen** im **N. vagus** von den inneren Organen im Thorakal- und Abdominalraum sowie die **Baro-** und **Chemorezeptorafferenzen** aus der Karotisgabel (N. glossopharyngeus) projizieren in den NTS. Diese afferenten Projektionen sind **viszerotop** nach den verschiedenen Organsystemen angeordnet. Der Magen-Darm-Trakt ist medial im NTS repräsentiert, kardiovaskuläre Afferenzen (vom Herzen, arterielle Baro- und Chemorezeptoren) projizieren in Kerngebiete, die lateral von den Letzteren liegen, und Afferenzen von der Lunge projizieren in ventrolaterale Kerngebiete des NTS (Abb. 20.12).

Ventrolaterale Medulla oblongata (VLM). Die VLM erstreckt sich vom distalen Pol des Ncl. facialis bis etwa 10–15 mm distal vom Obex. Sie liegt ventrolateral vom Ncl. ambiguus (Abb. 20.13). In ihr liegen

- die kardiovaskulären Neurone, die für die neuronale **Regulation** des **arteriellen Blutdruckes** wichtig sind und
- die Neurone des **respiratorischen Netzwerkes** der ventralen respiratorischen Gruppe, die den Atemrhythmus erzeugen und anpassen (▶ Kap. 33.2 und Abb. 33.3).

In der **rostralen VLM** liegen (außer Interneuronen) **sympathische (bulbospinale) Prämotoneurone**, die durch den spinalen dorsolateralen Trakt zu den präganglionären kardiovaskulären Neuronen und ihren Interneuronen im Thorakolumbalmark projizieren. Diese Prämotoneurone sind nach ihren kardiovaskulären Effektorsystemen (Gefäßbetten, Herz) topographisch in der rostralen VLM angeordnet. In der **kaudalen VLM** liegen **inhibitorische** und **exzitatorische Interneurone**, die mit den Prämotoneuronen in der rostralen VLM und den respiratorischen Neuronen synaptisch verschaltet sind. Einzelheiten der synaptischen Verschaltung zwischen kardiovaskulären und respiratorischen Neuronen, die das Substrat der Integration beider Systeme ist, sind bisher unbekannt.

Pressorezeptorreflexe und Blutdruckregulation

Schnelle Änderungen des arteriellen Blutdrucks werden über die Pressorezeptorreflexe gedämpft.

Arterielle Blutdruckregulation durch die Medulla oblongata. Beim durch Unfall **akut spinalisierten Menschen** auf Höhe des oberen Thorakalmarkes sinkt der Blutdruck auf niedrige Werte, weil die Ruheaktivität in sympathischen Neuronen zu den Blutgefäßen und zum Herzen verschwindet. Nur die Herzfrequenz kann noch neuronal von der Medulla oblongata über die parasympathischen Kardiomotoneurone, die durch die Nn. vagi projizieren, geregelt werden.

Dezerebrierte Tiere mit intakter Medulla oblongata haben einen normalen Blutdruck; bei diesen Tieren reagieren die Ge-

fäßbette (alle Widerstandsgefäße und die Kapazitätsgefäße im Viszeralbereich) koordiniert auf Lageänderungen des Körpers im Raum, sodass der Perfusionsdruck in den Versorgungsgebieten gleich bleibt. Die Höhe des arteriellen Blutdrucks bleibt bei dezerebrierten Tieren auch dann erhalten, wenn alle für die Kreislaufregulation wichtigen Afferenzen in den Nn. vagi und glossopharyngei durchtrennt worden sind. Diese Befunde zeigen, dass die Medulla oblongata die neuronalen Reflexkreise für die Regulation des arteriellen Systemblutdrucks enthält und die **Spontanaktivität in den kardiovaskulären Neuronen** in der Medulla oblongata (vermutlich in der rostralen und caudalen VLM) erzeugt wird.

Pressorezeptorreflexe. Ein wichtiges Areal für die **Blutdruckregulation** und für den Ursprung der tonischen Aktivität in den Vasokonstriktorneuronen und sympathischen Kardiomotoneuronen ist die **rostrale VLM** (◘ Abb. 20.13). Topische Reizung der Neurone in der rostralen VLM erhöht Blutdruck und Herzfrequenz. Bilaterale Zerstörung der rostralen VLM erzeugt akut einen Blutdruckabfall wie nach hoher Spinalisation (► Kap. 28.9). Die phasische Regulation des arteriellen Blutdrucks geschieht über die Pressorezeptorreflexe. Diese setzen sich aus den Einzelreflexen

- zu den **Vasokonstriktorneuronen**, die Widerstandsgefäße innervieren,
- zu den **sympathischen Kardiomotoneuronen** und
- zu den **parasympathischen Kardiomotoneuronen** zusammen.

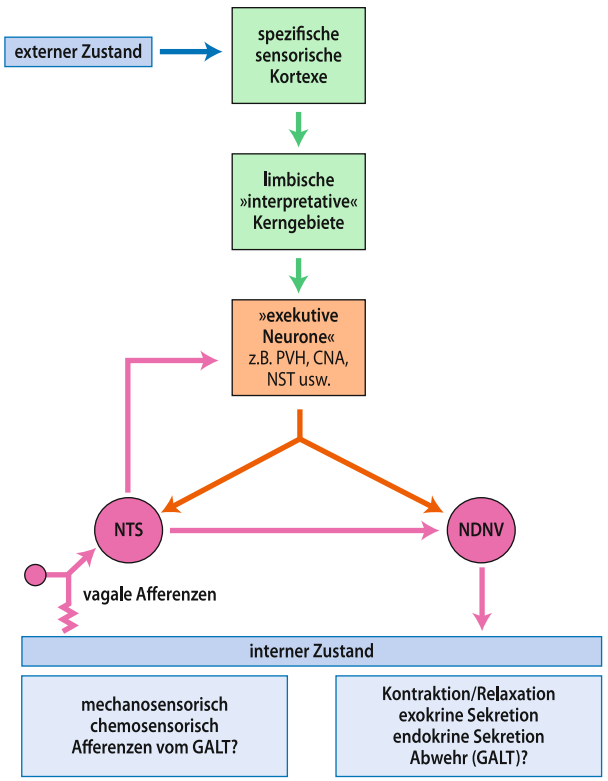
Die ersten beiden werden reflektorisch gehemmt und die letzten reflektorisch erregt, wenn die arteriellen Pressorezeptoren gereizt werden. Das führt dann zum **Abfall des peripheren Widerstandes** und zur **Abnahme des Herzzeitvolumens** (im wesentlichen durch Abnahme der Herzfrequenz) und damit zur Abnahme des arteriellen Blutdrucks. Abnahme der Aktivität in den arteriellen Pressorezeptoren bewirkt das Gegenteil.

◘ Abb. 20.13 zeigt die neuronalen Grundelemente dieser **phasischen Regulation** des arteriellen Blutdrucks. Neurone im Ncl. tractus solitarii (NTS) werden auf natürliche Reizung der arteriellen Barorezeptorafferenzen erregt. Die NTS-Neurone projizieren zu Interneuronen in der **kaudalen VLM**, welche die sympathischen Prämotoneurone in der rostralen VLM hemmen. Der hemmende Überträgerstoff ist **γ-Amino-Buttersäure (GABA)**. Der Überträgerstoff an allen anderen zentralen Synapsen dieses Reflexweges ist **Glutamat**. Andere Interneurone im NTS projizieren zu den präganglionären **parasympathischen Kardiomotoneuronen** im Ncl. ambiguus (NA) und erregen diese bei Reizung der arteriellen Barorezeptoren. Der Überträgerstoff ist an beiden Synapsen Glutamat. Alle Neurone der Barorezeptorreflexe stehen unter Kontrolle anderer Neuronenpopulationen in Hirnstamm, Hypothalamus und limbischem System. Auf diese Weise wird die **phasische Regulation des Blutdrucks** an das Verhalten des Organismus angepasst (z. B. bei Arbeit, bei den verschiedenen hypothalamischen Verhaltensweisen, bei emotionaler Belastung usw.; ► Abschn. 20.9).

Neuronale Regulation der Funktionen des oberen Magen-Darm-Trakts

! Die neuronale Regulation der Funktionen des Magen-Darm-Trakts geschieht über spezifische Reflexwege in der Medulla oblongata, die von übergeordneten Zentren an das Verhalten angepasst werden.

Der **Ncl. dorsalis nervi vagi** enthält funktionell verschiedene parasympathische präganglionäre Neurone, die an der Regulation der glatten Muskulatur (erregend und hemmend), von exokrinen Drüsen, endokrinen Drüsen und anderen Effektoren des Darmes (◘ Tab. 20.1) beteiligt sind. Diese präganglionären Neurone bilden mit viszeralen mechano- und chemosensiblen afferenten Neuronen vom Darm **spezifische Reflexwege**, die mindestens disynaptisch sind und Sekundärneurone des NTS einschließen (◘ Abb. 20.14). Sie stehen unter der Kontrolle von Neuronen in



◘ Abb. 20.14. Regulation gastrointestinaler Funktionen über den unteren Hirnstamm. Beziehung zwischen gastrointestinalen vagovagalen Reflexen zwischen dem Ncl. tractus solitarii (NTS) und dem Ncl. dorsalis nervi vagi (NDNV), exekutiven Neuronen [z. B. im N. paraventricularis hypothalami (PVH), zentralen Kerngebiet des Amydala (CNA), im Ncl. striae terminalis (NST)] und limbischen (»interpretativen«) Kerngebieten. Informationen über mechanische und chemische Prozesse im Darm und vom Darmimmunsystem (*gut associated lymphoid tissue*, GALT) gelangen über vagale Afferenzen zum NTS. Präganglionäre parasympathische Neurone regeln mechanische, exokrine und endokrine Prozesse und vermutlich Abwehrprozesse im Magen-Darm-Trakt. Dieses System von spezifischen Reflexen steht unter der Kontrolle der »exekutiven Neurone«. Beide zusammen repräsentieren den internen Zustand. Dieser interne Zustand wird durch das limbische System und den Neokortex an den »externen Zustand« des Organismus angepasst. (Nach Rogers u. Hermann in Ritter et al. 1992)

supramedullären Zentren, die ebenso detaillierte Informationen vom Magen-Darm-Trakt (über den NTS) und von anderen Körperbereichen bekommen. Diese **exekutiven Neurone** befinden sich z. B. im Ncl. paraventricularis hypothalami, im Ncl. centralis amygdalae, im Ncl. striae terminalis und anderen Kerngebieten. Exekutive Neurone und Reflexwege in der Medulla oblongata repräsentieren den internen Zustand des Körpers, soweit der Magen-Darm-Trakt betroffen ist. Dieser **interne Zustand** wird an das Verhalten des Organismus durch den Neokortex und das limbische System angepasst. Die kortikalen Hirnstrukturen repräsentieren den **externen Zustand des Organismus**. Interozeption und Exterozeption interagieren reziprok miteinander in der Regulation gastrointestinaler Funktionen und in der Erzeugung typischer Körpergefühle und Emotionen (◘ Abb. 20.14; ▶ Kap. 11.2).

In Kürze

Organisation des vegetativen Nervensystems im unteren Hirnstamm

In der Medulla oblongata befinden sich die neuronalen Korrelate für die

- Regulation des arteriellen Blutdrucks,
- Regulation des Magen-Darm-Trakts,
- Regulation der Atmung und
- Koordination dieser Regulationen.

Die **Afferenzen** von den Organsystemen projizieren viszerotop in den Ncl. tractus solitarii.

Die **efferenten Neurone** projizieren als präganglionäre Neurone durch den N. vagus zu den inneren Organen und als sympathische Prämotoneurone zu den präganglionären Neuronen im Rückenmark.

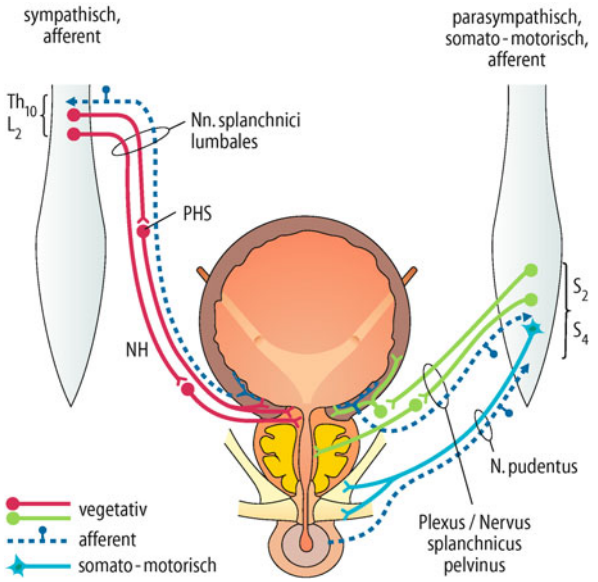
Die phasische Regulation des **arteriellen Blutdruckes** geschieht über die Pressorezeptorreflexe. Die neuronale Regulation **gastrointestinaler Funktionen** wird über medulläre Reflexe vermittelt.

20.7 Miktion und Defäkation

Regulation der Harnblase

Die Harnblase ist ein glatter Hohlmuskel zur Speicherung und periodischen Entleerung von Urin; die Regulation geschieht über die sakrale afferente und efferente Innervation.

Miktion und Kontinenz. Die Harnblase dient der Speicherung und periodischen, kompletten Entleerung des von der Niere kontinuierlich ausgeschiedenen Urins. An dieser auch für unser Sozialleben wichtigen Funktion sind myogene Mechanismen der glatten Blasenmuskulatur und neuronale (vegetative und somatische) Mechanismen beteiligt. In der neuronalen Kontrolle der Harnblase wechseln sich lange Füllungsphasen und kurze Entleerungsphasen ab. Während der **Füllungsphasen** wird die Entleerung reflektorisch verhindert. Die Blase füllt sich mit etwa 50 ml Urin pro Stunde. Dabei nimmt in Folge der plastischen Eigenschaften des glatten Blasenmuskels der Blaseninnendruck nur gering zu. Hat die Füllung der Harnblase etwa 150–250 ml erreicht, treten erste **Empfindungen** von der Blase auf. Diese werden vermutlich durch kurze phasische Druckanstiege des Blaseninnendrucks ausgelöst. Hat die Blase eine Füllung von etwa 350–500 ml erreicht, setzt normalerweise die **Entleerungsphase** ein. Man nennt die Fähigkeit der Blase, den Urin zu speichern, **Kontinenz** und die aktive Entleerung **Miktion**.



◘ **Abb. 20.15. Innervation der Harnblase**. *PHS* Plexus hypogastricus superior (Ganglion mesentericum inferius); *NH* N. hypogastricus

Bau der Harnblase. Die Harnblase ist ein Hohlmuskel (**Detrusor vesicae**; ◘ Abb. 20.15). Ihre Wand besteht aus netzförmig angeordneten, langen, glatten Muskelzellen. Am Blasenboden befindet sich das **Trigonum vesicae**, welches aus feinen glatten Muskelfasern besteht. An dessen oberen äußeren Ecken münden die Ureteren schräg ein und verlaufen in ihrem distalen Teil intramural in der Blasenwand; auf diese Weise kann bei Erhöhung des Blaseninnendrucks kein Urin rückläufig in die Ureteren geraten. An der Spitze des Trigonums liegt der Ausgang der Blase zur Harnröhre mit dem **M. sphincter vesicae internus**. Dieser kann bei der Blasenentleerung nicht unabhängig vom Detrusor vesicae betätigt werden; bei Kontraktion der Blasenmuskulatur kommt es infolge Einstrahlung der Muskelzellen in die Harnröhre zur Verkürzung der Harnröhre und zum Öffnen des internen Sphinkters. Zusätzlich wird die Harnröhre durch den **M. sphincter urethrae externus** verschlossen, der aus quergestreifter Muskulatur des Beckenbodens besteht. Bei der Frau ist die Harnröhre nur etwa halb so lang wie beim Mann, und der externe Sphincter ist nur schwach ausgebildet.

Innervation der Harnblase (◘ Abb. 20.15). Die Blasenmuskulatur wird durch **parasympathische Neurone** erregt, die durch den N. splanchnicus pelvinus projizieren und in den 2.–4. Sakralsegmenten liegen. Diese Innervation ist Voraussetzung für die normale Kontrolle der Blasenentleerung. Die **sympathische Innervation** der Blase wirkt hemmend auf den Detrusor und erregend auf die Muskulatur des Trigonum vesicae und des M. sphincter vesicae internus (Blasenhals). Sie entstammt dem oberen Lumbalmark und unteren Thorakalmark. Ihre Aufgabe ist die Verbesserung der **Kontinenz** der Harnblase. Der Sphincter

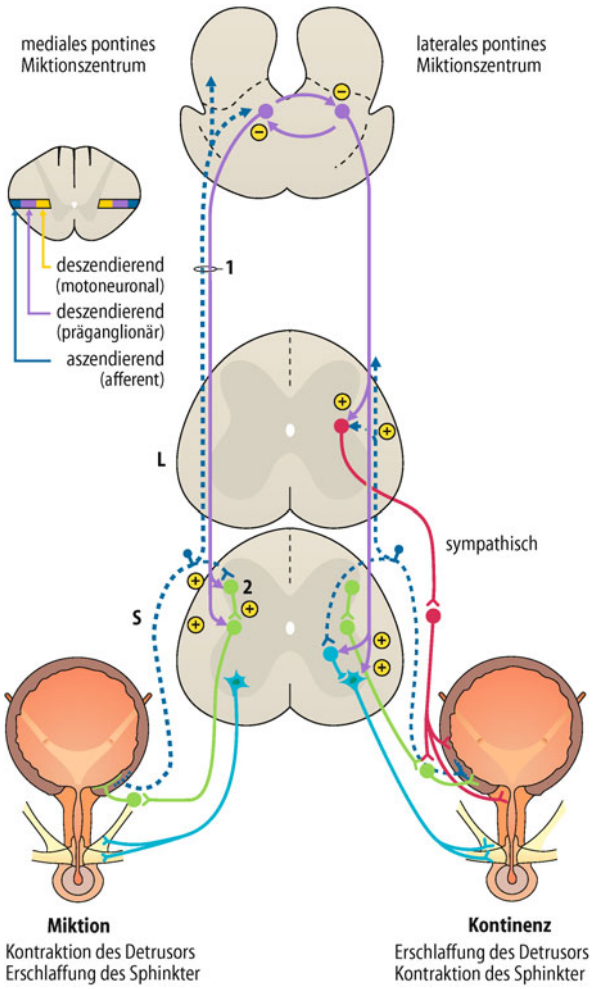


Abb. 20.16. Reflexwege für die Regulation von Entleerung (Miktion; *links*) und Speicherung von Harn (Kontinenz; *rechts*) durch die Harnblase. Neurone im medialen pontinen Miktionszentrum erregen präganglionäre parasympathische Neurone zur Harnblase. Neurone im lateralen Miktionszentrum erregen die Motoneurone zum M. sphincter vesicae externus. Beide Miktionszentren hemmen sich reziprok gegenseitig. Einsatzbild: Ort der Projektionen aszendierender Bahnen zum Miktionszentrum (und zum Thalamus) und deszendierender Bahnen vom Miktionszentrum. (1) Reflexweg über das mediale pontine Miktionszentrum; (2) spinaler Reflexweg; + Erregung; – Hemmung; *L* Lumbalmark; *S* Sakralmark. (Nach Jänig in Gregor und Windhorst 1996)

urethrae externus wird durch **Motoaxone** im N. pudendus, deren Somata im Sakralmark liegen, innerviert. Der Füllungsgrad der Blase wird dem ZNS von **Dehnungssensoren** der Blasenwand über afferente Axone im N. splanchnicus pelvinus gemeldet. Ereignisse, die zu schmerzhaften und nicht schmerzhaften Empfindungen von Harnblase und Urethra führen, werden sowohl durch **sakrale** als auch durch **lumbale viszerale Afferenzen** kodiert.

Blasenentleerungsreflexe

Die Regulation von Blasenentleerung und -füllung geschieht über spinale und pontine Reflexe.

Neuronale Regulation der Miktion. Der Urin wird durch peristaltische Wellen der Ureteren vom Nierenbecken in die Harnblase befördert. Je mehr sich die Blasenwand dehnt, umso stärker werden die dort liegenden Dehnungssensoren gereizt. Dies führt über Reflexbogen (1) in Abb. 20.16 zur Erregung der parasympathischen Neurone zum Detrusor vesicae und zur Hemmung der Aktivität in sakralen Motoneuronen zum M. sphincter urethrae externus. Als Folge davon kontrahiert sich der Detrusor vesicae. Die proximale Harnröhre und der äußere Schließmuskel erschlaffen mit anschließender Entleerung der Harnblase.

Der Reflexbogen ist an die Unversehrtheit der vorderen Brückenregion **(mediales pontines Miktionszentrum)** im Hirnstamm gebunden. Von dort wird ein spinaler Reflexweg zu den präganglionären parasympathischen Neuronen gefördert [(2) in Abb. 20.16] und die präganglionären Neurone werden synaptisch direkt erregt. Die Neurone im lateralen pontinen Miktionszentrum, die die Motoneurone des M. sphincter urethrae externus erregen, werden vom medialen Miktionszentrum gehemmt. Auf diese Weise öffnet sich der Sphinkter. Hat die Blasenentleerung erst einmal eingesetzt, verstärkt sie sich so lange, bis eine völlige Entleerung erreicht ist. Für diese positive Rückkopplung werden folgende neuronale Prozesse verantwortlich gemacht:

- eine **verstärkte Aktivierung der Blasenafferenzen** durch Kontraktionen des Detrusor vesicae und die Aktivierung der Urethraafferenzen durch den Urinfluss und
- eine reflektorische **Aufhebung zentraler Hemmungen** auf spinaler und supraspinaler Ebene (Abb. 20.16, rechts).

20.4. Störungen der Blasenentleerung

Blasenentleerungsstörungen sind häufig und vielfältig:

- **Harnverhaltung** tritt auf bei Lähmung oder Schädigung des M. detrusor vesicae (z. B. durch Entzündung oder traumatische Nervenschädigung), bei Verlegung der Harnröhre (z. B. durch Prostatatumoren) oder durch Schließmuskelkrampf.
- **Harninkontinenz** ist das Unvermögen, den Harn willkürlich zurückzuhalten. Sie tritt gehäuft bei Frauen nach der Geburt (z. B. bei Vorfall des Uterus infolge Beckenbodenschwäche mit Nervenschädigung), bei hirnorganischen Erkrankungen (z. B. bei multipler Sklerose oder Arteriosklerose der Hirngefäße alter Menschen) und auch psychogen auf.

Nach **Durchtrennung des Rückenmarks** oberhalb des Sakralmarks kann man bei Tier und Mensch auf Blasenfüllung zunächst keine reflektorische Entleerung mehr beobachten (**spinaler Schock**) und die Harnblase ist für Tage bis Wochen schlaff atonisch. Diese Phase geht im chronischen Zustand allmählich in die Phase der **Reflexblase** über, in der geringe

▼

Blasenfüllungen reflektorische Kontraktionen des Detrusor vesicae und häufigen Harnabgang verursachen. Der Reflexbogen verläuft spinal [(2) in ◘ Abb. 20.16]. Die Motoneurone zum M. sphincter urethrae externus werden jetzt allerdings nicht mehr reflektorisch gehemmt, sondern erregt. Das führt zur **Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie**, zu hohen intravesikalen Drücken bei der Miktion (die nötig sind, um nach dem Laplace-Gesetz die enge Harnröhre zu öffnen) und als Konsequenz zur Hypertrophie des Detrusor vesicae. Querschnittsgelähmte können reflektorisch Detrusorkontraktionen durch Beklopfen des Unterbauches selbst einleiten (s. segmentale Reflexe ▶ Kap. 7.4), den dazu geeigneten Zeitpunkt durch Beobachtung der eigenen vegetativen Automatismen abwarten und durch gezieltes Bauchpressen unterstützen.

Neuronale Regulation der Kontinenz. Mehrere neuronale Mechanismen sind an der Kontinenz der Harnblase während der Füllungsphase beteiligt (◘ Abb. 20.16, rechts):

- Die Erregbarkeit der Motoneurone zum Sphincter urethrae externus wird vom lateralen pontinen Miktionszentrum gefördert.
- Neurone im medialen Miktionszentrum, die die präganglionären Neurone zur Harnblase erregen, werden vom lateralen Miktionszentrum gehemmt.
- Sympathische Neurone zum unteren Harntrakt werden über sakrolumbale Reflexwege erregt und erzeugen eine Hemmung des Detrusors und eine Kontraktion des Blasenhalses und des Trigonums.
- Diese reflektorischen Mechanismen gewährleisten, dass sich die Harnblase normalerweise bis zu 300 ml füllen kann. Dabei steigen intravesikaler Druck und Aktivität in sakralen vesikalen Afferenzen geringfügig an, ohne dass Miktionsreflex und Harndrang ausgelöst werden.

Suprapontine Kontrolle der Blasenfunktion. Die reflektorische Regelung von Blasenentleerung und Blasenkontinenz unterliegt der modulierenden Kontrolle von oberem Hirnstamm, Hypothalamus und Großhirn. Die neuronale Kontrolle ist vor allem hemmender, aber auch erregender Natur. Die aszendierenden und deszendierenden Bahnen, über welche die Signale geleitet werden und die Lage der Neuronenpopulationen in Hirnstamm, Hypothalamus und Kortex sind wenig bekannt. Die Aufgaben der »höheren Zentren« sind

- die Aufrechterhaltung der Harnkontinenz trotz starker Füllung der Blase (um eine ungelegene Entleerung zu vermeiden) und
- die willkürliche Auslösung und Verstärkung der Blasenentleerung, sobald dies erwünscht ist.

Regulation des Enddarmes

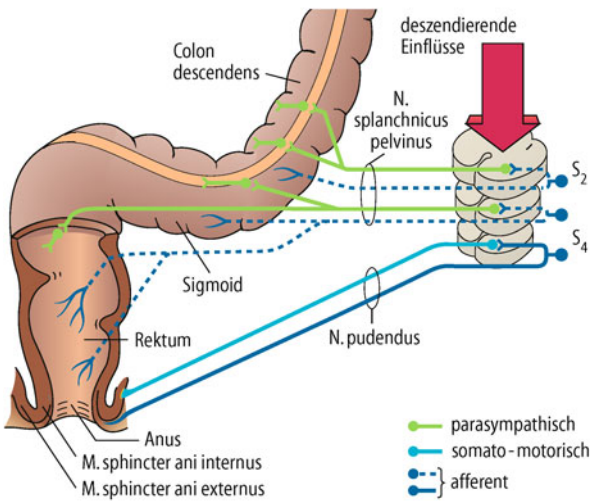
Speicherfunktion und Entleerung des Enddarms werden neuronal kontrolliert; hieran sind sakrale Afferenzen, parasympathische und somatische Efferenzen und besonders spinale Reflexkreise beteiligt.

Defäkation und Darmkontinenz. Darmentleerung **(Defäkation)** und **Darmkontinenz** sind die wichtigsten Aufgaben von Enddarm (Rektum und Sigmoid) und Anus. Beide Funktionen werden vom Darmnervensystem (▶ Abschn. 20.4) und durch parasympathische sakrale, sympathische thorakolumbale und somatomotorische nervöse Mechanismen kontrolliert. Distal wird das Rektum durch zwei Sphinkteren verschlossen. Der **M. sphincter ani internus** besteht aus glatter Muskulatur und ist sympathisch sowie durch das Darmnervensystem innerviert. Er unterliegt nicht der willkürlichen Kontrolle. Der **M. sphincter ani externus** ist ein quergestreifter Muskel und wird durch Motoneurone aus dem Sakralmark (S2–S4), deren Axone im N. pudendus laufen, innerviert. Normalerweise sind beide Sphinkteren geschlossen.

Neuronale Regulation der Defäkation. Diese setzt normalerweise unter willkürlicher Unterstützung ein. Supraspinale Förderung der spinalen parasympathischen Reflexwege zum Enddarm führt zur reflektorischen Kontraktion von Colon descendens, Sigmoid und Rektum (besonders der Longitudinalmuskulatur). Gleichzeitig erschlaffen beide Sphinkteren. Voraussetzung für die Defäktion ist der **Anstieg des intraabdominalen Drucks** durch Anspannen der Bauchwandmuskulatur und durch Senkung des Zwerchfells infolge Kontraktion der Brustmuskulatur in Inspiration bei geschlossener Glottis. Das Zusammenwirken dieser Mechanismen führt unter Senkung des Beckenbodens zum Ausstoßen der gesamten Kotsäule aus Colon descendens, Sigmoid und Rektum.

Neuronale Regulation der Kontinenz. Beim Gesunden kann die Kontinenz des Enddarms bis zu einer Füllung von etwa 2 l im Rektum gewahrt werden. Hieran sind folgende Mechanismen beteiligt (◘ Abb. 20.17):

- Die parasympathische **spinale Reflexmotorik** zum Enddarm wird durch **supraspinale**, insbesondere **kortikale Einflüsse** gehemmt.



◘ **Abb. 20.17. Afferente und efferente Bahnen des spinal organisierten Defäkationsreflexes**. Interneurone zwischen Afferenzen und efferenten Neuronen im Rückenmark sind nicht eingezeichnet

- Die tonische Kontraktion des M. sphincter ani externus wird über Motoneurone spinalreflektorisch durch afferente Impulse aus dem Muskel und vom umgebenden Gewebe, besonders von der Analhaut, und durch Impulse vom Hirnstamm und Kortex aufrechterhalten.
- Die Aktivität in **sympathischen Neuronen** hemmt das Darmnervensystem des Enddarmes und erregt den M. sphincter ani internus.

Anpassung an zunehmende Füllung. Füllung des Rektums mit Darminhalt durch peristaltische Kontraktionen des Colon descendens führt zur Dehnung der Rektumwand und in der Folge zur Erschlaffung des M. sphincter ani internus (reflektorisch über das Darmnervensystem). Die Kontraktion des Sphincter ani externus wird reflektorisch durch Afferenzen, die im N. splanchnicus pelvinus laufen, über das Sakralmark ausgelöst (◘ Abb. 20.17). Gleichzeitig wird durch die afferenten Impulse von den Sensoren in Kolon- und Rektumwand **Stuhldrang** ausgelöst. Nach einigen 10 s nimmt die Relaxation des Sphincter ani internus wieder ab und das Rektum adaptiert sich infolge der plastischen Eigenschaften seiner Muskulatur und neuronaler Hemmmechanismen an die erhöhte Füllung (▶ Abschn. 20.4 und ◘ Abb. 20.9). Damit nimmt seine Wandspannung ab und als Folge davon auch der Stuhldrang.

Unterbrechung des Rückenmarkes. Bei Durchtrennung des Rückenmarks oberhalb des Sakralmarks bleiben die spinal organisierten Defäkationsreflexe erhalten. Es fehlt allerdings die unterstützende Willkürmotorik. Diese kann durch geeignete Maßnahmen (z. B. manuelles Spreizen des M. phincter ani externus) ersetzt werden, sodass auch Querschnittsgelähmte eine regelmäßige tägliche Darmentleerung erreichen können. Zerstörung des Sakralmarks hat einen vollständigen Ausfall der Defäkationsreflexe zur Folge.

In Kürze

Miktion und Defäkation

Speicherung und Entleerung der Inhalte von **Harnblase** und **Dickdarm** werden neuronal reflektorisch geregelt und stehen unter kortikaler Kontrolle. An diesen Funktionen sind beteiligt:

- sakrale viszerale Afferenzen,
- parasympathische und sympathische Efferenzen,
- Motoneurone (zu den externen Sphinkteren),
- spinale somatomotorische und vegetative Reflexkreise und
- supraspinale Kontrollmechanismen.

Während der **Entleerung** kontrahieren sich die Organe bei gleichzeitiger Erschlaffung der Sphinkteren. Während der **Speicherphasen** sind die Sphinkteren kontrahiert und die Entleerungsreflexe gehemmt.

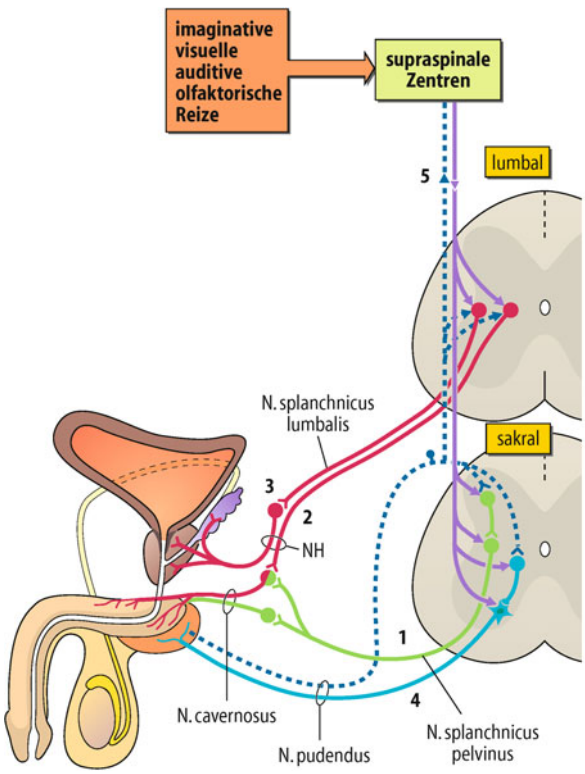
20.8 Genitalreflexe

Erektionsreflexe beim Mann

Die Erektion des Gliedes leitet den sexuellen Reaktionszyklus des Mannes ein; sie wird reflektorisch spinal, bevorzugt durch den sakralen Parasympathikus und durch supraspinale Zentren, ausgelöst.

An den komplexen Genitalreflexen der Säuger einschließlich der Menschen nehmen parasympathische, sympathische und motorische Efferenzen sowie viszerale und somatische Afferenzen teil.

Mechanismus der Erektion. Dilatation der Arterien der Corpora cavernosa und des Corpus spongiosum urethrae und der Sinusoide des Schwellkörpergewebes erzeugt eine Erektion des Gliedes. Die Sinusoide des erektilen Gewebes füllen sich und weiten sich infolge des ansteigenden Drucks prall auf. Der venöse Abfluss aus den Schwellkörpern wird passiv durch Zusammenpressen der Venen beim Durchtritt durch die Tunica albuginea erschwert. Das Zusammenspiel von Vasodilatation und Abflussbehinderung führt zur Vasokongestion. Die **Dilatation** wird durch **Aktivierung postganglionärer parasympathischer Neurone** erzeugt, deren Zellkörper in den Beckenganglien liegen und die durch den N. cavernosus zu den Schwellkörpern projizieren (◘ Abb. 20.18). Die Neurone werden einerseits **reflektorisch** durch Afferenzen des Penis und der umliegenden Gewebe aktiviert, andererseits **psychogen** von supraspinalen (auch kortikalen) Strukturen, die auch die sexuellen Empfindungen erzeugen. Die Überträgersubstanzen dieser Neurone sind das Radikal **Stickoxid (NO),** das **Neuropeptid VIP** *(vasoactive intestinal polypeptide)* und wahrscheinlich **Azetylcholin**. Diese Substanzen sind in den parasympathischen postganglionären Vasodilatatorneuronen kolokalisiert (▶ Abschn. 20.2).



◘ **Abb. 20.18. Innervation und spinale Reflexbögen zur Regulation männlicher Geschlechtsorgane**. (1) parasympathische Neurone zu erektilem Gewebe; (2) sympathische Neurone zu erektilem Gewebe; (3) sympathische Neurone zu Ductus deferens, Prostata, Samenbläschen und Blasenhals; (4) Motoaxone; (5) aszendierende und deszendierende Bahnen. Interneurone im Rückenmark sind z. T. weggelassen worden. *NH* N. hypogastricus

Tab. 20.2. Zusammenfassung der neuronalen Kontrolle der Genitalreflexe beim Mann

	Erektion	Emission und Ejakulation	Orgasmus
Afferenzen	Von Glans penis und umliegenden Geweben zu Sakralmark (im N. pudendus)	Von äußeren und inneren Geschlechtsorganen zum Sakralmark (N. pudendus und splanchnicus pelvinus) und zum Thorakolumbalmark (Plexus hypogastricus), Afferenzen von Skelettmuskulatur	Vorhanden, wenn mindestens ein afferenter Eingang intakt ist (von Genitalien zu Sakral- oder Thorakolumbalmark, von Skelettmuskulatur zum Sakralmark)
Vegetative Efferenzen	1. Parasympathisch sakral 2. Sympathisch thorakolumbal (psychogen)?	Sympathisch thorakolumbal (reflektorisch und psychogen)	
Somatische Efferenzen	0	Zu Mm. bulbo- und ischiocavernosi; Beckenbodenmuskulatur	
Sakralmark zerstört	Vorhanden bei 25% der Patienten (psychogen), thorakolumbal	Emission vorhanden, wenn Erektion auslösbar (psychogen)	Vorhanden
Rückenmark im oberen Thorakal- oder Zervikalmark unterbrochen	Fast immer vorhanden (reflektorisch)	Fast nie vorhanden	Fehlt immer

Die Glans penis ist am dichtesten mit **Mechanosensoren** versorgt. Ihre Afferenzen laufen im N. dorsalis penis. Die adäquate Reizung dieser Sensoren geschieht durch rhythmische und massierende Scherbewegungen, wie sie beim Geschlechtsverkehr stattfinden. Eine wichtige Komponente zur anhaltenden Erregung der Sensoren in der Glans penis während des Geschlechtsverkehrs ist die Gleitfähigkeit der Oberflächen von Vagina und Penis, die reflektorisch durch die vaginale Transsudation (s. unten) und die Aktivierung der bulbourethralen Drüsen beim Mann herbeigeführt wird.

Erektionsreflexe. Normalerweise läuft der Erektionsreflex über das Sakralmark (S2–S4) ab [(1) und (4) in Abb. 20.18]. Er funktioniert auch bei querschnittsgelähmten Männern, deren Rückenmark oberhalb des Sakralmarks durchtrennt ist. Etwa 25% der Männer mit zerstörtem Sakralmark können **psychogen** bei sich eine Peniserektion auslösen. Diese Erektion wird durch **sympathische präganglionäre Neurone** im unteren Thorakalmark und oberen Lumbalmark ausgelöst. Ihre Axone werden im Plexus splanchnicus pelvinus auf postganglionäre Neurone zum erektilen Gewebe umgeschaltet, auf die vermutlich auch die parasympathischen präganglionären Neurone synaptisch konvergieren [(2) in Abb. 20.18]. Es ist unbekannt, in welchem Ausmaß die Erregung dieser sympathischen Vasodilatatorneurone beim Gesunden zur Erektion beiträgt (Tab. 20.2).

Emission und Ejakulation beim Mann

Emission von Samen und Drüsensekreten in die prostatische Harnröhre und ihre Ejakulation aus der Urethra externa sind der Höhepunkt des männlichen Sexualaktes; der Orgasmus beginnt mit der Emission und endet nach der Ejakulation.

Mechanismus der Emission. Bei starker Erregung der sakralen Afferenzen von den Sexualorganen während des Sexualaktes kommt es zur Erregung sympathischer Efferenzen im unteren Thorakal- und oberen Lumbalmark. Die Erregung der sympathischen Neurone führt zu **Kontraktionen** von Epididymis, Ductus deferens, Vesicula seminalis und Prostata [(3) in Abb. 20.18]. Damit werden Samen und Drüsensekrete in die Urethra interna befördert. Gleichzeitig wird ein Rückfluss des Ejakulats in die Harnblase durch **Kontraktion des Sphincter vesicae internus** reflektorisch verhindert.

Mechanismus der Ejakulation. Diese setzt nach der Emission ein. Sie wird durch Erregung der Afferenzen von der Prostata und von der Urethra interna in den Beckennerven ausgelöst. Die Reizung dieser Afferenzen während der Emission erzeugt reflektorisch über das Sakralmark tonisch-klonische Kontraktionen der Beckenbodenmuskulatur und der Mm. bulbo- und ischiocavernosi, die das proximale erektile Gewebe umschließen [(4) in Abb. 20.18]. Diese rhythmischen Kontraktionen erhöhen die **Rigidität des Penis** (wobei der Druck im erektilen Gewebe über den arteriellen Blutdruck ansteigen kann) und die Sekrete werden aus der Urethra interna durch die Urethra externa herausgeschleudert. Gleichzeitig kontrahieren sich die Muskeln von Rumpf und Beckengürtel rhythmisch, was dem Transport des Samens in die proximale Vagina und die Cervix uteri dient. Während der Ejakulationsphase sind die parasympathischen und sympathischen Neurone zu den Geschlechtsorganen maximal erregt. Nach Abnahme der Aktivität in den parasympathischen Vasodilatatorneuronen klingt die Erektion allmählich ab.

20.5. Genitalreflexe nach Rückenmarksläsionen beim Mann

Rückenmarksläsionen haben, je nach genauer Lokalisation, verschiedene Folgen auf die Genitalreflexe:

- Männer mit zerstörtem **Sakralmark** haben häufig Emissionen, wenn diesen eine psychogen ausgelöste Erektion vorausgegangen ist. Ebenso kann bei diesen Patienten ein Orgasmus vorhanden sein. Die efferenten Impulse zu den Geschlechtsorganen laufen hier über den Sympathikus vom Thorakolumbalmark [(2) und (3) in Abb. 20.18, Tab. 20.2].

▼

- Querschnittsgelähmte Männer, deren Rückenmark im Zervikal- oder oberen Thorakalmark durchtrennt ist, haben praktisch keine Emissionen, Ejakulationen und keinen Orgasmus mehr (Tab. 20.2). Den sympathischen Neuronen im unteren Thorakal- und oberen Lumbalmark fehlt vermutlich die Förderung von supraspinal.

Veränderungen der äußeren Geschlechtsorgane bei der Frau

Die Veränderungen der äußeren Geschlechtsorgane im sexuellen Reaktionszyklus der Frau werden durch das vegetative Nervensystem erzeugt.

Veränderungen der äußeren Geschlechtsorgane bei sexueller Stimulation. Die **Labia majora**, die sich normalerweise in der Mittellinie berühren und dadurch Labia minora, Vaginaleingang und Urethraausgang schützen, weichen auseinander, verdünnen sich und verschieben sich in anterolaterale Richtung. Bei fortgesetzter Erregung entwickelt sich eine venöse Blutstauung in ihnen. Die **Labia minora** nehmen durch Blutfüllung um das 2- bis 3-fache im Durchmesser zu und schieben sich zwischen die Labia majora. Diese Veränderung der kleinen Schamlippen verlängert den Vaginalzylinder. Die angeschwollenen Labia minora ändern ihre Farbe von rosa zu hellrot (Sexualhaut, *sex skin*). **Glans** und **Corpus clitoridis** schwellen an und nehmen an Länge und Größe zu. Bei zunehmender Erregung wird die Klitoris an den Rand der Symphyse gezogen.

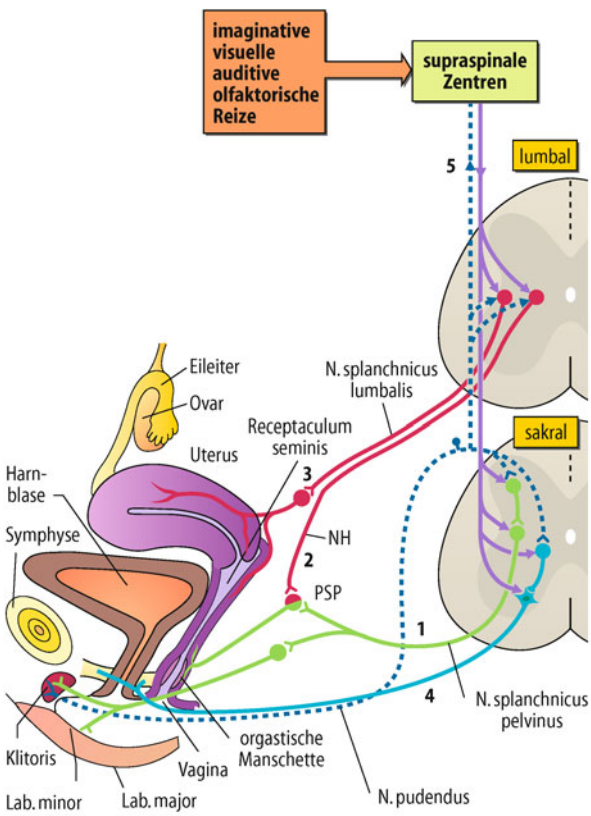


Abb. 20.19. Innervation der weiblichen Genitalorgane. Einzelheiten und Zahlen Abb. 20.18

Mechanismen der Veränderungen der äußeren Geschlechtsorgane. Die Veränderungen der äußeren Genitalien während der sexuellen Erregung werden einerseits **reflektorisch** durch Reizung von Sensoren in den Genitalorganen, deren Axone im N. pudendus zum Sakralmark (S2–S4) laufen, erzeugt (Abb. 20.19). Andererseits werden sie auch **psychogen** hervorgerufen. Die Vergrößerung der äußeren Genitalien ist auf eine allgemeine **Vasokongestion** zurückzuführen. Sie wird vermutlich durch **vasodilatatorisch wirkende parasympathische Neurone** aus dem Sakralmark, deren Axone durch die N. splanchnici pelvini laufen, erzeugt (Abb. 20.19). Die Erektion der Klitoris wird wie beim Penis des Mannes durch die Blutfüllung von Schwellkörpern erzeugt. In Analogie zu den Befunden beim Mann (Tab. 20.2) wird vermutet, dass auch die sympathische Innervation aus dem Thorakolumbalmark an der Erzeugung der Vasokongestion beteiligt ist.

▪▪▪ Die **Klitoris** spielt wegen ihrer dichten afferenten Innervation eine besondere Rolle. Ihre Mechanorezeptoren werden sowohl durch direkte Berührung als auch indirekt – besonders nach Retraktion der Klitoris an den Rand der Symphyse – durch Zug am Präputium, durch Manipulationen an den äußeren Geschlechtsorganen oder durch die Penisstöße erregt. Die Erregung der Afferenzen vom Mons pubis, vom Vestibulum vaginae, von der Dammgegend und besonders von den Labia minora können ebenso starke Effekte während der sexuellen Erregung herbeiführen wie die klitoridalen Afferenzen. Die Erregung wird durch das Anschwellen der Organe verstärkt.

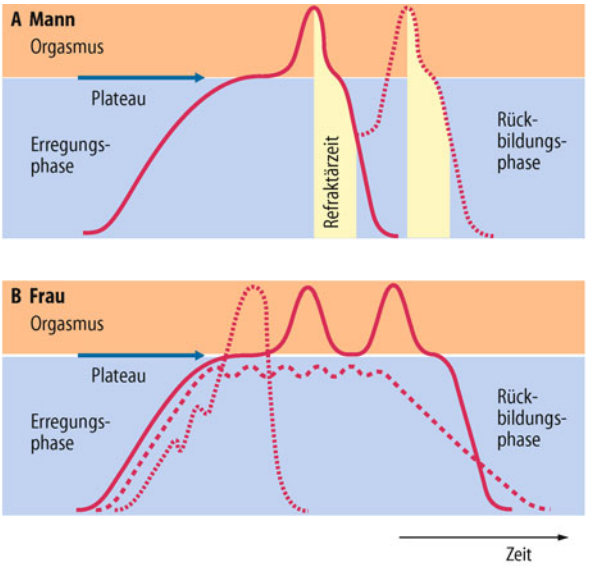
Veränderungen der inneren Geschlechtsorgane bei der Frau

Vagina, Uterus und umgebende Gewebe verändern sich im sexuellen Reaktionszyklus.

Vagina. Innerhalb 10–30 s nach afferenter oder psychogener Stimulation setzt eine Transsudation mukoider Flüssigkeit durch das Plattenepithel der Vagina ein. Dieses erzeugt die **Gleitfähigkeit** in der Vagina und ist die Voraussetzung für die adäquate Reizung der Afferenzen des Penis beim Geschlechtsakt. Die großen Vorhofdrüsen (Bartholini-Drüsen) spielen bei der Erzeugung der Gleitfähigkeit kaum eine Rolle. Die **Transsudation** entsteht auf dem Boden einer allgemeinen venösen Stauung **(Vasokongestion)** in der Vaginalwand, die wahrscheinlich durch Erregung parasympathischer und sympathischer Neurone ausgelöst wird. Sie wird von einer reflektorischen Erweiterung und Verlängerung des Vaginalschlauches begleitet. Mit zunehmender Erregung bildet sich im äußeren Drittel der Vagina durch lokale venöse Stauung die **orgastische Manschette** aus (Abb. 20.19). Diese Manschette bildet zusammen mit den angeschwollenen, vergrößerten Labia minora einen langen Kanal, der die optimale anatomische Voraussetzung zur Erzeugung eines **Orgasmus** bei Mann und Frau ist. Während des Orgasmus kontrahiert sich die orgastische Manschette je nach Stärke des Orgasmus. Diese Kontraktionen werden wahrscheinlich neuronal durch den **Sympathikus vermittelt** und sind mit Emissionen und Ejakulation beim Mann zu vergleichen.

Uterus. Der Uterus richtet sich während der sexuellen Erregung aus seiner antevertierten und anteflektierten Stellung auf, vergrößert sich und steigt bei voller Erregung im Becken so auf, dass sich die Zervix von der hinteren Vaginalwand entfernt und dadurch im letzten Drittel der Vagina ein freier Raum zur Aufnahme des Samens **(Receptaculum seminis)** entsteht. Während des Orgasmus kontrahiert sich der Uterus regelmäßig. Diese Kontraktionen beginnen am Fundus und laufen über das Corpus uteri zum unteren Uterinsegment. Aufrichtung, Elevation und Vergrößerung des Uterus kommen durch die **Vasokongestion** im kleinen Becken und wahrscheinlich auch durch sympathisch und hormonell erzeugten Kontraktionen der glatten Muskulatur in den Haltebändern des Uterus zustande.

▪▪▪ Nach dem Orgasmus bilden sich die Veränderungen an den äußeren und inneren Geschlechtsorganen meist schnell zurück. Die äußere Zervixöffnung klafft für etwa 20–30 min und taucht in das Receptaculum seminis ein. Tritt nach starker Erregung der Orgasmus nicht ein, so laufen die Rückbildungen langsamer ab (◘ Abb. 20.20 B).



◘ **Abb. 20.20. Sexuelle Reaktionszyklen von Mann und Frau.** Dauer *(Abszisse)* und Stärke *(Ordinate)* der verschiedenen Phasen sind interindividuell sehr variabel

Sexueller Reaktionszyklus

Der sexuelle Reaktionszyklus läuft in vier Phasen ab und besteht aus genitalen und extragenitalen Reaktionen.

Ablauf des sexuellen Reaktionszyklus. Dieser Zyklus kann aus praktischen Gründen in **Erregungs-, Plateau-, Orgasmus- und Rückbildungsphase** eingeteilt werden (◘ Abb. 20.20). Sein zeitlicher Ablauf ist interindividuell sehr verschieden. Beim **Mann** laufen diese Reaktionen insgesamt stereotyp mit geringen interindividuellen Variationen ab (◘ Abb. 20.20 A). Auf den Orgasmus folgt in der Rückbildungsphase eine **Refraktärzeit** von weniger als einer bis zu mehreren Stunden, in der kein neuer Orgasmus durch sexuelle Stimulation erreicht werden kann. Bei der **Frau** ist der sexuelle Reaktionszyklus in Dauer und Intensität dagegen erheblich variabler (◘ Abb. 20.20 B). Sie ist zu **multiplen Orgasmen** fähig. Wird kein Orgasmus erreicht, dauert die Rückbildungsphase länger an.

Vegetative Veränderungen im Orgasmus. Der Orgasmus ist eine Reaktion des ganzen Körpers. Er besteht aus den neurovegetativ hervorgerufenen Reaktionen der Genitalorgane (beim Mann besonders der **Ejakulation**; bei der Frau besonders der **Kontraktion von orgastischer Manschette und Uterus**), allgemeinen vegetativen und hormonellen Reaktionen und der meist starken zentralnervösen Erregung, die zu intensiven Empfindungen und zu Einengungen der übrigen Sinneswahrnehmungen führt.

Während der sexuellen Reaktionszyklen kann man vielfältige **extragenitale Reaktionen** beobachten:

- Herzfrequenz und Blutdruck nehmen mit dem Erregungsgrad zu. Die **Herzfrequenz** erreicht Maximalwerte um 100–180/min; der **Blutdruck** steigt diastolisch um 20–40 und systolisch um 30–100 mmHg an.
- Die **Atemfrequenz** nimmt auf bis zu 40/min zu.
- Der M. sphincter ani externus kontrahiert sich rhythmisch in der Orgasmusphase.
- Die **Brust der Frau** zeigt infolge einer Vasokongestion eine Zunahme der Venenzeichnung und der Größe. Die Brustwarzen sind erigiert und die Warzenhöfe angeschwollen. Diese Reaktionen der Brust können auch beim Manne auftreten, sind aber bei weitem nicht so deutlich ausgeprägt.
- Bei vielen Frauen und manchen Männern kann man die **Sexualröte (Sexflush)** der Haut beobachten. Sie beginnt in der späten Erregungsphase über dem Epigastrium und breitet sich mit zunehmender Erregung über Brüste, Schultern, Abdomen und u. U. den ganzen Körper aus.
- Die **Skelettmuskulatur** kontrahiert sich willkürlich und unwillkürlich. Die mimische Muskulatur, Bauch- und Interkostalmuskulatur können sich spastisch kontrahieren. Im Orgasmus geht die willkürliche Kontrolle über die Skelettmuskulatur häufig weitgehend verloren.

In Kürze

Genitalreflexe

Im sexuellen Reaktionszyklus finden bei Mann und Frau Veränderungen der Genitalorgane statt, die vom sakralen Parasympathikus und vom lumbalen Sympathikus vermittelt werden:

Beim **Mann** kommt es zur Erektion des Penis, zur Emission von Samen und Drüsensekreten in die prostatische Harnröhre und ihrer Ejakulation aus der Urethra externa.

Bei der **Frau** kommt es bei sexueller Stimulation zunächst zur Veränderung der äußeren Sexualorgane: Die Labia majora weichen auseinander, die Labia minora verdoppeln ihren Durchmesser, Glans und Corpus clitoridis schwellen an. Anschließend verändern sich die inneren Geschlechtsorgane: Vagina, Uterus und umgebende Gewebe.

Spezifische vegetative Neurone aktivieren die erektilen Gewebe, Drüsen und glatte Muskulatur der inneren Genital-

▼

organe. Die zentralen neuronalen Mechanismen bestehen aus spinalen (sakralen und sakrolumbalen) Reflexen und supraspinalen Einflüssen. Während des sexuellen Reaktionszyklus laufen multiple extragenitale vegetative, somatomotorische und sensorische Reaktionen ab.

20.9 Hypothalamus

Regulation des inneren Milieus und Homöostase

Der Hypothalamus ist das Integrationszentrum homöostatischer Regulationen.

Leben ist nur möglich, wenn die inneren Bedingungen im Körper, das sog. **innere Milieu**, in engen Grenzen konstant bleiben. Der Gleichgewichtszustand, der bei der Konstanthaltung des inneren Milieus eintritt, wird als **Homöostase** bezeichnet. Die wichtigste Hirnregion für die Erhaltung des inneren Milieus und seine Anpassung bei Belastungen des Organismus ist der **Hypothalamus**. Er koordiniert neuroendokrine Regulationen, vegetative Regulationen und die Somatomotorik. Spinale Reflexe und vegetative Regulationen, die vom Hirnstamm ausgehen, sind in diese hypothalamischen Funktionen integriert. Die hypothalamischen Funktionen werden unter verschiedenen Teilgebieten der Physiologie beschrieben (Tab. 20.3; s. hier die Angaben der entsprechenden Kapitel in diesem Lehrbuch).

Funktionelle Anatomie des Hypothalamus

Lage und Topographie der hypothalamischen Kerngebiete spiegeln sich in den hypothalamischen Teilfunktionen wider.

Topographische Lage (Abb. 20.21). Der Hypothalamus ist ein kleiner, etwa 5 g schwerer Teil des Gehirns. Er ist Teil eines neuronalen Kontinuums, welches sich vom Mittelhirn zu den basalen Bereichen des Telenzephalons erstreckt, die eng mit dem phylogenetisch alten Riechsystem assoziiert sind. Der Hypothalamus ist ein Teil des Zwischenhirns (Dienzephalon), liegt ventral vom Thalamus und ist um die ventrale Hälfte des dritten Ventrikels orga-

Tab. 20.3. Merkmale der integrierten Funktionen des Hypothalamus

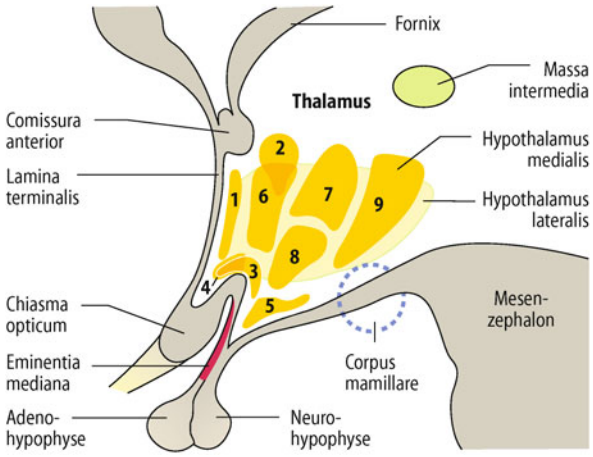
Funktion	Kerngebiete im Hypothalamus	Afferente Systeme	Vegetative Systeme	Endokrine Systeme, Hormone
Thermoregulation thermoregulatorisches Verhalten (▶ Kap. 39)	Regio praeoptica, Hypothalamus ant., Ncl. posterior, OVLT (pyrogene Zone, Fieber)	Thermorezeptoren in Peripherie, zentrale Thermosensibilität (Regio praeoptica)	SyNS (Haut)	TRH-Thyr (HVL)
Reproduktion, sexuelle Reifung Sexualverhalten und sexuelle Orientierung (▶ Kap. 11.4, 20.8, 22)	Regio praeoptica med. (♀; Mensch: dimorph), Ncl. ventromedialis (♂)	Afferenzen von Sexualorganen, Afferenzen von Sinnessystemen	SyNS (thor-lumb), PaNS (sakral) (Genitalorgane)	GnRH, FSH/LH (HVL)
Volumen-, Osmoregulation (Flüssigkeitshomöostase) Durst, Trinkverhalten (▶ Kap. 30)	Ncl. paraventricularis/ supraopticus, Regio praeoptica medialis, OVLT, SFO	Osmorezeptoren in OVLT und Leber, Volumenrezeptoren rechter Vorhof (vagal), Angiotensin II über SFO	SyNS (Niere)	Adiuretin/ Vasopressin (HHL)
Regulation von Nahrungsaufnahme und Metabolismus Nahrungssuche und -aufnahme, Hunger/Sattheit (▶ Kap. 11.5, 38, 39.2)	Ncl. arcuatus, Ncl. paraventricularis, Ncl. ventromedialis (Regulation der Insulinsekretion)	Vagale Afferenzen und Hormone vom Magen-Darm-Trakt (Ghrelin, Insulin, Glukagon); Leptin vom Fettgewebe, Glukosekonzentration	Darmnervensystem, PaNS (N. dors. nervi vagi), SyNS (braunes Fettgewebe)	Insulin, Glukagon, Orexin, Leptin
Zeitorganisation von Körperfunktionen Schlaf-Wach-Verhalten, zirkadiane und endogene Rhythmik (▶ Kap. 9)	Ncl. suprachiasmaticus, Regio praeoptica	Afferenzen von Retina (Tractus retinohypothalamicus)	SyNS, PaNS; SyNS zu Glandula pinealis	Melatonin (Glandula pinealis)
Körperabwehr (z. B. bei Schmerz und Stress) Abwehrverhalten (akut; Angriff, Flucht) (▶ Kap. 15)	Hypothalamus anterior, ventromedialis, posterior; zentrales mesenzephales Höhlengrau	Nozizeptive Afferenzen	SyNS, PaNS (kardiovaskuläres System)	CRH/ACTH (HVL), Adrenalin (SA System)
Immunabwehr Abwehr und Annäherung von/an toxische Situationen (▶ Kap. 24)	Ncl. paraventricularis	Zytokine	SyNS (zu Immungewebe)	CRH/ACTH (HVL), Adrenalin (SA System)

CRH/ACTH Kortikotropin-RH/Adrenokortikotropes Hormon; *GnRH* Gonadotropin-RH; *FSH/LH* Follikel-stimulierendes Hormon/luteinisierendes Hormon; *HHL* Hypophysenhinterlappen; *HVL* Hypophysenvorderlappen; *OVLT* Organum vasculosum laminae terminalis (Osmosensoren); *PaNS* parasympathisches Nervensystem; *RH* Releasing-Hormon; *SA System* sympathoadrenales System (Nebennierenmark); *SFO* Subfornikalorgan, Angiotensinsensibilität; *SyNS* sympathisches Nervensystem; *TRH/Thyr* Thyreotropin-RH/Thyroxin

nisiert. Er wird kaudal vom Mesenzephalon und rostral von der Lamina terminalis, der Commissura anterior und dem Chiasma opticum begrenzt. Lateral von ihm liegen die Tractus optici, die Capsulae internae und die subthalamischen Strukturen.

Organisation des Hypothalamus. Innerhalb des Hypothalamus unterscheidet man drei mediolateral angeordnete longitudinale Zonen: eine periventrikuläre, eine mediale und eine laterale Zone:

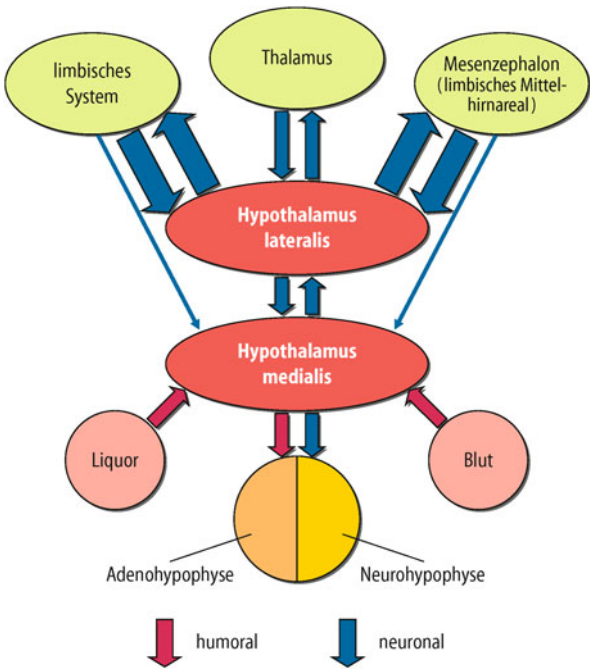
- Die **periventrikuläre Zone** ist dünn und um den 3. Ventrikel organisiert. Sie enthält mehrere Kerngebiete, die z. T. in den **medialen Hypothalamus** übergehen. Im Letzteren können mehrere Kerngebiete, die vom vorderen bis zum hinteren Hypothalamus angeordnet sind, unterschieden werden (◘ Abb. 20.21). Die Kerngebiete sind grob mit verschiedenen integrativen Funktionen korreliert (◘ Tab. 20.3). Die Regio praeoptica gehört entwicklungsgeschichtlich zum Endhirn, wird aber meistens zum Hypothalamus gerechnet.
- Die **mediale Zone** unterteilt sich in mehrere Kerngebiete (◘ Abb. 20.21). Vom **ventromedialen Bereich** des Hypothalamus entspringt der Hypophysenstiel (Infundibulum) mit **Adeno**- und **Neurohypophyse**. Die Vorderseite des Hypophysenstiels wird Eminentia mediana genannt. Viele Neurone in der periventrikulären Zone, in der Area praeoptica, der Area hypothalamica anterior, in den Nuclei ventromedialis und arcuatus (◘ Abb. 20.22) projizieren in die **Eminentia mediana** und setzen hier Hormone aus ihren Axonen in den Portalkreislauf zur Adenohypophyse frei. Magnozelluläre Neurone in den Nuclei supraoptici und paraventriculares (Kerne 2 und 3 in ◘ Abb. 20.21) projizieren in die **Neurohypophyse** und kontrollieren die Synthese und Ausschüttung von Oxytozin und Adiuretin (▶ Kap. 21.2).
- Im **lateralen Hypothalamus** (◘ Abb. 20.21) kann man keine Kerngebiete unterscheiden. Die diffus angeordneten Neurone im lateralen Hypothalamus werden vom **medialen Vorderhirnbündel** durchzogen. Dieses Bündel setzt sich rostral in die basolateralen Strukturen des limbischen Systems und kaudal zu rostralen Strukturen des Mittelhirns fort. Es besteht aus langen und kurzen aszendierenden und deszendierenden Axonen.



◘ **Abb. 20.21. Kerngebiete des Hypothalamus**. Sagittalschnitt durch den dritten Ventrikel. Schematische Darstellung. (1) Ncl. praeopticus (Area praeoptica); (2) Ncl. paraventricularis; (3) Ncl. supraopticus; (4) Ncl. suprachiasmaticus; (5) Ncl. arcuatus; (6) Ncl. (Area) anterior; (7) Ncl. dorsomedialis; (8) Ncl. ventromedialis; (9) Ncl. (Area) posterior. (Mod. nach Benninghoff u. Goertler 1977)

Afferente und efferente Verbindungen des Hypothalamus

Der Hypothalamus ist mit fast allen Gebieten des ZNS reziprok verbunden und integriert somatische, endokrine und vegetative Funktionen.



◘ **Abb. 20.22. Afferente und efferente Verbindungen des Hypothalamus**. Vereinfachte schematische Darstellung

Medialer Hypothalamus. Der mediale Hypothalamus ist reziprok neuronal mit dem lateralen Hypothalamus verknüpft und erhält wenige direkte afferente Einströme von nicht hypothalamischen Hirngebieten. Zusätzlich messen spezielle Neurone im medialen Hypothalamus, die mit den **zirkumventrikulären Organen** assoziiert sind, wichtige Parameter des **Blutes** und des **Liquors** (s. rote Pfeile in ◘ Abb. 20.22) und damit des **inneren Milieus**. Solche Rezeptoren registrieren beispielsweise die Temperatur des Blutes (Warmneurone; ▶ Kap. 39.4), die Salzkonzentration im Plasma (Osmorezeptoren im Organum vasculosum laminae terminalis; ▶ Kap. 30.3), die Konzentrationen von Hormonen endokriner Drüsen im Blut, Peptidsignale vom Fettgewebe und Pankreas (z. B. Leptin, Insulin; ▶ Kap. 11.5) oder Signale vom Gastrointestinaltrakt (z. B. Ghrelin, Peptid YY; ▶ Kap. 11.5). Die efferenten Verbindungen des medialen Hypothalamus zur Hypophyse sind **neuronal** zur Neurohypophyse und **hormonal** zur Adenohypophyse. Damit liegt der mediale und periventrikuläre Hypothalamus im Grenzbereich zwischen den endokrinen und den neuronalen Systemen: Er nimmt die Aufgabe eines **neuroendokrinen Interface** wahr.

Lateraler Hypothalamus. Der laterale Hypothalamus ist durch mächtige Faserstränge mit dem oberen Hirnstamm, der paramedianen mesenzephalen Region **(limbisches Mittelhirnareal)** und dem übergeordneten limbischen System reziprok verbunden. Afferente Einströme von der Körperoberfläche und aus dem Körperinneren erhält der laterale Hypothalamus über die aszendierenden **spinobulboretikulären** Bahnen. Diese Bahnen projizieren sowohl über den Thalamus als auch das limbische Mittelhirnareal zum Hypothalamus. Andere afferente Einströme von den übrigen sensorischen Systemen erhält der Hypothalamus über noch z. T. unbekannte multisynaptische Bahnen. Seine **efferenten Verbindungen** zu den vegetativen und somatischen Kerngebieten im **Hirnstamm** und im **Rückenmark** laufen über multisynaptische Bahnen in der Formatio reticularis (◘ Abb. 20.22).

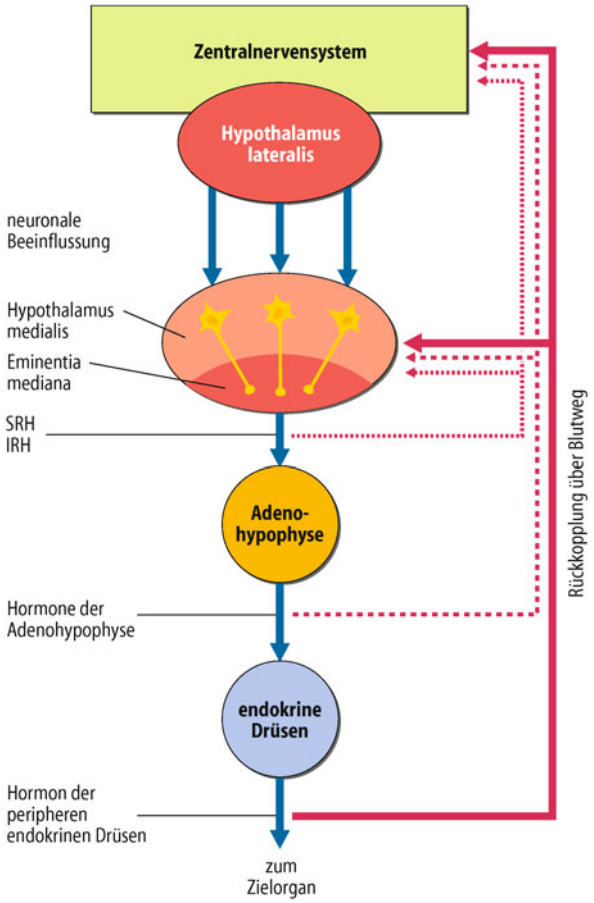
Hypothalamohypophysäres System

Die Neurone des hypothalamohypophysären Systems bilden die Koppelung zwischen Gehirn und endokrinen Drüsen.

Regulation der Adenohypophyse. Die Tätigkeit der meisten endokrinen Drüsen wird durch Hormone der **Adenohypophyse** geregelt (▶ Kap. 21.2). Die Ausschüttung dieser Hormone unterliegt wiederum der Kontrolle durch Hormone, die von Neuronen in der periventrikulären Zone und im medialen Hypothalamus (◘ Abb. 20.21) produziert werden. Diese hypothalamischen Hormone werden stimulierende und inhibitorische **Releasing-Hormone** genannt (SRH, IRH in ◘ Abb. 20.23 und ▶ Kap. 21.2). Die Releasing-Hormone werden aus den Axonen der Neurone in der Eminentia mediana freigesetzt und gelangen auf dem Blutwege über das **hypothalamohypophysäre Pfortadersystem** zur Adenohypophyse.

Die **Sekretion der hypothalamischen Hormone** durch die Neurone in das Pfortadersystem wird über die Plasmakonzentration der Hormone der peripheren endokrinen Drüsen kontrolliert (lange rote Pfeile in ◘ Abb. 20.23). Ein Anstieg der Konzentration der Hormone peripherer endokriner Drüsen im Plasma führt zur Abnahme der Freisetzung der entsprechenden Releasing-Hormone im medialen Hypothalamus. Auch die hypothalamischen Hormone und die Hormone der Adenohypophyse selbst nehmen an der **negativen Rückkopplung** in dieser Regelung teil (unterbrochene rote Pfeile in ◘ Abb. 20.23).

Anpassung des negativen neuroendokrinen Rückkopplungssystems durch das ZNS (◘ Abb. 20.23). Das hypothalamohypophysäre System wird an die inneren und äußeren Belastungen des Organismus durch das ZNS angepasst. Diese zentralnervöse Steuerung wird über den lateralen Hypothalamus vermittelt und geht vor allem von der **Regio praeoptica**, Strukturen des limbischen Systems (z. B. **Hippokampus** und **Amygdala**) und Strukturen des **Mesenzephalons** aus. Diese ZNS-Bereiche erhalten auch Rückmeldungen über die Hormonkonzentration im Plasma von den endokrinen Drüsen (◘ Abb. 20.23). Die Neurone reagieren spezifisch auf endokrine Hormone und speichern sie intrazellulär. Als Beispiele für die biologische Bedeutung der steuernden Eingriffe des ZNS in die endokrinen Systeme seien die **zirkadiane Rhythmik** der ACTH-Ausschüttung, die Steuerung der Sexualdrüsen bei der **Sexualreifung im menstruellen Zyklus** (▶ Kap. 22.3), die Steuerung der **Kortisolausschüttung unter Stress** (▶ Kap. 11.1) und die Stoffwechselerhöhung durch erhöhte Thyroxinausschüttung bei lang anhaltender Kältebelastung (▶ Kap. 21.3) genannt.



◘ **Abb. 20.23. Neuroendokrine Koppelung durch das hypothalamohypophysäre System.** *SRH* stimulierendes Releasing-Hormon; *IRH* inhibitorisches Releasing-Hormon

Die Releasing-Hormon produzierenden Neurone, die zur Eminentia mediana projizieren, liegen an der Schnittstelle zwischen den neuronalen und den neuroendokrinen Regulationen. Sie bekommen von den oben genannten Hirnbereichen synaptische Eingänge und projizieren mit Axonkollateralen zu verschiedenen Hirnstrukturen (◘ Abb. 20.24). Die Transmitter, die die Axonkollateralen ausschütten, sind vermutlich die Releasing-Hormone. Diese Zellen sind demnach sowohl terminale integrierende Neurone als auch hormonproduzierende endokrine Zellen.

Rolle des Hypothalamus in der Regulation von Kreislauf und Atmung

Die neuronale Servokontrolle des kardiovaskulären Systems und der Atmung in der Medulla oblongata ist in alle hypothalamischen Regulationen eingebunden.

Die einfache Servokontrolle des kardiovaskulären Systems (arterieller Systemblutdruck, Herzzeitvolumen, Blutflussverteilung)

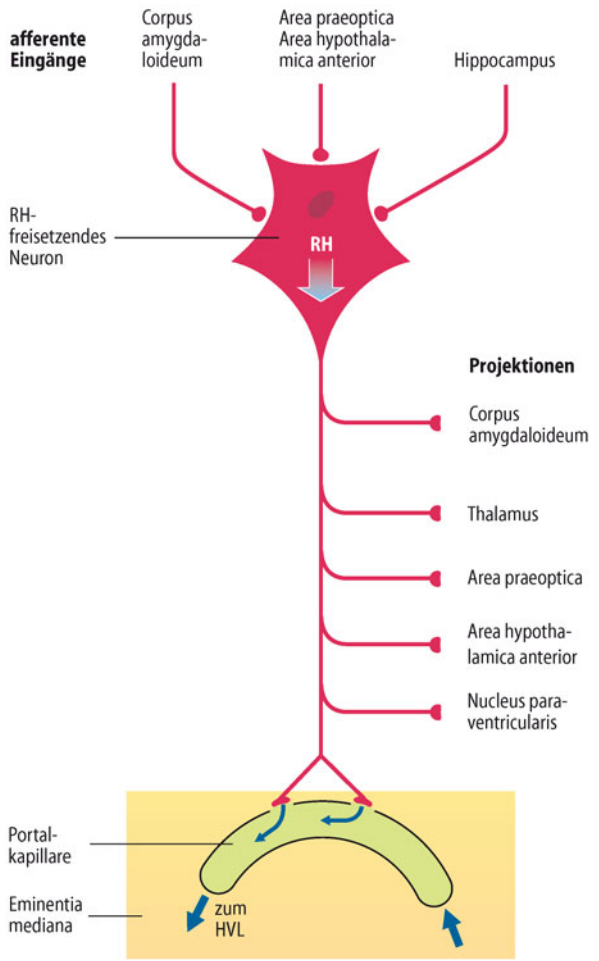


Abb. 20.24. Das hypothalamohypophysäre System. Releasing-Hormon (RH) freisetzendes Neuron als Grundelement der neuroendokrinen Koppelung im Hypothalamus

und der Atmung findet im unteren Hirnstamm statt (▶ Abschn. 20.6; ▶ Kap. 28.9, 33.2). Die medulläre Selbststeuerung des kardiovaskulären Systems steht wiederum unter der Kontrolle des oberen Hirnstamms und des Hypothalamus. Diese Kontrolle geschieht über die neuronalen Verknüpfungen zwischen Hypothalamus und medullärem Kreislaufzentrum und auch über direkte neuronale Verbindungen vom Hypothalamus zu den präganglionären Neuronen. Die **übergeordnete neuronale Kontrolle** des kardiovaskulären und respiratorischen Systems durch den Hypothalamus geschieht bei allen **komplexeren vegetativen Funktionen**, die über die einfache Servokontrolle hinausgehen, wie z. B. bei der Thermoregulation, der Kontrolle der Nahrungsaufnahme, dem Abwehrverhalten usw. (Tab. 20.3).

Anpassung des Herz-Kreislauf-Systems und der Atmung während körperlicher Arbeit. Bei Muskelarbeit erhöht sich das Herzzeitvolumen (besonders durch Erhöhung der Herzfrequenz) und Atemzeitvolumen, gleichzeitig erhöht sich der Blutfluss durch die Muskelstrombahn, während die Blutflüsse durch Haut und Eingeweide abnehmen. Diese Anpassungen geschehen praktisch sofort mit Beginn der Arbeit. Sie werden **zentralnervös über den Hypothalamus** ausgelöst. Elektrische Reizung im lateralen Hypothalamus in Höhe der Corpora mamillaria erzeugt bei Hunden bis ins Detail dieselben vegetativen Reaktionen wie bei Tieren, die auf dem Laufband arbeiten. Auch am anästhesierten Tier kann man Laufbewegungen und Atembeschleunigungen während elektrischer Hypothalamusreizung beobachten. Bei geringen Änderungen der Lokalisation der Reizelektrode können vegetative und somatische Reaktionen auch unabhängig voneinander hervorgerufen werden. Diese Hypothalamusbereiche unterliegen der **neokortikalen Kontrolle**.

20.6. Funktionsstörungen durch Schädigung des Hypothalamus beim Menschen

Ursachen. Hypothalamische Funktionsstörungen beim Menschen werden am häufigsten durch Neoplasien (Tumoren), Traumen und Entzündungen verursacht. Diese Schädigungen sind manchmal relativ lokalisiert, sodass isolierte Ausfälle im vorderen, intermediären und hinteren Hypothalamus entstehen können.

Symptome. Die Funktionsstörungen, die der Kliniker bei den Patienten beobachtet, sind (mit Ausnahme des Diabetes insipidus; ▶ Kap. 21.2) komplexer Natur. Sie hängen auch davon ab, ob die Schädigungen akut (z. B. durch ein Trauma) oder chronisch (z. B. durch einen langsam wachsenden Tumor) entstanden sind. Akute kleine Schädigungen können zu erheblichen Funktionsstörungen führen, während Funktionsstörungen durch langsam wachsende Tumoren erst dann auftreten, wenn die Schädigungen große Ausmaße erreicht haben. Die Störungen der komplexen Funktionen des Hypothalamus sind in Tab. 20.4 aufgeführt. Die Störungen der Wahrnehmung, des Gedächtnisses und des Schlaf-Wach-Rhythmus werden z. T. durch Schädigungen aszendierender und deszendierender Systeme von und zu Strukturen des limbischen Systems erzeugt.

Organisation hypothalamischer Funktionen

Im Hypothalamus werden vegetative, neuroendokrine und somatomotorische Regulationen zu komplexen Funktionen organisiert.

Elektrische oder chemische Reizung kleiner Areale im Hypothalamus mit Mikroelektroden löst bei Tieren Verhaltensweisen aus, die in ihrem Variantenreichtum den natürlichen, **artspezifischen Verhaltensweisen** ähneln. Dazu gehören z. B. das Abwehrverhalten, die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme (nutritives Verhalten), das reproduktive (Sexual-) Verhalten und das thermoregulatorische Verhalten. Diese Verhaltensweisen dienen der **Selbsterhaltung des Individuums** und der **Art** und können im weiteren Sinne auch als homöostatische Prozesse betrachtet werden. Jede dieser Verhaltensweisen besteht aus **somatomotorischen, vegetativen** und **endokrinen** Komponenten. In Tab. 20.3 sind die Merkmale dieser komplexen Funk-

Tab. 20.4. Funktionsstörungen durch Schädigung des Hypothalamus beim Menschen

	Vorderer Hypothalamus mit Regio praeoptica	Intermediärer Hypothalamus	Hinterer Hypothalamus
Funktion	Schlaf-Wach-Rhythmus, Thermoregulation, endokrine Regulation	Wahrnehmung, kalorischer Haushalt, Flüssigkeitshaushalt, endokrine Regulationen	Wahrnehmung, Bewusstsein, Thermoregulation, komplexe endokrine Regulationen
Läsionen			
Akut	Schlaflosigkeit, Hyperthermie, Diabetes insipidus	Hyperthermie, Diabetes insipidus, endokrine Störungen	Schlafsucht, emotionale Störungen, vegetative Störungen, Poikilothermie
Chronisch	Schlaflosigkeit, komplexe endokrine Störungen (z. B. Pubertas praecox), endokrine Störungen infolge Schädigung der Eminentia mediana, Hypothermie, kein Durstgefühl	*Medial*: Gedächtnisstörungen, emotionale Störungen, Hyperphagie und Fettsucht, endokrine Störungen *Lateral*: emotionale Störungen, Abmagerung und Appetitlosigkeit, kein Durstgefühl	Gedächtnisverlust, emotionale Störungen, Poikilothermie, vegetative Störungen, komplexe endokrine Störungen (z. B. Pubertas praecox)

tionen des Hypothalamus (einschließlich der assoziierten Verhaltensweisen) aufgeführt.

Hypothalamisch ausgelöstes Abwehrverhalten. Lokale elektrische Reizung im kaudalen Hypothalamus (Abb. 20.25) erzeugt z. B. bei einer wachen Katze Abwehrverhalten. Man beobachtet typische **somatomotorische Reaktionen** (Katzenbuckel, Fauchen, gespreizte Zehen und ausgestülpte Krallen) und **vegetative Reaktionen** (gesteigerte Atmung, Pupillenerweiterung und Piloerektion auf Schwanz und Rücken). Blutdruck und Muskeldurchblutung erhöhen sich; Darmmotilität und Darmdurchblutung nehmen ab (Abb. 20.25). Die meisten vegetativen Reaktionen werden durch die Aktivierung des Sympathikus erzeugt. Weiterhin sind auch **hormonale Faktoren** an diesem Verhalten beteiligt. Adrenalin wird z. B. aus dem Nebennierenmark in den Blutkreislauf ausgeschüttet (▶ Abschn. 20.2). Die Aktivierung des hypothalamohypophysären Systems führt über die Ausschüttung von **ACTH** aus dem Hypophysenvorderlappen zur Freisetzung von **Kortikosteroiden** aus der Nebennierenrinde.

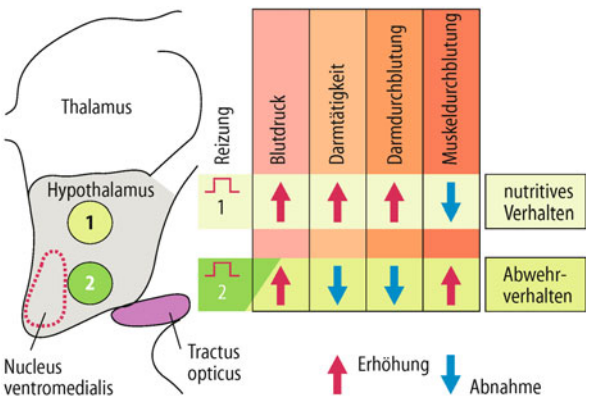


Abb. 20.25. Nutritives Verhalten und Abwehrverhalten. Vegetative Reaktionen bei der Erzeugung von nutritivem Verhalten und Abwehrverhalten der Katze durch elektrische Reizung im Hypothalamus. (Nach Folkow u. Rubinstein 1966)

Hypothalamisch ausgelöstes nutritives Verhalten. Dieses Verhalten ist nahezu komplementär zum Abwehrverhalten. Es kann durch lokale elektrische Reizung eines hypothalamischen Areals ausgelöst werden, welches 2–3 mm dorsal vom »Abwehrareal« liegt (Abb. 20.25). Ein Tier, bei dem dieses Verhalten erzeugt wird, zeigt alle Merkmale eines auf Nahrungssuche befindlichen Tieres. Es beginnt bei Annäherung an einen gefüllten Trog zu fressen, auch wenn es satt ist. Speichelfluss, Darmmotilität und Darmdurchblutung nehmen zu und die Muskeldurchblutung nimmt ab (Abb. 20.25). Die charakteristischen Änderungen der vegetativen Parameter während des nutritiven Verhaltens führen gewissermaßen zur **vegetativen Einstellung** auf den Vorgang **Nahrungsaufnahme**.

Integrative Funktionen des Hypothalamus

Der Hypothalamus enthält zahlreiche neuronale Verhaltensprogramme, die durch neuronale und humorale Signale aus der Körperperipherie und vom Endhirn aktiviert werden können

Die Organisation im Hypothalamus, aufgrund derer dieses kleine Hirngebiet die vielen integrativen lebenswichtigen Funktionen (Tab. 20.3) kontrolliert, kann bisher im Detail nicht beschrieben werden. Die neuronalen Substrate, welche diese Funktionen regulieren, sind nicht in den einzelnen histologisch definierten hypothalamischen Kerngebieten (Abb. 20.21) lokalisiert. Deshalb darf man sich die neuronalen Strukturen, die diese Funktionen repräsentieren, nicht anatomisch fest umrissen vorstellen, wie es in den Begriffen »Sättigungszentrum«, »Hungerzentrum«, »thermoregulatorisches Zentrum« usw. zum Ausdrucke kommen mag. Sicherlich sind die verschiedenen **hypothalamischen Neuronenverbände** durch die Spezifität der afferenten und efferenten Verknüpfungen, der synaptischen Überträgerstoffe, der räumlichen Anordnung der Dendriten und andere Parameter charakterisiert. Man könnte in der Computersprache sagen, dass die neuronalen Netzwerke des Hypothalamus viele Programme repräsentieren, welche die in Tab. 20.3 aufgeführten Funktionen ausführen. Aktivierung dieser **Programme**

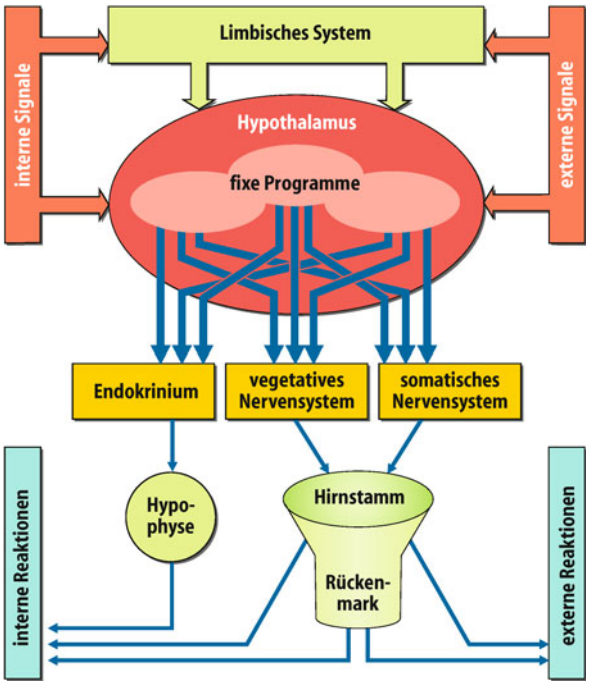
durch Signale vom Vorderhirn und durch neuronale, hormonelle und humorale Signale aus der Peripherie des Körpers löst die komplexen hypothalamischen Funktionen aus. Dieser Sachverhalt ist schematisch in ◘ Abb. 20.26 dargestellt worden.

In Kürze

Hypothalamus

Der Hypothalamus ist der ventrale Teil des Zwischenhirns und afferent und efferent mit nahezu allen Hirnteilen verbunden. Er integriert vegetative, endokrine und somatomotorische Systeme zu homöostatischen Regulationen und Verhaltensweisen, die das Überleben der Individuen und der Art gewährleisten. Der Hypothalamus ist außerdem die Schnittstelle zwischen neuroendokrinen Regulationen und Gehirn.

Die im unteren Hirnstamm repräsentierten homöostatischen Regulationen sind in den hypothalamischen Funktionen integriert. Die neuronalen Programme, welche die hypothalamischen integrativen Funktionen repräsentieren, werden von den Signalen des Vorderhirns sowie neuronalen afferenten, hormonalen und humoralen Signalen aus der Körperperipherie aktiviert.



◘ **Abb. 20.26. Schema zur funktionellen Organisation hypothalamischer Funktionen**

Literatur

Appenzeller O (ed) (1999) The autonomic nervous system. Part I: Normal functions. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) Handbook of clinical neurology, vol 74. Elsevier, Amsterdam

Appenzeller O (ed) (2000) The autonomic nervous system. Part II: Dysfunctions. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) Handbook of clinical neurology, vol 75. Elsevier, Amsterdam

Furness JB (2006) The enteric nervous system. Blackwell Science, Oxford

Greger R, Windhorst U (eds) (1996) Comprehensive human physiology – from cellular mechanisms to integration, vols 1 and 2. Springer, Berlin Heidelberg New York

Jänig W, McLachlan EM (2002) Neurobiology of the autonomic nervous system. In: Mathias CJ, Bannister R (eds) Autonomic failure, 4th edn. Oxford Univ Press, Oxford, pp 3–15

Jänig W (2006) The integrative action of the autonomic nervous system: neurobiology of homeostasis. Cambridge Univ Press, Cambridge New York

Loewy AD, Spyer KM (eds) (1990) Central regulation of autonomic functions. Oxford Univ Press, New York

Mathias C, Bannister R (eds) (2002) Autonomic failure, 4th edn. Oxford Univ Press, Oxford

Squire LR, Bloom FE, Spitzer NC, du Lac S, Ghosh A, Berg D (eds) (2008) Fundamental neuroscience, 3rd edn. Academic Press, San Diego

Kapitel 21
Hormone

Florian Lang

21.1 Allgemeine Aspekte endokriner Regulation – 436

21.2 Hypothalamus und Hypophyse – 441

21.3 Schilddrüsenhormone – 446

21.4 Pankreashormone – 449

21.5 Nebennierenrindenhormone – 454

Literatur – 461

IV

Einleitung

Bis zum Alter von 15 Jahren ist U.W. ein bildhübsches und kerngesundes Mädchen. Dann nimmt sie an Gewicht zu, auf der Haut entstehen narbenähnliche Streifen (Striae), das Gesicht ist aufgeschwemmt, ihre Regelblutungen werden unregelmäßig. Sie sucht einen Arzt auf, der u.a. einen erhöhten Blutdruck feststellt und Verdacht auf einen Überschuss an Glukokortikoiden schöpft. Die weiteren Untersuchungen decken tatsächlich einen Glukokortikoid produzierenden Tumor in der Nebennierenrinde auf. Nach chirurgischer Entfernung des Tumors normalisieren sich allmählich Blutdruck und sehr langsam auch Gewicht und Aussehen der Patientin. Wird die Erkrankung übersehen, treten schwere, z. T. lebensbedrohliche Folgeschäden auf, wie z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall.

21.1 Allgemeine Aspekte endokriner Regulation

Hormone als Signalstoffe

Hormone sind Signalstoffe, die ihre Zielzellen über die Blutbahn erreichen (endokrin), auf benachbarte Zellen (parakrin) wirken und/oder die hormonproduzierende Zelle selbst (autokrin) beeinflussen; sie lösen häufig mehrere logisch zusammenhängende Wirkungen aus.

Kommunikation zwischen Zellen. Die Abstimmung der Leistungen jeweils verschieden spezialisierter Zellen im Organismus erfordert Kommunikation. Zwischen unmittelbar benachbarten Zellen kann sie durch direkten Kontakt über *gap junctions* (Abb. 5.26) ermöglicht werden, zum anderen geben Zellen **Signalstoffe** ab, die Funktionen anderer Zellen beeinflussen.

Hormone im engeren Sinn. Hormone entfalten ihre Wirkungen vorwiegend auf endokrinem Wege. Ihre endokrine Wirksamkeit setzt voraus, dass sie im Blut nicht vor Erreichen der Zielzellen inaktiviert werden. Sie werden ferner in spezialisierten Zellen des Körpers (endokrine Drüsen) gebildet, wie z. B. Insulin in den B-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas. Allerdings gibt es einen fließenden Übergang von Hormonen zu Mediatoren, die in nicht spezialisierten Zellen gebildet werden bzw. vorwiegend parakrin wirksam sind (z. B. Prostaglandine; ▶ Kap. 2.6) sowie zu Transmittern des Nervensystems (▶ Kap. 5.5). Tatsächlich werden einige Hormone (z. B. ADH) bzw. Mediatoren (z. B. Serotonin) auch als Transmitter im Nervensystem eingesetzt.

Hormonproduzierende Zellen außerhalb von Hormondrüsen. Jede Zelle kann Mediatoren abgeben, mit denen sie benachbarte Zellen beeinflusst. So kann eine Zelle bei Energiemangel z. B. Adenosin freisetzen, das benachbarte Blutgefäße erweitert und damit die Blutzufuhr steigert. Endokrin wirkende Hormone werden normalerweise nur von ganz bestimmten Zellen gebildet. Das u. a. die Nahrungsaufnahme regulierende Hormon Leptin wird beispielsweise von Fettzellen gebildet, die über ihren Lipidgehalt den Ernährungszustand des Körpers abschätzen können. Das Kalzium-Phosphat-regulierende Hormon Kalzitriol wird vor allem in der Niere, aber auch in Makrophagen gebildet.

Tab. 21.1. Elemente einiger hormoneller Regelkreise

Geregelter Parameter	Hormon	Hormonwirkung
Glukose (↑)	Insulin	+ Glykolyse, Glykogenaufbau – Glukoneogenese
Aminosäuren (↑)	Insulin	– Proteinabbau
Glukose (↓)	Glukagon	+ Glykogenolyse
Aminosäuren (↑)	Somatotropin	+ Proteinaufbau
»Blutvolumen« (↓)	Aldosteron	– Renale Natriumausscheidung
Kalium (↑)	Aldosteron	+ Renale Kaliumausscheidung
»Blutvolumen« (↓)	ANF	+ Renale Natriumausscheidung
»Blutvolumen« (↓)	ADH	– Renale Wasserausscheidung
Zellvolumen (↓)	ADH	– Renale Wasserausscheidung
Kalzium (↓)	Parathor-mon	+ Knochenentmineralisierung, Bildung von $1,25(OH)_2D_3$

»Logik« von Hormonwirkungen. Für jedes einzelne Hormon besteht ein mehr oder weniger gut erkennbarer »logischer« Zusammenhang zwischen den Stimulatoren, welche die Ausschüttung des Hormons auslösen, und den einzelnen Wirkungen, die das Hormon erzielt (Tab. 21.1).

Gegenstand dieses Kapitels sind Hormone aus Hypophyse, Schilddrüse, Pankreas und Nebennierenrinde. **Adrenalin** (▶ Kap. 20.2) sowie Hormone, welche die **Sexualfunktionen** (▶ Kap. 22.1), die **Nahrungsaufnahme** (▶ Kap. 11.4), den **Elektrolythaushalt** (▶ Kap. 30.3, 30.4) oder den **Mineralhaushalt** (▶ Kap. 31.2) regulieren, die sog. **gastrointestinalen Hormone** (▶ Kap. 38.1) und die **Entzündungsmediatoren** (▶ Kap. 24, Tab. 23.3) werden an anderer Stelle ausführlich beschrieben.

Bildung und Ausschüttung von Hormonen

Hormone sind chemisch uneinheitlich; sie können unmittelbar nach der Bildung ausgeschüttet oder zunächst gespeichert werden.

Struktur und Synthese von Hormonen. (Tab. A4 »Bildungsorte, Stimulatoren und Wirkungen der Hormone« im Anhang). Die meisten Hormone sind Peptide bzw. Proteine **(Proteohormone)**. Sie werden von Ribosomen des rauen endoplasmatischen Retikulums (▶ Kap. 1.1) synthetisiert und dann in sekretorischen Vesikeln abgepackt. Bei der Biosynthese werden häufig zunächst längere Proteine (Prohormone oder Präprohormone) gebildet, aus denen die peripher wirkenden Hormone abgespalten werden. Dabei können aus einem Präkursor mitunter mehrere unterschiedliche Hormone gebildet werden. Beispielsweise werden in der Hypophyse aus dem Präkursor Proopiomelanokortikotropin gleich drei unterschiedliche Hormone gebildet (Kortikotropin, α-Melanotropin und β-Lipotropin, ▶ Abschn. 21.2).

Die **Schilddrüsenhormone** T_3 und T_4 werden durch Jodierung und Kopplung der Aminosäure Tyrosin gebildet (▶ Abschn. 21.3). Die **Nebennierenrindenhormone** (▶ Abschn. 21.5) und **Kalzitriol** (▶ Kap. 31.2) werden aus Cholesterin bzw. Dehydrocholesterin synthetisiert. Die **Eikosanoide** (Prostaglandine, Thromboxan und Leukotriene) sind Derivate der Arachidonsäure (▶ Kap. 2.6).

Hormonspeicherung und -ausschüttung. Hormone können nach ihrer Synthese zunächst in der Hormondrüse gespeichert werden, bevor sie bei Bedarf ausgeschüttet werden. Insbesondere Proteohormone werden in Vesikeln gespeichert. In Analogie zur Ausschüttung von Neurotransmittern (▶ Kap. 5.5) und wie am Beispiel von Insulin näher erläutert wird (▶ Abschn. 21.4), wird die Ausschüttung von Proteohormonen durch die **intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration** reguliert. Ca^{2+} stimuliert das Verschmelzen von Vesikeln mit der Zellmembran und in der Folge werden die hormonhaltigen Vesikel in den Extrazellulärraum entleert.

Im Gegensatz zu anderen Proteohormonen wird die **Ausschüttung von Parathormon durch Ca^{2+} gehemmt**. Diese Hemmung wird durch einen Rezeptor an der Zellmembran für Ca^{2+} vermittelt (▶ Kap. 31.1).

Schilddrüsenhormone werden nicht in Vesikeln, sondern als Proteine extrazellulär gespeichert (▶ Abschn. 21.3).

Aktivierung, Wirkung und Inaktivierung von Hormonen

Hormone werden teilweise erst peripher aktiviert; sie wirken über Rezeptoren auf die Funktion von Zielzellen und werden auf unterschiedliche Weise inaktiviert.

Periphere Aktivierung von Hormonen. Einige Hormone werden nicht in der aktiven Form ausgeschüttet, sondern bedürfen einer Aktivierung im Gewebe, um ihre volle Wirksamkeit entfalten zu können. So wird das **Schildrüsenhormon** T_4 durch eine periphere Konvertase in das wesentlich wirksamere T_3 dejodiert, und das unwirksame **Testosteron** durch eine Reduktase in das eigentlich wirksame Dehydrotestosteron umgewandelt.

Hormonrezeptoren und Signalkaskaden. Hormone wirken auf ihre Zielzellen über Rezeptoren. Dabei handelt es sich um Proteine, welche nach Bindung des jeweils spezifischen Hormons ihre Struktur verändern (▶ Kap. 2.2). Diese Strukturveränderung löst dann eine intrazelluläre Kaskade aus, die letztlich zu den zellulären Wirkungen des jeweiligen Hormons führt (▶ Kap. 2). Die Rezeptoren von **Proteohormonen** sitzen auf der Zellmembran, die Hormone müssen also nicht in die Zelle eindringen, um ihre Wirkung zu entfalten.

Steroidhormone und **Schilddrüsenhormone** wirken hingegen vorwiegend über intrazelluläre Rezeptoren, die nach Bindung des Hormons die Transkription von Genen im Zellkern und damit die Synthese entsprechender Proteine regulieren (▶ Kap. 2.1). Zu den regulierten Genprodukten zählen auch Elemente der Signaltransduktion. Über gesteigerte Expression von Rezeptoren oder Signalmolekülen kann ein Hormon die Zelle für die Wirkung anderer Hormone sensibilisieren.

Inaktivierung von Hormonen. Eine Regulation ist nur möglich, wenn die Hormonkonzentration je nach Bedarf gesteigert oder gesenkt werden kann. Eine Abnahme der Hormonkonzentration erfordert die Entfernung bzw. Inaktivierung des Hormons. Proteohormone werden durch proteolytische Spaltung vor allem in **Leber** und **Niere** inaktiviert. Die Steroidhormone werden vorwiegend in der Leber in unwirksame Metabolite abgebaut, die dann über Galle und Nieren ausgeschieden werden. Eine eingeschränkte Funktion von Leber oder Nieren verzögert die Inaktivierung der Hormone und kann auf diese Weise die endokrine Regulation stören.

Hormone als Elemente von Regelkreisen

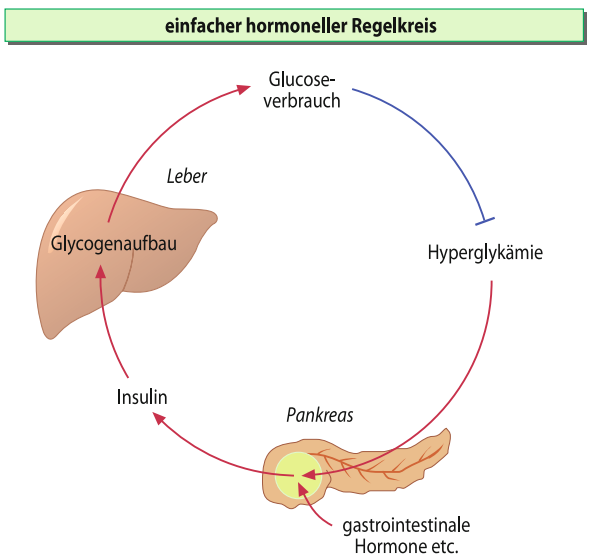
Hormone sind meist Teil von Regelkreisen mit negativer Rückkopplung.

Hormonelle Regelkreise. Die Ausschüttung der Hormone unterliegt der Kontrolle von einem oder mehreren Regelkreisen: Die Wirkungen der Hormone beeinflussen direkt oder indirekt jene Faktoren, die ihre Ausschüttung regulieren. Der einfachste mögliche Regelkreis ist in ◘ Abb. 21.1 dargestellt.

▪▪▪ Die Hormonausschüttung wird durch einen Stoffwechselparameter gefördert, z. B. die Ausschüttung von Insulin durch Anstieg der Glukosekonzentration im Blut. Die Wirkung des Hormons auf die jeweiligen Zielzellen verändert den Stoffwechselparameter in einer Weise, dass die Stimulation der Hormonausschüttung herabgesetzt wird. So fördert Insulin u. a. die Glykogensynthese in der Leber sowie die Glukoseaufnahme in Fett- und Muskelzellen und senkt damit die Glukosekonzentration im Blut.

Der Stoffwechselparameter wird durch **negative Rückkopplung** in bestimmten Grenzen konstant gehalten. ◘ Tab. 21.1 stellt die Elemente von einigen weiteren endokrinen Regelkreisen zusammen. Die Regelkreise von Hormonen, die vom Hypothalamus aus kontrolliert werden (s. unten), sind entsprechend komplexer, folgen jedoch den gleichen Prinzipien wie die einfachen Regelkreise.

Ein hormoneller Regelkreis reagiert prinzipiell in zwei Richtungen. In unserem Beispiel führt ein Absinken der extrazellu-



◘ Abb. 21.1. Einfacher hormoneller Regelkreis

lären Glukosekonzentration zur Abnahme, ein Anstieg der Glukosekonzentration zur Zunahme der Insulinausschüttung. Der Regelkreis wirkt somit sowohl einer Abnahme als auch einer Zunahme der Glukosekonzentration entgegen.

Modifizierende Einflüsse. Die Elemente des Regelkreises sind einer Reihe modifizierender Einflüsse unterworfen:

- Durch Steuerung wird die Empfindlichkeit der endokrinen Drüse für den Stoffwechselparameter verstellt und damit der Stoffwechselparameter verändert. So fördert Adrenalin im Stress u. a. durch Hemmung der Insulinausschüttung einen Anstieg der Blutglukosekonzentration.
- Ein Hormon ist in der Regel Teil mehrerer Regelkreise. So wird die Insulinausschüttung nicht nur durch Glukose, sondern u. a. auch durch Aminosäuren stimuliert.
- Die Zielzellen stehen meist unter dem Einfluss weiterer Hormone. Die Glykogenbildung in der Leber wird u. a. noch durch Glukagon reguliert.
- Der Stoffwechselparameter wird in der Regel auch durch Zellen beeinflusst, die nicht unter der Kontrolle des jeweiligen Hormons stehen. Nervenzellen z. B. verbrauchen Glukose unabhängig von Insulin.

Anpassung des Wachstums von Hormondrüsen. Die Zahl hormonproduzierender Zellen wird normalerweise durch Zellteilung (Zellproliferation) auf der einen und Zelltod (Apoptose) auf der anderen Seite ständig den Erfordernissen angepasst. Regulierte Parameter beeinflussen häufig nicht nur die Ausschüttung des Hormons, sondern auch die Teilung der hormonproduzierenden Zellen.

- Anhaltend gesteigerte **Stimulation** fördert das Wachstum der Hormondrüse durch Zunahme der Zahl hormonproduzierender Zellen **(Hyperplasie)**. Zunahme von Zahl und Größe hormonproduzierender Zellen führt zur kompensatorischen **Hypertrophie** der Hormondrüse, die dann eine gesteigerte Hormonausschüttung bei gegebenem Stimulus gewährleistet.
- Fehlt umgekehrt ein Stimulus der Hormonausschüttung oder steht die hormonproduzierende Zelle unter vorwiegend **hemmenden Einflüssen**, dann nimmt die Zahl hormonproduzierender Zellen durch gesteigertes Absterben (Apoptose, programmierter Zelltod) ab. Folge ist eine Hypoplasie bzw. **Aplasie** der Hormondrüse. Schrumpfung und Abnahme der Zahl hormonproduzierender Zellen führt zur Atrophie der Hormondrüse.

Hypertrophie und Atrophie der Hormondrüsen gewährleisten normalerweise eine **langfristige Anpassung der Hormonausschüttung** an die Erfordernisse des Regelkreises. Versagt dieser Mechanismus, dann kommt es zur gestörten Hormonausschüttung.

Regelbreite und Ansprechzeit hormoneller Regelkreise

! Die Effizienz eines hormonellen Regelkreises hängt von der Regelbreite und der Ansprechgeschwindigkeit ab.

Regelbreite. Die Belastbarkeit bzw. Regelbreite eines hormonellen Regelkreises beschreibt die Fähigkeit, maximale Störgrößen zu kompensieren. Sie hängt davon ab, in welchem Ausmaß das Hormon die Leistung eines Organs beeinflussen kann. Sie ist eingeschränkt bei herabgesetzter Hormonausschüttung sowie bei verminderter Hormonempfindlichkeit oder Leistungsfähigkeit des Zielorgans.

▪▪▪ Nach Zerstörung insulinsezernierender B-Zellen des Pankreas durch das eigene Immunsystem (Autoimmunerkrankung; ▶ Kap. 24.3) mindert der Verlust funktionstüchtiger B-Zellen des Pankreas die Regelbreite durch Insulin und es kommt bereits bei relativ geringer Glukosezufuhr zu Hyperglykämie.

Ansprechzeit. Die Geschwindigkeit, mit welcher ein hormoneller Regelkreis in der Lage ist, eine Abweichung des kontrollierten Parameters wieder auszugleichen, hängt davon ab, wie schnell die Hormonausschüttung auf eine Änderung des kontrollierten Parameters reagiert, wie schnell die Wirkung im Zielorgan einsetzt und wie lange sie anhält. Ferner ist maßgebend, wie lange das aktive Hormon im Blut zirkuliert. Die Halbwertszeit beschreibt diejenige Zeitspanne, in der noch die Hälfte des freigesetzten Hormons im Plasma vorhanden ist.

▪▪▪ Beispielsweise beträgt die Halbwertszeit von Insulin wenige Minuten, die Halbwertszeit von Schilddrüsenhormonen Tage. Eine herabgesetzte Bildung von Insulin führt daher sehr schnell, eine herabgesetzte Bildung von Schilddrüsenhormonen erst mit langer Verzögerung zu den entsprechenden Störungen.

Bindung von Hormonen an Plasmaproteine. Die Halbwertszeit eines Hormons im Blut (Tab. 21.2) wird durch dessen Bindung an Plasmaproteine (Tab. 21.3) verzögert, da an Proteine gebundene Hormone das Blut in der Peripherie nicht verlassen können und damit langsamer abgebaut werden. Der Anteil an Plasmaprotein-gebundenem Hormon ist vor allem bei den Schilddrüsenhormonen sehr groß.

Störungen der Hormonausschüttung

! Die Hormonproduktion kann z. B. bei Tumoren der Hormondrüse inadäquat gesteigert, bei Schädigung der Hormondrüse unzureichend gering sein; häufiger sind sekundäre Störungen der hormonellen Regelkreise durch Erkrankungen außerhalb der Hormondrüse

Primärer Hormonüberschuss. Ein Überwiegen der Proliferation hormonproduzierender Zellen führt zur **Hyperplasie** der Hormondrüse (s. oben) und damit zu gesteigerter Hormonausschüttung. Die Hyperplasie kann Folge anhaltend gesteigerten Bedarfes an dem Hormon sein. In diesem Fall ist die gesteigerte Hormonausschüttung adäquat. Die Zellproliferation kann jedoch auch inadäquat gesteigert sein. Eine unkontrollierte Zellteilung tritt bei Tumoren **(Adenome)** auf. Bilden die Tumorzellen Hormone, dann resultiert ein (primärer) Hormonüberschuss (▶ Box 21.1). Hormone können auch von Tumorzellen gebildet werden, die nicht von Hormondrüsenzellen abstammen **(ektope Hormonproduktion)**. Die Hormonbildung ist dabei Folge einer Dedifferenzierung der Zellen (besonders häufig bei kleinzelligen Bronchialkarzinomzellen).

Tab. 21.2. Halbwertszeiten einiger Hormone

Hormon	Halbwertszeit (in Minuten)
Liberine, Statine	5
Kortikotropin (ACTH)	10
Thyrotropin (TSH)	100
Follikelstimulierendes Hormon (FSH)	200
Luteinisierendes Hormon (LH)	20
Choriongonadotropin (hCG)	500
Prolaktin	30
Somatotropin (STH)	25
Adiuretin (ADH)	6
Oxytozin	5
Adrenalin	< 2
Kortisol	90
Kortikosteron	60
Aldosteron	20
Testosteron	15
Thyroxin	10 000 (7 Tage)
Trijodthyronin	1500 (1 Tag)
Insulin	< 10
Glukagon	< 10
Parathormon (PTH)	20
Kalzitonin	20
Östrogene	6
Progesteron	6
Bradykinin	< 1

Tab. 21.3. Proteinbindung eigener Hormone (in %)

Hormon	Proteinbindung (%)
Aldosteron	60
Kortisol	90
Testosteron	98
Thyroxin	99,9
Insulin	< 1
ADH	< 1

Sekundärer Hormonüberschuss. Sehr viel häufiger als ein primärer Hormonüberschuss ist ein sekundärer Hormonüberschuss. Bei Hormonen, die in mehr als einen Regelkreis eingebaut sind, führt die Vernetzung (Vermaschung) von Regelkreisen zu Störungen, wenn die verschiedenen Regelkreise unterschiedliche Hormonkonzentrationen erfordern.

■■■ Bei **eingeschränkter Funktionsfähigkeit der Leber** z. B., werden Aminosäuren nicht hinreichend schnell abgebaut, die Aminosäureplasmakonzentration steigt an und die Aminosäuren stimulieren die Ausschüttung von Insulin. Die folglich gesteigerte Insulinausschüttung ist für die Aminosäureplasmakonzentration adäquat, für die Glukoseplasmakonzentration jedoch zu hoch und es kommt zu einem Absinken der Plasmaglukosekonzentration (Hypoglykämie). Ein weiteres wichtiges Beispiel ist Aldosteron, das der Regulation des Blutvolumens auf der einen Seite und der Regulation der K^+-Plasmakonzentration auf der anderen dient. Eine **Abnahme des Blutvolumens** stimuliert die Ausschüttung von Aldosteron, dessen Wirkungen eine Korrektur des Blutvolumens ermöglichen, aber gleichzeitig eine Senkung der K^+-Plasmakonzentration nach sich ziehen (► Kap. 21.5).

21.1. Tumorendokrinologie

Unkontrolliert wachsende Tumorzellen aus Hormondrüsen behalten häufig ihre Fähigkeit, Hormone zu produzieren. Bei zunehmender Zellzahl wird entsprechend mehr Hormon ausgeschüttet. Die gesteigerte Hormonausschüttung findet man bei Tumoren der Hypophyse (Somatotropin, Prolaktin, ACTH, TSH, FSH und/oder LH), Nebennierenrinde (Glukokortikoide, Mineralokortikoide und/oder Sexualhormone), Nebennierenmark (Katecholamine), Niere (Erythropoietin), Gonaden (Sexualhormone), Schilddrüse (T3, T4, Kalzitonin), Nebenschilddrüse (Parathormon) und Pankreas (Insulin, Glukagon, Somatostatin, Serotonin, Kallikrein, Prostaglandine, ADH, ACTH, gastrointestinale Peptide).

Tumorzellen aus nicht endokrinen Geweben können bisweilen im Zuge ihrer Dedifferenzierung die zur Hormonsynthese erforderlichen Gene aktivieren und gleichfalls Hormone produzieren. Insbesondere das kleinzellige Bronchialkarzinom ist nicht selten endokrin aktiv.

Folge ist eine inadäquat gesteigerte Hormonausschüttung mit gesteigerter Wirkung der entsprechenden Hormone.

Umgekehrt können einige Tumore über Hormonrezeptoren in ihrem Wachstum gehemmt werden. Bei einigen Leukämien werden mit Erfolg Glukokortikoide eingesetzt (lösen bei normalen T-Lymphozyten Apoptose aus), bei Brustkrebs Antiöstrogene und Antigestagene, bei Prostatakarzinom Androgenantagonisten.

Tertiärer Hormonüberschuss. Die Hypertrophie einer Hormondrüse bei anhaltender Stimulation der Hormonausschüttung führt zu einer gesteigerten Hormonausschüttung auch bei normaler Stimulation, da ja eine größere Zahl von Zellen das Hormon ausschüttet. Eine Hormondrüse, welche einer anhaltenden Stimulation ausgesetzt war, verhält sich also funktionell wie eine Hormondrüse, die durch Tumorwachstum hypertrophiert ist. Dabei spricht man von tertiärem Hormonüberschuss.

Hormonmangel. Die anhaltend fehlende Stimulation einer Hormondrüse führt in der Regel zur **Aplasie** (s. oben). Die aplastische Hormondrüse schüttet dann bei Stimulation nur geringe Mengen an Hormon aus. Gleichermaßen führt eine Schädigung der Hormondrüse zu eingeschränkter Hormonausschüttung. Mechanische Schädigung (Trauma), Befall mit Krankheitserregern, Bekämpfung durch das eigene Immunsystem bei Autoimmunerkrankungen (▶ Kap. 24.3), Durchblutungsstörungen oder Gifte können zum Untergang der hormonproduzierenden Zellen (durch Apoptose und Nekrose) führen. Bisweilen müssen die Hormondrüsen wegen Vorliegens eines Tumors chirurgisch entfernt werden. Die Nebenschilddrüsen werden bisweilen bei der Entfernung einer Struma (vergrößerte Schilddrüse) versehentlich mit entfernt.

Gestörte Wirksamkeit von Hormonen

Die Wirksamkeit der Hormone erfordert die Funktionstüchtigkeit der Zielorgane.

Herabgesetzte Wirksamkeit von Hormonen. Eine Abnahme der Zahl oder eine eingeschränkte Funktionstüchtigkeit von Hormonrezeptoren auf den Zielzellen, von Elementen der intrazellulären **Signaltransduktion** (▶ Kap. 2) oder von regulierten Effektormolekülen (z. B. Enzyme, Transportprozesse) haben zur Folge, dass die Hormonwirkungen auch bei normaler Hormonkonzentration abgeschwächt sind. Eingeschränkte Funktionstüchtigkeit der **Zielorgane** (z. B. Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz) verhindert ebenfalls eine angemessene Hormonwirkung. Wirkt die Funktion der Zielzellen über negative Rückkopplung auf die Hormondrüse zurück, dann wird die Hormonausschüttung stimuliert und die gesteigerten Hormonkonzentrationen kompensieren bisweilen den Mangel an Wirksamkeit. Häufig kann der geregelte Parameter trotz gesteigerter Hormonausschüttung nicht normalisiert werden.

Gesteigerte Wirksamkeit von Hormonen. Eine gesteigerte Empfindlichkeit von Zielorganen zieht eine gesteigerte Hormonwirkung nach sich. In der Folge wird über negative Rückkopplung die Hormonausschüttung gedrosselt und ggf. völlig eingestellt. Eine gesteigerte Empfindlichkeit von Zielorganen ist daher seltener Ursache von Erkrankungen als eine eingeschränkte Empfindlichkeit.

Therapeutischer Einsatz von Hormonen

Hormone werden bei Hormonmangel substituiert und zur therapeutischen Nutzung der Hormonwirkungen eingesetzt.

Hormone können substituiert werden. Bei unzureichender Hormonausschüttung können Hormone durch den Arzt verabreicht werden. Diese Hormonsubstitution ist umso schwieriger, je kürzer ein Hormon wirkt und je stärker und je schneller es auf Änderungen von geregelten Parametern reagieren muss. Zu den häufigsten Hormonen, die substituiert werden, zählen Insulin (▶ Kap. 21.4), Erythropoietin (▶ Kap. 29.9) und Schilddrüsenhormone (▶ Kap. 21.3). Insbesondere die regelmäßige Verabreichung von Insulin ersetzt keinesfalls einen intakten Regelkreis. Daher wird am Einsatz von sensorgesteuerten Pumpen oder an der Transplantation von hormonproduzierenden Zellen gearbeitet.

Einige Hormone werden als Medikamente eingesetzt. Auch wenn kein Hormonmangel vorliegt, können die Wirkungen von Hormonen therapeutisch genutzt werden. Zu den am häufigsten zugeführten Hormonen zählen Gestagene und Östrogene (▶ Kap. 22). Die gleichfalls häufig eingesetzten Glukokortikoide hemmen die Immunabwehr (▶ Kap. 21.5) und werden daher bei Erkrankungen verabreicht, die durch inadäquate Aktivität des Immunsystems zustande kommen (Immunsuppression; ▶ Kap. 24.3). Sportler verwenden (verbotenerweise) bisweilen Erythropoietin, Somatotropin oder Androgene, um ihre Leistungsfähigkeit zu steigern. Neben den jeweils erwünschten Wirkungen treten dabei auch unerwünschte Wirkungen der jeweiligen Hormone auf. Wegen dieser Nebenwirkungen verbietet sich der unkritische therapeutische Einsatz von Hormonen.

In Kürze

Allgemeine Aspekte endokriner Regulation

Hormone wirken endokrin, parakrin und autokrin. Sie werden innerhalb, aber auch außerhalb spezialisierter Hormondrüsen gebildet. **Proteohormone** wirken über Rezeptoren in der Zellmembran, die über intrazelluläre Signalkaskaden die Funktion der Zielzellen beeinflussen. **Steroide** und die **Schilddrüsenhormone T_3/T_4** wirken vorwiegend über intrazelluläre Rezeptoren, welche die Genexpression der Zellen regulieren.

Hormone sind meist Teil von **Regelkreisen** mit negativer Rückkopplung, welche Hormonausschüttung und häufig auch Wachstum der Hormondrüse an die Erfordernisse anpassen. Wichtige Eigenschaften hormoneller Regelkreise sind Regelbreite (Fähigkeit, maximale Störgrößen zu kompensieren) und Ansprechzeit (Geschwindigkeit, mit der eine Abweichung des kontrollierten Parameters wieder ausgeglichen wird). Letztere wird durch die Plasmaproteinbindung des Hormons beeinflusst.

Störungen der Hormonausschüttung

Die Hormonausschüttung kann primär, sekundär oder tertiär gesteigert oder herabgesetzt sein:

- Die Ursache der **primären Störungen** liegt in der Hormondrüse selbst;
- **Sekundäre Störungen** entstehen durch Vermaschung von Regelkreisen oder durch herabgesetzte Empfindlichkeit von Zielorganen;
- Bei **tertiären Störungen** führt die Hypertrophie einer Hormondrüse bei anhaltender Stimulation oder die Atrophie bei anhaltend fehlender Stimulation zu einer entsprechend gestörten Hormonausschüttung.

Einige Hormone können bei Ausfall der Hormondrüse **substituiert** werden.

Hormone werden auch als **Medikamente** eingesetzt, um nicht-endokrine Erkrankungen zu behandeln. Dabei müssen in der Regel unerwünschte Nebenwirkungen in Kauf genommen werden.

21.2 Hypothalamus und Hypophyse

Regulation der Hormonausschüttung durch Hypothalamus und Hypophyse

Das endokrine System steht unter der Kontrolle des Hypothalamus; einige Hormone steuert der Hypothalamus über Freisetzung von glandotropen Hormonen durch die Hypophyse.

Hypothalamische Steuerung des endokrinen Systems. Über das vegetative Nervensystem (Tab. 21.4) und über die Regulation glandotroper Hormone in der Hypophyse durch hypothalamische Mediatoren (Liberine und Statine, s. unten) steuert der Hypothalamus periphere Hormone und gewährleistet damit, dass die hormonregulierten Funktionen peripherer Organe dem jeweiligen Verhalten des Menschen angepasst werden. Die Regelschleifen von hypothalamischen Mediatoren, glandotropen und peripheren Hormonen stellen eine **Hormonhierarchie** dar, durch die periphere Hormone gesteuert werden. Der Einfluss peripherer Regelkreise, die die Konzentrationen peripherer Hormone ohne Einbeziehung des Hypothalamus regulieren, sind bei den verschiedenen Hormonen unterschiedlich ausgeprägt. Einige Hormone (z. B. Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide) werden vorwiegend zentral, andere Hormone (z. B. Insulin, Aldosteron) vor allem peripher reguliert.

Hypothalamische Mediatoren und glandotrope Hormone. Der Hypothalamus bildet Liberine (***releasing factors*** **bzw.** ***hormones*****, RF, RH)** und Statine (***release inhibiting factors*** **bzw.** ***hormones*****, RIF, RIH)**, die über Nervenendigungen in das Portalblut der Hypophyse abgegeben werden (Abb. 21.2 und Abb. 21.3). Die Gefäße bilden zwei hintereinander liegende Kapillarnetze. In das erste Kapillarnetz werden die Liberine und Statine abgegeben, das zweite Kapillarnetz umspült Zellen im Hypophysenvorderlappen, wo die Tropine (glandotropen Hormone) gebildet werden. Releasing-Hormone stimulieren, Release-inhibiting-Hormone hemmen die Ausschüttung der entsprechenden glandotropen Hormone. Die glandotropen Hormone beeinflussen schließlich die entsprechenden Hormondrüsen in der Peripherie.

Rückkopplungsschleifen. Die durch die peripheren Hormone beeinflussten Stoffwechselparameter wirken z. T. auf den Hypothalamus zurück. Darüber hinaus üben die peripheren Hormone einen hemmenden Einfluss auf Hypothalamus und Hypophyse aus. Schließlich kann das glandotrope Hormon oder sogar das Releasing-Hormon selbst seine Ausschüttung im Hypothalamus hemmen.

Glandotrope Hypophysenvorderlappenhormone sind:

- die **Gonadotropine** Lutropin (luteotropes Hormon **LH**) und Follitropin (follikelstimulierendes Hormon **FSH**). Ihre Ausschüttung wird durch Gonadotropin-releasing-Hormone (GnRH) stimuliert. Sie regulieren die Ausschüttung der Sexualhormone Östrogene, Gestagene und Testosteron (▶ Kap. 22.1).
- **Adrenokortikotropes Hormon** (**ACTH**, Kortikotropin). Seine Ausschüttung wird durch Kortikotropin-releasing-Hormon (CRH) stimuliert. Es fördert vor allem Hormonausschüttung und Wachstum der Nebennierenrinde (▶ Abschn. 21.5).

Tab. 21.4. Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die Ausschüttung von Hormonen. Das sympathische Nervensystem wirkt über α- und β-Rezeptoren, das parasympathische Nervensystem über muskarinische Rezeptoren (Azetylcholin, ACH)

Stimulation der Hormonausschüttung	Hemmung der Hormonausschüttung
Somatotropin (α)	Insulin (α)
ACTH (α)	Thyroxin (α)
TSH (α)	Prolaktin (α)
Renin (β)	Renin (α)
Glukagon (β)	Somatotropin (β)
Kalzitonin (β)	Histamin (β)
Parathormon (β)	
Somatostatin (β)	
Gastrin (β)	
Insulin (ACH)	
Glukagon (ACH)	
Gastrin (ACH)	

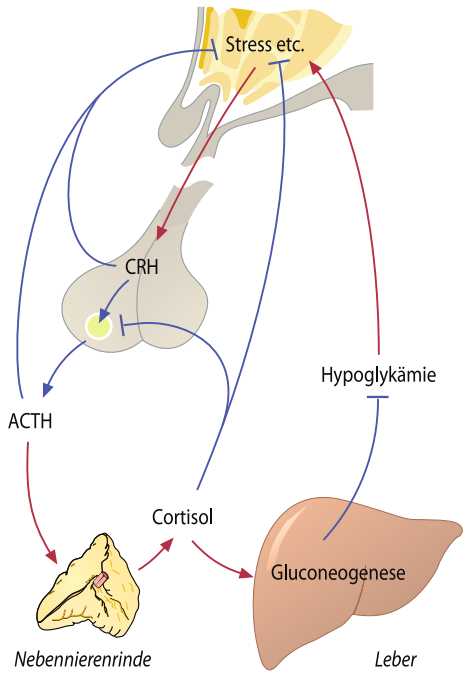


Abb. 21.2. Regelkreise hypophysär gesteuerter Hormone. Hemmungen sind *blau*, Stimulationen *rot* gekennzeichnet. Die Liberine (hier: Kortikotropin-releasing-Hormon CRH), die Tropine (hier: adrenokortikotropes Hormon ACTH), die peripheren Hormone (hier: Kortisol) und die vom peripheren Hormon regulierten Stoffwechselparameter (hier: Plasmaglukosekonzentration) können über negative Rückkopplung die Ausschüttung der Liberine hemmen (bzw. die Ausschüttung von Statinen fördern)

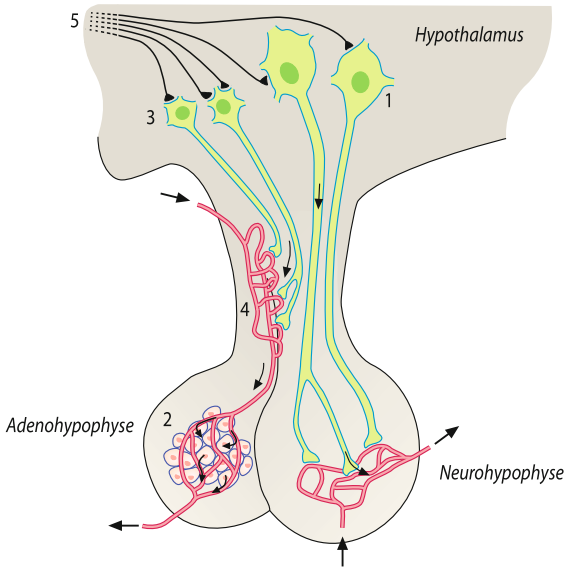


Abb. 21.3. Hypophyse. In spezialisierten Zellen des Hypothalamus (1) werden ADH und Oxytozin gebildet, über Axone zur Neurohypophyse transportiert und dort in das Blut abgegeben. Aus jeweils spezialisierten Zellen der Adenohypophyse (2) werden Tropine abgegeben. Die Ausschüttung der Tropine steht unter der Kontrolle von Liberinen *(releasing hormones)* und Statinen *(release inhibiting hormones)*, die von neuroendokrinen Zellen des Hypothalamus (3) gebildet und in das Portalblut der Hypophyse (4) abgegeben werden. Die Liberin und Statin produzierenden Neurone stehen wiederum unter dem Einfluss weiterer Neurone des Hypothalamus (5)

- **Thyreoidea stimulierendes Hormon** (**TSH**, Thyrotropin). Seine Ausschüttung wird durch Thyrotropin-releasing-Hormon (TRH) stimuliert. Es fördert Hormonausschüttung und Wachstum der Schilddrüse (▶ Abschn. 21.3).
- **Somatotropin** (**GH**, *growth hormone*), Somatoliberin (***growth hormone releasing hormone*, GHRH**) und Somatostatin regulieren die Ausschüttung von Somatotropin. Vor allem über ***insulin-like growth factors*** (IGF, Somatomedine) fördert Somatotropin in erster Linie das Wachstum (s. unten).

Störungen der von Hypothalamus und Hypophyse kontrollierten Hormone treten bei Schädigungen des Hypothalamus und der Hypophyse auf. Bei Unterbrechung des hypothalamischen Einflusses auf den Hypophysenvorderlappen kommt es neben gesteigerter Auschüttung von Prolaktin (s. unten) zu herabgesetzter Ausschüttung von Somatotropin, Kortikotropin, Melanotropin, Thyrotropin und Gonadotropinen (▶ Box 21.3).

Somatotropin

Somatotropin (*growth hormone*, GH) dient in erster Linie der Regulation des Wachstums von Skelett und Organen sowie der Schaffung von dafür erforderlichen metabolischen Voraussetzungen.

Regulation der Ausschüttung. Somatotropin ist ein Protein (191 Aminosäuren), das im Hypophysenvorderlappen gebildet wird. Seine Ausschüttung wird durch Somatoliberin (*somatotropin releasing factor* oder *growth hormone releasing hormone*, GHRH) gefördert sowie durch Somatostatin (*somatotropin release inhibiting factor* oder *growth hormone release inhibiting factor*, GHRIF) gehemmt. Somatoliberin (GHRH, 41 Aminosäuren) und Somatostatin (GHRIF, 14 Aminosäuren) sind Peptide aus dem Hypothalamus, die in das Portalblut der Hypophyse abgegeben werden. Über Somatoliberin und Somatostatin wirkt eine Vielzahl von Faktoren fördernd und hemmend auf die Somatotropinausschüttung:

- **fördernd** wirken Aminosäuren (vor allem Arginin), Hypoglykämie, Glukagon, Schilddrüsenhormone, Östrogene, Dopamin, Serotonin, Noradrenalin (über α-Rezeptoren), Endorphine, NREM-Schlaf und Stress;
- **hemmend** wirken Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Gestagene, Kortisol, Somatomedine (IGF1, IGF2), Thyrotropin-releasing-Hormon (TRH), Adrenalin (über β-Rezeptoren), GABA, Adipositas und Kälte;
- die Somatotropinausschüttung ist **im frühen Erwachsenenalter am höchsten** und nimmt dann mit zunehmendem Alter ab.

Sonstige Bedeutung von Somatostatin. Somatostatin hemmt nicht nur die Ausschüttung von Somatotropin, sondern auch von Prolaktin (s. unten). Ferner wird Somatostatin nicht nur im Hypothalamus, sondern in einer Vielzahl von Geweben gebildet, u. a. in den Inseln der Bauchspeicheldrüse, wo es die Ausschüttung von Insulin und Glukagon (s. unten) hemmt. Im Gastrointestinaltrakt reguliert es als lokaler Mediator eine Vielzahl von Funktionen (▶ Tab. A4 im Anhang).

Wirkungen von Somatotropin. Die meisten Wirkungen (Ausnahme: Stimulation der Lipolyse) erzielt Somatotropin über Bildung von **IGF1** und **IGF2** (*insulin like growth factors*, frühere Bezeichnungen Somatomedine oder *non suppressible insulin like activity*, NSILA). Die Peptide werden in vielen Zellen, vorwiegend aber in der Leber gebildet.

Die wichtigsten Wirkungen von Somatotropin sind:

- Es fördert das **Wachstum** von Knochen, Muskeln und Eingeweiden und die für das Wachstum erforderliche **Synthese von Proteinen** (u. a. Kollagen).
- Es hemmt die **Glukoneogenese** aus Aminosäuren und drosselt den **Glukoseverbrauch** durch Hemmung der Glukoseaufnahme und Glykolyse in Fett- und Muskelzellen (Abb. 1.4).
- Zur Energiebereitstellung fördert Somatotropin die **Lipolyse**, eine Wirkung, die teilweise durch Sensibilisierung der Fettzellen für Katecholamine erzielt wird;
- Somatotropin (bzw. IGF_1) steigert die **Na^+-Resorption** in der Niere.
- Es stimuliert die Bildung von Kalzitriol, das die intestinale Absorption und renale Resorption von Ca^{2+} und Phosphat fördert. Damit ist die Voraussetzung für die **Mineralisierung des Knochens** geschaffen.
- Somatotropin fördert die **Zellproliferation** in vielen Geweben, wie Knorpelzellen (Knochenwachstum) und Blutstammzellen (Erythropoese).
- Über Stimulation der T-Lymphozyten und Makrophagen unterstützt es die **Immunabwehr**.

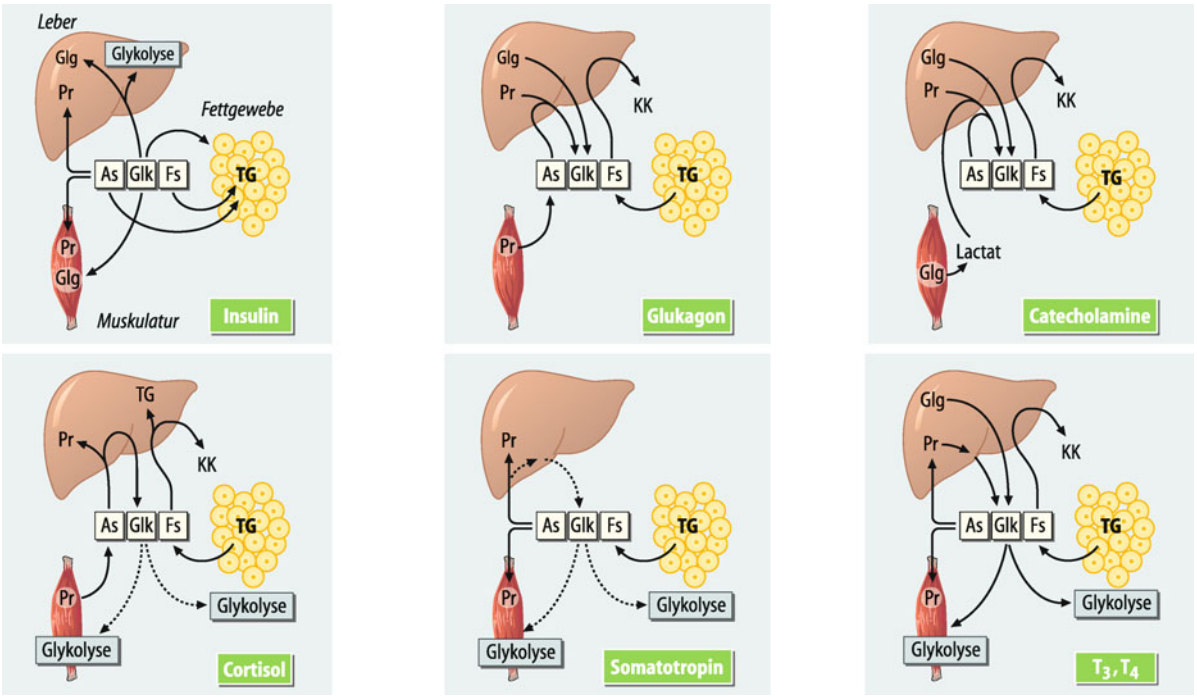


Abb. 21.4. Wirkungen von Hormonen auf die Energiesubstrate im Körper. *Solide Pfeile:* gesteigerter Substratflux, *unterbrochene Pfeile:* herabgesetzter Substratflux. Normale Substratfluxe sind nicht eingetragen. *Glk* Glukose, *As* Aminosäuren, *Fs* freie Fettsäuren, *KK* Ketonkörper, *Glg* Glykogen, *Pr* Proteine, *TG* Triglyzeride

Seine Wirkung auf den Glukosestoffwechsel fördert die Entwicklung einer Hyperglykämie. Andererseits stimuliert Somatotropin direkt die Ausschüttung von Insulin, wodurch es eine vorübergehende Abnahme der Glukosekonzentration im Blut erzielen kann.

Störung der Somatotropinausschüttung

Somatotropinmangel führt beim Kind zu Minderwuchs, Somatotropinüberschuss zu Riesenwuchs oder beim Erwachsenen zu Akromegalie.

Somatotropinmangel. Ein Mangel an Somatotropin kann bei globaler Schädigung der Hypophyse (Hypophyseninsuffizienz) oder isoliert auftreten. Auch bei normaler Somatotropinausschüttung ist die Somatotropinwirkung unzureichend, wenn etwa die Bildung von IGF in der Leber eingeschränkt ist (z. B. bei Leberinsuffizienz). Folge eines Mangels oder einer herabgesetzten Wirksamkeit von Somatotropin ist beim Kind **Kleinwuchs** (hypophysärer Kleinwuchs; ▶ Box 21.2). Beim Erwachsenen bleibt ein isolierter Mangel an Somatotropin oft unerkannt. Die Abnahme der Somatotropinkonzentration trägt zum Überwiegen des Proteinabbaus und der eingeschränkten Immunabwehr im Alter bei.

21.2. Kleinwuchs

Unterschreitung der normalen Körperlänge um mehr als 20% wird als Kleinwuchs bezeichnet. Die Körperlänge ist genetisch determiniert und Kleinwuchs tritt häufig ohne erkennbare Störungen auf.

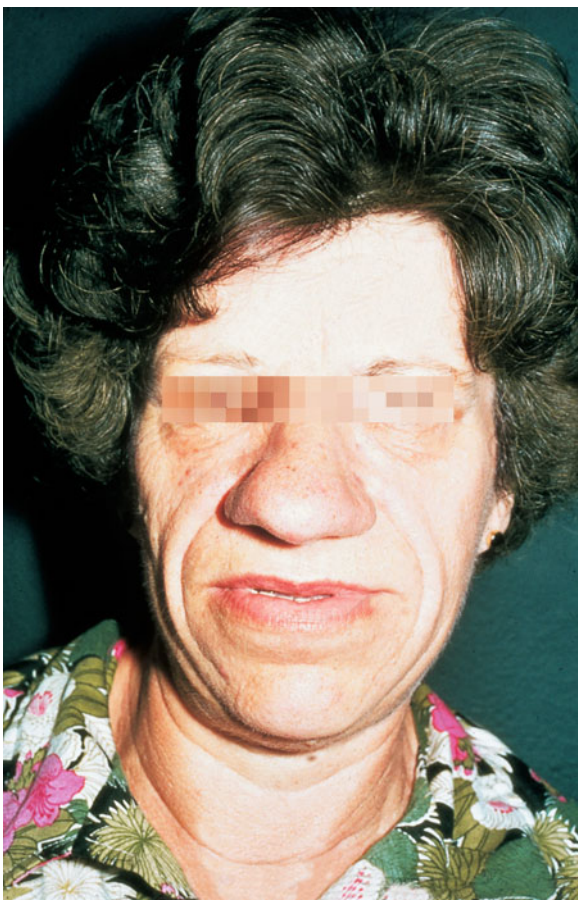
Ursachen einer Wachstumsverzögerung

- Ein Mangel an Somatotropin kann Folge einer Schädigung der Hypophyse sein (hypophysärer Kleinwuchs);
- beim (seltenen) Somatotropinrezeptordefekt (Laron-Kleinwuchs) stimuliert Somatotropin nicht die Ausschüttung des für das Wachstum entscheidenden **IGF1** *(insulin-like growth factor)*.
- IGF1 wird vorwiegend in der Leber gebildet und seine Bildung ist bei **Leberinsuffizienz** eingeschränkt.
- **Unterernährung**, herabgesetzte Substrataufnahme durch den Darm (Malabsorption) sowie gesteigerter Substratverbrauch bei **Allgemeinerkrankungen** (z. B. Anämie, schwere Lungen- und Herzerkrankungen) mindern gleichfalls die IGF1-Ausschüttung.
- Beim (seltenen) Diabetes insipidus (▶ Box 30.1) verhindert der ständige Durst eine adäquate Nahrungsaufnahme.
- Auch **Vernachlässigung** durch die Mutter kann zu Minderwuchs führen.

▼

- **Sexualhormone** stimulieren die IGF1-Produktion und beschleunigen somit das Körperwachstum, sie fördern jedoch gleichzeitig den Schluss der Epiphysenfugen und unterbinden damit das weitere Körperwachstum. Überschuss an Sexualhormonen führt daher langfristig zu Minderwuchs.
- Minderwuchs tritt ferner bei Mangel an **Kalzitriol** (z. B. bei Niereninsuffizienz, Pseudohypoparathyreoidismus) und bei renal tubulärer Azidose auf, wodurch die Mineralisierung des Knochens beeinträchtigt wird.
- Auch Mangel an **Schilddrüsenhormonen** (gesteigerte Ausschüttung von TRH) und Überschuss an **Glukokortikosteroiden** führen zu Minderwuchs.
- Schließlich führt eine Reihe (seltener) genetischer Defekte zu Minderwuchs (z. B. das Turner Syndrom, bei dem nur ein X-Chromosom vorliegt [X0]).

Somatotropinüberschuss. Ein Überschuss an Somatotropin tritt bei einem Tumor von Somatotropin produzierenden Zellen auf. Folge eines Somatotropinüberschusses vor Abschluss des Längenwachstums ist **Riesenwuchs**. Nach Abschluss des Längenwachstums (Schluss der Epiphysenfugen) bleibt die Körpergröße gleich. Stattdessen kommt es zur **Akromegalie**, zu gesteigertem appositionellem Knochenwachstum. Besonders auffällig ist eine Vergrößerung von Kinn und Nase sowie eine Verbreiterung von Kiefer- und Backenknochen, Händen und Füßen. Bedeutsam ist auch eine Größenzunahme der Eingeweide, wie Herz, Leber, Niere und Schilddrüse, sowie der Zunge (Makroglossie). ◘ Abb. 21.5 zeigt eine Patientin mit Akromegalie.



◘ **Abb. 21.5. Patientin mit Akromegalie**. Patientin leidet unter einem Somatotropin produzierenden Tumor, der über Jahre zur Akromegalie führte

Prolaktin

Im Hypophysenvorderlappen wird Prolaktin gebildet, das in erster Linie die Funktion der Brustdrüse reguliert.

Ausschüttung. Prolaktin ist ein Peptidhormon (199 Aminosäuren), das im Hypophysenvorderlappen gebildet wird. Die Prolaktinausschüttung wird durch Thyroliberin, durch Endorphine, Angiotensin II und *vasointestinal peptide* (VIP) stimuliert und durch Dopamin sowie ein weiteres Prolaktostatin (PIH) gehemmt. Der Einfluss von Dopamin auf die Prolaktinausschüttung überwiegt, d. h. bei Unterbrechung des hypothalamischen Einflusses wird vermehrt Prolaktin ausgeschüttet.

Wirkungen. Prolaktin fördert Wachstum, Differenzierung und Tätigkeit der Brustdrüse, hemmt die Ausschüttung von Gonadotropinen (LH, FSH) und wirkt (vorwiegend hemmend) auf die Immunabwehr. Seine Ausschüttung ist u. a. bei Stress gesteigert. Seine Bedeutung wird im Zusammenhang mit der Reproduktionsphysiologie (▶ Kap. 22) beschrieben.

Oxytozin

Im Hypophysenhinterlappen wird das hypothalamische Hormon Oxytozin ausgeschüttet, das in erster Linie der Reproduktion dient.

Struktur und Ausschüttung. Oxytozin ist ein Nonapeptid, das in den Neuronen der Nuclei supraoptici und paraventriculares gebildet, über axonalen Transport in den Hypophysenhinterlappen transportiert und dort bei Bedarf ausgeschüttet wird (Neurosekretion).

Stimulation der Oxytozinausschüttung. Oxytozin wird bei mechanischer Reizung von Vagina und Uterus, bei der Berührung der Brustwarze der Frau und im Orgasmus ausgeschüttet.

Wirkungen von Oxytozin. Oxytozin fördert die Kontraktion der Uterusmuskulatur (im Orgasmus oder bei der Geburt), der glatten Muskulatur der Milchdrüsen (beim Stillen) und der Samenkanälchen, wie im Zusammenhang mit der Reproduktionsphysiologie dargestellt wird (▶ Kap. 22). Oxytozin fördert die Bindung an und das Vertrauen in den Partner und beim Stillen die Zuneigung der Mutter an das Kind.

Adiuretin

Adiuretin (ADH, Vasopressin) dient in erster Linie der Regulation des Körperwassers; es wird bei Verminderung des intra- und/oder extrazellulären Volumens ausgeschüttet und bewirkt eine Herabsetzung der renalen Wasserausscheidung.

Struktur und Ausschüttung. Adiuretin (antidiuretisches Hormon, ADH, Vasopressin) ist ein Nonapeptid, das in den Neuronen der hypothalamischen **Nuclei paraventricularis** und **supraopticus** gebildet wird. Adiuretin wird aus einem größeren Protein (Präproadiuretin) abgespalten. Über die Axone der Neurone wird Adiuretin zum Hinterlappen der Hypophyse transportiert und dort bei Bedarf ausgeschüttet.

Regulation der Adiuretinausschüttung. Die Ausschüttung von Adiuretin aus den Nervenendigungen wird durch Aktionspotenziale ausgelöst. Die Depolarisation öffnet spannungssensitive Ca^{2+} Kanäle. Die Zunahme der Ca^{2+} Konzentration vermittelt dann die Entleerung der Vesikel.

Stimulation der ADH-Ausschüttung durch Hyperosmolarität. Die Osmolarität wird im Hypothalamus selbst und möglicherweise in der Leber registriert. Wahrscheinlich ist die **Zellschrumpfung** der adäquate Reiz für die Adiuretinausschüttung.

▪▪▪ Die Zellschrumpfung führt in den Neuronen des Hypothalamus zur Aktivierung von **unselektiven Ionenkanälen**, die bei normalem Zellvolumen durch die Dehnung der Zellmembran gehemmt werden *(stretch inhibited channels)*. Die Aktivierung der unselektiven Ionenkanäle depolarisiert die Zellmembran und löst damit Aktionspotenziale aus. Infusion hypertoner **Harnstofflösung** führt zu keiner Stimulation der Adiuretinausschüttung, wahrscheinlich deshalb, weil Harnstoff leicht die Zellmembran passieren kann und eine hypertone Harnstofflösung somit keine osmotische Zellschrumpfung auslöst. Bei **K^+-Überschuss** ist die Adiuretinausschüttung gehemmt, möglicherweise deshalb, weil die zelluläre Aufnahme von K^+ zu einer Zellschwellung führt.

Stimulation der ADH-Ausschüttung durch Hypovolämie. Das Plasmavolumen wird durch Dehnungsrezeptoren im linken Vorhof registriert. Eine Zunahme des Vorhofdrucks hemmt, eine Abnahme des Vorhofdrucks fördert die Ausschüttung von Adiuretin. Bei Volumenmangel wird die ADH-Ausschüttung zusätzlich durch Angiotensin II stimuliert, dessen Bildung durch Renin gefördert wird (▶ Kap. 29).

Sonstige Stimuli der Ausschüttung. Die Adiuretinausschüttung ist ferner bei **Stress, Angst, Erbrechen** und **sexueller Erregung** gesteigert, bei Kälte dagegen herabgesetzt. Die ADH-Ausschüttung wird auch durch Dopamin und Endorphine gefördert sowie durch GABA gehemmt.

Antidiuretische Wirkungen. Die antidiuretische Wirkung von Adiuretin wird durch Steigerung der Wasserpermeabilität von distalem Konvolut und Sammelrohr der Niere erzielt. Adiuretin stimuliert über cAMP und Proteinkinase A (▶ Kap. 2.3) den Einbau von Wasserkanälen in die luminale Zellmembran des Tubulusepithels. Dadurch kann Wasser dem osmotischen Gradienten folgend das Lumen verlassen (▶ Kap. 29.4). In Abwesenheit von Adiuretin scheidet die Niere große Mengen (bis zu 20 l/Tag) hypotonen (< 300 mosmol/l) Harns aus. Bei maximaler Adiuretinausschüttung steigt die Harnosmolarität bis auf die maximale Osmolarität des Nierenmarks (≈ 1.200 mosmol/l).

Vasokonstriktorische Wirkung. In hohen Konzentrationen wirkt Adiuretin vasokonstriktorisch. Dabei wirkt es vor allem auf die Kapazitätsgefäße. Auf diese Weise erreicht Adiuretin eine Steigerung des zentralen Venendrucks und ermöglicht die Aufrechterhaltung des Herzminutenvolumens auch bei herabgesetztem Blutvolumen.

Adiuretinmangel. Ein Mangel an Adiuretin (**zentraler Diabetes insipidus**; ▶ Box 30.1), oder eine Unempfindlichkeit der Niere gegenüber der Wirkung von Adiuretin (**renaler Diabetes insipidus**; ▶ Kap. 29.4) hat die Ausscheidung großer Mengen hypotonen Harns zur Folge. Die Patienten müssen am Tag bis zu 20 Liter trinken, um eine lebensbedrohliche Dehydratation (Hypohydratation; ▶ Kap. 30.5) abzuwenden. Ein mäßiger Mangel an Adiuretin(-Wirkung) ist häufig daran erkennbar, dass die Patienten nachts Wasser lassen müssen (Nykturie)

Adiuretinüberschuss. Ein Überschuss an Adiuretin kann durch Bildung von Adiuretin in einem Tumor (z. B. kleinzelliges Bronchialkarzinom) hervorgerufen werden. Der Adiuretinüberschuss führt zur renalen Retention von Wasser mit zum Teil bedrohlicher Zunahme des Extra- und Intrazellulärvolumens (Hyperhydratation; ▶ Kap. 30.5).

21.3. Hypophyseninsuffizienz

Die Hypophyse oder der Hypothalamus können durch Tumore, Entzündungen, Ablagerungen (z. B. Eisen bei Hämochromatose), Infektionen (z. B. Tuberkulose), Durchblutungsstörungen, Verletzungen (Schädeltrauma), Operationen oder Bestrahlungen (z. B. bei einem Hypophysentumor) geschädigt bzw. zerstört werden. Folge ist eine unzureichende oder fehlende Ausschüttung von mehreren oder allen hypophysären Hormonen. Eine Hypophyseninsuffizienz führt u. a. zu Kleinwuchs bei Kindern (Somatropinmangel), zu Ausbleiben von Regelblutungen, Impotenz, reduzierter Libido und herabgesetzter Körperbehaarung (Gonadotropinmangel), zu Anämie, Kälteintoleranz, Bradykardie, Verstopfung und gestörter geistiger Entwicklung (Schilddrüsenhormone), zu Blutdruckabfall, sowie zu Schwäche, Hypoglykämie, Gewichtsverlust und Fieber (Glukokortikoide). Die Störungen treten bei allmählicher Zerstörung der Hypophyse schleichend auf und können daher leicht längere Zeit übersehen werden. Ein völliger Ausfall der Hypophyse wird ohne Behandlung nicht überlebt. Als Therapie werden in erster Linie die peripheren Hormone ersetzt. Dabei entfallen Regulation und Anpassung der Hormonausschüttung an die jeweiligen Anforderungen.

In Kürze

Hypothalamus und Hypophyse

Der Hypothalamus steuert das endokrine System über das vegetative Nervensystem und glandotrope Hormone der Hypophyse, und zwar über:

- GnRH und Gonadotropine (LH und FSH) die **Sexualhormone** Östrogene, Gestagene und Testosteron;
- CRH und Kortikotropin (ACTH) die **Glukokortikoide** der Nebennierenrinde;
- TRH und Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH) die **Schilddrüsenhormone**;
- GHRH, Somatostatin und Somatotropin (GH) die *insulin-like growth factors* (IGF, Somatomedine).

Ferner bildet die Hypophyse mit Prolaktin sowie der Hypothalamus mit ADH und Oxytozin direkt peripher wirkende Hormone.

Somatotropin

Die Ausschüttung von Somatotropin wird stimuliert durch Aminosäuren, Hypoglykämie, Glukagon, Schilddrüsenhormone, Östrogene, Dopamin, Serotonin, Noradrenalin (über α-Rezeptoren), Endorphine, NREM-Schlaf und Stress und gehemmt durch Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Gestagene, Kortisol, IGF, TRH, Adrenalin (über β-Rezeptoren), GABA, Adipositas und Kälte. Sie nimmt im Alter ab.

Somatotropin stimuliert:

- Wachstum von Knochen, Muskeln und Eingeweiden,
- Lipolyse,
- Ausschüttung von Insulin,
- renale Elektrolytretention,
- Zellproliferation vor allem von Knorpelzellen (Knochenwachstum) und Blutstammzellen (Erythropoese),
- Proliferation und Aktivität von T-Lymphozyten und Makrophagen (Immunabwehr).

Somatotropin hemmt:

- Glukoneogenese aus Aminosäuren,
- Glukoseverbrauch,
- Glukoseaufnahme und Glykolyse in Fett- und Muskelzellen.

Somatotropinmangel führt beim Kind zu **Zwergwuchs**, Somatotropinüberschuss beim Kind zu **Riesenwuchs**, beim Erwachsenen zu apositionellem Knochenwachstum (**Akromegalie**) mit Größenzunahme der Eingeweide, wie Herz, Leber, Niere.

Prolaktin

Prolaktin ist ein Peptidhormon aus dem Hypophysenvorderlappen. Seine Ausschüttung wird u. a. durch TRH und Stress stimuliert und durch Dopamin gehemmt. Wirkungen von Prolaktin sind:

- Stimulation von Wachstum, Differenzierung und Tätigkeit der Brustdrüse,
- Hemmung der Ausschüttung von Gonadotropinen (LH, FSH),
- Beeinflussung der Immunabwehr.

Oxytozin

Oxytozin ist ein hypothalamisches Nonapeptid, das im Hypophysenhinterlappen bei mechanischer Reizung von Vagina, Uterus und Brustwarze ausgeschüttet wird. Es stimuliert die Kontraktion der glatten Muskulatur von Uterus, Milchdrüsen und Samenkanälchen.

Adiuretin

Adiuretin (ADH) ist ein hypothalamisches Nonapeptid, das bei Hyperosmolarität, Hypovolämie oder im Stress aus dem Hypophysenhinterlappen ausgeschüttet wird. Es stimuliert die renale Wasserresorption und führt in hohen Konzentrationen zur Vasokonstriktion. Fehlende ADH-Ausschüttung bzw. fehlende ADH-Wirkung führt zum Diabetes insipidus, bei dem bis zu 20 Liter Wasser am Tag ausgeschieden werden. Adiuretinüberschuss führt umgekehrt zur hypotonen Hyperhydratation.

21.3 Schilddrüsenhormone

Bildung und Regulation von Thyroxin und Trijodthyronin

Die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) werden aus Tyrosin durch Jodierung und Dimerisierung gebildet; ihre Bildung und Ausschüttung wird durch Thyrotropin stimuliert

Synthese. Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) sind 3-fach bzw. 4-fach jodierte Tyrosinderivate, die in den Follikeln der Schilddrüse gebildet werden. Zur Synthese von T_3/T_4 ist die Aufnahme von **Jod** aus dem Blut in die Epithelzellen der Follikel (Thyrozyten) erforderlich (Abb. 21.6). Die Aufnahme wird durch einen **Na+,J⁻-Symporter** bewerkstelligt. Die treibende Kraft für die J^--Aufnahme wird durch den Na^+-Gradienten geschaffen. J^- verlässt die Thyrozyten über einen Anionenaustauscher (Pendrin) in der luminalen Zellmembran und wird so im Lumen der Follikel konzentriert.

Die Thyrozyten sezernieren in das Lumen ferner **Thyreoglobulin**, ein tyrosinreiches Protein. Unter Einwirkung einer Peroxidase wird J^- im Lumen oxidiert und anschließend an Tyrosinreste des Thyreoglobulins gekoppelt. Dadurch entsteht Mono- und Dijodtyrosinthyreoglobulin. In einem weiteren Schritt wird ein jodierter Tyrosinrest auf einen zweiten jodierten Tyrosinrest unter Abspaltung von Alanin übertragen. Dadurch entstehen in Thyreoglobulin eingebaute T_4 (3,5,3′,5′-Tetrajodthyronin) und T_3 (3,5,3′-Trijodthyronin; Abb. 21.6). Bei Bedarf wird das Thyreoglobulin von den Thyrozyten endozytotisch aufgenommen, T_3 und T_4 freigesetzt und die Hormone in das Blut abgegeben.

Proteinbindung. Im Blut wird der größte Anteil von T_3/T_4 an Plasmaproteine gebunden (Tab. 21.3), vor allem an Albumin,

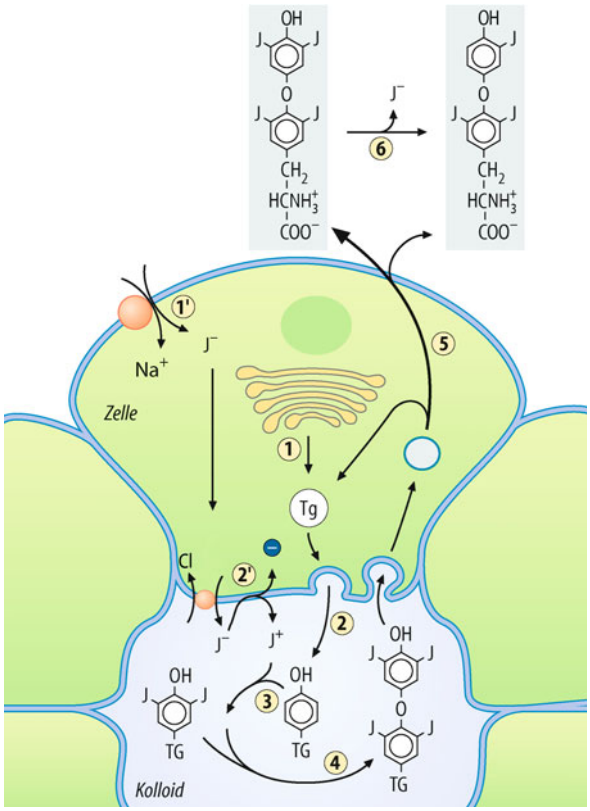


Abb. 21.6. Biosynthese von Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3). Die Follikelzellen der Schilddrüse synthetisieren im Golgi-Apparat Thyroglobulin (Tg), ein Protein, das reich an der Aminosäure Tyrosin ist (1). Thyreoglobin wird in das Lumen der Follikel sezerniert (2). Dort wird an Tyrosin Jod gekoppelt (3). Das dazu erforderliche Jod wird in Form von Jodidionen durch einen Na^+-gekoppelten Transport aus dem Blut in die Zelle aufgenommen (1') und von dort über einen Anionenaustauscher (Pendrin), in das Lumen transportiert und oxidiert (2'). Jodiertes Tyrosin wird an ein zweites jodiertes Tyrosin gekoppelt (4). Durch Spaltung des Thyreoglobins werden Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) abgespalten (5). Die Schilddrüsen bilden hauptsächlich T_4. In der Peripherie wird jedoch T_4 zum wesentlich wirksameren T_3 dejodiert (6)

Thyroxin-bindendes Präalbumin (TBPA) und Thyroxin-bindendes Globulin (TBG). Die Bildung von TBG und damit die Bindung von T_3/T_4 ist u. a. bei einer Schwangerschaft gesteigert. Die Bindung an Plasmaproteine resultiert in einer extrem langen Halbwertszeit der Hormone (ca. 1 Tag für T_3, ca. 7 Tage für T_4).

Periphere Dejodierung. Die Schilddrüse sezerniert überwiegend das weit weniger wirksame T_4. In der Peripherie wird jedoch T_4 zu T_3 dejodiert. Bei schweren Erkrankungen wird statt T_3 das unwirksame reverse rT_3 (3,3',5'-Trijodthyronin) gebildet und damit die Schilddrüsenhormonwirkung herabgesetzt.

▪▪▪ **Thyreostatika.** Die Schilddrüsenhormonbildung kann pharmakologisch an mehreren Stellen gehemmt werden (Thyreostatika): Perchlorate, Pertechnat und Thiozyanat hemmen die Jodaufnahme in die Thyrozyten und Thioamide die Peroxidase. Die Bildung und Freisetzung von T_3 und T_4 kann ferner durch J^--Überschuss gehemmt werden.

Regulation der Ausschüttung. Die Ausschüttung von T_3 und T_4 steht unter der Kontrolle des Hypothalamus (▶ Abschn. 21.2). Thyrotropin (Thyreoidea stimulierendes Hormon, TSH) fördert das Wachstum der Schilddrüse sowie die Bildung und Ausschüttung von T_3 und T_4. Die Bildung von TRH und TSH wird durch T_4 gehemmt, über einen Regelkreis mit negativer Rückkopplung werden somit die T_3- und T_4-Konzentrationen im Blut weitgehend konstant gehalten. Die Ausschüttung von TSH wird ferner durch Somatostatin, Dopamin und Glukokortikoide gehemmt sowie durch Noradrenalin (über α-Rezeptoren) und Östrogene gefördert.

Wirkungen der Schilddrüsenhormone

❗ T_3/T_4 dienen in erster Linie der Entwicklung und wahrscheinlich der Aufrechterhaltung spezialisierter Leistungen von Gehirn, Herz, Niere etc.; sie fördern Wachstum, wirken katabol und steigern den Grundumsatz.

Wirkungen auf die Entwicklung. T_3 und T_4 stimulieren die Synthese einer Vielzahl von Enzymen, Elementen der Signaltransduktion (z. B. Rezeptoren, G-Proteine), Transportproteinen (z. B. Na^+/K^+-ATPase) und Strukturproteinen. Die Wirkungen von T_3 und T_4 sind für eine normale geistige und körperliche Entwicklung unerlässlich. Vor allem die **intellektuelle Entwicklung** hängt in kritischer Weise von diesen Hormonen ab. T_3/T_4 fördern während der Hirnentwicklung das Auswachsen von Dendriten und Axonen, die Bildung von Synapsen und von Myelinscheiden. T_3/T_4 stimulieren, teilweise über Steigerung der Somatotropinbildung und -ausschüttung, das **Längenwachstum** des Knochens.

▪▪▪ Auch bei anderen Spezies spielen T_3/T_4 eine wesentliche Rolle für die Entwicklung. Unter anderem sind die Metamorphose von Amphibien, das Wachsen von Federn (Mauser) von Vögeln und die Entwicklung des Geweihs von Hirschen T_3/T_4-abhängig.

Stoffwechselwirkungen. T_3 und T_4 stimulieren die **Proteinsynthese** (s. oben), sie fördern die enterale Glukoseabsorption, die hepatische Glykogenolyse und Glukoneogenese und die **Glykolyse** in vielen Organen. Durch die Stimulation der **Lipolyse** steigern sie die Fettsäurekonzentration im Blut. Sie stimulieren andererseits den **Abbau von VLDL** und den Umbau von **Cholesterin** in Gallensäuren. Unter dem Einfluss von T_3/T_4 ist der Umsatz von Bindegewebsgrundsubstanz **(Glykosaminoglykanen)** und die Umwandlung von Karotin in Vitamin A gesteigert.

Kreislaufwirkungen. Der gesteigerte Energieverbrauch in peripheren Geweben unter dem Einfluss von T_3/T_4 zwingt zur peripheren **Vasodilatation**. Die Schilddrüsenhormone sensibilisieren ferner u. a. das Herz für Katecholamine: Folgen sind gesteigerte **Herzfrequenz** und **Herzkraft**, z. T. durch Steigerung der Expression von β-Rezeptoren. Folge der Wirkungen auf Herz und Gefäße ist eine Zunahme des systolischen Blutdrucks und eine Abnahme des diastolischen Blutdrucks.

Wirkungen auf weitere Organe. T_3/T_4 steigern renalen Blutfluss, glomeruläre Filtrationsrate und tubuläre Transportkapazität in der **Niere**. T_3/T_4 stimulieren die Aktivität von Schweiß-

und Talgdrüsen der **Haut**. Schließlich fördern T_3/T_4 die **Darmmotilität** und steigern die **neuromuskuläre Erregbarkeit**.

Grundumsatz. Aufgrund ihrer Wirkungen steigern T_3 und T_4 den Energieverbrauch. Folge ist eine Zunahme des Grundumsatzes und damit der Wärmebildung. Zur Temperatur-Regulation ist dann verstärkte Wärmeabgabe erforderlich.

Störungen der Schilddrüsenhormone

Ein Mangel an T_3/T_4 führt zu schweren Entwicklungsstörungen und u. a. zu eingeschränkter Leistungsfähigkeit, ein T_3/T_4-Überschuss vor allem zur Steigerung von Stoffwechselaktivität und Herzfrequenz.

Hypothyreose. Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen (Hypothyreose) kann Folge einer herabgesetzten Stimulation der Schilddrüse durch TSH sein. Ferner kann die Ursache in einer primär eingeschränkten Ausschüttung von T_3/T_4 liegen, wie bei Jodmangel, bei defekten oder gehemmten Enzymen der Schilddrüsenhormonsynthese oder bei Schädigung der Schilddrüse. Liegt die Ursache der verminderten Schilddrüsenhormonbildung in der Schilddrüse selbst, dann führt die fehlende negative Rückkopplung durch T_3/T_4 zu einer gesteigerten Ausschüttung von TRH und TSH.

Folgen eines Mangels an T_3/T_4. Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen führt beim **Kleinkind** zu einer massiven, binnen weniger Wochen nach der Geburt irreversiblen Einschränkung der Intelligenz sowie zu einem verzögerten Längenwachstum **(Kretinismus)**. Kinder mit angeborener Hypothyreose sind häufig **taub**. Intrauterin kann jedoch mütterliches T_3/T_4 die Entwicklung des Feten aufrechterhalten.

Beim **Erwachsenen** führt T_3/T_4-Mangel zu **herabgesetzter neuromuskulärer Erregbarkeit**, Hyporeflexie, Antriebslosigkeit und Depressionen. Die eingeschränkten Stoffwechselwirkungen äußern sich in einer **Zunahme des Fettgewebes**, einer **Hypercholesterinämie** und einem Absinken des Grundumsatzes. Die Patienten neigen zu Hypoglykämien. Herabgesetzter Abbau von Glykosaminoglykanen im Unterhautfettgewebe führt zu deren Ablagerung **(Myxödem)**, die Haut ist zudem kalt, trocken und schuppig. Schließlich ist die Darmmotorik herabgesetzt **(Obstipation)**.

Ist der Mangel Folge gestörter Bildung von T_3 und T_4 in der Schilddrüse (z. B. bei Jodmangel), ist die Bildung von TSH gesteigert. Die trophische Wirkung des TSH führt dann zur Größenzunahme der Schilddrüse (**Kropf, Struma**; ◘ Abb. 21.7).

Hyperthyreose. Ein Überschuss an Schilddrüsenhormonen (Hyperthyreose) tritt bei gesteigerter Ausschüttung von TSH oder bei TSH-unabhängiger Überfunktion der Schilddrüse auf. Beim **Morbus Basedow** wird die Hyperthyreose durch einen Autoantikörper ausgelöst, der gegen den TSH-Rezeptor in der Schilddrüse gerichtet ist. Über Aktivierung des Rezeptors bewirkt der Antikörper eine gesteigerte Bildung von T_3/T_4 und eine Größenzunahme der Schilddrüse. Eine weitere Konsequenz der Autoimmunerkrankung ist eine retrobulbäre Entzündung, welche die Augen hervortreten lässt **(Exophthalmus)**.



◘ **Abb. 21.7. Patientin mit Struma**. Die Patientin lebt seit Geburt in einem Gebiet mit jodarmem Wasser. Der Jodmangel beeinträchtigt die Bildung von T_3/T_4, die gesteigerte TSH-Ausschüttung stimuliert das Schilddrüsenwachstum

Folgen eines T_3/T_4-Überschusses. Ein Überschuss an Schilddrüsenhormonen steigert die Herzfrequenz mitunter bis zum **Vorhofflimmern** (▶ Kap. 25). Aufgrund eines vergrößerten Schlagvolumens und einer peripheren Vasodilatation nimmt die **Blutdruckamplitude** zu. Die **neuromuskuläre Erregbarkeit** ist gesteigert, es treten Hyperreflexie, Zittern und Schlaflosigkeit auf. Gesteigerte Darmmotorik führt zu **Durchfällen**. Der Grundumsatz ist gesteigert, die Patienten schwitzen häufig. Das Fettgewebe wird eingeschmolzen, durch gesteigerte Expression proteolytischer Enzyme überwiegt der Proteinabbau, die Patienten magern ab. Die Konzentration an freien Fettsäuren im Blut ist erhöht und die Plasmakonzentration von Cholesterin herabgesetzt.

Kalzitonin

Kalzitonin stimuliert die Bildung von Kalzitriol und fördert die Mineralisierung des Knochens.

Ausschüttung. Kalzitonin, ein Peptid von 32 Aminosäuren, wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet und bei Anstieg der Plasma-Ca^{2+}-Konzentration ausgeschüttet.

Wirkungen. Kalzitonin senkt die Plasmakonzentration von Ca^{2+} und Phosphat vor allem durch Förderung der Knochenmineralisierung. Es stimuliert ferner die Bildung von Kalzitriol, das die enterale Absorption von $CaHPO_4$ steigert (▶ Kap. 31.2). Kalzitonin ist vor allem für die Mineralisierung des fetalen und jugendlichen Skeletts bedeutsam. Beim erwachsenen Menschen ist seine Bedeutung jedoch gering. Demnach muss es, im Gegensatz zu T_3/T_4, nach Entfernung der Schilddrüse nicht substituiert werden.

In Kürze

Trijodthyronin und Thyroxin

Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) sind jodierte Tyrosinderivate, die unter dem Einfluss von Thyrotropin (TSH) in den Follikeln der Schilddrüse gebildet und ausgeschüttet werden. Sie **steigern**

- die Synthese einer Vielzahl von Enzymen, Signal-, Transport- und Strukturproteinen und sind für eine normale geistige und körperliche Entwicklung unerlässlich;
- die Glykolyse, die enterale Glukoseabsorption, die hepatische Glykogenolyse und Glukoneogenese;
- die Lipolyse, den Umbau von Cholesterin in Gallensäuren;
- den Umsatz von Bindegewebsgrundsubstanz (Glykosaminoglykanen) und die Umwandlung von Karotin in Vitamin A;
- die periphere Vasodilatation;
- die Herzfrequenz und Herzkraft;
- den renalen Blutfluss, die glomeruläre Filtrationsrate und die tubuläre Transportkapazität in der Niere;
- die Aktivität von Schweiß- und Talgdrüsen der Haut;
- die Darmmotilität;
- die neuromuskuläre Erregbarkeit;
- den Energieverbrauch und damit den Grundumsatz.

Hypothyreose

Ein **Mangel** an Schilddrüsenhormonen (Hypothyreose)

- mindert beim Kind irreversibel Intelligenz, Längenwachstum und Hörvermögen (Kretinismus),
- kann beim Erwachsenen zu herabgesetzter neuromuskulärer Erregbarkeit, Hyporeflexie, Antriebslosigkeit, Depressionen, Hypercholesterinämie, Absinken des Grundumsatzes, Hypoglykämie, Myxödem, Obstipation führen.

T_3/T_4-Mangel führt über gesteigerte Thyrotropinausschüttung zur Struma.

Hyperthyreose

Ein **Überschuss** an Schilddrüsenhormonen (Hyperthyreose) steigert

- die Herzfrequenz bis zum Vorhofflimmern,
- das Schlagvolumen des Herzens, die Blutdruckamplitude,
- die neuromuskuläre Erregbarkeit, die Darmmotorik und den Grundumsatz.

Kalzitonin

Das ebenfalls in der Schilddrüse gebildete Kalzitonin wird bei Anstieg der Plasma-Ca^{2+}-Konzentration ausgeschüttet und senkt den Plasmakalziumspiegel vorwiegend durch Stimulation der Einlagerung von Kalziumphosphat in den Knochen.

21.4 Pankreashormone

Insulin

Insulin ist ein Peptidhormon aus den B-Zellen der Langerhans-Inseln.

Struktur. Insulin ist ein Peptid (51 Aminosäuren) aus zwei Ketten, einer A-Kette mit 21 Aminosäuren und einer B-Kette mit 30 Aminosäuren, die über zwei Disulfidbrücken miteinander verbunden sind (Abb. 21.8).

Bildungsort. Insulin wird in den B-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas gebildet. Die B-Zellen stellen 80% der Inselzellen, 15% sind Glukagon-produzierende A-Zellen und nur wenige Zellen bilden Somatostatin (D-Zellen) oder u. a. das sog. pankreatische Polypeptid. Das im Pankreas ausgeschüttete Insulin gelangt zunächst mit dem Pfortaderblut in die Leber, wo die Hormonkonzentration daher ein Vielfaches der Konzentration im peripheren Blut beträgt.

Regulation der Insulinausschüttung

Die Insulinausschütung wird vor allem durch einen Anstieg der Plasmaglukosekonzentration, aber auch durch Aminosäuren und einige gastrointestinale Hormone stimuliert.

Regulation der Ausschüttung durch Substrat. Die Ausschüttung von Insulin wird durch einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Glukose, Aminosäuren (vor allem Leuzin, aber auch Arginin und Alanin), Azetazetat und in weit geringerem Ausmaß von Fettsäuren gefördert.

Rolle von Ionenkanälen. Die Glukoseplasmakonzentration ist der weitaus wichtigste Regulator der Insulinausschüttung. Wie in Abb. 21.9 dargestellt, wirkt Glukose z. T. über eine Beeinflussung der Ionenkanäle in der Zellmembran. Glukose wird in die

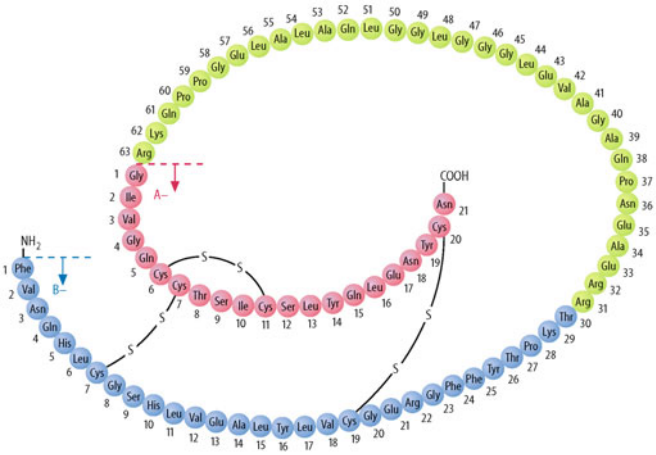


Abb. 21.8. Struktur von Proinsulin. Aus Proinsulin entsteht Insulin durch Abspaltung des C-Peptids *(grün)*. Es bleiben die A-Kette *(rot)* und die B-Kette *(blau)* des Insulins, die über zwei Disulfidbrücken miteinander verbunden sind

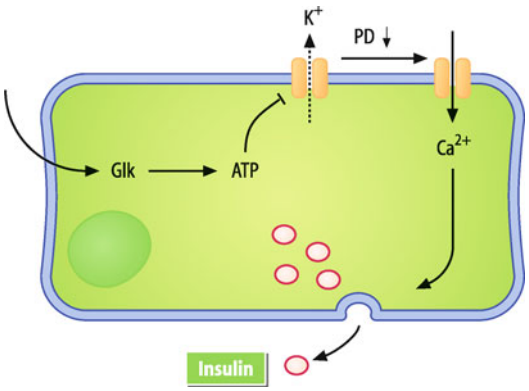


Abb. 21.9. Regulation der Insulinausschüttung aus pankreatischen B-Zellen durch Glukose. Der Abbau von Glukose erzeugt ATP, das die ATP-sensitiven K^+-Kanäle hemmt. Die folgende Depolarisation der Zellmembran öffnet spannungssensitive Ca^{2+}-Kanäle. Ca^{2+} strömt ein und stimuliert die Insulinausschüttung

Zelle aufgenommen und glykolytisch abgebaut. Dabei entsteht ATP, das ATP-sensitive K^+-Kanäle (**K_{ATP}-Kanäle**) in der Zellmembran hemmt. Diese Kanäle sind zur Aufrechterhaltung des Zellmembranpotenzials erforderlich. Ihre Hemmung hat eine Depolarisation zur Folge, die spannungsabhängige **Ca^{2+}-Kanäle** öffnet. Die folgende Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration führt dann zur Stimulation der Insulinausschüttung.

▪▪▪ Die **Glukokinase**, die Glukose phosphoryliert und damit in die Glykolyse einschleust, hat in den B-Zellen eine ungewöhnlich geringe Affinität und wird erst bei 10 mmol/l Glukose halb gesättigt. Damit erreichen ATP-Bildung und Insulinausschüttung erst bei sehr hohen Glukosekonzentrationen (>> 10 mmol/l) ihre maximalen Werte.

Durch den Einfluss auf das Membranpotenzial wirkt **Hyperkaliämie** fördernd, **Hypokaliämie** hemmend auf die Insulinausschüttung.

Eine Hemmung des K_{ATP}-Kanales führt auch unabhängig von Glukose zu einer Depolarisation der Zellmembran und damit zur Insulinausschüttung. Auf diese Weise wirken die **Sulfonylharnstoffe**, die über Hemmung des K_{ATP}-Kanales eine gesteigerte Ausschüttung von Insulin erzwingen. Sie werden daher als **orale Antidiabetika** eingesetzt.

▪▪▪ **Phasen der Insulinausschüttung.** Die Ausschüttung von Insulin ist pulsierend. Wird durch Glukosezufuhr die Glukosekonzentration im Blut plötzlich gesteigert und dann auf dem erhöhten Wert gehalten, dann kommt es zu einer biphasischen Insulinausschüttung: Eine schnelle transiente Insulinausschüttung innerhalb der ersten 10 Minuten wird gefolgt von einer zweiten, langsamer ansteigenden Ausschüttung des Hormons. Ein Teil der insulinhaltigen Vesikel kann nämlich bei Erhöhung von intrazellulärem Ca^{2+} unmittelbar entleert werden, während der andere Teil erst für die Entleerung vorbereitet werden muss. Bei anhaltend hohen Glukosekonzentrationen nimmt die Insulinausschüttung nach etwa 2–3 Stunden wieder ab.

Stimulation durch gastrointestinale und pankreatische Hormone. Die Insulinausschüttung wird durch *glucagon-like peptide* (GLP), Glukagon, Sekretin, *gastric inhibitory peptide* (GIP), Gastrin, Pankreozymin, Kortikotropin (ACTH) und Somatotropin (wirken über cAMP) sowie durch Cholezystokinin (wirkt über IP_3 und Diacylglycerol) stimuliert. Die Wirkung der Hormone verstärkt den Einfluss von Glukose auf die Insulin-Ausschüttung, d. h., sie sensibilisieren die B-Zellen für den Einfluss von Glukose. Bei niederen Glukoseplasmakonzentrationen sind die Hormone jedoch wirkungslos.

Die verstärkende Wirkung der gastrointestinalen Hormone auf die Insulinausschüttung kommt bei **Nahrungszufuhr** zum Tragen: Bereits bevor die Nahrungsbestandteile enteral absorbiert werden, also bevor es zu einem deutlichen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Glukose und Aminosäuren kommt, wird die Insulinausschüttung gesteigert. Daher fällt die Insulinausschüttung bei oraler Glukosezufuhr deutlich stärker aus als bei intravenöser Zufuhr von Glukose.

Hemmung der Insulinausschüttung. Die Insulinausschüttung wird durch Somatostatin, Amylin und Pankreatostatin gehemmt. Somatostatin wird in benachbarten D-Zellen der Langerhans-Inseln gebildet und ausgeschüttet. Seine Ausschüttung wird durch Glukose, Aminosäuren, Fettsäuren, Azetylcholin, Adrenalin (über β-Rezeptoren), Glukagon, *vasoactive intestinal peptide* (VIP), Sekretin und Cholezystokinin stimuliert.

Regulation durch das vegetative Nervensystem. Die Insulinausschüttung wird durch Azetylcholin über Aktivierung von depolarisierenden Na^+-Kanälen stimuliert. Der Sympathikus mindert über Noradrenalin (über α-Rezeptoren) und den Kotransmitter Galanin die Insulinausschüttung. Sie wirken zumindest teilweise über eine Aktivierung von K^+-Kanälen, die zur Hyperpolarisation der Zellen führt. Selektive Aktivierung von β-Rezeptoren stimuliert die benachbarten A-Zellen zur Ausschüttung von Glukagon, das wiederum parakrin die Insulinausschüttung fördert.

Wirkungen von Insulin

! Aufgabe von Insulin ist in erster Linie die Schaffung von Energiereserven, wenn ein Überschuss an frei verfügbaren Energieträgern (v. a. Glukose) vorhanden ist.

Stoffwechselwirkungen. Die Wirkungen von Insulin zielen zunächst auf eine Speicherung der Energiesubstrate ab: Insulin stimuliert die zelluläre Aufnahme (vor allem in Muskel- und Fettzellen) von Glukose, Aminosäuren und Fettsäuren. Die **zelluläre Glukoseaufnahme** wird u. a. über gesteigerten Einbau des Glukose-Carriers GLUT4 in die Zellmembran stimuliert. Insulin fördert den Abbau von Triglyzeriden in Chylomikronen und VLDL des Blutes. Die dabei frei werdenden Fettsäuren und Glyzerin werden unter dem Einfluss von Insulin in das Fettgewebe aufgenommen und dort wiederum als **Triglyzeride** gespeichert. Insulin stimuliert die Bildung von **Glykogen** und von **Proteinen** (Abb. 21.10). Insulin bremst die Lipolyse, Glykogenolyse, Proteolyse und Glukoneogenese. Andererseits stimuliert Insulin die Glykolyse.

Wirkungen auf Transportprozesse. Insulin wirkt z. T. über eine Aktivierung des **Na^+/H^+-Austauschers** und des **$Na^+,K^+,2Cl^-$-Symporters** in der Zellmembran. Die Aktivität beider Carrier führt zu einer Zellschwellung, die – zumindest in der Leber – den Abbau der Makromoleküle (Glykogen und Proteine) hemmt. Die Aktivierung des Na^+/H^+-Austauschers führt ferner zu einer zel-

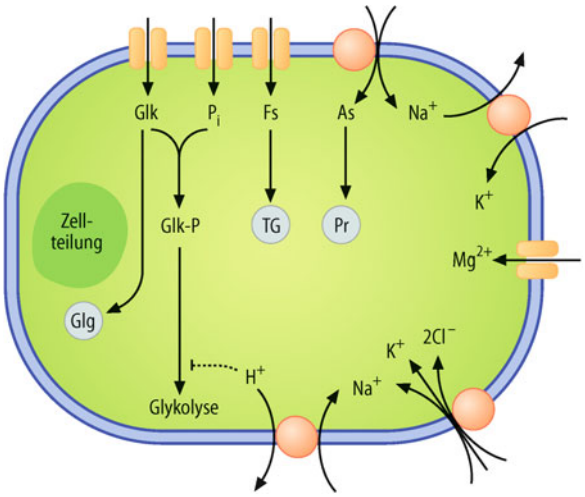


Abb. 21.10. Zelluläre Wirkungen von Insulin. Insulin stimuliert (in Fett- und Muskelzellen) die zelluläre Aufnahme von Aminosäuren (As), Fettsäuren (Fs), Glukose (Glk), Phosphat (Pi) und Mg^{2+}. Die Substrate werden zu Proteinen (Pr), Glykogen (Glg) und Triglyzeriden (TG) aufgebaut. Ferner stimuliert Insulin den Na^+/H^+-Austauscher, den $Na^+,K^+,2Cl^-$-Kotransport und die Na^+/K^+-ATPase. Folgen sind zelluläre K^+-Aufnahme und intrazelluläre Alkalose. Die Alkalose stimuliert die Glykolyse und begünstigt die Zellteilung

lulären Alkalose. Da die Schrittmacherenzyme der Glykolyse ihr pH-Optimum im alkalischen Bereich haben, stimuliert Insulin über eine intrazelluläre Alkalose die Glykolyse. Das über Na^+/H^+-Austausch und $Na^+,K^+,2Cl^-$-Symport in die Zelle gelangte Natrium wird durch die **Na^+/K^+-ATPase** im Austausch gegen K^+ wieder aus der Zelle gepumpt.

Folge der Aktivierung des $Na^+,K^+,2Cl^-$-Symporters und der Na^+/K^+-ATPase ist eine **zelluläre Aufnahme von K^+**. Die Bindung von Phosphat an die Glukose, die in die Zelle aufgenommen wurde, führt ferner zu einer zellulären Aufnahme auch von **Phosphat**. Schließlich fördert Insulin die zelluläre Aufnahme von **Mg^{2+}**. Unter anderem durch Stimulation des epithelialen Na^+-Kanales steigert es die renale Na^+-Resorption.

Wirkungen auf Herzkraft und Zellteilung. Insulin steigert die Herzkraft. Es fördert die Zellteilung und begünstigt das Längenwachstum.

Insulin und Altern. Die Aktivierung des Phosphatidylionositol-(PI-)3-Kinase-Weges durch Insulin spielt offenbar bei der Alterung eine wichtige Rolle. Hemmung dieser Wirkung verlängert die Lebensspanne vieler Tierspezies, eine Wirkung, die wahrscheinlich auch beim Menschen eine Rolle spielt.

Diabetes mellitus

Ein absoluter oder relativer Mangel an Insulin führt zu Diabetes mellitus.

Absoluter Insulinmangel. Die pankreatischen B-Zellen können durch eine Autoimmunerkrankung zerstört werden, bei welcher Antikörper gegen Bestandteile der B-Zellen gebildet, und die Inselzellen Zielscheibe des eigenen Immunsystems werden (▶ Box 21.4). Folge ist eine herabgesetzte oder völlig aussetzende Ausschüttung von Insulin. Bei absolutem Insulinmangel ist der Patient auf Zufuhr von Insulin angewiesen (*insulin dependent diabetes mellitus*, IDDM, **Diabetes mellitus Typ 1**).

Sehr viel häufiger als der absolute ist der **relative Mangel an Insulin**. Dabei ist die Insulinkonzentration im Blut häufig sogar erhöht, die Zielorgane sind jedoch wenig empfindlich gegen das Hormon. Ursachen sind u. a. eine **Abnahme** (*down*-Regulation) **der Rezeptorendichte** aufgrund anhaltend gesteigerter Insulinkonzentrationen oder genetische Defekte von Rezeptoren oder von Elementen der intrazellulären Signaltransduktion. Die Patienten mit relativem Insulinmangel leiden häufig unter **Fettleibigkeit**, welche die Insulinempfindlichkeit der Peripherie herabsetzt. Auch die Entwicklung zu Fettleibigkeit wird durch eine Vielzahl von Genvarianten begünstigt. Ferner wird die Entwicklung von Fettleibigkeit durch die Verfügbarkeit und Qualität von Nahrungsmitteln, körperliche Aktivität, Stimmungen, etc. beeinflusst. Der relative Diabetes mellitus kann durch Diät, orale Antidiabetika und körperliche Aktivität behandelt werden (*non insulin dependent diabetes mellitus*, NIDDM, **Diabetes mellitus Typ 2**). Im späteren Verlauf eines Typ-2-Diabetes kann die Insulinausschüttung durch Schädigung der B-Zellen nachlassen, sodass eine therapeutische Zufuhr von Insulin erforderlich wird.

Ein relativer Mangel an Insulin kann schließlich bei gesteigerter Ausschüttung von Hormonen auftreten, die eine Zunahme der Plasmaglukosekonzentration bewirken (Abb. 21.4), wie **Somatotropin, Schilddrüsenhormone, Glukagon, Glukokortikosteroide** (Steroiddiabetes) und **Katecholamine**.

21.4. Diabetes nach Virusinfektionen

Häufig tritt ein Diabetes mellitus Typ 1 nach einer Virusinfektion auf. Früher glaubte man, dass die Ähnlichkeit von Virusproteinen mit Antigenen der B-Zellen des Pankreas dazu führt, dass Lymphozyten, welche gegen die Erreger gerichtet sind, nun die B-Zellen zerstören. Eine Virusinfektion löst eine Autoimmunreaktion jedoch vor allem über Aktivierung von Toll-ähnlichen Rezeptoren durch Virusproteine aus (▶ Kap. 24.1). Folge ist die Bildung von Interferon α, das in B-Zellen des Pankreas die Expression von MHC I Molekülen stimuliert (▶ Kap. 24.1). Nur bei Expression von MHC I ist die B-Zelle für das Immunsystem angreifbar. Gibt es nun T-Zellen, die gegen B-Zell Antigene gerichtet sind, und wird durch eine Entzündung in den Inseln die Expression von MHC I stimuliert, entsteht eine autoimmune Erkrankung, die über Zerstörung der B-Zellen zu Diabetes mellitus führt.

Auswirkungen des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine tiefgreifende Störung des Kohlehydrat-, Protein- und Fettstoffwechsels. Vor allem die Hyperglykämie führt zu einer Vielzahl von Folgeschäden.

Akute Auswirkungen des absoluten Insulinmangels. Ein absoluter Mangel an Insulin führt zur Einschmelzung von Glykogen,

Fett und Proteinen und zum Anstieg der **Plasmakonzentrationen von Glukose, Aminosäuren und Fettsäuren** im Blut. Die Anhäufung von Fettsäuren und Ketonkörpern (Azetazetat und β-Hydroxybutyrat) führt zur metabolischen **Azidose**. Die respiratorische Kompensation der metabolischen Azidose erfordert bisweilen massiv vertiefte Atmung (Kussmaul-Atmung). Der verzögerte Abbau von Lipoproteinen führt zur **Hyperlipoproteinämie**.

Mit der Plasmakonzentration steigt die in den Glomerula der Nieren filtrierte Menge an Glukose. Übersteigt die filtrierte Glukosemenge die maximale Transportfähigkeit der Nierentubuli (Übersteigen der Nierenschwelle; ▶ Kap. 29.10), so kommt es zur renalen Ausscheidung von Glukose **(Glukosurie)**. Der glukosehaltige, süße Urin führte zur Bezeichnung Diabetes mellitus.

Die nicht resorbierte Glukose behindert die Resorption von Wasser und Elektrolyten (**osmotische Diurese**; ▶ Kap. 29.6), und es kommt zu Verlusten von Wasser und Elektrolyten im Urin. Durst und die Notwendigkeit, häufig große Mengen Wasser zu lassen, können erste Hinweise auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus sein. Die Patienten sind meist dehydriert.

Die Zellen verlieren K^+ und **Phosphat**, da die Stimulation der Aufnahme durch Insulin wegfällt. Die Plasmakonzentrationen steigen jedoch meist nicht an, da K^+ und Phosphat gleichzeitig über die Nieren verloren gehen.

Die Störungen des Energiehaushaltes sowie des Wasser- und Elektrolythaushalts bei »entgleistem« Diabetes mellitus können die Funktion des Nervensystems massiv beeinträchtigen, so dass Bewusstlosigkeit auftritt **(Coma diabeticum)**.

Akute Auswirkungen eines relativen Insulinmangels. Die Konsequenzen des Diabetes mellitus sind bei relativem Mangel an Insulin etwas anders: Da die Wirkungen auf den Lipid- und Proteinstoffwechsel geringere Konzentrationen des Hormons erfordern als die Wirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel, überwiegt bei relativem Insulinmangel die Hyperglykämie, während z. B. Azidose seltener auftritt.

Spätschäden eines Diabetes mellitus. Bei anhaltendem absolutem oder relativem Insulinmangel kommt es vor allem durch Hyperlipidämie und Hyperglykämie zu einer Reihe von weiteren Störungen. Glukose bindet an Proteine und verändert damit deren Eigenschaften. Es entstehen die sog. ***advanced glycation end products*** **(AGE)**. Unter anderem wird Hämoglobin glykiert. Das Glykierungsprodukt **HbA1c** ist ein diagnostisch wertvoller Marker für früher aufgetretene Hyperglykämien, da es auch nach Normalisierung der Plasmaglukosekonzentration erhöht bleibt. Erst nach Eliminierung der betroffenen Erythrozyten (Lebensdauer etwa 100 Tage, ▶ Kap. 23.3, bei Diabetes mellitus etwas kürzer) verschwindet auch das glykierte Hämoglobin.

AGE fördern u. a. die Bildung von Bindegewebe. Durch Glykierung und überschüssiges Bindegewebe werden Gefäßwände verdickt und funktionelle Gewebe verdrängt. Folgen der Gefäßschäden sind u. a. **Herzinfarkte**, periphere **Durchblutungsstörungen** und **Untergang der Netzhaut** des Auges. Besonders in Mitleidenschaft gezogen ist die Niere **(diabetische Nephropathie)**. Die Nierenschädigung fördert die Entwicklung einer Hypertonie, die zu weiterer Gefäßschädigung führt.

Das Überangebot an Glukose fördert ferner die Bildung von Sorbitol, das Wasser anzieht und u. a. zu einer Wassereinlagerung in die Augenlinse führt. Damit wird die Linse trüb **(Katarakt)**. Um einer Schwellung zu entgehen, geben die Zellen Inositol ab, das dann für die Synthese von Membranphospholipiden fehlt. Folge ist u. a. eine Schädigung der Nerven **(diabetische Neuropathie)**.

Hyperinsulinismus

Ein Überschuss an Insulin ist häufig Folge inadäquater iatrogener Verabreichung von Insulin oder oraler Antidiabetika; wichtigste Auswirkungen sind Hypoglykämie und Hypokaliämie.

Hyperinsulinismus. Ein Überschuss an Insulin ist bisweilen Folge eines Insulin produzierenden Tumors oder einer inadäquaten Stimulation der Insulinausschüttung. Bei hohen Aminosäurekonzentrationen im Blut (z. B. durch gestörten Aminosäureabbau als Folge einer Leberinsuffizienz) kann die Insulinausschüttung für die Plasmaglukosekonzentration zu hoch sein. Am häufigsten ist jedoch der **iatrogene Insulinüberschuss**, wenn bei der Behandlung eines Diabetes mellitus zuviel an Insulin oder an oralen Antidiabetika verabreicht wurde. Bei der Therapie des Diabetes mellitus wird leider bisweilen übersehen, dass der Insulinbedarf bei körperlicher Tätigkeit sinkt und die im Krankenhaus angemessene Dosierung nach der Entlassung des Patienten zu hoch ist.

Auswirkungen eines Hyperinsulinismus. Wichtigste Folge eines Insulinüberschusses ist eine mitunter bedrohliche **Hypoglykämie** (▶ Box 21.5). Selbst eine für die Korrektur der diabetischen Hyperglykämie angemessene Dosis an Insulin kann gefährliche Auswirkungen nach sich ziehen. Unter dem Einfluss von Insulin nehmen die während des Insulinmangels an K^+ und Phosphat verarmten Zellen (s. oben) begierig K^+ und Phosphat auf. Die zelluläre K^+-Aufnahme führt zu einer mitunter massiven **Hypokaliämie**. Folge ist eine vor allem für das Herz gefährliche Störung der Erregbarkeit (▶ Kap. 30.6).

Ähnliche Störungen können bei der Ernährung **(Realimentation)** ausgehungerter Patienten auftreten. Bei lange anhaltender Nahrungskarenz (Fasten, Hungersnot, Essstörungen) führt die fehlende Insulinausschüttung wie bei Diabetes mellitus zu einer Verarmung an K^+ und Phosphat. Realimentation stimuliert bei den Patienten die Insulinausschüttung und kann so eine bisweilen lebensbedrohliche Hypokaliämie und Hypophosphatämie auslösen. Durch Realimentation gefährdet sind auch Alkoholiker. Alkohol stimuliert die Insulinausschüttung nicht und bei ausschließlicher »Ernährung« durch Alkohol besteht wie bei Nahrungskarenz Insulinmangel.

21.5. Hypoglykämie

Ursachen. Hypoglykämie (Glukoseplasmakonzentration < 3 mmol/l) wird durch Mangelernährung (z. B. Alkoholismus) oder eingeschränkte Substratabsorption im Darm begünstigt. Hypoglykämie entsteht ferner bei (relativem) Überschuss an Insulin, wie bei inadäquater Behandlung eines Diabetes mellitus, bei Insulin produzierenden Tumoren, bei neugeborenen Kindern diabetischer Mütter oder bei Stimulation der Insulinausschüttung durch Aminosäuren (z. B. bei Leberinsuffizienz). Nach dem Essen (postprandial) kann ein zu schneller Anstieg der Glukose- und Aminosäurekonzentration im Plasma zu inadäquat starker Insulinausschüttung führen (insbesondere nach Magenresektion, sog. spätes Dumping). Extrem selten können aktivierende Antikörper gegen Insulinrezeptoren Hypoglykämie auslösen. Bei Leberinsuffizienz und Niereninsuffizienz und bei einigen genetischen Enzymdefekten (u. a. Galaktosämie, hereditäre Fruktoseintoleranz) ist die Bildung von Glukose eingeschränkt, wodurch die Entwicklung einer Hypoglykämie begünstigt wird. Gesteigerter Glukoseverbrauch liegt bei schwerer körperlicher Arbeit, Tumoren, schweren Infektionen und Fieber vor. Schließlich begünstigt eine herabgesetzte Ausschüttung gegenregulatorischer Hormone (Glukokortikoide, Adrenalin, Somatotropin, Glukagon) die Entwicklung einer Hypoglykämie.

Folgen. Hypoglykämie beeinträchtigt vor allem das Nervensystem (Neuroglykopenie), das auf die ständige Zufuhr von Glukose angewiesen ist. Hungergefühl, Nervosität, Zittern, eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit, Bewusstlosigkeit und irreversible Schädigung des Gehirns bis zum Hirntod sind die Folgen. Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt u. a. zu Schweißausbruch, Tachykardie und Blutdruckanstieg.

Glukagon

Aufgabe von Glukagon ist in erster Linie die Bereitstellung von Substraten für die Energieversorgung bei Hypoglykämie oder gesteigertem Energiebedarf.

Ausschüttung. Glukagon ist ein Peptid (29 Aminosäuren), das in A-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas sowie in Intestinalzellen aus einem Präkursorprotein (Präproglukagon) gebildet wird. Aus dem enteralen Proglukagon wird ferner das *glucagon-like peptide* GLP1 abgespalten. Die Ausschüttung von Glukagon wird durch Hypoglykämie, Anstieg der Aminosäurenkonzentration und Abfall der Konzentration an freien Fettsäuren stimuliert. Darüber hinaus wird die Glukagonausschüttung durch Azetylcholin, Adrenalin (β-Rezeptoren) und gastrointestinale Hormone gefördert. Die Ausschüttung wird durch den Transmitter γ-Aminobuttersäure und durch Somatostatin (▶ Abschn. 21.2) gehemmt.

Wirkungen. Die Wirkungen von Glukagon zielen zunächst auf eine Mobilisierung von Energiesubstraten ab. Glukagon fördert die Glykogenolyse, die Lipolyse, die Bildung von Ketonkörpern aus Fettsäuren, den Abbau von Proteinen und die Glukoneogenese aus Aminosäuren. Die Wirkungen von Insulin und Glukagon sind somit weitgehend antagonistisch. Bei Zufuhr von Aminosäuren verhindert die Ausschüttung beider Hormone eine Änderung der Plasmakonzentrationen von Glukose und freien Fettsäuren. Weitere Wirkungen von Glukagon bestehen in einer Steigerung der Herzkraft (bei sehr hohen Konzentrationen) sowie einer Steigerung der renalen glomerulären Filtrationsrate.

Glukagonmangel. Ein Mangel an Glukagon tritt bei Schädigungen des Pankreas auf. Im Vordergrund steht dabei jedoch der gleichzeitige Insulinmangel. Der isolierte Mangel von Glukagon zieht keine tiefgreifenden Störungen nach sich, da er durch Ausschüttung agonistischer Hormone (u. a. Adrenalin) und durch herabgesetzte Ausschüttung von Insulin kompensiert werden kann.

Glukagonüberschuss. Ein Überschuss an Glukagon durch einen Tumor der A-Zellen ist selten. Er erfordert eine gesteigerte Ausschüttung von Insulin, und kann zu einem relativen Mangel an Insulin führen.

In Kürze

Insulin

Insulin ist ein Peptid, das in den B-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas bei Anstieg der Plasmakonzentrationen von Glukose, einigen Aminosäuren und Azetazetat ausgeschüttet wird. Die Ausschüttung wird durch Azetylcholin und einige gastrointestinale Hormone (u. a. *glucagon-like peptide* GLP) gesteigert und durch Somatotropin sowie über Glukagon durch den Sympathikus gehemmt. Glukose wirkt über Hemmung von K_{ATP}-Kanälen.

Wirkungen von Insulin sind:

- Stimulation der zellulären Aufnahme (vor allem in Muskel- und Fettzellen) von Glukose, Aminosäuren und Fettsäuren, K^+, Phosphat und Mg^{2+};
- Stimulation des Abbaus von Triglyzeriden in Chylomikronen und VLDL sowie der Speicherung von Triglyzeriden im Fettgewebe;
- Hemmung der Lipolyse, Glykogenolyse, Proteolyse und Glukoneogenese, sowie Stimulation der Glykolyse;
- Steigerung der renalen Na^+-Resorption und der Herzkraft sowie Förderung von Zellproliferation und Längenwachstum.

Diabetes mellitus ist Folge von absolutem (Typ 1) oder relativem (Typ 2) Insulinmangel. Bei der Erkrankung werden Glykogen, Fett und Proteine eingeschmolzen, die Plasmakonzentra-

▼

tionen von Glukose, Aminosäuren und Fettsäuren im Blut steigen. Azidose führt zu Kussmaul-Atmung, Wasser- und Elektrolytverluste führen über die Niere zu Dehydratation. Letztlich droht ein Coma diabeticum.

Hyperinsulinismus führt zu Hypoglykämie, bei Insulingabe und Realimentation drohen ferner Hypokaliämie und Hypophosphatämie.

Glukagon
Glukagon wird in A-Zellen des Pankreas und im Darm bei Hypoglykämie, Anstieg der Aminosäurenkonzentration und Abfall der Konzentration an freien Fettsäuren ausgeschüttet. Es fördert die Glykogenolyse, die Lipolyse, die Bildung von Ketonkörpern aus Fettsäuren, den Abbau von Proteinen und die Glukoneogenese aus Aminosäuren. **Glukagonmangel** begünstigt das Auftreten von Hypoglykämie, **Glukagonüberschuss** das Auftreten von Diabetes mellitus.

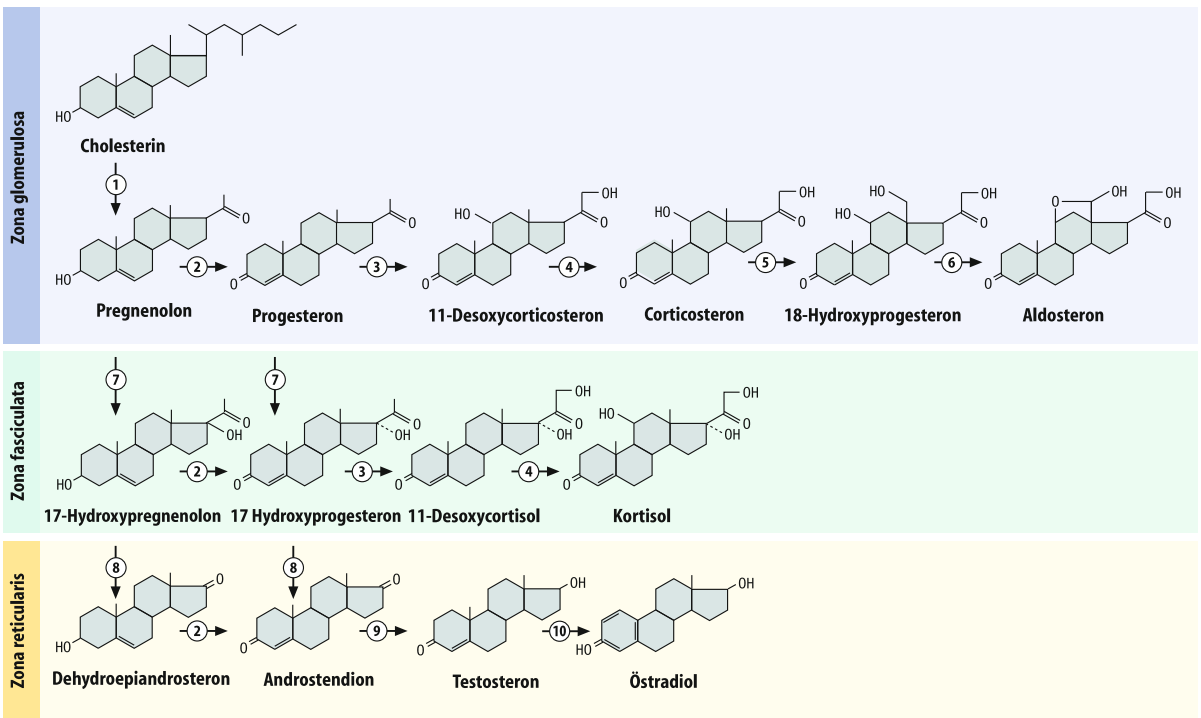
21.5 Nebennierenrindenhormone

Ausschüttung von Glukokortikoiden

Glukokortikosteroide werden in der Nebennierenrinde gebildet. Die Ausschüttung wird hypothalamisch reguliert. Stärkste Ausschüttungsstimuli sind Stresssituationen, d. h. akute psychische (Wut, Angst) oder physische (z. B. Blutverlust) Belastung.

Synthese. Glukokortikosteroide werden in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet, wichtigster Vertreter ist Kortisol. Das inaktive Kortison kann u. a. in Leber und Fettgewebe durch das Enzym 11β-Hydroxysteroiddehydrogenase (Typ 1) in das aktive Kortisol umgewandelt werden. In der Niere überwiegt die Reaktion in die andere Richtung, sodass die renale 11β-Hydroxysteroiddehydrogenase (Typ 2) Kortisol inaktiviert. ◘ Abb. 21.11 stellt die Syntheseschritte der Nebennierenrindenhormone und die dafür erforderlichen Enzyme dar. Neben den Glukokortikosteroiden werden in der Nebennierenrinde noch Mineralokortikosteroide (Zona glomerulosa; s. unten) und Sexualhormone (Zona reticularis; ▶ Kap. 22.1) gebildet.

Regulation der Ausschüttung durch den Hypothalamus. Die Bildung und Ausschüttung der Glukokortikosteroide steht unter der Kontrolle von Hypothalamus und Hypophyse (◘ Abb. 21.2): Im Hypothalamus wird das Peptid (44 Aminosäuren) Kortikoliberin (Kortikotropin-releasing-Hormon, **CRH**) gebildet, das in sog. POMC-(Proopiomelanokortin-)Zellen der Hypophyse die Ausschüttung von Kortikotropin (adrenokortikotropes Hormon, **ACTH**), ein Peptid mit 39 Aminosäuren, stimuliert.



◘ **Abb. 21.11. Synthese der Nebennierenrindenhormone.** In der Zona glomerulosa werden die Mineralokortikosteroide gebildet, in der Zona fasciculata die Glukokortikosteroide, in der Zona reticularis die Vorstufen der Sexualhormone, die in der Peripherie zu den Sexualhormonen umgewandelt werden. Normalerweise synthetisiert die Nebennierenrinde nur Spuren von Östradiol und Testosteron. Beteiligte Enzyme: (1) 20,22-Desmolase; (2) 3β-Dehydrogenase; (3) 21β-Hydroxylase; (4) 11β-Hydroxylase; (5) 18-Hydroxylase; (6) 18-Methyloxidase; (7) 17α-Hydroxylase; (8) 17,20-Lyase; (9) 17-Reduktase; (10) Aromatase

■■■ Die POMC-Zellen synthetisieren zunächst ein höhermolekulares Protein, aus dem unter dem Einfluss von CRH nicht nur ACTH, sondern auch **γ-Melanotropin** (γ-MSH) und **β-Lipotropin** freigesetzt werden. Ferner enthält ACTH noch die Sequenz von **α-Melanotropin** (α-MSH), das aus ACTH durch Abspaltung der letzten 13 aminoterminalen Aminosäuren gebildet wird. γ-Melanotropin fördert die Pigmentierung der Haut.

Die Ausschüttung von CRH und ACTH ist pulsatil mit einer Frequenz von etwa 4/Stunde. ACTH fördert das **Wachstum der Nebennierenrinde** und stimuliert die **Synthese von Glukokortikosteroiden**, von adrenalen Androgenen sowie in geringerem Ausmaß von Mineralokortikosteroiden. ACTH stimuliert die Expression mehrerer Enzyme der Steroidhormonsynthese, u. a. fördert es den ersten Schritt, die Mobilisierung von Cholesterin.

Regulation der Ausschüttung von ACTH. Die Ausschüttung von CRH und ACTH wird durch die Kortisolkonzentration im Blut gehemmt. Diese **negative Rückkopplung** dient der Regulation der Plasmakonzentration von Kortisol. Die Ausschüttung von ACTH wird direkt oder über CRH durch Adiuretin (ADH), Noradrenalin (über α-Rezeptoren), Angiotensin II, Atriopeptin (ANF), vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Interleukine, Histamin, Serotonin und Cholecystokinin stimuliert sowie durch Endorphine gehemmt.

Die Ausschüttung folgt einer ausgeprägten **Tagesrhythmik**: Kortisol erreicht in den frühen Morgenstunden (6 h) einen Gipfel und fällt normalerweise während des Tages laufend ab. Stärkster Stimulus für die Ausschüttung von CRH, ACTH und Kortisol ist **Stress**. Die Kortisolausschüttung ist bei schwerer physischer (z. B. Arbeit, Infektionen) und psychischer (z. B. Angst) Belastung, bei Schmerzen, Blutdruckabfall und Hypoglykämie gesteigert.

Wirkungen von CRH und ACTH. Die Wirkungen von CRH beschränken sich nicht auf die Hypophyse und die Wirkungen von ACTH nicht auf die Nebennierenrinde. Neben seiner Wirkung auf die POMC-Zellen aktiviert CRH den Sympathikus, mindert die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme und wirkt lokal entzündungssteigernd. Unphysiologisch hohe ACTH-Konzentrationen stimulieren die Lipolyse und andererseits die Insulinausschüttung, wobei Insulin die Lipolyse wieder hemmt (s. oben). ACTH wirkt (vorwiegend hemmend) auf die Immunabwehr.

Wirkungen von Glukokortikoiden

Glukokortikoide dienen in erster Linie der Mobilisierung von Reserven in Stresssituationen.

Stoffwechselwirkungen von Kortisol. Die metabolischen Wirkungen von Kortisol zielen auf eine Bereitstellung von Energiesubstraten ab (Abb. 21.12): Durch Stimulation der **Lipolyse** werden Fettsäuren freigesetzt, die in der Leber z. T. zur Bildung von Ketonkörpern (Azetazetat und β-Hydroxybutyrat), z. T. zur Bildung von VLDL verwendet werden. Die Aufnahme von Glukose in Fettzellen und die Lipogenese werden durch Kortisol gehemmt. Im Muskel werden **Aufnahme** und **Verbrauch** von Glukose eingeschränkt. Durch **Abbau** von **Proteinen in der Peripherie** (Bindegewebe, Muskel und Knochengrundsubstanz) werden Aminosäuren bereitgestellt. Die Aminosäuren werden in der Leber z. T. zur **Synthese von Plasmaproteinen**, z. T. zur **Glukoneogenese** eingesetzt (Abb. 21.12).

Glukokortikoide stimulieren die **enterale Absorption von Glukose** (durch verstärkten Einbau des Glukosetransporters SGLT1). Die beschleunigte enterale Absorption und gesteigerte hepatische Bildung von Glukose und der herabgesetzte Glukoseverbrauch in der Peripherie begünstigen einen Anstieg der Plasmakonzentration von Glukose. Die folgende Ausschüttung von Insulin fördert dann die Aufnahme von Glukose in Fettzellen mit folgender Bildung von Fett.

Wirkungen auf Blut, Immunabwehr und Wundheilung. Glukokortikosteroide steigern die **Gerinnbarkeit des Blutes**. Sie stimulieren die Bildung von neutrophilen Granulozyten. Gleichzeitig hemmen Glukokortikosteroide die Bildung von eosinophilen und basophilen Granulozyten, Monozyten und T-Lymphozyten.

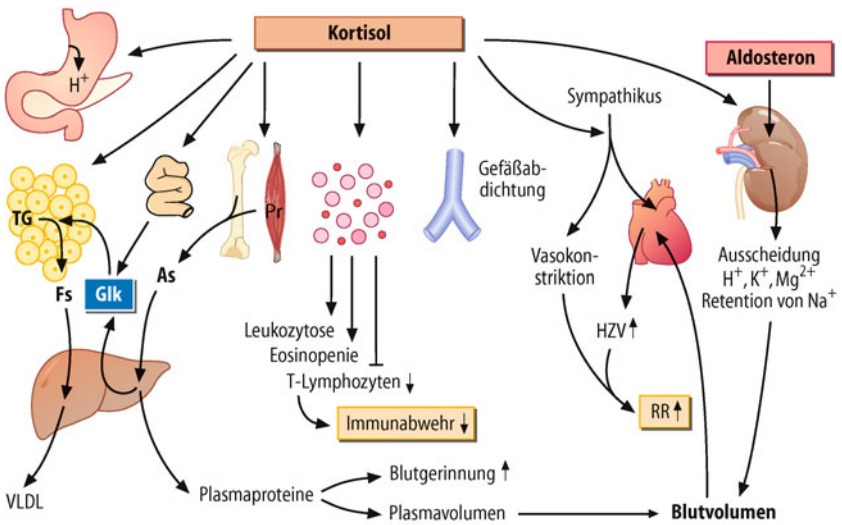


Abb. 21.12. Wirkungen der Nebennierenrindenhormone. *Glk* Glukose; *As* Aminosäuren; *Fs* freie Fettsäuren; *Pr* Proteine; *TG* Triglyzeride; *RR* Blutdruck; *HZV* Herzzeitvolumen

Sie hemmen die Bildung bzw. Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, wie Prostaglandinen, Interleukinen, Lymphokinen, Histamin und Serotonin. Ferner hemmen sie die Freisetzung lysosomaler Enzyme. Damit **unterdrücken Glukokortikosteroide die Immunabwehr** (Abb. 21.12). Sie hemmen Zellteilung und Wachstum, sie hemmen die Kollagensynthese und stören auf diese Weise Reparationsvorgänge bei Verletzungen oder Entzündungen.

Glukokortikosteroide erzielen diese Wirkungen z. T. über Stimulation der Expression von **Lipokortin** (Annexin 1), das die Phospholipase A2 (▶ Kap. 2.6) hemmt. Aufgrund ihrer hemmenden Wirkung auf die Immunabwehr werden Glukokortikosteroide therapeutisch bei Erkrankungen eingesetzt, die durch überschießende Immunabwehr verursacht werden, wie etwa die Abstoßung transplantierter Organe oder Autoimmunerkrankungen, bei denen sich das Immunsystem gegen körpereigene Antigene richtet.

Wirkungen auf Mineralhaushalt und Knochen. Die Glukokortikosteroide mindern die Expression des Rezeptors für Kalzitriol, das normalerweise die intestinale Absorption der Knochenmineralien Ca^{2+} und Phosphat stimuliert (▶ Kap. 31.2). Damit senken Glukokortikosteroide die **Kalziumphosphatabsorption** im Darm. Sie hemmen ferner die Tätigkeit der Osteoblasten und fördern die Tätigkeit der Osteoklasten. Unter dem Einfluss der Glukokortikosteroide überwiegt demnach der Knochenabbau.

Wirkungen auf den Magen. Glukokortikosteroide stimulieren die **Sekretion von Salzsäure** im Magen (Abb. 21.12). Gleichzeitig hemmen sie die Schleimproduktion und die Bildung vasodilatierender Prostaglandine (s. oben). Unter dem Einfluss von Glukokortikosteroiden ist die Magenschleimhaut damit in geringerem Maße gegen die aggressive Wirkung der sezernierten Salzsäure geschützt.

Kreislaufwirkungen. An Herz und Gefäßen wirken Glukokortikosteroide sensibilisierend für Katecholamine (Abb. 21.12). Dadurch steigern sie einerseits die **Herzkraft** und andererseits den **peripheren Widerstand**. Folge ist eine Steigerung des Blutdrucks.

Wirkungen auf die Lunge. Im Feten fördern die Glukokortikosteroide die Entwicklung der Lunge und die rechtzeitige Bildung von Surfactants.

Mineralokortikoide Wirkung. Glukokortikosteroide passen auch in den Mineralokortikoidrezeptor und üben eine relevante mineralokortikoide Wirkung aus, d. h., sie fördern die renale Retention von Na^+ und die renale Eliminierung von K^+. Andererseits hemmen sie die Adiuretin-(ADH-) Ausschüttung. Über eine Hypervolämie begünstigen sie einen Blutdruckanstieg (▶ Kap. 30.3), der durch gesteigerte Katecholaminwirkung verstärkt wird (s. oben). In den Zielzellen der Mineralokortikosteroide werden Glukokortikosteroide allerdings sehr schnell durch die 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 in das inaktive Kortison umgewandelt. Obwohl das wichtigste Glukokortikosteroid Kortisol eine mehr als hundertfach höhere Plasmakonzentration an freiem Hormon aufweist als das wichtigste Mineralokortikosteroid Aldosteron, ist die mineralokortikoide Wirkung von Kortisol daher normalerweise weitaus geringer als die von Aldosteron. Glukokortikosteroide steigern die Ausschüttung von Atriopeptin und die glomeruläre Filtrationsrate in der Niere.

Glukokortikoidüberschuss

Ursachen eines Glukokortikoidüberschusses sind gesteigerte autonome oder ACTH-induzierte Ausschüttung und vor allem iatrogene Zufuhr des Hormons; die Auswirkungen sind langfristig lebensbedrohlich.

Ursachen. Ein Überschuss an Glukokortikosteroiden kann Folge einer gesteigerten ACTH-Ausschüttung durch die Hypophyse **(Morbus Cushing)** oder durch einen dedifferenzierten Tumor (z. B. kleinzelliges Bronchialkarzinom) sein. Andererseits kann die Ausschüttung von Glukokortikosteroiden auch ohne vermehrte ACTH-Ausschüttung bei einem Nebennierentumor gesteigert sein (primärer Hyperkortisolismus, **Cushing-Syndrom**). Dabei ist die Ausschüttung von ACTH durch negative Rückkopplung erniedrigt.

Häufig ist ein Überschuss an Glukokortikosteroiden (z. B. Kortison) Folge einer therapeutischen Zufuhr durch den Arzt **(iatrogen)**. Glukokortikosteroide werden hauptsächlich zur Unterdrückung der Immunabwehr eingesetzt (s. oben). Dabei müssen zwangsläufig die übrigen Wirkungen des Hormons in Kauf genommen werden. Die Abwägung von Nutzen und Schaden insbesondere einer lang anhaltenden Behandlung mit Glukokortikoiden ist daher oft schwierig.

Auswirkungen. Ein Überschuss an Glukokortikosteroiden führt zu gesteigertem Abbau von Fett und Proteinen (vor allem Muskeln, Bindegewebe, Knochengrundsubstanz) in der Peripherie (vor allem Extremitäten). Die Glykolyse ist gehemmt und die Glukoneogenese gesteigert. Die resultierende **Hyperglykämie** stimuliert die Ausschüttung von Insulin, dessen lipogenetische Wirkung die lipolytische Wirkung von Glukokortikosteroiden am Rumpf, nicht aber in den Extremitäten übersteigt. Da die lipolytische Wirkung der Glukokortikoide in der Peripherie besonders ausgeprägt ist, zieht die gleichzeitige Ausschüttung der lipolytisch wirksamen Glukokortikosteroide und des antilipolytisch wirksamen Insulins eine Umverteilung des Fettgewebes zugunsten von Stamm und Nacken nach sich (Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Stiernacken; Abb. 21.13). Die Insulin-antagonistischen Wirkungen von Glukokortikoiden sowie eine hemmende Wirkung von Glukokortikoiden auf die Insulinausschüttung können zur Entwicklung eines Diabetes mellitus führen (Steroiddiabetes). Der Anstieg an freien Fettsäuren fördert die hepatische Bildung von VLDL.

Die Wirkungen auf den Kreislauf führen zu Blutdruckanstieg, die Wirkungen auf den Magen zu Schleimhautläsionen **(Magenulkus)**. Im Blut sind die Konzentrationen von neutrophilen Granulozyten gesteigert, die **Immunabwehr** jedoch durch Verminderung bzw. Hemmung von Lymphozyten und Beein-

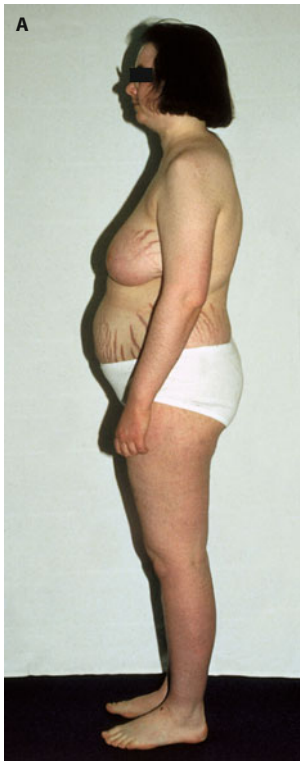




Abb. 21.13. Patientin mit Morbus Cushing. Erkennbar sind Stammfettsucht, Büffelnacken und Striae distensae

trächtigung der Ausschüttung von Entzündungsmediatoren herabgesetzt.

Durch Einschränkung von Zellproliferation und Kollagensynthese ist die **Wundheilung** erschwert. Ein Mangel an Kollagenfasern schwächt die Festigkeit des Bindegewebes und es kommt in der Haut zu Striae distensae. Bei Kindern ist das **Knochenwachstum** beeinträchtigt, beim Erwachsenen kann der Knochenabbau zu Osteoporose führen.

Die gesteigerte mineralokortikoide Wirkung unterstützt die Entwicklung der **Hypertonie**, senkt die Plasma-K^+-Konzentration und begünstigt die Entwicklung einer metabolischen **Alkalose**.

Die Auswirkungen eines Kortisolüberschusses treten mitunter auf, ohne dass die Plasmahormonkonzentration gesteigert ist. Man spricht dabei von einem **metabolischen Syndrom** (▶ Box 21.6).

21.6. Metabolisches Syndrom

Unter metabolischem Syndrom versteht man das Zusammentreffen von verschiedenen Symptomen:

- Hypertonie,
- gesteigerte Blutgerinnung mit arterieller Verschlusskrankheit (z. B. Herzinfarkt),
- Übergewicht,
- Hyperglykämie,
- Insulinresistenz mit Entwicklung von Diabetes mellitus.

Die Störungen könnten durch gesteigerte Wirkung von Glukokortikoiden erklärt werden, die Plasmakonzentrationen an Glukokortikoiden sind jedoch nicht erhöht. Es könnte daher u. a. die Bildung von Kortison im peripheren Gewebe gesteigert sein, der Glukokortikoidrezeptor eine gesteigerte Aktivität aufweisen oder die Aktivität eines **glukokortikoidabhängigen Gens** gesteigert sein. Ein solches Gen ist die Serum- und Glukokortikoid-induzierbare Kinase SGK1, die u. a. über Stimulation des renalen epithelialen Na^+-Kanals Na^+-Retention und Bluthochdruck hervorruft und über Stimulation der intestinalen Glukoseabsorption zu beschleunigter Zunahme der Glukoseplasmakonzentration, gesteigerter Insulinausschüttung, vermehrter insulinvermittelter Fettablagerung und damit Fettsucht führt. Folge des Übergewichtes ist dann Insulinresistenz und Diabetes mellitus. Eine gerinnungssteigernde Wirkung der SGK1 begünstigt die Entwicklung von Gefäßverschlüssen.

Glukokortikoidmangel

Ein Mangel an Glukokortikoiden ist Folge herabgesetzter Stimulation durch ACTH oder einer primär gestörten Kortisolproduktion in der Nebennierenrinde. Die Auswirkungen eines völligen Fehlens von Glukokortikoiden werden nicht überlebt.

Ursachen von Glukokortikoidmangel. Ein Mangel an Glukokortikosteroiden kann durch herabgesetzte Ausschüttung von ACTH oder eine gestörte Bildung von Glukokortikosteroiden in der Nebennierenrinde hervorgerufen werden. Die ACTH-Ausschüttung kann u. a. nach Entfernung eines Kortisol- oder ACTH-produzierenden Tumors bzw. nach plötzlichem Absetzen einer Glukokortikosteroidtherapie unzureichend sein.

Bei einem Kortisol- oder ACTH-produzierenden Tumor oder unter einer Behandlung mit Glukokortikosteroiden sind nämlich durch die negative Rückkopplung die CRH- und ACTH-Auschüttung unterdrückt und die POMC-Zellen atrophiert. Dem plötzlichen Abfall der Plasmakortisolkonzentration kann dann nicht mit einer angemessenen ACTH-Ausschüttung gegengesteuert werden.

Bei einem primären Defekt in der Nebennierenrinde (z. B. **Nebenniereninsuffizienz**) ist die Ausschüttung von ACTH durch fehlende Rückkopplung gesteigert.

Ist die Bildung von Glukokortikosteroiden durch einen genetischen **Enzymdefekt** eingeschränkt, dann führt das gesteigert

ausgeschüttete ACTH zu einer Hypertrophie der Nebennierenrinde und einer gesteigerten Bildung der Vorstufen von Kortisol. Die Vorstufen, insbesondere das unmittelbare Substrat des defekten Enzyms, häufen sich an. Auf diese Weise können – je nach Enzymdefekt – vermehrt oder vermindert mineralokortikoid oder androgen wirksame Hormone gebildet werden (adrenogenitales Syndrom; ▶ Kap. 21.7).

21.7. Adrenogenitales Syndrom

Einige Enzymdefekte in der Synthese von Nebennierenrindenhormonen schränken die Bildung von Kortisol ein. Eine Abnahme der Kortisolkonzentration stimuliert die Ausschüttung von ACTH, das die Bildung von Vorstufen und deren Metaboliten steigert.

Beim 21β-Hydroxylase-Defekt werden – bei herabgesetzter Bildung von Mineralokortikosteroiden – gesteigerte Mengen an Androgenen gebildet, beim 11β-Hydroxylase-Defekt werden sowohl Androgene als auch Mineralokortikoide (11-Desoxykortikosteron) vermehrt gebildet. Da die gesteigerte ACTH-Bildung trotz eingeschränkter Enzymaktivität in der Regel eine noch hinreichende Kortisolproduktion erzielt, steht bei diesen Enzymdefekten nicht der Mangel an Glukokortikoiden, sondern die gesteigerte Bildung von androgen wirkenden Sexualhormonen und die gesteigerte (11β-Hydroxylasedefekt) oder herabgesetzte (21β-Hydroxylase-Defekt) Bildung von Mineralokortikoiden im Vordergrund.

Die gesteigerte Bildung androgen wirksamer Hormone führt beim weiblichen Kind zu fälschlichem (Virilisierung) und beim männlichen Kind zu verfrühtem (Pubertas praecox) Auftreten männlicher Geschlechtsmerkmale, wie Stimmbruch, männlicher Körperbehaarung, Peniswachstum und gesteigerter Libido. Ein Mineralokortikoidüberschuss führt vor allem zum Bluthochdruck (Hypertonie), ein Mineralokortikoidmangel zur Hypotonie.

Auswirkungen. Ein Mangel an Glukokortikosteroiden führt durch Stimulation des Glukoseverbrauchs im Muskel zu **Hypoglykämie**, die zur Gegenregulation (vor allem durch Adrenalin) zwingt. Damit kommt es indirekt zu gesteigerter Glykogenolyse, Lipolyse und Proteinabbau, **Muskelschwund** und **Gewichtsverlust**. Die herabgesetzte Wirkung auf den Kreislauf führt zu lebensbedrohlichem **Blutdruckabfall**, der durch die Na^+- und Wasserverluste bei herabgesetzter mineralokortikoider Wirkung verstärkt wird. Im Blut ist die Zahl der neutrophilen Granulozyten vermindert, die Zahl der Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten erhöht. Die Sekretion von Salzsäure im Magen ist eingeschränkt. Bei primärem Mangel an Nebennierenrindenhormonen ist, wegen der gesteigerten Stimulation der POMC-Zellen durch CRH, die Ausschüttung von ACTH und Melanotropin gesteigert, die Wirkung von Melanotropin führt zur **Braunfärbung der Haut** (Morbus Addison).

Mineralokortikoide

Das Mineralokortikoid Aldosteron dient in erster Linie der Konservierung von Na^+ bei Verminderung des Blutvolumens

Synthese und Inaktivierung. Aldosteron ist ein Steroid, das in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde synthetisiert wird (Abb. 21.11). Neben Aldosteron üben noch 18-Hydroxykortikosteron, Kortikosteron und 11-Deoxykortikosteron eine mineralokortikoide Wirkung aus. Auch das vorwiegend glukokortikoid wirkende Nebennierenrindenhormon Kortisol (s. oben) passt in den zytosolischen Mineralokortikoidrezeptor. Es wird freilich normalerweise in den Zielzellen der Mineralokortikosteroide durch die 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 inaktiviert (s. oben).

Regulation der Aldosteronausschüttung. Die Ausschüttung von Aldosteron wird bei unzureichendem Blutvolumen stimuliert. Dabei sinken zentraler Venendruck und Herzfüllung. Durch die Abnahme der Herzfüllung drohen Abfall von Schlagvolumen, Herzminutenvolumen und Blutdruck. Folge ist eine Aktivierung des Sympathikus, der u. a. die Nierendurchblutung einschränkt (Abb. 21.14). Die Sympathikusaktivität und die Abnahme der renalen Perfusion führen wiederum zur Ausschüt-

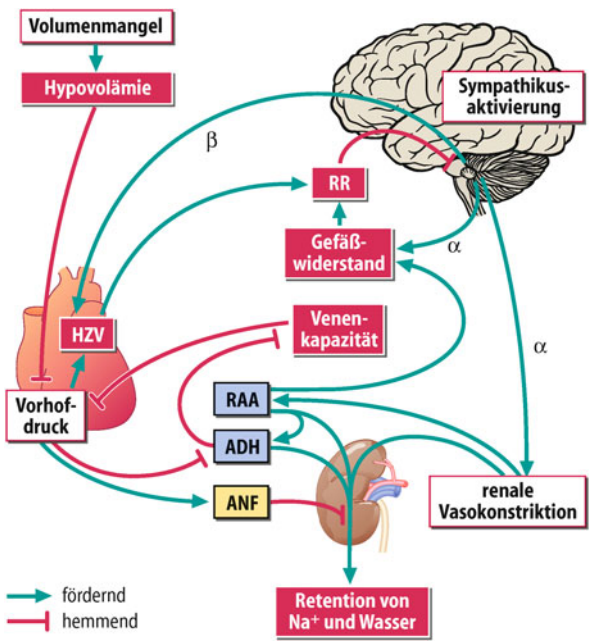


Abb. 21.14. Regulation des Salz-Wasser-Haushaltes bei extrazellulärem Volumenmangel. Extrazellulärer Volumenmangel führt zur Hypovolämie. Die abnehmende Füllung der Vorhöfe stimuliert die Ausschüttung von Adiuretin (ADH) und hemmt die Ausschüttung von Atriopeptin (ANF). Der herabgesetzte Vorhofdruck mindert ferner die diastolische Füllung der Herzkammern und damit das Herzzeitvolumen (HZV). Ein Absinken des Blutdruckes (RR) wird durch Aktivierung des Sympathikus verhindert, der über α-Rezeptoren die peripheren Gefäße verengt und über β-Rezeptoren das Herz stimuliert. Die renale Vasokonstriktion senkt Nierendurchblutung und glomeruläre Filtrationsrate. Dadurch wird die Reninausschüttung stimuliert, das über die Bildung von Angiotensin die Aldosteron- und Adiuretin-(ADH-)Ausschüttung bewirkt (*RAA* Renin-Angiotensin-Aldosteron). Die Wirkung von Adiuretin (ADH), Aldosteron und die fehlende Wirkung von Atriopeptin (ANF) stimulieren die renale Retention von Kochsalz und Wasser

tung von **Renin** im juxtaglomerulären Apparat (▶ Kap. 29.9). Renin spaltet aus dem in der Leber gebildeten Protein Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I ab. Durch ein ubiquitär (vor allem in der Lunge) vorkommendes *converting enzyme* werden zwei weitere Aminosäuren abgespalten, und es entsteht **Angiotensin II**. Angiotensin II wirkt selbst massiv vasokonstriktorisch und stimuliert die Ausschüttung von Adiuretin (ADH) und Aldosteron. Es hemmt die weitere Ausschüttung von Renin.

Die Ausschüttung von Aldosteron wird ferner durch **K^+-Überschuss** (Zellschwellung) stimuliert und durch K^+-Mangel gehemmt.

▪▪▪ Untergeordnete Stimulatoren der Aldosteronausschüttung sind ACTH, Melanotropin, β-Endorphin, Adiuretin (ADH), Katecholamine und Serotonin. Die Ausschüttung von Aldosteron wird durch Atriopeptin (ANF), Dopamin und Somatostatin gehemmt.

Wirkungen. Wichtigste Wirkung von Aldosteron ist die Steigerung der Na^+-Resorption im distalen Nephron durch Neusynthese und Einbau von Na^+-Kanälen in der luminalen Zellmembran, die Synthese der Na^+/K^+-ATPase in der basolateralen Zellmembran sowie von Enzymen, die der Energiebereitstellung dienen (◘ Abb. 21.15). Dadurch wird nicht nur die **Na^+-Resorption**, sondern auch die **K^+-Sekretion** gefördert: K^+ gelangt über die Na^+/K^+-ATPase in die Zelle und verlässt sie vorwiegend über K^+-Kanäle in der durch den Na^+-Einstrom depolarisierten luminalen Zellmembran. Aldosteron stimuliert auch die Expression der K^+-Kanäle.

▪▪▪ Ähnliche Wirkungen übt Aldosteron auch auf andere Na^+ transportierende Epithelien aus, wie Dickdarm, Schweißdrüsenausführungsgänge, Milchdrüsen und Speicheldrüsen. Auch die Wirkungen auf diese Epithelien dienen in erster Linie der Na^+-Konservierung. So ist die NaCl-Konzentration im Schweiß bei gesteigerter Aldosteronausschüttung erniedrigt.

Neben seiner stimulierenden Wirkung auf die renale Na^+-Resorption und K^+-Sekretion fördert Aldosteron noch die renale **Mg^{2+}-Resorption**, sowie die distal-tubuläre **H^+-Sekretion** und die **NH_4^+-Ausscheidung**.

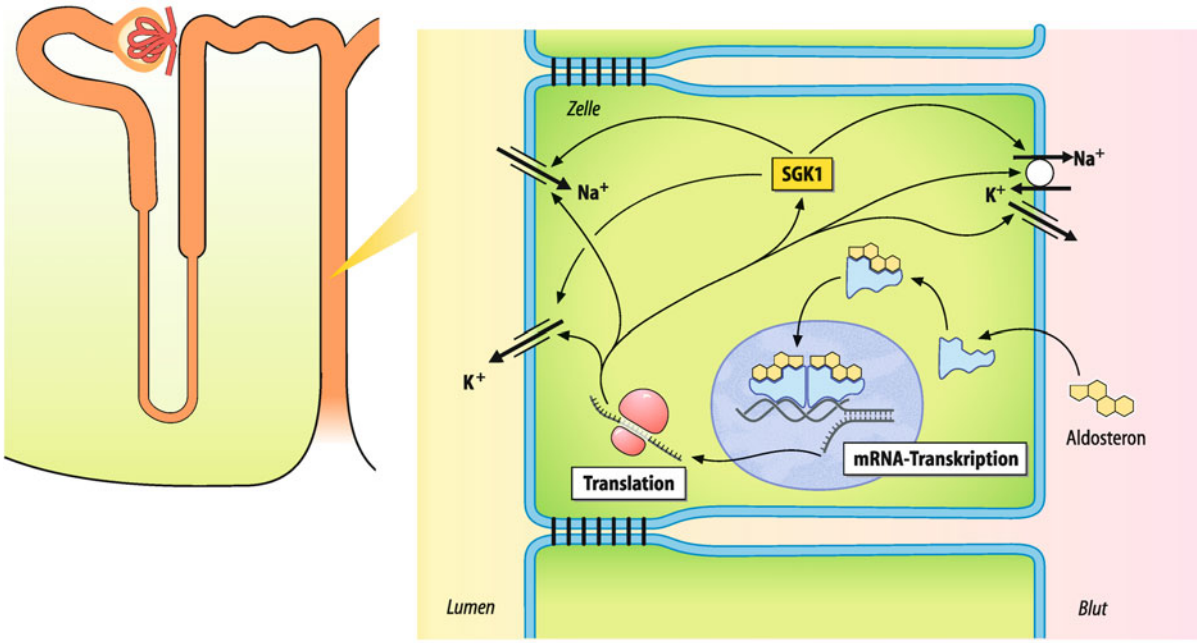
Schließlich werden Aldosteron-Rezeptoren auch in nichtepithelialen Geweben gefunden, wie etwa im **Herzen**, wo es die Bildung von Bindegewebe (Fibrosierung) fördert und im **Gehirn**, wo es den Salzappetit steigert und möglicherweise die Bildung von Wachstumsfaktoren stimuliert.

Störungen der Aldosteronausschüttung

❗ Hyperaldosteronismus ist Folge von primärer und (sehr viel häufiger) sekundärer Steigerung der Hormonausschüttung, Folgen sind Hypertonie, Hypokaliämie und Alkalose; bei Hypoaldosteronismus drohen Hypotonie, Hyperkaliämie und Azidose.

Ursachen eines primären Hyperaldosteronismus. Ein primärer Überschuss an Mineralokortikosteroiden kann durch einen Aldosteron produzierenden Tumor **(Morbus Conn)** oder bei bestimmten Enzymdefekten im Kortisolstoffwechsel auftreten, die zu herabgesetzter Kortisolbildung führen. Die fehlende negative Rückkopplung durch Kortisol kann über vermehrte Ausschüttung von ACTH die Bildung von mineralokortikoid wirkenden Steroiden steigern, z. B. beim 11β-Hydroxylase-Defekt das 11-Desoxykortikosteron (◘ Abb. 21.11, ▶ Box 21.7).

Eine mineralokortikoide Wirkung von Kortisol liegt bei einem (sehr seltenen) genetischen Defekt der **11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2** (s. oben) vor. Gleiches gilt für übermäßigen Verzehr von Lakritze, dessen Inhaltsstoff Glyzyrrhetinsäure die 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase hemmt. Der fehlende intrazelluläre Abbau erlaubt Kortisol die Bindung an und Aktivierung von Mineralokortikoidrezeptoren.



◘ **Abb. 21.15. Wirkungen von Aldosteron in den Hauptzellen des distalen Nephrons.** Aldosteron stimuliert die Expression von Na^+/K^+ATPase, Na^+- und K^+-Kanälen sowie der Serum- und Glukokortikoid-induzierbaren Kinase SGK1. Die SGK1 fördert den Einbau der Transportproteine in die Zellmembran

Ursachen eines sekundären Hyperaldosteronismus, Hyperreninismus. Sehr viel häufiger als der primäre Hyperaldosteronismus ist der sekundäre Hyperaldosteronismus, der Folge einer gesteigerten Reninausschüttung ist. Die Reninausschüttung ist bei gedrosselter Nierendurchblutung erhöht, wie etwa bei **Nierenarterienstenose**. Die Nierendurchblutung ist ferner immer dann beeinträchtigt, wenn der Blutdruck nur durch massive **Aktivierung des Sympathikus** aufrechterhalten werden kann, wie bei Hypovolämie, bei Herzinsuffizienz oder bei peripherer Vasodilatation (z. B. bei Sepsis).

Auswirkungen eines Aldosteronüberschusses. Ein Überschuss an Mineralokortikosteroiden (bzw. gesteigerte Mineralokortikosteroidwirkung) führt zu einer Retention von Na^+ und Wasser und einer gesteigerten Eliminierung von K^+ und H^+. Die Retention von Kochsalz und Wasser steigert beim primären Hyperaldosteronismus das Extrazellulärvolumen (**Hyperhydratation**; ▶ Kap. 30.5). Die Zunahme des Blutvolumens führt letztlich zum **Bluthochdruck** (▶ Box. 29.3). Durch Bluthochdruck und gesteigerte Bildung von Bindegewebe wird das Herz geschädigt. Bei einem sekundären Hyperaldosteronismus kann – je nach Ursache – das Blutvolumen erhöht, normal oder erniedrigt sein. Bei primärem und sekundärem Hyperaldosteronismus droht die Entwicklung von **Hypokaliämie** und **metabolischer Alkalose**.

Hypoaldosteronismus. Ein Mangel an Mineralokortikosteroiden kann bei Schädigung der Nebennierenrinde und bei bestimmten **Enzymdefekten** der Nebennierenrindenhormonsynthese auftreten, die zu einer herabgesetzten Bildung der Mineralokortikosteroide führen. Darüber hinaus kann die Ansprechbarkeit des distalen Nephrons für Aldosteron herabgesetzt sein, wie bei (sehr seltenen) genetischen Defekten des Rezeptors oder des Na^+-Kanals **(Pseudohypoaldosteronismus)**.

Folgen des Mangels an Mineralokortikosteroiden oder deren Wirkung sind Mangel an Kochsalz und damit eine z. T. massive Abnahme des Extrazellulärvolumens (**Hypohydratation**; ▶ Kap. 30.5). Durch die Abnahme des Blutvolumens kann der Blutdruck schwerlich aufrechterhalten werden. Ferner drohen **Hyperkaliämie** und **metabolische Azidose**.

In Kürze

Glukokortikosteroide

Glukokortikosteroide (wichtigster Vertreter Kortisol) werden unter dem Einfluss von ACTH in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet. Die Ausschüttung ist in den frühen Morgenstunden am höchsten und wird vor allem durch Stress gesteigert.

Kortisol steigert:

- die Lipolyse, die Bildung von Azetazetat und β-Hydroxybutyrat,
- den Abbau von Proteinen in der Peripherie (Bindegewebe, Muskel und Knochengrundsubstanz),
- die Synthese von Plasmaproteinen,
- die Glukoneogenese,
- die Bildung von neutrophilen Granulozyten,
- den Knochenabbau,
- die Sekretion von Salzsäure im Magen,
- die Herzkraft, den peripheren Widerstand und den Blutdruck,
- die renale Kochsalzresorption (mineralokortikoide Wirkung).

Kortisol hemmt:

- die zelluläre Aufnahme von Glukose,
- die Lipogenese in Fettzellen,
- die Bildung von eosinophilen und basophilen Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten,
- die Ausschüttung von Prostaglandinen, Interleukinen, Lymphokinen, Histamin und Serotonin,
- die Zellteilung und das Wachstum,
- die Kollagensynthese und Gewebereparation nach Verletzungen.

Ein **Kortisolüberschuss** (Morbus Cushing) führt zu Lipolyse und Proteinabbau in der Peripherie, Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Stiernacken, Hyperglykämie, Hyperlipoproteinämie, Blutdruckanstieg, Magenulzera, Zunahme der Zahl an neutrophilen Granulozyten, gesteigerter Infektanfälligkeit, eingeschränkter Wundheilung, herabgesetzter Gewebsfestigkeit (u. a. Striae distensae), Kleinwuchs und Osteoporose.

Ein **Kortisolmangel** (Morbus Addison) führt zu Hypoglykämie und Blutdruckabfall und folgender Sympathikusaktivierung mit Glykogenolyse, Lipolyse und Proteinabbau, Muskelschwund und Gewichtsverlust. Die Zahl an neutrophilen Granulozyten ist vermindert, die Zahl an Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten erhöht. Die gesteigerte Ausschüttung von Melanotropin führt zur auffälligen Braunfärbung der Haut.

Mineralokortikoide

Mineralokortikoide (Aldosteron) werden in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde, vorwiegend unter Stimulation von Angiotensin II und Hyperkaliämie gebildet.

Aldosteron stimuliert:

- die Resorption von Na^+,
- die Sekretion von K^+, H^+ und Mg^{2+} in der Niere, im Dickdarm und anderen Epithelien,
- den Salzappetit.

Hyperaldosteronismus führt durch Retention von Na^+ und Wasser zu Hypertonie, über gesteigerte Eliminierung von K^+ und H^+ zu Hypokaliämie und Alkalose.

Hypoaldosteronismus führt über renale Verluste an Na^+ und Wasser zu Blutdruckabfall, über Retention von K^+ und H^+ zu Hyperkaliämie und Azidose.

Literatur

Ben-Shlomo A (2010) Pituitary gland: predictors of acromegaly-associated mortality. Nat Rev Endocrinol 6(2):67–9

Chrousos GP (2009) Stress and disorders of the stress system. Nat Rev Endocrinol 5(7):374–81

Cooper MS, Stewart PM (2003) Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 348: 727–734

Deswergne B, Michalik L, Wahli W (2006) Transcriptional regulation of metabolism. Physiol Rev 86(2): 465–514

Donaldson ZR, Young LJ (2008) Oxytozin, Vasopressin, and the Neurogenetics of Sociality. Science 322: 900–904

Elston MS, McDonald KL, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG (2009) Familial pituitary tumor syndromes. Nat Rev Endocrinol 5(8):453–61

Franklyn JA (2009) Thyroid gland: Antithyroid therapy – best choice of drug and dose. Nat Rev Endocrinol 5(11):592–594

Greenspan FS, Gardner DG (2004) Basic and clinical endocrinology, 7th edn. McGraw-Hill, New York

Katznelson L (2009) Pituitary function: Acromegaly: where are we now? Nat Rev Endocrinol 5(8):420–422

Kopp P (2002) Perspective: Genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. Endocrinology 143: 2019–2024

Lang (ed) (2009) Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease. Springer, Heidelberg, New York

Lang F, Bohmer C, Palmada M, Seebohm G, Strutz-Seebohm N, Vallon V (2006) (Pathp)physiological significance of the serum- and glucocorticoid-inducible kinase isoforms. Physiol Rev 86(4): 1151–1178

Laurberg P (2009) Thyroid function: Thyroid hormones, iodine and the brain-an important concern. Nat Rev Endocrinol 5(9):475–6

McMillen, IC, Robinsen JS (2005) Developemtal origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. Physiol Rev. 85(2): 571–633

Olson LE, Rosenfeld MG (2002) Perspective: genetic and genomic approaches in elucidating mechanisms of pituitary development. Endocrinology 143: 2007–2011

O'Rahilly S (2009) Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. Nature 462:307–14

Prudente S, Morini E, Trischitta V (2009) Insulin signaling regulating genes: effect on T2DM and cardiovascular risk. Nat Rev Endocrinol 5(12):682–93

Saltiel AR, Kahn CR (2001) Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism Nature 414: 799–806

Speiser PW (2010) Growth and development: congenital adrenal hyperplasia-glucocorticoids and height. Nat Rev Endocrinol 6(1):14–5

Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Obermayer-Pietsch B, Pieber TR (2010) Aldosterone and arterial hypertension. Nat Rev Endocrinol 6(2):83–93

Kapitel 22
Reproduktion

Friederike M. Werny, Stefan Schlatt

22.1 Keimbahn und Stammzellen – 463

22.2 Endokrine Steuerung der Reproduktionsorgane: Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse – 465

22.3 Reproduktive Funktionen des Mannes – 467

22.4 Reproduktive Funktionen der Frau – 469

22.5 Reproduktionsfunktionen im Lebenszyklus – 473

Literatur – 474

Einleitung

Herr T. S. (38 Jahre) stellt sich wegen unerfüllten Kinderwunsches in der andrologischen Sprechstunde vor. Seit einem Jahr werde ungeschützter zyklusoptimierter Geschlechtsverkehr ausgeübt. Bislang sei aber noch keine Schwangerschaft eingetreten. Auf Nachfrage berichtet der Patient, dass ein beidseitiger Hodenhochstand im 8. Lebensjahr durch eine Operation (Orchidopexie) behandelt wurde. Seine Frau Sabine ist 32 Jahre alt. Ihr Zyklus sei regelmäßig; es konnten im Ultraschall Eisprünge nachgewiesen werden. Im Alter von 20 Jahren war sie schon einmal in einer anderen Partnerschaft schwanger. Das Kind lebt beim Vater. Herr S. berichtet, dass die aktuelle Situation für das Paar sehr belastend sei. Die Untersuchung des Ejakulats zeigt eine verminderte Spermienkonzentration und weitestgehend langsam bewegliche Spermien mit vielen Kopf- und Schwanzdefekten. Der Arzt diagnostiziert eine Oligoasthenoteratozoospermie. In der Kinderwunschsprechstunde wird dem Paar eine künstliche Befruchtung empfohlen. Nach der dritten IVF-Behandlung kann bei Frau S. eine Schwangerschaft festgestellt werden.

22.1 Keimbahn und Stammzellen

Keimbahn

In der Embryogenese wandern die Primordialkeimzellen in die Gonadenanlage ein, wo sie als Vorläufer aller Keimzellen fungieren. Die Keimbahnzellen durchlaufen den Prozess der Meiose. In der Gonade differenzieren sie je nach sexueller Differenzierung in Eizellen oder Samenzellen.

Zellen der Keimbahn. Im Unterschied zu Pflanzen und niederen Tieren existiert bei höheren Tieren eine Trennung zwischen den **somatischen** Zellen/Geweben und den Zellen der **Keimbahn**. Mit jeder Generation durchlaufen die Zellen der Keimbahn einen Zyklus, der nach Befruchtung der Eizelle mit der **Zygote** beginnt. Sehr früh in der Embryogenese noch vor der **Gastrulation** bilden sich außerhalb des eigentlichen Embryos die **Primordialkeimzellen**. Diese Zellen und ihre Nachfahren exprimieren viele Marker von **Pluripotenz**, die in allen anderen Zellen des Embryos spätestens zu diesem Zeitpunkt abgeschaltet werden. Die Primordialkeimzellen wandern später in der Embryogenese in die **Gonadenanlage** ein, wo sie als Vorläufer aller **Keimzellen** fungieren.

Keimbahnzyklus. Nur Keimbahnzellen durchlaufen den Prozess der **Meiose.** Diese **Reduktionsteilung** gewährleistet eine **Rekombination des Erbguts** bei der Bildung **haploider Gameten** und bildet damit die Grundlage für eine bei der geschlechtlichen Fortpflanzung stattfindende Vermischung genetischer Merkmale, die für die Evolution von großer Bedeutung ist. Je nach **sexueller Differenzierung** der somatischen Zellen in der **Gonade** differenzieren die Keimbahnzellen entweder in **Eizellen** oder **Samenzellen**. Der **Keimbahnzyklus** wird abgeschlossen durch Verschmelzung von Ei und Spermium (Abb. 22.1).

Weitergabe von Erbinformation. Nur die Keimbahnzellen, nicht aber die somatischen Zellen geben Erbinformationen an kommende Generationen weiter. Eine Akkumulation von **Mutationen** in der Keimbahn ist deshalb für das Überleben einer Spezies problematisch. Während alle somatischen Zellen mit jeder Generation sterben, wiederholt sich im Laufe der Evolution der Keimbahnzyklus permanent, sodass die Zellen der Keimbahn potenziell **unsterblich** sind und die artspezifischen Merkmale einer Spezies konservieren. Abb. 22.1 präsentiert wichtige Phasen des Keimbahnzyklus inklusive der embryonalen Frühentwicklung sowie der Gonadendifferenzierung und Gametenbildung.

Geschlechtsentwicklung. Die sexuelle Differenzierung der Gonade wird durch Genexpression in somatischen Zellen induziert. Maßgeblich für die männliche Differenzierung ist die Expression des **SRY-Gens** auf dem Y-Chromosom. Der dadurch induzierte morphogenetische Entwicklungsprozess führt zur Entstehung von Vorläufern der Sertoli-Zellen, deren Aggregation zur Bildung der Samenkanälchen führt. Der Entwicklungspfad der Keimzellen wird durch die somatische Differenzierung der Gonade gesteuert. Findet keine Induktion der männlichen Differenzierung statt (z. B. wegen einer Mutation des SRY-Gens in einem XY-Genotyp) erfolgt eine weibliche Differenzierung der Gonade und des Organismus.

Entwicklung des Embryos

Blastomere sind totipotent. Beim Prozess der Gastrulation bilden sich die drei Keimblätter. Aus dem Entoderm entsteht der Verdauungstrakt, aus dem Mesoderm der Bewegungsapparat sowie Zellen von Blut und Immunabwehr, aus dem Ektoderm Nervensystem und Haut.

Entwicklung zur Blastozyste. Die Zygote und die aus ihr durch Teilung hervorgehenden **Blastomere** sind **totipotent** und können unter geeigneten Bedingungen einen vollständigen Organismus generieren. Bereits in der kompakten **Morula**, deren 32 Zellen entweder dem Trophoblasten oder dem Embryoblasten zugeordnet werden können, aber spätestens zum Zeitpunkt des Schlüpfens aus der Eihülle im **Blastozystenstadium** verlieren die embryonalen Zellen ihre Totipotenz und übernehmen spezifische Aufgaben. Die Blastozyste ist eine flüssigkeitsgefüllte Zellkugel, die aus einer äußeren Zellschicht, dem **Trophektoderm** und einer **inneren Zellmasse** besteht. Trophektodermzellen bilden die Startpopulation aller Zellen der **Plazenta**. Die innere Zellmasse besteht aus Zellen, die mit Ausnahme der Plazenta prinzipiell alle Gewebe des Organismus zu bilden in der Lage sind. Die Zellen der inneren Zellmasse werden deshalb als **pluripotent** bezeichnet. Aus ihnen können nach Isolierung **embryonale Stammzellen** abgeleitet werden.

Entwicklung der Keimblätter. Wenige Tage nach der Einnistung entstehen beim Prozess der **Gastrulation** die unterschiedlichen Zellpopulationen der drei **Keimblätter**. Die Zellen des **Entoderms** bilden den Verdauungstrakt und damit assoziierte innere Organe, die Zellen des **Mesoderms** differenzieren in den Bewegungsapparat inklusive aller Muskeln und Zellen des Blut- und Immunsystems; **Ektoderm**-Zellen entwickeln sich zum Nervensystem und zur Haut. Nun bilden sich auch embryonale Ach-

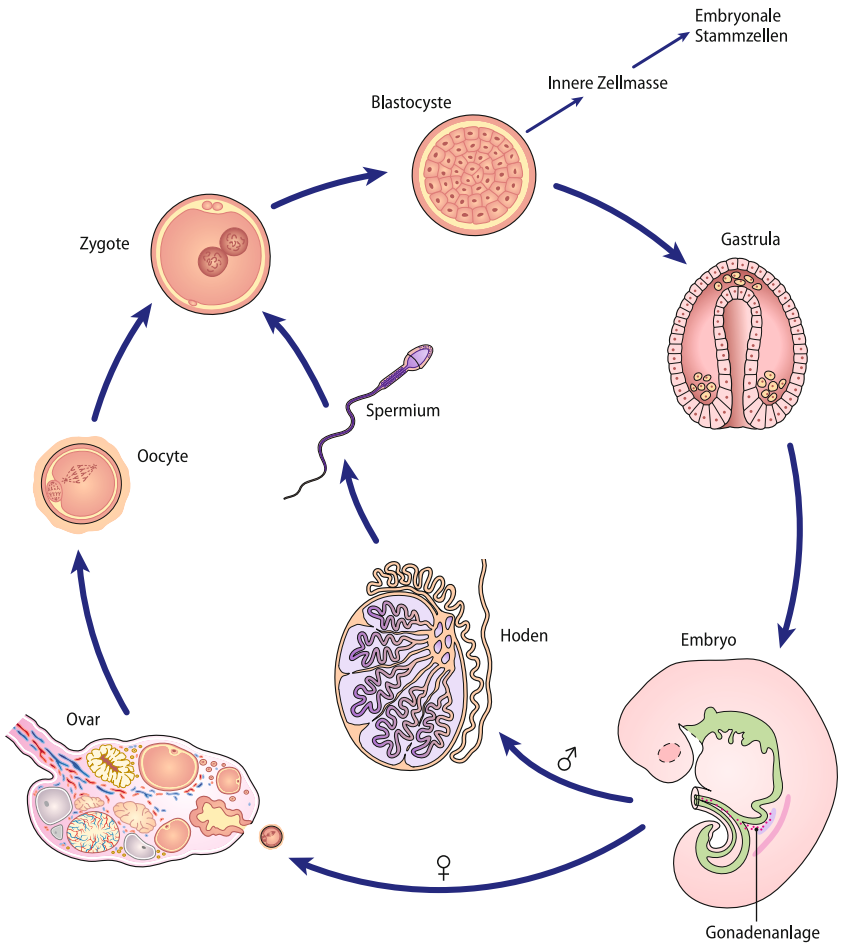


Abb. 22.1. Phasen des Keimbahnzyklus und der embryonalen Frühentwicklung

sen und damit eine Körpergrundgestalt, die erstmalig eine Entscheidung in vorne und hinten sowie oben und unten des sich bildenden Organismus erlauben.

Organogenese. Die Embryogenese geht nun kontinuierlich mit dem Prozess der Organogenese weiter. Aus den drei Keimblättern bilden sich die unterschiedlichen Organe heraus. Dieser Prozess beginnt beim Menschen in der 3. Schwangerschaftswoche und dauert bis zur 12. Schwangerschaftswoche. Sehr früh in dieser Phase werden Gehirn, Augen und Herz angelegt. Nach Abschluss der Organogenese beginnt die Fetalentwicklung.

Stammzellen. Nach der Bildung der Keimblätter existieren **adulte Stammzellen**, deren Entwicklungspotenzial geringer ist als das der pluripotenten Zellen aus der Inneren Zellmasse. Während die Zellen der Inneren Zellmasse nur sehr kurz existieren, verbleiben wenige adulte Stammzellen zeitlebens in **Stammzellnischen** unterschiedlicher Organe. In Organen mit hoher Zellproliferation, wie dem blutbildenden Knochenmark oder dem spermienbildenden Hoden existieren spezifische Stammzellen mit definiertem, aber restriktivem **Entwicklungspotenzial**. Während hämatopoetische Stammzellen zu den vielfältigen Zelltypen des Blutes und Immunsystems differenzieren können, sind spermatogoniale Stammzellen nur zur Bildung von Spermien befähigt. Eine in vivo nicht zu beobachtende **Transdifferenzierung** von Stammzellen kann wahrscheinlich in vitro induziert werden. Die vom Alter und von vielen anderen Faktoren beeinflusste Zahl und Aktivität adulter Stammzellen eröffnet in den meisten Organen ein definiertes **Regenerationspotenzial** für die Neubildung von Zellen und Geweben.

In Kürze

Keimbahn und Stammzellen

Im frühen Embryo werden **Primordialkeimzellen** angelegt, die sich von den restlichen Zellen durch ein hohes Maß an Pluripotenzmarkern unterscheiden. Die Primordialkeimzellen wandern in die Gonadenanlage ein und sind Vorläufer von **Ei-** und **Samenzellen**. Die männliche Differenzierung der Gonade wird durch das **SRY-Gen** induziert. Die Entwicklung der Keimzellen in Ei- oder Samenzellen hängt von der somatischen Differenzierung der Gonade ab.

Als **adulte Stammzellen** agieren wenige Zellen mit hohem Differenzierungspotenzial, die in Stammzellnischen lokalisiert als Reservepopulation dienen und für das Regenerationspotenzial von Organen verantwortlich sind.

22.2 Endokrine Steuerung der Reproduktionsorgane: Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

Regulation von Gonadenfunktionen durch Sexualhormone

Durch die pulsatile Freisetzung von GnRH (Gonadotropin-releasing-Hormon) aus dem Hypothalamus werden im Hypophysenvorderlappen die Gonadotropine LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) ausgeschüttet. Sie sind im Ovar und Hoden verantwortlich für die Produktion von Ei- bzw. Samenzellen sowie für die Bildung von Sexualsteroiden.

Gondadotropine. Die Funktion aller reproduktiven Funktionen wird im Gehirn koordiniert. Eine hormonelle Achse, an der Neurone im **Hypothalamus** und **gonadotrope Zellen** in der Hypophyse neben den Gonaden als Zielorgane beteiligt sind, bildet das Grundgerüst der Steuerung der Fortpflanzungsfunktion. Die **pulsatile** Freisetzung von **Gonadotropin-Releasing Hormon** (GnRH) in Abhängigkeit vieler im Gehirn registrierter Parameter (u. a. Alter, Ernährungszustand, Jahreszeit) fungiert als Initiationssignal. Über die **Portalgefäße** gelangt das GnRH an die gonadotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens, wo es die ebenfalls pulsatile Freisetzung von **luteinisierendem Hormon** (LH) und **follikelstimulierendem Hormon** (FSH) aus den mit GnRH-Rezeptoren bestückten gonadotropen Zellen bewirkt. Die Gonadotropine LH und FSH gelangen über das Blutsystem in die Gonade, wo sie an spezifische membranständige Rezeptoren in unterschiedlichen Zielzellen binden.

Wirkung auf Zielzellen in den Gonaden. Sowohl die Ovarien als auch die Hoden erfüllen duale Funktionen:

- Produktion von Gameten und
- Bildung und Sekretion von gonadalen Proteinhormonen und Sexualsteroiden.

Obwohl beide Prozesse in vielen Spezies mehr oder weniger koordiniert ablaufen, übernimmt FSH primär die Kontrolle der Gametenreifung. So bindet es im Ovar an **FSH-Rezeptoren** in den **Granulosa-Zellen** der Follikel und steuert deren Aktivierung und Reifung. Im Hoden wirkt FSH auf die **Sertoli-Zellen** und stimuliert indirekt die **Spermatogenese**. Im Unterschied dazu wirkt LH primär auf die endokrin aktiven Zellen der Gonade und steuert die Freisetzung von Sexualsteroiden. Im Ovar wirkt LH auf die Granulosa-Zellen und induziert deren finale Differenzierung (**Luteinisierung**), den **Eisprung** und Umstellung der Steroidsynthese von Östrogenen zu Gestagenen. Im Hoden wirkt LH auf die interstitiellen **Leydig-Zellen** und stimuliert die Sekretion von **Androgenen** (vornehmlich **Testosteron**).

Rückkopplung. Die Sexualsteroide wirken in einem **Rückkopplungsmechanismus** auf die Neurone im Hypothalamus und Zielzellen in der Hypophyse und unterdrücken die Freisetzung von GnRH und Gonadotropinen. Somit ergibt sich ein geschlossener **hormoneller Regelkreis**. Neben den Sexualsteroiden spielen gonadale Proteinhormone eine wichtige Rolle bei der Modulierung der Regulationsmechanismen. Wichtige endokrine Funktionen übernimmt das Hormon **Aktivin**, das von unterschiedlichen Zellen in den Gonaden produziert wird und in der Hypophyse über **Aktivinrezeptoren** die Freisetzung von FSH aus der Hypophyse fördert. Allerdings wird die Wirkung von Aktivin sehr restriktiv kontrolliert: Spezifische Bindungsproteine im Serum (u. a. Follistatin) inaktivieren Aktivin und die positive Aktivinwirkung in der Hypophyse wird durch das mit dem Aktivin verwandte und antagonistisch wirkende Hormon **Inhibin** (mit Aktivin identische β-Untereinheit, aber spezifische α-Untereinheit) abgeschwächt. Die rückkoppelnde Wirkung unterschiedlicher Steroide und Proteohormone und die zellspezifische Expression unterschiedlicher Rezeptoren in den Zielzellen sowie intrazelluläre Modifikationsprozesse der Hormonwirkung generieren ein komplexes System der hormonellen Kontrolle der Gonadenfunktionen (Abb. 22.2).

Wirkungen von Sexualhormonen

Die von den Gonaden freigesetzten Sexualsteroide steuern eine Fülle von Körperfunktionen, die von der Embryogenese bis zum alternden Menschen die Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale und Aufrechterhaltung geschlechtsspezifischer Verhaltensweisen bewirken.

Sexualsteroidrezeptoren. Sexualsteroide wirken primär über Rezeptoren, die nach Bindung der Steroide in den Zellkern gelangen und dort die Transkription von Genen beeinflussen. Neben dieser relativ langsamen Steroidantwort gibt es Anzeichen, dass rasche Wirkungen von Steroiden über membranständige Rezeptoren und Signaltransduktionswege im Zytoplasma vermittelt werden. Im Unterschied zu Androgen, das nur über einen Androgenrezeptor wirkt, existieren zwei unterschiedliche **Östrogenrezeptoren, ER-α und ER-β**. Nach Bindung von Östrogenen bilden sich Dimere, die wie der Testosteron-Rezeptor-Komplex im Zellkern als **Transkriptionsfaktoren** für die Regulation von Genen verantwortlich sind. Für die Wirkung im Zellkern sind zahlreiche weitere Faktoren notwendig, die als Kofaktoren eine stimulierende oder inhibierende Funktion auf die steroidabhängige Genexpression haben können. Auf diese Weise können intrazelluläre Mechanismen unterschiedliche organspezifische Wirkungen von Steroiden induzieren.

Genitale Wirkungen von Sexualhormonen. Im **Hoden** werden Androgene von den Leydig-Zellen im Interstitium produziert. Von der fetalen Gonade bis zur Pubertät bewirken Androgene im Hoden eine Differenzierung der somatischen Komponenten. Dabei sind parakrine Wirkungen auf Sertoli-Zellen, Immunzellen und peritubuläre Zellen von hoher Bedeutung. Eine Expression von Androgenrezeptoren in Leydig-Zellen deutet auf eine autokrine Wirkung hin. Keimzellen exprimieren keine Steroidrezeptoren. Die exakte Wirkung der Androgene im Hoden ist noch ungeklärt, da insbesondere eine im Vergleich zum Blut mehr als 200-fach erhöhte Androgenkonzentration im Hoden eine ständige Sättigung des Androgenrezeptors bewirkt.

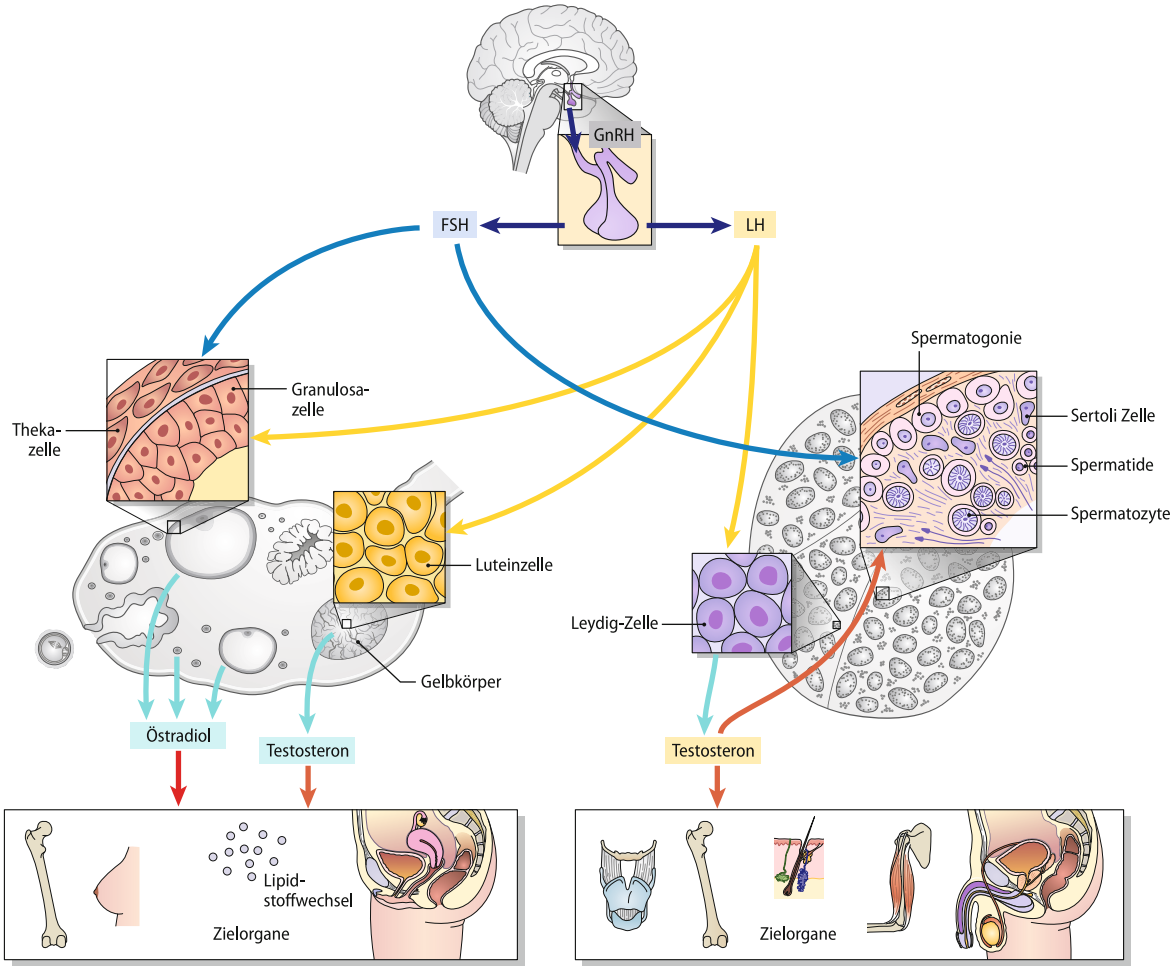


Abb. 22.2. Hormonelle Steuerung der Gonaden und zelluläre Komponenten der Keimzelldifferenzierung bei Männern und Frauen

Im **Ovar** werden Östrogene von den Granulosazellen produziert. Androgene werden primär von Theka-Zellen gebildet während die Lutealzellen des Gelbkörpers Gestagene freisetzen. Die Konzentration der unterschiedlichen Steroide variiert stark mit dem ovariellen Zyklus. Zum Ende der Follikelphase geben die Granulosazellen des dominanten Follikels hohe Mengen an Östrogen ins Blut ab, in der Lutealphase produziert der Gelbkörper große Mengen an Progesteron. Im Ovar sind unter physiologischen Bedingungen nur geringe Konzentrationen an Steroidrezeptoren nachweisbar. Die Organogenese des Ovars ist weniger abhängig von Sexualsteroiden als der Hoden.

Extragenitale Wirkungen von Sexualhormonen. Testosteron, Östrogene und Gestagene bewirken in beiden Geschlechtern die Ausbildung geschlechtsspezifischer Merkmale und physiologischer Unterschiede. Beim Mann dominieren die Androgene, bei der Frau die Östrogene und Gestagene. Als Cocktail unterschiedlicher Steroide bewirken sie eine sexualsteroidabhängige Steuerung sehr vieler Zielzellen in fast allen Organen. Die anabole Wirkung der Androgene bewirkt die maskuline Ausprägung. Dies wird mit Eintritt in die Pubertät durch erhöhtes Muskelwachstum, Bartwuchs und Stimmbruch deutlich, die typische **androgenabhängige Veränderungen** darstellen. Typisch **östrogenabhängige Veränderungen** sind Brustbildung und ein frauentypisches Muster der Fetteinlagerung. Unter steroidaler Kontrolle stehen darüber hinaus viele Zellen des Blut- und Immunsystems. Während viele steroidale Effekte reversibel sind, wirken insbesondere Androgene häufig irreversibel, sodass z. B. der Stimmbruch als anatomische Veränderung des Kehlkopfs nicht rückgängig gemacht werden kann.

Steroid-5α-Reduktase. Zum Teil wird die Wirksamkeit der Steroide durch Verstoffwechslung in den Zielorganen gesteigert. So wird Testosteron in der Haut (Talgdrüsen, Haarfollikel) oder den Geschlechtsdrüsen (**Prostata, Samenblase**) durch das Enzym Steroid-5α-Reduktase zu 5-α-Dihydrotestosteron metabolisiert, welches eine deutlich höhere Bindungsaffinität für den **Androgenrezeptor** aufweist. Bei identischen Testosteron-Serumspiegeln kann so eine Verstärkung des androgenen Effekts in selektierten Zielorganen erreicht werden.

Transport von Steroiden im Blut. Der Transport der wasserunlöslichen Steroide im Blut wird durch **Sexualhormon-bindende Globuline** erleichtert. Dies hat zur Folge, dass nur eine kleine Fraktion der Steroide als freie Hormone vorliegt. Das Verhältnis

von Bindungsproteinen und Hormonen bildet einen wichtigen Parameter bei der Bestimmung und der Wirkung von Steroidhormonen.

Steroidogen wirksame Nahrungsbestandteile. Einige Nahrungsmittel enthalten größere Mengen an pflanzlichen Steroiden oder steroidähnlichen Substanzen (z. B. Soja). Diese sowie **Umweltchemikalien** (z. B. Pestizide, Fungizide, Sonnenschutzcremes, Weichmacher in Kunststoffen) können milde **steroidogene Wirkungen** haben. Möglicherweise können diese Substanzen als **endokrine Disruptoren** wichtige Differenzierungsprozesse und Regelmechanismen beeinflussen und damit schädlich sein.

Prolaktin und Oxytozin

Im Hypophysenvorderlappen wird zur Milchproduktion Prolaktin sezerniert. Im Hypophysenhinterlappen erfolgt die Freisetzung von Oxytozin, das für die Wehentätigkeit bei der Geburt eine wichtige Rolle spielt.

Prolaktin. Weibliche Säugetiere verwenden das von den **laktotropen Zellen** im Hypophysenvorderlappen sezernierte Prolaktin zur Regulation der Milchproduktion (▶ Kap 21.2). Während Östrogene das Wachstum der weiblichen Brust und die Differenzierung von Milchdrüsengewebe positiv beeinflussen, steuert das Prolaktin die eigentliche Milchbildung im Drüsengewebe. Dopamin-produzierende Neurone sind im Hypothalamus das übergeordnete Kontrollzentrum der Milchproduktion.

Oxytozin. Das im Hypophysenhinterlappen ausgeschüttete Oxytozin spielt eine wichtige Rolle bei der Geburt (▶ Kap 21.2). Es induziert die Wehen, wirkt aber auch außerhalb der Schwangerschaft vor allem auf die glatte Muskulatur in den Reproduktionsorganen und spielt eine wichtige Rolle bei der Erregung.

In Kürze

Endokrine Steuerung der Reproduktionsorgane
Hypothalamus, Hypophyse und Gonaden bilden eine endokrine Achse, bei der das vom Hypothalamus produzierte GnRH die hypophysäre Freisetzung der Gonadotropine **LH** und **FSH** bewirkt, welche die Gameten- und Sexualsteroidproduktion der Gonaden steuern. Ein geschlossener hormoneller Regelkreis entsteht durch das negative Feedback von gonadalen Steroiden und Proteohormonen.

Steroide wirken über Steroidrezeptoren, die im Zellkern aktiv sind und Transkriptionsvorgänge beeinflussen. Die Wirksamkeit der gonadalen Steroide wird durch Verstoffwechslung in den Zielorganen gesteigert.

Weitere hypophysäre Hormone regeln die Laktation (**Prolaktin**) und die Wehentätigkeit (**Oxytozin**).

22.3 Reproduktive Funktionen des Mannes

Spermatogenese

Der Begriff Spermatogenese beschreibt die Entwicklung der haploiden Spermatozoen aus diploiden Spermatogonien. Durch Eintritt in die Prophase werden die Keimzellen zu Spermatozyten, nach Abschluss der Reifeteilungen zu haploiden Spermatiden, die dann einen komplexen Differenzierungsprozess durchlaufen und als Spermatozoen das Keimepithel verlassen. Erst im Nebenhoden erlangen die Spermatozoen ihre volle Beweglichkeit und Befruchtungskompetenz.

Testikuläre Stammzellen. Der Begriff Spermatogenese beschreibt die Entwicklung der haploiden Spermatozoen aus diploiden Spermatogonien. Eine kleine Population von Spermatogonien fungiert als testikuläre Stammzellen und sorgt durch regelmäßige Teilung für die Produktion differenzierender Spermatogonien, die durch weitere mitotische Teilungen die für die Spermienproduktion notwendige große Zahl an differenzierenden Keimzellen sorgen. Testikuläre Stammzellen weisen als direkte Nachfahren der Primordialkeimzellen einige Marker von Pluripotenz auf, weshalb die zurzeit intensiv stattfindende Erforschung von testikulären Stammzellen wegen der möglichen Gewinnung pluripotenter Stammzellen aus dem Hoden interessante Perspektiven für zelltherapeutische Anwendungen bietet.

Samenkanälchen. Der Hoden teilt sich in ein **tubuläres** (80%) und ein **interstitielles Kompartiment** (20%). Die Wand der **Samenkanälchen** (Tubuli seminiferi) besteht aus einer der Basalmembran unterliegenden Schicht von peritubulären Myoidzellen, die für eine Peristaltik der Tubuli sorgen. Die Bewegung der Tubuli ist für einen Transport der weitgehend immotilen testikulären Spermatozoen in die abführenden Kanäle des **Rete testis** verantwortlich.

Sertoli-Zellen. Die Sertoli-Zellen bilden als epitheliale Zellen das stabile Grundgerüst des **Keimepithels**, in das während der aktiven Spermatogenese mehrere Lagen differenzierender Keimzellen eingebettet sind. Intensive zelluläre Sertoli-Sertoli Zellkontakte über *tight* und *gap junctions* bilden im Keimepithel die **Blut-Hoden-Schranke**. Sertoli-Zellen produzieren nach FSH-Stimulation verschiedene Wachstumsfaktoren, welche die Proliferation und das Überleben von differenzierenden Keimzellen kontrollieren.

Keimzelldifferenzierung. Bei männlichen Säugetieren lassen sich die Zellen während der mehrere Wochen dauernden Keimzelldifferenzierung in unterschiedliche Typen klassifizieren. Spermatogonien sind prämeiotische Keimzellen, die an der Basalmembran des Tubulus anliegen und sich mitotisch teilen. Sie lassen sich je nach Differenzierungsgrad in spermatogoniale Stammzellen, A-Spermatogonien und B-Spermatogonien unterscheiden. Mit Eintritt in die **Prophase der Meiose** werden die Keimzellen als **primäre Spermatozyten** bezeichnet. Je nach **Meiose-Stadium** unterscheidet man zwischen Präleptotänen, Lep-

totänen, Zygotänen und Pachytänen Spermatozyten, die als zweite Schicht von Keimzellen im Epithel lokalisiert sind. Nach Loslösung von der Basalmembran bilden die Sertoli-Zellen unterhalb der primären Spermatozyten neue Kontakte, sodass Keimzellen ab Eintritt in die Meiose jenseits der Blut-Hoden Schranke angesiedelt sind. Durch die erste meiotische **Reifeteilung** entstehen die **sekundären Spermatozyten**, die nach der unmittelbar erfolgenden zweiten meiotischen Reifeteilung zu haploiden Spermatiden werden. Die postmeiotischen Zellen durchlaufen den Prozess der **Spermiogenese**, während dessen aus **runden Spermatiden** über morphologisch unterscheidbare Elongations- und Differenzierungsphasen hochgradig komplexe **elongierte Spermatiden** entstehen. Spermatiden bilden ein bis zwei weitere Lagen von Keimzellen im apikalen Bereich des Keimepithels. Diese werden aus dem Keimepithel ins **Lumen** der Samenkanälchen abgestoßen. Nach Verlassen des Hodens über die **Ductuli efferentes** gelangen die Spermatozoen zur finalen Reifung in den **Nebenhoden** (Epididymidis), wo sie ihre volle Beweglichkeit und Befruchtungskompetenz erlangen (Abb. 22.2).

Eigenschaften von Spermien. Spermatozoen sind zu eigenständiger Bewegung befähigte männliche Gameten. Sie sind dreigliedrig und bestehen aus einem **Spermienkopf** mit haploidem Zellkern, einem **Mittelstück**, welches zahlreiche Mitochondrien enthält und dem beweglichen **Spermienschwanz**, der die für ein **Flagellum** typische 9+2-Struktur von **Mikrotubuli** aufweist. Um die Eihülle zu durchdringen, benötigt ein Spermium zusätzlich zum Bewegungsapparat proteolytische Enzyme, die im **Akrosom**, einer Kappe am Kopf des Spermiums, gespeichert sind. Für die erfolgreiche Befruchtung sind ein koordinierter Ablauf unterschiedlicher Motilitätsaktivitäten und eine rechtzeitige Freisetzung der akrosomalen Enzyme bedeutsam. Bei der Untersuchung des Ejakulats werden neben der **Spermienzahl Motilität** und **Morphologie** der Spermatozoen beurteilt.

Spermiendefekte. Eine Verminderung der Spermienzahl wird als **Oligozoo-** (wenige Spermien) oder **Azoospermie** (keine Spermien im Ejakulat) bezeichnet. Ist die Beweglichkeit eingeschränkt, spricht am von **Asthenozoospermie**, ein gehäuftes Auftreten nicht normal geformter Spermien wird als **Teratozoospermie** bezeichnet. Der in der Einleitung geschilderte Patient T. S. wies eine Oligoastenoteratozoospermie auf, was bedeutet, dass sein Ejakulat in Bezug auf Spermienzahl, Motilität und relativer Anzahl normal geformter Spermien unter den Referenzwerten für normale Männer liegt. In unserem Fallbeispiel konnte die bei Herrn S. vorliegende schwere andrologische Störung durch assistierte Reproduktionsverfahren, die eine Injektion einzelner Spermien in die Eizellen von Frau Schneider beinhaltete, geheilt werden und die Kinderlosigkeit aufgrund einer Spermienbildungsstörung erfolgreich behandelt werden.

Speicherung und Ejakulation von Spermien. **Spermien** werden nach einer mehrtägigen Passage durch die **Ductuli epididymidis** im Schwanz des Nebenhodens gespeichert. Bei der Ejakulation werden die Spermien über den **Samenleiter** (Ductus deferens), die Samenleiterampulle (Ampulla ductus deferentis), den Spritzkanal (Ductus ejaculatorius) und die Harnröhre (Urethra) ausgestoßen. In diese Gänge münden die ableitenden Gänge der **Prostata** und der **Samenblasen**, deren Sekrete ca. 90% des Ejakulatvolumens ausmachen. Während der **Ejakulation** mischen sich die Sekrete der Nebenhoden, der Samenblasen und der Prostata, was zu einer gelartigen Verfestigung des Ejakulats führt, die sich nach ca. 30 Minuten wieder auflöst.

22.1. Kongenitale bilaterale Aplasie des Vasa deferentia

Als Minimalform der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) wird die kongenitale bilaterale Aplasie des Vasa deferentia (CBAVD) angesehen. Eine genetisch bedingte frühzeitige Fehlbildung der Wolff-Gänge, Vorläufer der Samenleiter, führt zur männlichen Infertilität. Die Samenleiter und evtl. auch Nebenhoden sind nicht angelegt; zum Teil bestehen begleitende Nierenfehlbildungen. Klinisch weisen die Patienten eine Verschlussazoospermie (völliges Fehlen von Spermien im Ejakulat) bei intakter Spermatogenese auf. In der Hormonuntersuchung sind LH, FSH und Testosteron normwertig.

Beginn der Spermiogenese. Die Initiierung der Spermatogenese beginnt mit der **Pubertät**, wenn die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse aktiviert wird und beide Gonadotropine für eine Stimulation der somatischen Sertoli- und Leydig-Zellen sorgen. Direkte Stimulation der Sertoli-Zellen durch FSH sowie ein Ansteigen des intratestikulären Testosteronspiegels in Folge einer Stimulation der Leydig-Zellen durch LH ist für das Einsetzen der Spermatogenese verantwortlich.

Sexuelle Erregung des Mannes und Ejakulation

Die sexuelle Erregung des Mannes durchläuft vier Phasen: Erregungsphase, Plateauphase, Orgasmusphase und Rückbildungsphase. Die Erregung wird sowohl über parasympathische als auch über sympathische Fasern ausgelöst. Das Ejakulat vermischt sich mit den Sekreten der Nebenhoden, Samenblasen und Prostata.

Erektion. Die **Schwellkörper** des **Penis** (Corpora cavernosa) sind von einer festen Hülle, der **Tunica albuginea**, umgeben. In der Tunica albuginea befindet sich ein schwammartiges Gewebe, das größtenteils aus glatter Muskulatur besteht. Im erschlafften Penis ist die glatte Muskulatur kontrahiert, weshalb kein arterieller Zustrom und ein venöser Abfluss möglich sind.

- Durch taktile und visuelle Reize sowie psychische Einflüsse beginnt die **Erregungsphase** des Mannes über den sakralen Parasympathikus (Segmente S2–S4) (Abb. 22.3). Dabei erschlafft die glatte Muskulatur der **Corpora cavernosa** und der sie versorgenden Gefäße. Die Schwellkörper füllen sich durch die Steigerung des arteriellen Einstroms vermehrt mit Blut. Außerdem sinkt die Aktivität des konstriktorisch wir-

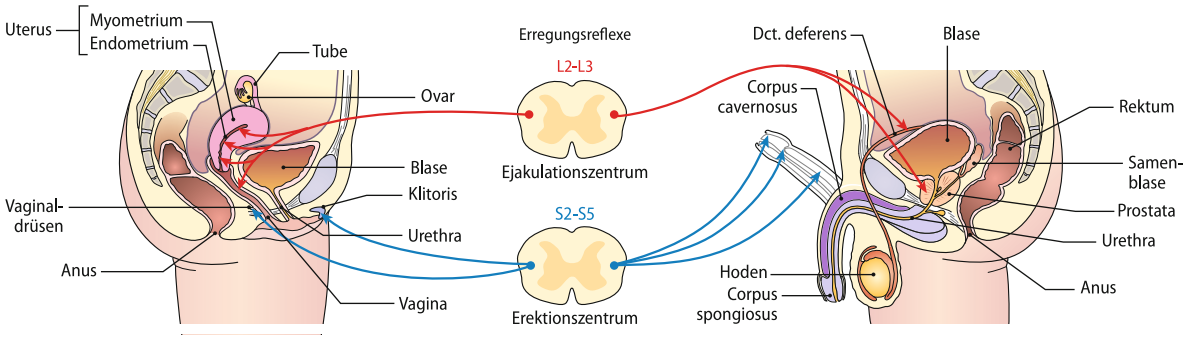


Abb. 22.3. Sexuelle Erregung der Frau und des Mannes. Erregungsreflexe über sympathische Fasern aus L2–L3 (*rot*), parasympathische Fasern aus S2–S4 (*grün*)

kenden Sympathikus mit Fasern aus dem Lumbalbereich (Segmente L2–L3). Gleichzeitig bewirkt der erhöhte Blutstrom eine Drosselung des venösen Abflusses, wodurch sich der Penis aufrichtet und steif wird (Erektion). Begleitend steigen Puls, Atemfrequenz und Muskelspannung an.

- In der **Plateauphase** verstärkt sich die Erektion weiter. Die mechanischen Reize der rhythmischen Bewegungen beim Geschlechtsverkehr steigern das Erregungsniveau.
- Mit Eintritt des Höhepunktes des sexuellen Empfindens beginnt die **Orgasmusphase**. Die vermehrte Sympathikusaktivität spiegelt sich in erhöhtem Puls und Blutdruck, Ventilationssteigerung und einer Pupillendilatation wider.
- Die durch die Erregung hervorgerufenen Veränderungen des Körpers bilden sich in der **Rückbildungsphase** wieder zurück. Der Blutfülle des Penis nimmt ab. Unmittelbar nach dem Orgasmus ist zunächst keine Erregung möglich (**Refraktärzeit**) (Abb. 22.3).

Ejakulation. Die Ejakulation beschreibt den Ausstoß der Samenflüssigkeit beim sexuellen Höhepunkt (Orgasmus). Bei der Emission wird das Ejakulat durch unwillkürliche Kontraktionen der glatten Muskulatur der Samenwege und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen (Samenblasen und Prostata) sowie der quergestreiften Muskulatur des Beckenbodens durch die ableitenden Samenwege, d. h. über Nebenhodengänge (Ductuli epididymidis), Samenleiter (Ductus deferens), Samenleiterampulle (Ampulla ductus deferentis), Spritzkanal (Ductus ejaculatorius) und Harnröhre (Urethra) zur äußeren Harnröhrenmündung (Meatus urethrae externus) befördert. Dabei bildet sich das Ejakulat durch Vermischung der Sekrete der Nebenhoden, der Samenblasen (65–75%) und der Prostata (25–30%). Der darauf folgende **Samenerguss** (Ejakulation) entsteht durch Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur sowie der analen und urethralen Sphinkteren. Im Ejakulat (2–6 ml) eines gesunden Mannes befinden sich ca. 20–250 Million Spermien/ml.

In Kürze

Reproduktive Funktionen des Mannes

Der Begriff **Spermatogenese** beschreibt die Entwicklung der Spermatogonien zu Spermatiden. Die Keimzelldifferenzierung dauert mehrere Wochen und beginnt mit mitotischen Teilungen der Spermatogonien. Während der Meiose werden Keimzellen als **Spermatozyten**, nach der Meiose als **Spermatiden** bezeichnet. Die endgültige Reifung der **Spermien** findet im Nebenhoden statt. Ein Spermium besteht aus Kopf, Mittelstück und Schwanz. Im Spermienkopf befindet sich das Akrosom. Das **Ejakulat** enthält die Sekrete der akzessorischen Drüsen. Der größte Anteil des Samenergusses stammt aus den paarig angelegten Samenblasen (65–75%). Ein Ejakulat (2–6 ml) enthält ca. 20–250 Millionen Spermien/ml.

22.4 Reproduktive Funktionen der Frau

Oogenese

Bei der Follikelreifung entwickelt sich ein Primärfollikel über den Sekundärfollikel zum Graaf-Follikel, der bei der Ovulation springt und von der Tube aufgenommen wird.

Bildung von Primordialfollikeln. **Primordialkeimzellen** durchlaufen unmittelbar nach der sexuellen Differenzierung der **Ovarien** eine Phase mitotischer Teilungen, die zur Bildung mehrerer Millionen **Oogonien** führt. Die Oogonien treten unmittelbar in die **Prophase der Meiose** ein und werden nun als primäre **Oozyten** bezeichnet. Die Zellen rekrutieren aus dem umgebenden Ovargewebe **Granulosazellen**, die um die Oozyte ein einschichtiges glattes Epithel bilden. Die nun entstandene Struktur aus Oozyte und Granulosazellen wird als **Primordialfollikel** bezeichnet. Die Primordialfollikel bilden einen sich nicht erneuernden Pool von zunächst mehreren Millionen Follikeln, die im **Kortex,** der äußeren und zelldichteren Schicht des Ovars zu finden sind. Das Innere des Ovars (**Mediastinum**) enthält lockeres Bindegewebe, Gefäße und Nerven. Durch beständige **Rekrutierung** schrumpft die Zahl der Primordialfollikel auf ca. 2 Millionen bis zum Zeitpunkt der Geburt und auf nur noch mehrere Hunderttausend bei Eintritt in die **Pubertät**. Der vollständige Verlust von funktionsfähigen Primordialfollikeln im Alter von ca. 45–50 Jahren führt zur **Menopause**, dem endgültigen Ende der **Oogenese** und dem Ende **ovarieller Zyklen**.

Follikelreifung. Die prismatische Differenzierung der Granulosazellen ist der Eintritt in die **Follikelreifung**. Im Primärfollikel wächst die Eizelle von 50 auf 150–200 µm Größe heran und initiiert die Bildung einer mehrschichtigen **Eihülle (Zona pellucida)**. Unter FSH-Einfluss beginnen die Granulosazellen zu proliferieren und bilden im **Sekundärfollikel** ein mehrschichtiges, hochprismatisches Epithel. In diesem Stadium beginnen die Granulosazellen mit der Synthese von **Östradiol**. Nun differenzieren **Theka-Zellen** in der umgebenden Zellschicht. Theka-Zellen produzieren vornehmlich **Androgene**. Im Übergang zum **Tertiärfollikel** durchläuft die Eizelle die erste **Reifeteilung** und wird zur **sekundären Oozyte**. Der Tertiärfollikel wächst durch weitere Proliferation von Granulosazellen. Die Sekretionsleistung von Östrogenen wird nun maximiert. Die nun einsetzende Sekretion von **Follikelflüssigkeit** der Granulosazellen lässt zunächst kleine flüssigkeitsgefüllte Räume entstehen. Diese vereinen sich wenig später zu einem grossen Hohlraum (**Antrum**). Durch weitere Zellvermehrung und Sekretion wächst der Follikel auf 20–25 mm heran. Im reifen Zustand wird er als **Graaf-Follikel** bezeichnet, enthält einen zusammenhängenden flüssigkeitsgefüllten Hohlraum und eine mehrschichtige Lage von Theka- und Granulosazellen sowie die Oozyte, die von einer mehrlagigen Schicht von Granulosazellen (**Cumulus oophorus**) umgeben ist (Abb. 22.2).

Eisprung. Die durch reifende Follikel im Ovar erzeugte steigende Östradiolkonzentration im Blut bewirkt in der periovulatorischen Phase eine erhöhte GnRH-Sensitivität der gonadotropen LH- und FSH-produzierenden Zellen der Hypophyse. Dadurch kommt es zu einer massiven Ausschüttung von LH, in dessen Folge am 14. Zyklustag der **Eisprung** (**Ovulation**) ausgelöst wird, bei dem proteolytische Enzyme und Prostaglandine eine Ruptur der Follikelwand bewirken. Die Eizelle wird mit der Follikelflüssigkeit herausgeschwemmt und vom Fimbrientrichter des **Eileiters** aufgenommen. Hier oder im Eileiter findet bei Vorhandensein von Spermien die Befruchtung statt. Die an der Wand des Follikels verbleibenden luteinisierten Granulosazellen proliferieren weiter und bilden als kompakte Masse den **Gelbkörper** (**Corpus luteum**), der primär **Gestagene** synthetisiert.

Follikeldominanz. Zu jedem Zeitpunkt degenerieren Follikel auf Stufe der Primär- und Sekundärfollikel (**Atresie**). Unter physiologischen Dosen von FSH kommt es für gewöhnlich nur zur **Dominanz** und zur finalen Reifung eines Tertiärfollikels in einem der Ovarien. Dominant wird jener Follikel, der zum kritischen Zeitpunkt des hormonell gesteuerten Zyklus auf einer Entwicklungsstufe ist, bei der die höchste Sensitivität für FSH und die höchste Sekretionsleistung von Östrogenen vorliegt. Eine künstlich erzeugte Erhöhung der FSH Spiegel führt zur Stimulation mehrerer Tertiärfollikel, sodass in Abhängigkeit von der FSH-Dosis mehr als eine Eizelle bis zum Eisprung heranreift. Exogenes FSH wird bei der **Hyperstimulation** von Frauen verabreicht, da bei assistierten Reproduktionsverfahren eine Gewinnung von 8–12 Eizellen pro Zyklus angestrebt wird. Die in der Einleitung aufgeführte IVF/ICSI-Behandlung von Frau Schneider basierte auf einer FSH-Stimulation zur Gewinnung der für die assistierte Fertilisation benötigten Eizellen.

22.2. Polyzystisches Ovarsyndrom (PCO-Syndrom)

Dem polyzystischen Ovar liegt eine Störung des endokrinen hypothalamischen-hypophysären-ovariellen Regelkreises zugrunde. Es ist die häufigste Ursache für eine Hyperandrogenämie mit Zyklusstörungen und Infertilität bei der Frau. Sonographisch lassen sich im Ovar viele kleine Follikel erkennen, die nicht heranreifen und vorzeitig atresieren. Die Pathophysiologie des PCO-Syndroms ist bisher nur unzureichend geklärt. Häufig findet sich eine Insulinresistenz. Kennzeichnend sind Beschwerden wie Amenorrhoe bis Oligomenorrhoe, Adipositas und Hirsutismus.

Der weibliche Zyklus

Der Zyklus der Frau beginnt mit dem ersten Tag der Regelblutung und endet am letzten Tag vor der nächsten Menstruation. Östrogene bewirken während eines Zyklus den Aufbau des Endometriums. Durch den Progesteronabfall setzt die Regelblutung ein.

Der weibliche **Zyklus** beschreibt die in Abhängigkeit von der Reifung eines Follikels im Ovar hormonell über Sexualsteroide gesteuerten Veränderungen der **Gebärmutterschleimhaut (Endometrium)** und der Muskelschicht der Gebärmutter (**Myometrium**), der **Vagina** und anderer physiologischer Parameter (Abb. 22.4). Der Zyklus wird in zwei gleich lange Phasen eingeteilt und dauert im Normalfall 28 Tage. Dabei können Abweichungen von ± 3 Tagen auftreten. Ein Zyklus beginnt mit dem 1. Tag der **Regelblutung (Menstruation)** und endet mit dem letzten Tag vor Beginn der nächsten Regelblutung (Abb. 22.4).

Desquamationsphase. Die Regelblutung beginnt mit der Desquamationsphase (1.–2. Zyklustag), bei der die Gebärmutterschleimhaut nach einem Progesteronabfall durch Degeneration des **Corpus luteum** abgebaut und teilweise abgestoßen wird. Der Hormonentzug bewirkt einen funktionellen Kollaps des Endometriums und der im Myometrium befindlichen Drüsen, ausgelöst durch den mechanischen Verschluss der Spiralarterien. Dies führt zu einer Ischämie in der Schleimhaut (**ischämische Phase**) und somit zu einem Absterben der oberen Schleimhautschicht. Die dabei entstehende Verwundung führt zum Verlust von 30–100 ml Blut, das als Regelblutung über mehrere Tage austritt. Das Enzym **Plasmin**, das in der Gebärmutterschleimhaut enthalten ist, verhindert ein Gerinnen des Menstrualblutes.

Regenerations-, Proliferations- und Sekretionsphase. Ab dem 3.–4. Zyklustag beginnt die **Regenerationsphase**. Hier werden die Wundflächen mit Epithelzellen aus der Zona basalis überzogen. Die Follikel reifen heran. Nur ein Follikel entwickelt sich zum sprungreifen Graaf-Follikel. Es erfolgt ein zunehmender Endometriumaufbau. Die erste Zyklushälfte wird daher auch als **Proliferationsphase** oder **Follikelphase** bezeichnet. In der zweiten Zyklushälfte, der **Gelbkörperphase**, bewirkt das vom Corpus luteum sezernierte Progesteron über eine negative Rückkopp-

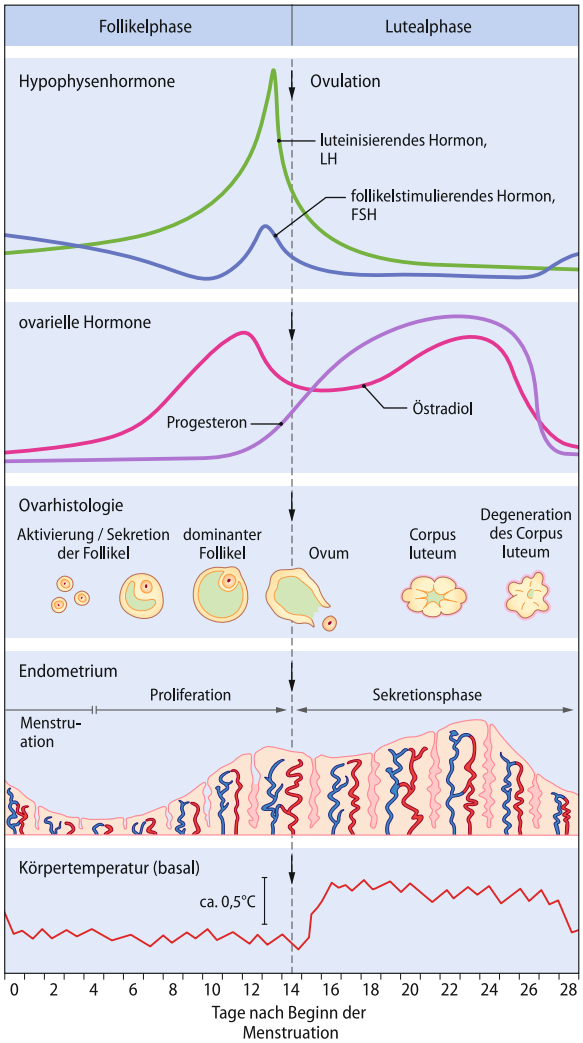


Abb. 22.4. Der weibliche Zyklus

lung eine Abnahme der Gonadotropin-Ausschüttung und eine Umwandlung des Endometriums und seiner darunterliegenden Drüsen in ein sekretorisch aktives Epithel (**Sekretionsphase**). Gleichzeitig bewirkt das Gestagen einen Anstieg der basalen Körperkerntemperatur um ca. 0,5°C.

Tritt keine Schwangerschaft ein, erfolgt am Ende der zweiten Zyklushälfte eine zunehmende **Atresie** des Gelbkörpers. Dieser wird durch Bindegewebszellen ersetzt und vernarbt zum **Corpus albicans**. Durch die sinkende Progesteronkonzentration nach Untergang des Corpus luteum setzt die Regelblutung ein und der Zyklus beginnt von neuem.

Sexuelle Erregung der Frau

Die sexuelle Erregung der Frau durchläuft vier Phasen: Erregungsphase, Plateauphase, Orgasmusphase und Rückbildungsphase. Anders als beim Mann gibt es bei der Frau keine deutliche Refraktärzeit.

Erregungsphase. Die Erregungsphase der Frau zeichnet sich durch ein Anschwellen der **Klitoris** und **Labia minora** aus, die durch sakrale parasympathische (Segmente S2–S4) und lumbale sympathische (Segmente L2–L3) Fasern innerviert werden (Abb. 22.3). Die Brüstgröße kann zunehmen, die Mamillen richten sich auf. Gleichzeitig bildet sich ein Transsudat durch das Vaginalepithel, das als **Lubrikation** bezeichnet wird und die **Penetration** erleichtern soll. Mit zunehmender sexueller Erregung steigen Blutfülle in Klitoris und Labien sowie Puls, Blutdruck und Atemfrequenz steigen. Die Erregungsphase geht in die **Plateauphase** über.

Orgasmusphase. Die Muskeln im unteren Scheidenbereich, die sog. **orgastische Manschette**, verengt sich zunehmend während des Geschlechtsverkehrs und übt somit einen stärkeren Reiz auf den Penis aus. Mit Erreichen des sexuellen Höhepunktes (**Orgasmusphase**) steigen Atem- und Herzfrequenz weiter an. Es entstehen unwillkürliche rhythmische Kontraktionen der orgastischen Manschette und des Uterus. In der Rückbildungsphase erfolgt die Entspannung nach der Erregung. Die Klitoris, Labien und Brüste schwellen ab und erreichen den Ausgangszustand. Anders als beim Mann gibt es bei der Frau keine deutliche **Refraktärzeit**, sodass mehrere Orgasmen hintereinander möglich sind (Abb. 22.3).

Schwangerschaft, Geburt und Laktation

Nach Verschmelzung von Eizelle und Spermium nistet sich der Embryo in der Gebärmutterschleimhaut ein. Die Schwangerschaftsdauer beträgt 40 Wochen. Ein Anstieg von Oxytozin bewirkt die Wehentätigkeit.

Aszension der Spermien. Beim Geschlechtsverkehr werden die Spermien an der **Zervix** im apikalen Bereich der Vagina deponiert und können durch die Bewegung des Spermienschwanzes sowie durch Sekrettransport den Gebärmutterhals passieren. Zum Zeitpunkt der Ovulation ist das Zervixsekret aufgrund des Östrogeneinflusses weniger viskös, sodass die Aszension der Spermien in den Uterus erleichtert ist.

Befruchtung und Nidation. Die Befruchtung von Eizelle und Spermium findet in der Regel im Eileiter (ampullärer Teil) statt und ist in den ersten 12 Stunden nach der Ovulation möglich. Mit Hilfe der aus dem Spermienakrosom freigesetzten Enzyme und der motorischen Aktivität des Flagellums kann ein Spermium die Zona pellucida der Eizelle durchdringen (Abb. 22.5). Normalerweise gelingt es nur einem Spermium, in die Oozyte einzudringen. Das unerwünschte Eindringen weiterer Spermien erzeugt **Polyploidien**, die zu Fehlgeburten oder schwersten Fehlbildungen der Feten führen können.

Die Zygote wandert von der Tube Richtung Uterus und nistet sich etwa eine Woche nach der Befruchtung als Trophoblast im Endometrium ein (**Nidation**). Dabei kann eine kurze Nidationsblutung auftreten. Zu diesem Zeitpunkt beginnt die **Schwangerschaft** (Abb. 22.5).

Hormonproduktion in der Schwangerschaft. Nach der Nidation im Endometrium produziert der **Trophoblast** vermehrt hCG (**humanes Choriogonadotropin**), das dem LH funktionell und

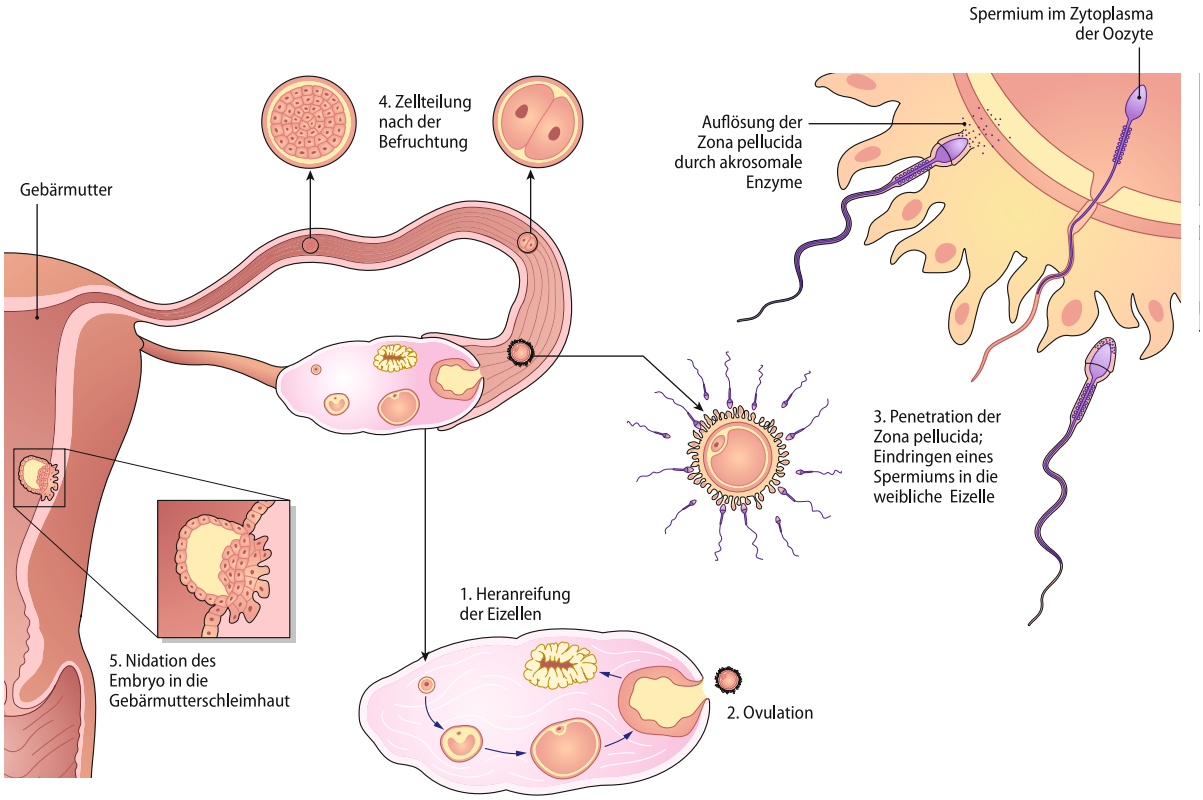


Abb. 22.5. Befruchtung und Frühentwicklung. *1* Heranreifen der Eizellen; *2* Ovulation; *3* Penetration der Zona pellucida – Eindringen eines Spermiums in die weibliche Eizelle; *4* Zellteilung nach der Befruchtung; *5* Nidation des Embryos in die Gebärmutterschleimhaut

strukturell ähnlich ist. Damit können im ersten Schwangerschaftsdrittel die Progesteronbildung im **Corpus luteum graviditas** und demzufolge die Schwangerschaft aufrechterhalten werden. Der hCG-Anstieg spiegelt sich im Urin oder Blut als positiver Schwangerschaftstest wider. Das hCG hat seine maximale Konzentration in der 8. bis 10. Schwangerschaftswoche erreicht und fällt anschließend wieder ab. Ab der 8. bis 10. Schwangerschaftswoche wird die Progesteronproduktion von der **Plazenta** übernommen. Die Progesteron- und Östrogenkonzentrationen steigen im Verlauf der Schwangerschaft kontinuierlich an. **Progesteron** gilt im gesamten Schwangerschaftsverlauf als wichtigster Faktor zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft. Das Östrogen fördert die Freisetzung des hypophysären Prolaktins und führt zusammen mit dem in der Plazenta gebildeten HPL (humanes plazentares Laktogen) zur Drüsenproliferation in der weiblichen Brust.

Physiologische Veränderungen bei der Mutter in der Schwangerschaft. Im Laufe der Schwangerschaft wächst der Uterus kontinuierlich. Sein Gewicht vergrößert sich von ca. 60 g auf 1000 g. Es erfolgt eine 7- bis 10-fache Dilatation der Muskelzellen; die Muskulatur wird lockerer. Bedingt durch die allmähliche Größenzunahme des Uterus werden die Beckenvenen komprimiert, sodass der Venendruck steigt und Symptome wie Ödeme, Varizen und Hämorrhoiden auftreten können. Ab der 10. SSW erfolgt ein Anstieg des Blutvolumens mit **Erhöhung des Herz-Minuten-Volumens**. Dabei können das Plasmavolumen um 50% und das Erythrozytenvolumen um 20% ansteigen. Da das Blutvolumen stärker ansteigt als die Erythrozytenzahl, sinkt der Hämatokrit. Der Eisenbedarf ist deutlich erhöht. Häufig tritt eine Eisenmangelanämie auf. Daher ist eine dauerhafte Eisensubstitution während der gesamten Schwangerschaft indiziert. An weiteren Begleiterscheinungen werden insbesondere im 1. Trimenon Übelkeit und Erbrechen beklagt. Zudem können in Folge der Größenzunahme des Kindes Dyspnoe, vermehrter Harndrang, Sodbrennen und Obstipation auftreten. Zu Ende der Schwangerschaft hat die Mutter durchschnittlich 10–12 kg Gewicht zugenommen (Kind ca. 3,5 kg, Fruchtwasser 1 kg, Plazenta 0,5 kg, Uterus 1 kg, Brüste 0,5 kg, Blut 1 kg, Interstitium 3–4 kg).

Organentwicklung bei Embryo und Fetus. Die Organogenese findet in der 4.–8. Schwangerschaftswoche statt und beschreibt die Entwicklung der Organe aus den drei Keimblättern. In der frühen Entwicklung bilden sich das Herz-Kreislauf-System und die Wirbelsäule. Das Neuralrohr, aus dem später Gehirn und Rückenmark hervorgehen, verschließt sich. Bereits ab dem 22. Tag (5. SSW) beginnt das Herz zu schlagen. Ab der 8. Woche ist eine Herzaktion im Ultraschall erkennbar. In der 7. Woche bilden sich Knospen, aus denen sich die Gliedmaßen entwickeln, sodass der Embryo um die 8. Schwangerschaftswoche bereits ein menschliches Aussehen aufweist. In der 9. Woche beginnt die Fetogenese mit Weiterentwicklung der angelegten Organe. Um die 14. Woche sind die ersten Kindsbewegungen für die Mutter spürbar. Die Organentwicklung ist im 8. Monat mit Ausnahme der Lunge abgeschlossen. Die vollständige Lungenreifung tritt ab der 35. SSW ein.

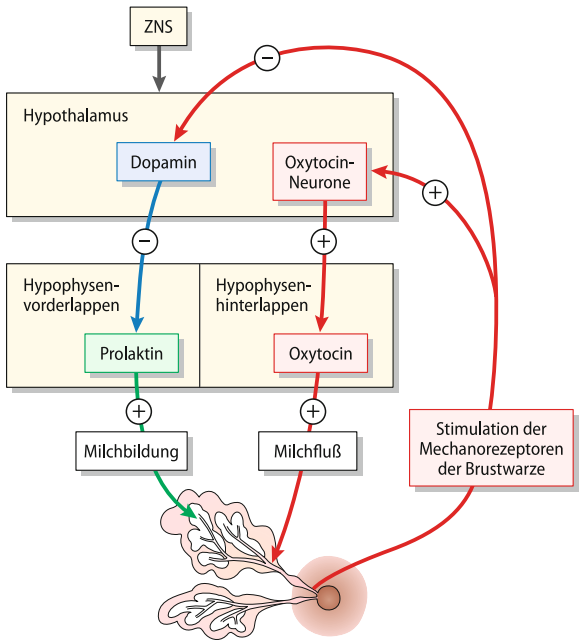


Abb. 22.6. Reflexbogen der Laktation

Blutversorgung von Embryo und Fetus. Bis zur 10. Schwangerschaftswoche wird das Kind als **Embryo** und von dann an bis zur Geburt als **Fetus** bezeichnet. Die Blutversorgung des Kindes findet über die **Nabelschnurgefäße** statt, d. h. über eine Umbilikalvene und zwei Umbilikalarterien. Pränatal sind die Oxygenierungsverhältnisse umgekehrt als postnatal. So fördern die Umbilikalvene oxygeniertes und die Umbilikalarterien desoxygeniertes Blut. Zudem ist im Herzen der rechtsventrikuläre Druck größer als der linksventrikuläre Druck. Das Blut fließt vom rechten Herzen über das Foramen ovale direkt zum linken Herzen und – da die Lunge noch nicht belüftet ist – über den Ductus arteriosus Botalli von der A. pulmonalis direkt in die Aorta.

Geburt. Mit Anstieg des im Hypophysenhinterlappen sezernierten Peptidhormons **Oxytozin** beginnt die **Geburt** nach 40 Schwangerschaftswochen (= 10 Lunarmonate) mit der Wehentätigkeit. In der **Eröffnungsphase** treten die Wehen in unregelmäßigen Abständen auf, die **Fruchtblase** platzt und der **Muttermund** öffnet sich allmählich. **Presswehen** treten in der **Austreibungsphase** auf und befördern das Kind durch den **Geburtskanal**. Mit dem ersten Atemzug des Neugeborenen entfaltet sich die Lunge. Es findet eine Strömungsumkehr vom linken zum rechten Herzen statt; das Foramen ovale schließt sich. Unmittelbar nach der Geburt führen **Nachwehen** zur Ausstoßung der Plazenta (Nachgeburt). Nach der Geburt wirken das Saugen des Kindes an der mütterlichen Brust und der Anstieg von Oxytozin fördernd auf die Rückbildung des Uterus. Der postnatale Abfall der Progesteron- und Östrogenkonzentration im Blut kann bei der Mutter zu Stimmungsschwankungen führen.

Laktation. Nach der Geburt und dem Absinken der Progesteron- und Östrogenspiegel beginnt die Laktation, die durch das **Prolaktin** gesteuert wird. Das Saugen an der Brust bzw. der mechanische Reiz an der Brustwarze bewirkt einen Anstieg von Oxytozin, das die **Milchejektion** fördert (Abb. 22.6). Dieser Reflexbogen inhibiert zudem die Dopaminausschüttung. Somit entfällt der prolaktinhemmende Einfluss des Dopamins. Gleichzeitig kann das Schreien des Kindes eine Laktorrhoe auslösen (Abb. 22.6).

In Kürze

Reproduktive Funktionen der Frau

In der 1. Zyklushälfte reifen zunächst mehrere Follikel heran (**Follikelphase**). Nur ein Follikel wird dominant und springt unter dem Einfluss von LH. In der 2. Zyklushälfte produziert das Corpus luteum Progesteron (**Gelbkörperphase**). Findet keine Befruchtung statt, wird das Endometrium durch den Progesteronabfall abgebaut. Die **Menstruation** setzt ein.

Wird die Eizelle befruchtet, kann sie sich in die nidationsbereite Gebärmutterschleimhaut einnisten. Der Trophoblast produziert vermehrt hCG und hält somit die Progesteronproduktion im Corpus luteum aufrecht. Nach 40 Schwangerschaftswochen beginnt die Geburt mit der Wehentätigkeit durch Anstieg des im Hypophysenhinterlappen sezernierten Oxytozins. Prolaktin stimuliert die Laktogenese. Oxytozin fördert die Milchejektion.

22.5 Reproduktionsfunktionen im Lebenszyklus

Infantile Phase und Pubertät

Schon vor der Geburt sind Primordialfollikel angelegt. Beim Jungen findet eine weitere Reifung der Keimzellen mit Eintritt in die Pubertät statt. Beim Mädchen nimmt die Zahl an Primordialfollikeln während der Kindheit durch Degeneration kontinuierlich ab.

Infantile Phase. Zum Zeitpunkt der Geburt beginnt eine ca. sechsmonatige infantile Phase, während der die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse in beiden Geschlechtern aktiv ist. Trotz adulter Spiegel von Gonadotropinen reagieren die Gonaden noch nicht mit einer Initiierung der Gametogenese und die Sekretion von Sexualsteroiden bleibt ebenfalls gering.

Präpubertäre Phase. Nach ca. sechs Monaten schaltet sich der GnRH-Pulsgenerator ab und es beginnt eine präpubertäre Phase von mehreren Jahren. Während bei **Jungen** in dieser Phase nur sehr wenig Veränderungen im Hoden zu beobachten sind und es zu einem sehr langsamen Wachstum und keiner funktionellen Reifung des Hodens kommt, findet bei **Mädchen** auch vor der Pubertät bereits eine Rekrutierung von Primordialfollikeln in hormonell inaktive und rasch degenerierende Primärfollikel statt. Deshalb nimmt die Zahl an Primordialfollikeln während der Kindheit kontinuierlich ab (Abb. 22.7).

Pubertät. Bei Initiierung der Pubertät kommt es bei Mädchen zur hormonell stimulierten Differenzierung der Primärfollikel in hormonell aktive Sekundär- und Tertiärfollikel, die alsbald zum

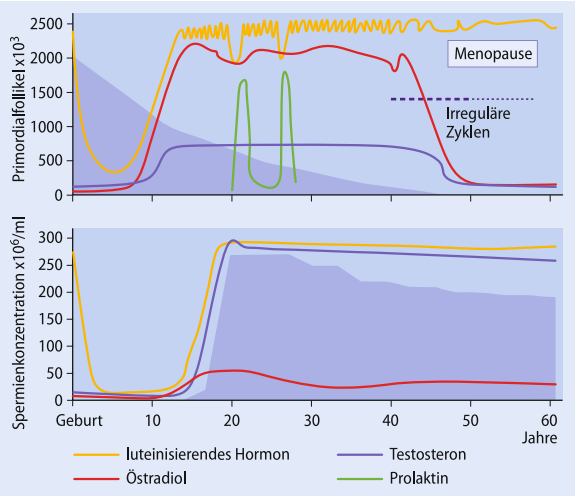


Abb. 22.7. Hormonelle Veränderungen im Lebenszyklus bei Frauen (oben) und Männern (unten)

Eisprung und zur Bildung von Gelbkörpern führen. Damit ist die zyklische Aktivität der weiblichen Gonade etabliert. Über die zyklusabhängige Regulation der Sexualsteroide werden nun alle **sekundären Geschlechtsmerkmale** der adulten Frau induziert. Im Unterschied zum Mädchen, bei dem die morphologischen und wesentlichen funktionelle Aspekte des Ovars bereits präpubertär etabliert sind, setzt bei Initiierung der Pubertät in Jungen zunächst ein mehrmonatiger Wachstums- und Differenzierungsprozess ein. Die durch FSH-stimulierten proliferierenden Sertoli-Zellen bewirken ein Längenwachstum der seminiferen Tubuli und den Beginn der Keimzelldifferenzierung, welches zur deutlichen Größenzunahme des Hodens führt. Die Stimulation der Leydig-Zellen durch LH führt zur Freisetzung von Testosteron, das alle sekundären Geschlechtsmerkmale des adulten Mannes induziert. Zu Beginn der Pubertät beschränkt sich die Aktivität des Hypothalamus und der nachgeschalteten Hypophyse und Gonaden auf die Nachtstunden, sodass erhöhte Sexualsteroidkonzentrationen zunächst nachts auftreten.

Aktive Phase

Die aktive Phase der Gonaden ist beim Menschen nur zu einem geringen Maß durch äußere Einflüsse regulierbar.

Beeinflussbarkeit der Gonadenfunktion. Anders als bei vielen Tieren spielt die **Saisonalität** keine große Rolle bei der Kontrolle der Fortpflanzungsfunktion. Allerdings wird die hypothalamische Aktivität durch übermäßige Aktivität (z. B. Leistungssportler), Über- oder Untergewicht sowie Stressfaktoren beeinflusst, sodass es zu Phasen geringerer oder fehlender Gametenreifung im Laufe des Lebens kommen kann.

Zyklus bei der Frau. Während im gesunden Mann eine kontinuierliche Produktion von Testosteron und Spermien stattfindet, ist die ohnehin zyklische Fortpflanzungsfunktion der Frau durch den Eintritt von Schwangerschaft und Laktation weiteren hormonell-induzierten Regulationsmechanismen unterworfen.

Gonadenfunktion im Alter

Kennzeichnend für die Wechseljahre der Frau sind eine Erhöhung der Hormone LH und FSH und eine Abnahme der Sexualsteroide. Eizellen reifen nicht mehr heran, die Regelblutung bleibt aus. Beim Mann ist keine der Menopause vergleichbare drastische hormonelle Veränderung im Alter zu beobachten.

Klimakterium bei der Frau. Als Klimakterium wird die Zeit der Erschöpfung der **ovariellen Reserve** bezeichnet (meist 45.–55. Lebensjahr). Die Eizellen reifen nicht mehr heran, die Zyklen sind anovulatorisch. Mit Verlust der ovariellen Funktionen sinken die Östrogenspiegel, die Gonadotropine sind dauerhaft erhöht. Durch den **Östrogenmangel** können Beschwerden in Form von Hitzewallungen, Schlafstörungen und Osteoporose auftreten.

Altershypogonadismus. Auch bei Männern können die Testosteronkonzentrationen im Alter sinken. Häufig treten Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Libidoverlust auf. Man spricht von einem Altershypogonadismus.

In Kürze

Reproduktionsfunktionen im Lebenszyklus

Schon vor der Geburt sind **Primordialfollikel** angelegt. Beim Mädchen findet im präpubertären Alter eine Rekrutierung der Primordialfollikel in degenerierende Primärfollikel statt. Der Eintritt in die **Pubertät** wird durch die Gonadotropine LH und FSH induziert. Sie bewirken eine Aktivierung der Gonaden mit Reifung der Eizellen bzw. Spermien. Die Sexualsteroide Östrogen und Testosteron werden vermehrt gebildet. Sie sind für die finale Differenzierung der geschlechtsspezifischen Merkmale verantwortlich.

Bei der Frau erlischt mit dem 45.–55. Lebensjahr die **ovarielle Reserve**. Die Sekretion von Östrogenen sinkt; die **Menopause** beginnt. Beim Mann werden zeitlebens Spermien und Testosteron produziert.

Literatur

Allolio B, Schulte HM (1996) Praktische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore

Gassei K, Schlatt S (2006) Fertilitätskonservierende Maßnahmen bei Männern – Perspektiven neuer Techniken. Gynäkologische Endokrinologie 4: 215–222

Knobil E (1980) Neuroendocrine control of the menstrual cycle. Recent Prog Horm Res 36: 53–88

Leidenberger FA, Strowitzki T, Ortmann O (Hrsg) (2009) Klinische Endokrinologie für Frauenärzte, 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag E (Hrsg) (2009) Andrologie, 3. Aufl. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Springer, Berlin Heidelberg New York

Schlatt S, Ehmcke J, Jahnukainen K (2009) Testicular stem cells for fertility preservation: Preclinical studies on male germ cell transplantation and testicular grafting. Pediatr Blood Cancer 53: 247–280

Blut und Immunabwehr

Kapitel 23 Blut

Kapitel 24 Immunsystem

Kapitel 23
Blut

Wolfgang Jelkmann

23.1 Aufgaben und Zusammensetzung des Blutes – 478

23.2 Blutplasma – 479

23.3 Erythrozyten – 482

23.4 Leukozyten – 489

23.5 Thrombozyten – 491

23.6 Blutstillung und -gerinnung – 492

23.7 Blutgruppen des Menschen – 498

Literatur – 502

Einleitung

Der 40-jährige J.M. aus den USA war seit seiner Kindheit nierenkrank und dialysepflichtig. Nach gescheiterter Nierentransplantation und trotz Androgenbehandlung benötigte er alle 2–3 Wochen Erythrozytentransfusionen. Zum Untersuchungszeitpunkt hatte er über 300 Konserven erhalten und war HIV-positiv. Er war einer der ersten Patienten, der wegen seiner lebensbedrohlichen Anämie mit rekombinantem humanem Erythropoietin (rhu-Epo) behandelt wurde. Innerhalb weniger Monate nach Beginn der rhu-Epo-Therapie waren seine Hämoglobinwerte normalisiert und Bluttransfusionen erübrigten sich fortan. Sein Allgemeinbefinden besserte sich derart, dass er seine Tätigkeit als Einzelhandelskaufmann wieder aufnehmen konnte.

23.1 Aufgaben und Zusammensetzung des Blutes

Funktionen des Blutes

Blut ist ein flüssiges Organ, das Zellen und gelöste Stoffe transportiert; es ist u. a. für den Atemgastransport, die Temperaturregulation und die Abwehr von Krankheitserregern wichtig.

Transportfunktion

- Das Blut dient als Transporter für verschiedenste Moleküle und Zellen:
- Blut bindet und befördert die **Atemgase**, d. h. O_2 von der Lunge zu den peripheren Geweben und CO_2 von dort zur Lunge (▶ Kap. 34).
- Blut schafft die **Nährstoffe** von den Orten ihrer Resorption oder Speicherung zu denen des Verbrauchs. Von dort bringt es die **Metaboliten** zu den Stätten ihrer weiteren Verwendung oder zu den Ausscheidungsorganen.
- Blut dient als **Vehikel** für Hormone, Vitamine und Mineralstoffe.
- Blut verteilt – dank der großen Wärmekapazität seines Hauptbestandteils Wasser – die im Stoffwechsel gebildete **Wärme** und sorgt für ihre Abgabe über die Haut.

Milieufunktion. Beim Kreislauf durch den Körper werden die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Blutes ständig durch bestimmte Organe kontrolliert und – wenn nötig – so korrigiert, dass die **Homöostase** gewahrt bleibt. Das bedeutet, die Konzentrationen gelöster Stoffe, der pH-Wert und die Temperatur werden weitgehend konstant gehalten.

Blutstillung. Das Blut besitzt die wichtige Fähigkeit, im Prozess der primären und sekundären **Hämostase** durch die Abdichtung und den Verschluss verletzter Gefäße Blutungen entgegenzuwirken (▶ Abschn. 23.6).

Abwehrfunktion. In den Organismus eingedrungene Fremdkörper und Krankheitserreger werden durch lösliche **Proteine** sowie phagozytierende und Antikörper bildende **weiße Blutzellen** unschädlich gemacht (▶ Kap. 24).

Volumen und Bestandteile

Die ca. 5 l Blut des erwachsenen Menschen bestehen überwiegend aus Plasma und Erythrozyten; außerdem enthält das Blut Leukozyten und Thrombozyten.

Volumen. Das Blutvolumen des Erwachsenen beträgt **6–8% des Körpergewichts**, das jüngerer Kinder 8–9%. Erwachsene haben demnach ein Blutvolumen von 3,5–5,5 l **(Normovolämie)**. Eine Vermehrung wird als **Hypervolämie**, eine Verminderung als **Hypovolämie** bezeichnet.

Zusammensetzung. Blut ist eine trübe rote Flüssigkeit. Sie besteht aus dem gelblichen **Plasma** (ohne Fibrinogen = Serum) und den darin suspendierten roten Blutzellen **(Erythrozyten)**, weißen Blutzellen **(Leukozyten)** und Blutplättchen **(Thrombozyten)**. Blutanalysen haben in der klinischen Diagnostik eine große Bedeutung, da Blut leicht zu gewinnen ist und seine Zusammensetzung und Eigenschaften sich bei vielen Erkrankungen in typischer Weise ändern.

Hämatokrit. Der Anteil der **Erythrozyten** am Blutvolumen wird Hämatokrit (Hkt) genannt. Er beträgt im Mittel bei der gesunden erwachsenen **Frau 0,42** und beim **Mann 0,47**. Neugeborene haben einen um etwa 20% höheren, Kleinkinder einen um etwa 10% niedrigeren Wert als Frauen.

Hkt-Bestimmung. Zur Hkt-Bestimmung (nach Wintrobe) werden die relativ schweren Erythrozyten (im ungerinnbar gemachten Blut) durch 10-minütiges **Zentrifugieren** bei etwa 1.000 g (g = relative Erdbeschleunigung) in standardisierten (Hkt-) Röhrchen vom Plasma getrennt. Dabei kommt es außerdem zu einer Separation von den leichteren Thrombozyten und Leukozyten, die zwischen den sedimentierten Erythrozyten und dem Plasma eine dünne weißliche Schicht bilden. Mit modernen automatischen Zellzähl- **(**»Counter«**)** und Analysegeräten wird der Hkt aus dem mittleren Erythrozytenvolumen (*mean corpuscular volume*, MCV) und der Erythrozytenkonzentration rechnerisch ermittelt. Aufgrund der besonderen Fließeigenschaften der Erythrozyten stellen sich in einzelnen Organen unterschiedliche Hkt-Werte ein. Außerdem bestehen Unterschiede zwischen den Hkt-Werten des venösen (relativ hoher Hkt), des arteriellen und des kapillären Blutes. Die Multiplikation des im Kubitalvenenblut gemessenen Hkt mit 0,9 ergibt einen Wert, der dem mittleren Hämatokrit des Gesamtblutes entspricht.

Blutvolumen-Bestimmung. Bei Kenntnis des mittleren Hämatokrits und des Blutplasmavolumens (PV) ergibt sich das Blutvolumen (BV) als $BV = PV/(1–0{,}9 \times Hkt)$. PV kann nach dem Verdünnungsprinzip mittels intravenöser Injektion von Farbstoff (Evansblau), welcher an Plasmaproteine bindet, oder von radioaktiv markierten Proteinen bestimmt werden.

Hkt und Blutviskosität. Bezogen auf Wasser (= 1) beträgt die mittlere relative Blutviskosität gesunder Erwachsener 4,5 (3,5–5,4), die von Blutplasma 2,2 (1,9–2,6). Die Blutviskosität nimmt mit steigendem Hkt überproportional zu (▶ Kap. 28.1). Da der Strömungswiderstand linear mit der Viskosität ansteigt, führt eine abnormale Erhöhung des Hämatokritwertes zur Mehrbelastung des Herzens und u. U. zur Minderdurchblutung von Organen.

In Kürze

Aufgaben und Zusammensetzung des Blutes

Das fließende Blut ist ein wichtiges **Transportmedium,** welches die Gewebe mit O_2, Nährstoffen und Vitaminen versorgt. Durch den Transport von Hormonen ist das Blut zudem wichtiger Kommunikationsweg zwischen den Organen.

Das Blutvolumen des erwachsenen Menschen beträgt etwa 7% des Körpergewichtes, also ca. 4–6 l (Normovolämie). Blut besteht aus einem nicht-zellulären Anteil, dem **Plasma** (ohne Fibrinogen = Serum), und aus Zellen. Über 99% der Zellmasse sind **Erythrozyten**, die den roten Blutfarbstoff Hämoglobin enthalten und für den Atemgastransport essenziell sind. Der Anteil der Erythrozyten am Gesamt-Blutvolumen wird als Hämatokrit bezeichnet. Er beträgt im Mittel bei Frauen 0,42 und bei Männern 0,47. Mit zunehmendem Hämatokrit steigt die **Blutviskosität**.

23.2 Blutplasma

Plasmaelektrolyte

Blutplasma besteht aus Wasser, Proteinen und kleinmolekularen Stoffen; die Plasmaelektrolyte bestimmen den osmotischen Druck des Blutes.

Elektrolytkonzentrationen. Tab. 23.1 gibt einen Überblick über die ionale Zusammensetzung des Blutplasmas. Die Konzentration der einzelnen Ionen wird normalerweise in engen Grenzen gehalten **(Isoionie)**. Die Konzentration von Na^+- und Cl^- bestimmt die Verteilung des Wassers im Organismus. Die extrazelluläre K^+-Konzentration beeinflusst wesentlich das Ruhemembranpotenzial elektrisch erregbarer Gewebe. Die Kalziumfraktion besteht zu ca. 50% aus freiem Ca^{2+}, der Rest ist überwiegend an Proteine gebunden (45%).

▪▪▪ Maße der Konzentration eines Stoffes in einer Lösung sind **Molarität** (mol/l) und **Normalität** (val/l = mol × Wertigkeit/l). Um die Verkleinerung des realen Lösungsraumes zu berücksichtigen, wird häufig die **Molalität** (mol/kg Lösungsmittel) als Konzentrationsmaß benutzt. Die **Osmolarität** (osmol/l) bzw. **Osmolalität** (osmol/kg Lösungsmittel) geben die Konzentration der osmotisch aktiven einzelnen Teilchen in einer Lösung an.

Osmotischer Druck. Die normale **Osmolalität** beträgt **280–296 mosmol × kg^{-1} Plasmawasser**. 96% des osmotischen Druckes des Blutplasmas erzeugen die anorganischen Elektrolyte, hauptsächlich Na^+ und Cl^-. Der **osmotische** Druck beträgt rund 7,3 atm (5.600 mmHg = 745 kPa). Lösungen, die den gleichen osmotischen Druck wie Plasma haben, bezeichnet man als **isotonisch**.

Der osmotische Druck bestimmt den Wasseraustausch zwischen den Zellen und dem interstitiellen Raum. **Hypotonie** der extrazellulären Flüssigkeit führt durch Wassereinstrom zum **zellulären Ödem**. **Hypertonie** andererseits lässt die Zellen durch Wasserausstrom schrumpfen.

Tab. 23.1. Mittlere Konzentrationen der Elektrolyte und Nichtelektrolyte im menschlichen Blutplasma

	g/l	mval/l	mmol/kg Plasmawasser
Elektrolyte			
Kationen			
Natrium	3,27	142	152
Kalium	0,16	4	4
Kalzium	0,10	5	3
Magnesium	0,03	3	1,6
Insgesamt		154	
Anionen			
Chlorid	3,65	103	110
Bikarbonat	1,65	27	29
Phosphat	0,10	2	1
Sulfat	0,05	1	1
Organische Säuren		5	
Proteine	65–80	16	
Insgesamt		154	
Nichtelektrolyte			
Glukose	0,7–1,1		5
Harnstoff	0,40		7

Eigenschaften der Plasmaproteine

Die Proteinmoleküle erzeugen den kolloidosmotischen Druck; bestimmte Plasmaproteine agieren als Transportmittel, andere als Enzyme oder Hormone.

Konzentration. Die Plasmaproteinkonzentration beträgt normalerweise **65–80 g/l**. Das sog. »Plasmaprotein« ist ein Gemisch aus tausenden unterschiedlicher Proteine.

Erzeugung des kolloidosmotischen Druckes. Plasmaproteine tragen aufgrund ihrer geringen molaren Konzentration nur wenig zum osmotischen Druck bei. Sie sind jedoch wichtig zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes (**KOD**; syn. **onkotischer Druck**), welcher das Ausmaß des Wasseraustausches zwischen Blutplasma und Interstitium bestimmt. Die Plasmaproteine können wegen ihrer Molekülgröße die Kapillarwand kaum passieren, sodass ein großer Konzentrationsgradient zwischen Blutplasma (KOD 25 mmHg = 3,3 kPa) und Interstitium (KOD ca. 5 mmHg = 0,7 kPa) besteht. Eine Abnahme der Proteinkonzentration im Plasma führt zu einer Wasserretention im Interstitium, einem **interstitiellen Ödem**.

▪▪▪ Daher haben **Plasmaersatzlösungen** i. Allg. den gleichen kolloidosmotischen Druck wie das Blutplasma. Als Kolloide in Infusionslösungen werden vorwiegend Polysaccharide (Hydroxyäthylstärke, Dextran) und Polypeptide (Gelatine) verwendet.

Vehikelfunktion. Viele kleinmolekulare Stoffe werden im Plasma unspezifisch (z. B. Ca^{2+} an Albumin) oder spezifisch (Fe^{3+} an Transferrin, s. unten) von Proteinen gebunden. Die große Oberfläche der Proteinmoleküle mit ihren zahlreichen hydro- und lipophilen Haftstellen macht sie für diese Vehikelfunktion besonders geeignet. Durch Bindung ihrer lipophilen Gruppen an wasserunlösliche, fettartige Stoffe dienen die Proteine als **Lösungsvermittler**.

Pufferfunktion. Da Proteine **Ampholyte** sind, die pH-abhängig H^+- und OH^--Ionen binden können, tragen die Proteine zur Aufrechterhaltung eines konstanten pH-Wertes bei (▶ Kap. 35.1).

Aminosäurenreservoir. In den etwa 3 l Plasma des Erwachsenen sind rund 200 g Proteine gelöst. Diese Menge stellt ein wichtiges Aminosäurenreservoir dar.

Schutz vor Blutverlusten. Die Gerinnungsfähigkeit des Blutplasmas dient dem Schutz vor Blutverlusten. Am Ende einer Reaktionskette, in der eine Reihe von Gerinnungsfaktoren enzymatisch aufeinander einwirkt, steht die Umwandlung des gelösten Fibrinogens in das unlösliche Fibrin (▶ Abschn. 23.6).

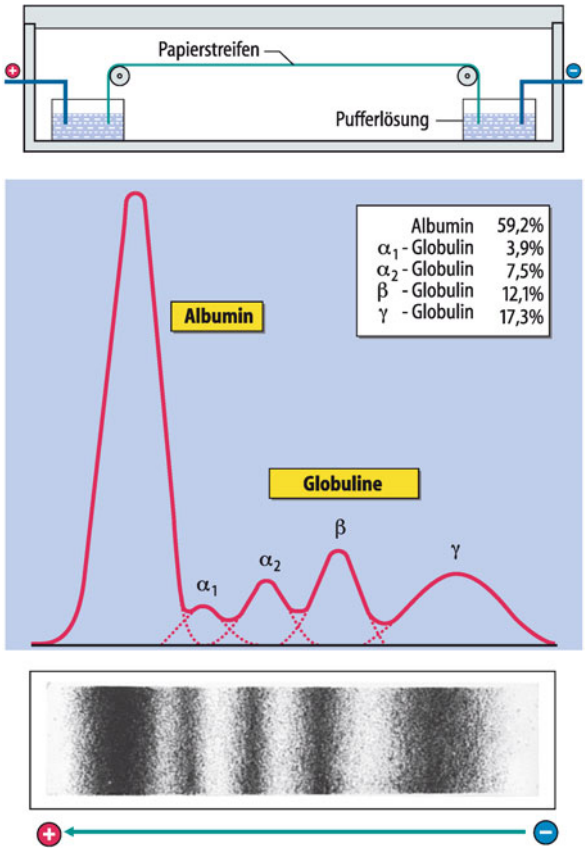
Abwehrfunktion. Bestimmte Plasmaproteine (Antikörper, Komplementfaktoren, Akute-Phase-Proteine) dienen der spezifischen oder unspezifischen Erkennung und Zerstörung von Krankheitserregern (▶ Kap. 24.2).

Plasmaproteinfraktionen

Elektrophoretisch werden die großen Fraktionen Albumin sowie α_1-, α_2-, β- und γ-Globuline unterschieden; die Leber ist Hauptbildungsort der Plasmaproteine mit Ausnahme der γ-Globuline.

Elektrophorese. Die **Plasmaproteinelektrophorese** ist ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, da viele Erkrankungen charakteristische Veränderungen des Proteinspektrums hervorrufen (Dysproteinämie). Elektrophoretisch lassen sich als große Proteinfraktionen **Albumin, α_1-, α_2-, β- und γ-Globuline** trennen (■ Abb. 23.1). Albumin sowie α- und β-Globuline stammen überwiegend aus der **Leber**, während die γ-Globuline von **Plasmazellen** des lymphatischen Systems produziert werden (▶ Kap. 24.2).

■■■ Unter Elektrophorese versteht man die Trennung gelöster oder suspendierter geladener Teilchen im elektrischen Gleichspannungsfeld. Die Elektrolytnatur der Proteinmoleküle beruht z. T. auf der Ionisierbarkeit von Amino- und Karboxylgruppen, die, besonders in Seitenketten, entsprechend dem pH-Wert des Lösungsmittels elektrische Ladungen tragen ($-NH_3^+$ bzw. $-COO^-$). Noch wichtiger sind die pH-abhängig ionisierten Imidazolgruppen des Histidins. Die **elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit** der Proteine ist im Wesentlichen eine Funktion der angelegten Spannung, der Größe und Gestalt der Moleküle und deren elektrischer Ladung, die vom Abstand des isoelektrischen Punktes (IP) zum in der Lösung herrschenden pH abhängt. Bei neutraler oder alkalischer Reaktion wandern die Proteine mit unterschiedlicher Geschwindigkeit zur Anode (■ Abb. 23.1).



■ **Abb. 23.1. Elektropherogramm eines menschlichen Serums.** *Unten* der angefärbte Papierstreifen, *darüber* die Photometerkurven, der prozentuale Anteil der einzelnen Serumproteinfraktionen und die Apparatur zur Papierelektrophorese

Albumin

Die Albuminmoleküle erzeugen nahezu 80% des kolloidosmotischen Druckes; außerdem dienen sie vielen anorganischen und organischen Stoffen als Vehikel.

Konzentration. Etwa 60% der Plasmaproteinmenge ist Albumin (35–45 g/l; ■ Tab. 23.2), das ausschließlich aus der Leber stammt. Mit seiner molekularen Masse von 69 kDa gehört es zu den kleinsten Plasmaproteinen. Wegen seiner hohen Konzentration ist das Albumin für fast 80% des kolloidosmotischen Drucks verantwortlich. Bei vielen pathologischen Zuständen ist die Albuminmenge **verringert**, insbesondere bei **entzündlichen Erkrankungen** und bei **Leber**- und **Nierenschädigungen**.

Transportfunktion. Ihre große Gesamtoberfläche befähigt die Albuminmoleküle besonders gut, Stoffe im Blut zu transportieren. Zu den vom Albumin gebundenen Stoffen gehören Kationen (wichtig vor allem Ca^{2+}), Bilirubin, Urobilin, Fettsäuren, gallensaure Salze und einige körperfremde Stoffe, wie z. B. Penicillin, Sulfonamide und Quecksilber. Zum Beispiel kann ein einziges Albuminmolekül 25–50 Bilirubinmoleküle binden.

Tab. 23.2. Proteinfraktionen des menschlichen Blutplasmas

Proteinfraktion		Mittlere Konzentration		MM kDa	IP	Physiologische Bedeutung
Elektrophoretisch	Immunelektrophoretisch (Beispiele)	g/l	µmol/l			
Albumin	Präalbumin (Transthyretin)	0,3	4,9	61	4,7	Bindung von Thyroxin
	Albumin	40,0	579,0	69	4,9	Kolloidosmotischer Druck, Vehikelfunktion; Aminosäurenreservoir
α_1-Globuline	Saures α_1-Glykoprotein	0,8	18,2	44	2,7	Gewebeabbauprodukt?
	α_1-Lipoprotein (HDL)	3,5	17,5	200	5,1	Lipidtransport (bevorzugt Phospholipide)
α_2-Globuline	Caeruloplasmin	0,3	1,9	160	4,4	Oxidaseaktivität, Bindung von Kupfer
	α_2-Makroglobulin	2,5	3,1	820	5,4	Plasmin- und Proteaseinhibition
	α_2-Haptoglobin	1,0	11,8	85	4,1	Hämoglobinbindung im Plasma
β-Globuline	Transferrin	3,0	33,3	75 - 80	5,8	Eisentransport
	β-Lipoprotein (LDL)	5,5	0,3–1,8	3×10^3–2×10^4	–	Transport von Lipiden (bevorzugt Cholesterin)
	Fibrinogen	3,0	8,8	340	5,8	Blutgerinnung
γ-Globuline (Immunglobuline)	IgG	12,0	76,9	156	5,8	Antikörper gegen bakterielle Antigene und körperfremdes Protein
	IgA	2,4	16,0	150	7,3	
	IgM	1,2	1,3	960		Agglutinine

MM molekulare Masse; *IP* isoelektrischer Punkt; *LDL low density lipoproteins*; *HDL high density lipoproteins*

Globuline

α$_1$-, α$_2$- und β-Globuline dienen als spezifische Vehikel für Hormone, Lipide und Mineralstoffe; γ-Globuline sind lösliche Antikörper.

α$_1$-Globuline. In dieser Fraktion finden sich verschiedene **Glykoproteine**, die verzweigte Kohlenhydratseitenketten überwiegend aus Hexosen und Hexosamin besitzen. Wichtige Vertreter (Tab. 23.2) sind

- die Lipide transportierenden α_1-Lipoproteine (HDL, *high density lipoproteins*),
- das Thyroxin bindende Globulin,
- das Vitamin B_{12} bindende Globulin (Transcobalamin),
- das Bilirubin bindende Globulin und
- das Kortisol bindende Globulin (Transkortin).

α$_2$-Globuline. In dieser Fraktion finden sich das **Haptoglobin**, dessen Aufgabe die Bindung von freiem Hämoglobin ist, und das oxidativ wirksame **Caeruloplasmin**.

β-Globuline. Zu diesen gehören die **Lipoproteine** geringer Dichte (LDL, *low density lipoproteins*), die nicht wasserlöslichen Stoffen als Lösungsmittler und Vehikel im Blut dienen. Eine gesteigerte Konzentration an LDL fördert die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit und arterieller peripherer Gefäßverschlüsse (▶ KliBox 28.7). Mit der β-Fraktion wandern auch Metall bindende Proteine, unter ihnen das zum Transport von Eisen dienende **Transferrin**. Dieses Metallprotein kann zwei Eisenatome (Fe^{3+}) pro Molekül binden und stellt die Transportform des Eisens im Blut dar. Normalerweise beträgt die Sättigung des Serumtransferrins mit Eisen nur etwa 30% (1 mg Fe^{3+}/l Serum). Das bei entzündlichen Erkrankungen in der Leber vermehrt gebildete **C-reaktive Protein** (CRP) ist ein klassisches Akute-Phase-Protein. Eine erhöhte CRP-Konzentration spricht für ein akutes oder chronisches Infektions- (bakteriell) oder Entzündungsgeschehen (▶ KliBox 23.3, Akute-Phase-Proteine).

γ-Globuline. Diese sehr heterogene Fraktion enthält die elektrophoretisch am langsamsten wandernden großen Antikörper oder **Immunglobuline** (Ig). Man unterscheidet nach dem chemischen Aufbau fünf Ig-Klassen. Im Blutplasma sind vor allem IgG, IgA und IgM vorhanden (Tab. 23.2).

Albumin/Globulin-Quotient

Albumin und Globuline werden stetig neu gebildet; bei entzündlichen Erkrankungen nimmt der relative Anteil der Globuline zu, was sich in einer erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit äußert.

Bildung und Umsatz der Plasmaproteine. Bei normaler Ernährung werden in 24 Stunden etwa 0,2 g Albumin und 0,2 g Globulin pro Kilogramm Körpergewicht neu gebildet. Die Halbwerts-

zeit von Albumin beträgt etwa 19 Tage, während die der einzelnen Globuline sehr unterschiedlich ist (α- und β-Globuline, IgA und IgM: 4–8 Tage; IgG: 20–25 Tage). Die Globuline zeigen ausgeprägte Schwankungen in Art und Menge, da sie bei fast allen – besonders den entzündlichen – Erkrankungen vermehrt produziert werden. Dabei bleibt die Gesamtmenge der Plasmaproteine meistens unverändert, denn mit der Zunahme der Globuline geht eine etwa gleich große Abnahme der Albuminkonzentration einher, sodass sich lediglich der sog. **Albumin/Globulin-Quotient** erniedrigt.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Erythrozyten sinken im (ungerinnbar gemachten) stehenden Blut ab, da ihr spezifisches Gewicht (1,096) höher ist als das des Plasmas (1,027). Sie sinken jedoch langsam, weil sie sich aufgrund ihrer negativen Oberflächenladung gegenseitig abstoßen. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit **(BSG)** gesunder Frauen beträgt 6–11 mm in der ersten Stunde, die gesunder Männer 3–9 mm. Die BSG hängt von der Zusammensetzung der Plasmaproteine ab. Abnahmen des Albumin/Globulin-Quotienten gehen mit einer Erhöhung der BSG einher.

BSG-Anstieg. Die BSG steigt bei bakteriellen Infekten, Autoimmunerkrankungen (▶ Kap. 24.3) und vermehrtem Gewebezerfall (Tumoren). Die begleitenden Entzündungsprozesse führen nämlich zur vermehrten Produktion großmolekularer Globuline wie Fibrinogen, γ-Globulinen und Akute-Phase-Proteinen (▶ Box 23.3), welche als sog. **»Agglomerine«** ein Zusammenballen der Erythrozyten verursachen. Die **Agglomerate** sinken schneller als eine entsprechende Zahl von Einzelzellen.

BSG-Bestimmung. Bei der üblichen Methode nach Westergren werden 1,6 ml Blut mit einer 2-ml-Spritze, die 0,4 ml einer Natriumzitratlösung enthält, aus der Kubitalvene entnommen. Das durch die Zitratlösung ungerinnbar gemachte Blut wird in ein mit einer 200-mm-Graduierung versehenes Röhrchen von 2,5 mm lichter Weite gefüllt, das senkrecht fixiert wird. Die Höhe des erythrozytenfreien Überstandes wird nach 1 h abgelesen (= BSG).

Die BSG wird von verschiedenen **Störfaktoren** beeinflusst. Verminderungen des Hämatokrits führen über eine Verringerung der **Blutviskosität** zu einem Anstieg, Erhöhungen des Hämatokrits zu einer Abnahme der BSG. Formveränderungen der Erythrozyten, wie z. B. bei der **Sichelzellanämie**, und starke Unregelmäßigkeiten der Erythrozytenformen (**Poikilozytose**, z. B. bei perniziöser Anämie) erschweren die Agglomeration und bewirken so eine Verminderung der BSG. **Steroidhormone** (Östrogene, Glukokortikoide) und **Pharmaka** (z. B. Salizylate) beschleunigen die BSG auf noch unbekannte Weise.

Transportierte Plasmabestandteile

Das Blutplasma ist Transportmittel für Nährstoffe, Vitamine, Spurenelemente und Stoffwechselprodukte.

Nährstoffe, Vitamine und Spurenelemente. Unter den im Plasma transportierten Nährstoffen überwiegen die **Lipide**. Ihre Konzentration (normal 4–7 g/l) kann nach fetthaltigen Mahlzeiten so stark ansteigen (bis 20 g/l), dass das Plasma milchigweiß aussieht **(Lipämie)**. Etwa 80% der Lipide liegen als Glyzeride, Phospholipide und Cholesterinester an Globulin gebunden vor (Lipoproteine), während die unveresterten Fettsäuren überwiegend Komplexe mit Albumin bilden.

Die Konzentration freier **Glukose** wird – unabhängig von Aufnahme und Verbrauch – relativ konstant bei 0,8–1,2 g/l (4–7 mmol/l) gehalten. **Aminosäuren** sind im Plasma in einer mittleren Konzentration von 0,04 g/l vorhanden. **Vitamine** (▶ Kap. 37.3) und **Spurenelemente** (▶ Kap. 37.4) werden in freier Form oder an Protein gebunden transportiert.

Stoffwechselprodukte. Unter den Intermediärprodukten steht die **Milchsäure** mengenmäßig an der Spitze. Ihre Konzentration im Plasma (normal 1–2 mmol/l) steigt bei Sauerstoffmangel und schwerer Muskelarbeit. Zu den Stoffwechselprodukten, die eliminiert werden sollen, gehören Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin und Ammoniak. Diese sind stickstoffhaltig; sie werden durch die Nieren ausgeschieden. Bei Nierenfunktionsstörungen ist ihre Konzentration im Plasma erhöht.

In Kürze

Blutplasma

Menschliches Blutplasma enthält pro Liter etwa 900–910 g Wasser, 65–80 g Proteine und 20 g kleinmolekulare Substanzen. Das Plasma hat ein spezifisches Gewicht von 1,025–1,029. Das pH beträgt im arteriellen Blutplasma des Körperkreislaufs normalerweise 7,40, venöses Blutplasma ist je nach Stoffwechselaktivität saurer.

Das **Albumin** erzeugt 80% des kolloidosmotischen Drucks des Plasmas. Außerdem dient es, ebenso wie die **α_1-, α_2- und β-Globuline**, als Transportvehikel. Die **γ-Globuline** haben spezifische Abwehrfunktionen. Veränderungen der Plasmaproteinfraktionen können elektrophoretisch und anhand der BSG erkannt werden.

Plasma enthält energiereiche Lipide, Kohlenhydrate und Aminosäuren. Die Konzentration dieser Stoffe kann nach Mahlzeiten stark ansteigen. Einige Substrate (z. B. Milchsäure) werden aus dem Plasma erneut von Zellen aufgenommen. Stickstoffhaltige Stoffwechselendprodukte werden durch die Nieren ausgeschieden.

23.3 Erythrozyten

Hämatopoiese

Alle Blutzellen entwickeln sich aus gemeinsamen Stammzellen; die Hämatopoiese wird durch spezifische Wachstumsfaktoren und Hormone geregelt.

Stammzellen. Blutzellen haben eine begrenzte Lebenszeit, die wenige Stunden (neutrophile Granulozyten), mehrere Monate (Erythrozyten) oder viele Jahre (lymphozytäre Gedächtniszellen) betragen kann. Gealterte Zellen werden durch junge ersetzt. Der Prozess der Neubildung junger Blutzellen wird **Hämatopoiese** genannt (griech. »haima« = Blut; »poiein« = machen). Der **Stammbaum der Blutzellen** (Abb. 23.2) zeigt, dass sie sich aus **pluripotenten hämatopoietischen Stammzellen** entwickeln. Stammzellen haben Teilungsfähigkeit und sind somit zur Selbsterneuerung befähigt **(Autoreproduktion)**, was ihren Bestand

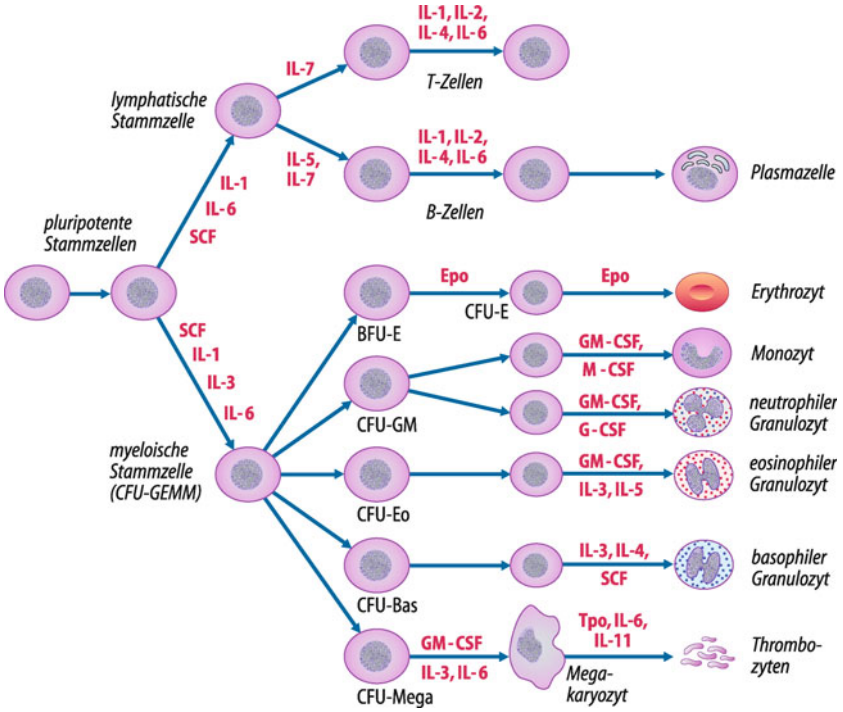


Abb. 23.2. Stammbaumschema der Hämatopoiese. In einer Vielzahl von Proliferationsschritten entstehen im Knochenmark und den lymphatischen Organen die Blutzellen als Nachkommen eines kleinen Reservoirs pluripotenter Stammzellen (CD34⁺-Zellen). Spezifische Wachstumsfaktoren (*IL* Interleukin; *SCF* Stammzellfaktor; *CSF* kolonienstimulierende Faktoren; *Epo* Erythropoietin; *Tpo* Thrombopoietin) steuern die Proliferationsrate und Differenzierung der Vorläufer (*BFU burst forming unit*; *CFU colony forming unit*) der Granulozyten *(G)*, Monozyten *(M)*, Megakaryozyten (*M, Mega*) und Erythrozyten *(E)*

aufrechthält. Außerdem bilden sie differenziertere Nachkommen. Bei den direkten Nachkommen sind zwei Arten zu unterscheiden: **myeloische** und **lymphatische**.

Die hämatopoietischen Stammzellen werden in der klinischen Praxis häufig CD34⁺-Zellen genannt (CD für engl: *cluster of differentiation*, womit das Vorhandensein bestimmter, mit Ziffern charakterisierter, Membranproteine gekennzeichnet wird). Mit Antikörpern gegen das CD34-Protein können hämatopoietische Stammzellen zur **Stammzelltransplantation** angereichert werden. Die Stammzellen zeichnen sich zudem durch **Plastizität** aus, d. h., sie können nicht nur mesodermale Zellen (Blutzellen) hervorbringen, sondern auch endo- und ektodermale Zellen. Bei der Stammzelltherapie wird versucht, durch die körpereigene Übertragung (autologe Transplantation) von Stammzellen zerstörtes Gewebe (z. B. im Gehirn oder Herzen) zu regenerieren.

Vorläuferzellen. Den myeloischen und lymphatischen Stammzellen folgen spezialisiertere Vorläuferzellen. Diese lassen sich in den frühen Entwicklungsstadien morphologisch noch nicht sicher unterscheiden – sie sehen alle lymphozytenähnlich aus. Aus den Vorläuferzellen gehen Kolonien von weiter differenzierten Zellen hervor (daher der englische Name *colony-forming unit; CFU*). Die Bezeichnung **CFU**$_{GEMM}$ für die myeloische Stammzelle zeigt an, dass aus ihr eine Zellkolonie aus vielen **G**ranulozyten, **E**rythrozyten, **M**onozyten und **M**egakaryozyten heranwächst.

Hämatopoietische Wachstumsfaktoren. Die Proliferation und Differenzierung der Stamm- und Vorläuferzellen wird durch verschiedene Wachstumsfaktoren gesteuert. Einige dieser sind echte Hormone und werden in knochenmarksfernen Organen wie den Nieren und der Leber produziert, andere – auch als **Zytokine** bezeichnet – werden lokal von hämatopoietischen Zellen, Fibroblasten und Endothelzellen gebildet [▶ Tab. A5 »Hämatopoietische Wachstumsfaktoren (»Hämatopoietine«) und immunmodulierende Peptide (»Zytokine«)« im Anhang]. Die Kenntnis dieser Wachstumsfaktoren ist klinisch relevant, da einige – **gentechnisch hergestellt** – therapeutisch verabreicht werden. Die wichtigsten Biopharmazeutika sind hier rekombinantes humanes Erythropoietin (rhEpo) und Granulozyten-Kolonien stimulierender Faktor (rhG-CSF).

Zahl, Form und Größe der Erythrozyten

Erythrozyten sind kernlose bikonkave Scheibchen mit einem mittleren Durchmesser von 7,5 µm; Frauen haben durchschnittlich $4{,}8 \times 10^{12}$ und Männer $5{,}3 \times 10^{12}$ Erythrozyten pro Liter Blut.

23.1. Hämatopoietische Stammzelltransplantation

Der Pool CD34⁺ hämatopoietischer Stammzellen im Knochenmark ist normalerweise befähigt, zeitlebens ausreichend Vorläuferzellen zu produzieren, aus denen die verschiedenen Blutzellen heranwachsen. Diese Fähigkeit geht verloren, wenn Patienten mit bösartigen Erkrankungen wie ▼

Leukämien (»Blutkrebs«) oder Lymphomen (»Lymphdrüsenkrebs«) sich einer Hochdosis-Chemotherapie, möglicherweise in Kombination mit Radiotherapie, unterziehen müssen, da die Stammzellen dabei abgetötet werden.

Der Verlust kann durch intravenöse Infusion von neuen Stammzellen ausgeglichen werden, die sich im Knochenmark ansiedeln *(homing)* und hämatopoietisches Gewebe regenerieren. Die Transplantation kann **autolog** erfolgen, wenn gesunde kryokonservierte Stammzellen des Patienten selber verfügbar sind. Bei der **allogenen** Transplantation stammen die Zellen von einer fremden Person, die ähnliche HLA-Gewebemerkmale (humane Leukozytenantigene) haben muss, um einen Angriff immunkompetenter Spenderzellen (*graft versus host*-Reaktion) auf gesundes Empfängergewebe zu verhindern. Interessanterweise können transplantierte fremde weiße Blutzellen aber auch Leukämiezellen des Empfängers zerstören.

Früher wurde aus dem Beckenkamm gewonnenes rotes **Knochenmark** transplantiert (KMT) bzw. zur Stammzellgewinnung benutzt. In jüngerer Zeit wird die **periphere Blutstammzelltransplantation** (PBSCT) bevorzugt, die für den Spender weniger belastend ist. Da normalerweise im Blut wenige Stammzellen zirkulieren, wird der Spender zur Verbesserung der Ausbeute zuvor einige Tage mit G-CSF behandelt, welches ein Ausschwemmen von Stammzellen aus dem Knochenmark bewirkt (**Stammzellmobilisierung**). Die Stammzellen werden in einem Rezirkulationssystem in einem mehrstündigen Prozess aus dem Blut des Spenders separiert (**Apherese**). Eine dritte Möglichkeit, die insbesondere für Kinder geeignet ist, ist die Transplantation von Stammzellen aus dem **Nabelschnurblut** von Neugeborenen.

Tab. 23.3. Blutbildparameter des Erwachsenen

Parameter		Normalwert(-bereich)	Einheit*
Erythrozyten	♀	4,8 (4,0–5,2)	10^{12}/l
	♂	5,3 (4,6–5,9)	10^{12}/l
Retikulozyten		0,07 (0,02–0,13)	10^{12}/l
Hämatokrit	♀	0,42 (0,37–0,47)	vol/vol
	♂	0,47 (0,40–0,54)	vol/vol
Hämoglobin	♀	140 (120–160)	g/l
	♂	160 (140–180)	g/l
MCV		85 (80–96)	fl
MCH		30 (27–34)	pg
MCHC		340 (300–360)	g/l
Leukozyten		7 (4–10)	10^9/l
Granulozyten		4,4 (2,5–7,5)	10^9/l
– Neutrophile		4,2 (2,5–7,5)	10^9/l
– Eosinophile		0,2 (0,04–0,4)	10^9/l
– Basophile		0,04 (0,01–0,1)	10^9/l
Monozyten		0,5 (0,2–0,8)	10^9/l
Lymphozyten		2,2 (1,5–3,5)	10^9/l
Thrombozyten		250 (150–400)	10^9/l

* in der klinischen Praxis auch: 10^{12} = T = Tera, 10^9 = G = Giga

Erythrozytenzahlen. Die meisten Zellen des Blutes (volumenmäßig > 99%) sind Erythrozyten, von denen sich bei der Frau im Mittel $4{,}8 \times 10^{12}$, beim Mann $5{,}3 \times 10^{12}$ im Liter Blut befinden (Tab. 23.3). Neben dem Wasser ist der O_2-bindende rote Blutfarbstoff **Hämoglobin** Hauptinhaltsstoff der Erythrozyten (▶ Kap. 34.2).

Im Laufe der **Kindheit** ändert sich die Erythrozytenkonzentration. Beim Neugeborenen ist sie hoch ($5{,}5 \times 10^{12}$/l) infolge der fetalen Hypoxie (▶ Kap. 34.5), des Blutübertrittes aus der Plazenta in den kindlichen Kreislauf bei der Geburt und des anschließenden starken Wasserverlustes. In den folgenden Monaten sterben die fetalen Erythrozyten, da sie empfindlich auf den oxidativen Stress durch das O_2 der atmenden Lunge reagieren. Die Erythrozytenneubildung hält mit dem Untergang an fetalen Erythrozyten nicht Schritt, es entwickelt sich die sog. **Trimenonreduktion**, d. h. eine Abnahme der Erythrozytenkonzentration auf etwa $3{,}5 \times 10^{12}$/l im 3. Lebensmonat. Bei Klein- und Schulkindern werden etwas niedrigere Erythrozytenkonzentrationen als bei erwachsenen Frauen ermittelt.

Form. Menschliche Erythrozyten sind kernlose bikonkave Scheiben, deren mittlerer Durchmesser 7,5 µm und größte Dicke (am Rande) 2 µm beträgt (Abb. 23.3). Die flache Form führt zu einer Vergrößerung der Oberfläche im Vergleich zur Kugelform. Dadurch ist der Atemgasaustausch (▶ Kap. 34.1) erleichtert, da die Diffusionsfläche groß und die Diffusionsstrecke kurz ist. Außerdem können sich die flachen biegsamen Erythrozyten bei der Passage durch enge und gekrümmte Kapillarabschnitte gut verformen. Die Biegsamkeit nimmt bei gealterten Erythrozyten ab. Sie ist auch bei anomal geformten Erythrozyten, wie z. B. bei **Elliptozyten**, **Sphärozyten** (Kugelzellen) oder **Sichelzellen** (▶ Box 23.3) vermindert, weshalb diese vermehrt im Maschenwerk der Milz hängen bleiben, wo sie dann abgebaut werden.

Größe. Das mittlere Erythrozytenvolumen (**MCV**; *mean corpuscular volume*) beträgt 85 fl **(Normozyt)**. Anomal große Erythrozyten werden **Makrozyten** (z. B. bei perniziöser Anämie) und anomal kleine **Mikrozyten** (z. B. bei Eisenmangel) genannt. Bei gleichzeitigem Vorkommen von Makro- und Mikrozyten spricht man von einer **Anisozytose**. Sind die Erythrozyten unregelmäßig gestaltet, liegt eine **Poikilozytose** vor (z. B. bei perniziöser Anämie oder Thalassämie).

Rotes Blutbild. Zu den Basisparametern des »Blutbildes« (Tab. 23.3) gehören neben dem Hämatokrit, der Hämoglobinkonzentration, den Blutzellzahlen und dem MCV die Parameter **MCH** *(mean corpuscular hemoglobin)* und **MCHC** *(mean corpuscular hemoglobin concentration)*. Das MCH gibt die er-

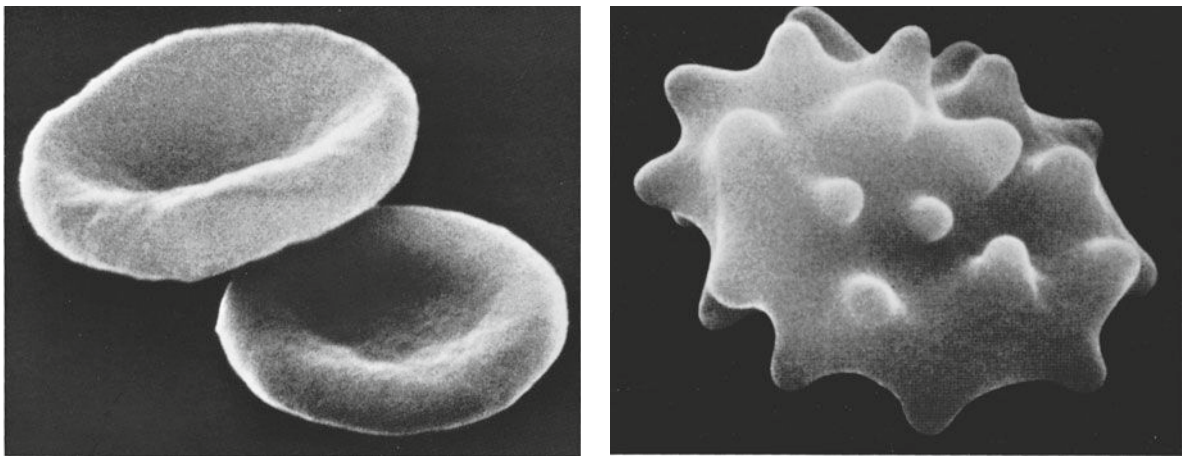


Abb. 23.3. Normale und abnormale Erythrozytenformen. *Links:* Bikonkave Scheibenform normaler Erythrozyten. *Rechts:* Stechapfelform (Echinozyt), die u. a. nach Einbringen von Erythrozyten in hypertone Salzlösungen auftritt. (Nach Bessis 1974)

rechnete mittlere Hämoglobinmasse des einzelnen Erythrozyten an (30 pg = **normochrom**, > 34 pg = **hyperchrom**, < 27 pg = **hypochrom**).

Das die mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten angebende MCHC weicht auch bei Kranken selten von der Norm ab (300–360 g × l^{-1}).

▪▪▪ **Erythrozytenzählung.** Die mikroskopische Bestimmung in **Zählkammern** wird kaum noch durchgeführt. Stattdessen werden **Analyseautomaten** zur Partikelzählung eingesetzt. Dabei wird die Erythrozytenkonzentration in einer verdünnten Suspension entweder aus dem Grad der Streuung durchfallenden Laserlichtes (Durchflusszytometrie) oder aus elektrischen Leitfähigkeitsänderungen, die bei der Passage der Zellen durch ein dünnes Röhrchen auftreten, bestimmt. Die Automaten berechnen Hämatokrit, MCV, MCH und MCHC.

Erythropoiese

Die Erythrozytenbildung wird durch das Hormon Erythropoietin geregelt, das vor allem aus der Niere stammt; die Erythropoietin-Genexpression steigt bei Gewebshypoxie an.

Lebenslauf der Erythrozyten. Erythrozyten werden in den hämatopoietischen Geweben gebildet, d. h. beim Embryo im Dottersack (bis zur 6. postkonzeptionellen Woche), beim Feten in Leber (6. Woche bis ca. Geburt) und Milz (15. Woche bis ca. Geburt) und anschließend (ab der 18. Woche) im roten Mark der platten und kurzen Knochen (ab dem 2. Monat nach der Geburt praktisch ausschließlich). Innerhalb der **erythrozytären Vorläufer** unterscheidet man mehrere Differenzierungs- und Reifungsstadien (u. a. CFU-E und Erythroblasten) zwischen der myeloischen Stammzelle und den jungen kernlosen Erythrozyten, welche das Knochenmark als Retikulozyten verlassen (Abb. 23.2). Erythrozyten kreisen 100–120 Tage im Blut. Dann werden sie von phagozytierenden Zellen in Knochenmark, Leber und Milz abgebaut. Rund 0,8% der 25 × 10^{12} Erythrozyten eines Erwachsenen werden in 24 Stunden erneuert. Das bedeutet eine Neubildung **(Erythropoiese)** von 160 × 10^6 Erythrozyten pro Minute.

Regelung. Nach Blutverlusten oder bei Krankheiten mit verkürzter Lebensdauer der Erythrozyten kann die Erythropoieserate auf das Mehrfache ansteigen. Wirksamer Reiz ist dabei das Absinken des O_2-Partialdruckes im Gewebe **(Gewebshypoxie)**. Unter diesen Umständen lässt sich im Plasma vermehrt Erythropoietin (Epo) nachweisen, ein Glykoproteinhormon (30 kDa; 165 Aminosäuren; 40% Kohlenhydrat), das spezifisch die Erythropoiese steigert.

Epo wird vor allem in der **Niere** gebildet, und zwar von peritubulär gelegenen fibroblastenähnlichen Zellen. Bei O_2-Mangel – z. B. nach Blutverlusten oder bei Aufenthalt in großer Höhe – nimmt die Epo-Produktion zu (Abb. 23.4). Bei Nierenfunktionsstörungen kommt es zum Epo-Mangel. In geringen Mengen wird Epo auch in anderen Organen gebildet (Leber, Gehirn). In der **Fetalzeit** ist die **Leber** Hauptsyntheseort des Hormons.

HIF-2. Die Epo-Genexpression wird durch den Transkriptionsfaktor HIF-2 **(Hypoxie-induzierbarer Faktor 2)** stimuliert, der durch O_2-Mangel stabilisiert wird. HIF-2 und seine Isoform HIF-1 aktivieren eine Vielzahl von Genen, deren Translationsprodukte den Organismus vor O_2- und Glukosemangel schützen (neben Epo u. a. der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor VEGF, verschiedene glykolytische Enzyme und membranäre Glukosetransporter).

Epo-Wirkung. Epo bindet an spezifische homodimere transmembranäre Rezeptoren (Epo-R) seiner Zielzellen. Durch die Epo-Bindung an den Epo-R werden intrazellulär Tyrosinkinasen aktiviert, die Signalmoleküle stimulieren, welche den programmierten Zelltod (Apoptose) der **erythrozytären Vorläufer** im Knochenmark verhindern (Abb. 23.4). Die Zellen werden zur **Proliferation** und **Differenzierung** angeregt, sodass die Zahl der hämoglobinbildenden Erythroblasten zunimmt. Letztlich stoßen die Normoblasten ihren Kern in den umgebenden Extrazellularraum aus und reifen damit zu Retikulozyten (s. unten). Ein Anstieg der Epo-Konzentration im Blut führt nach 3–4 Tagen zur Retikulozytose. Ohne Epo können keine roten Blutzellen gebildet werden.

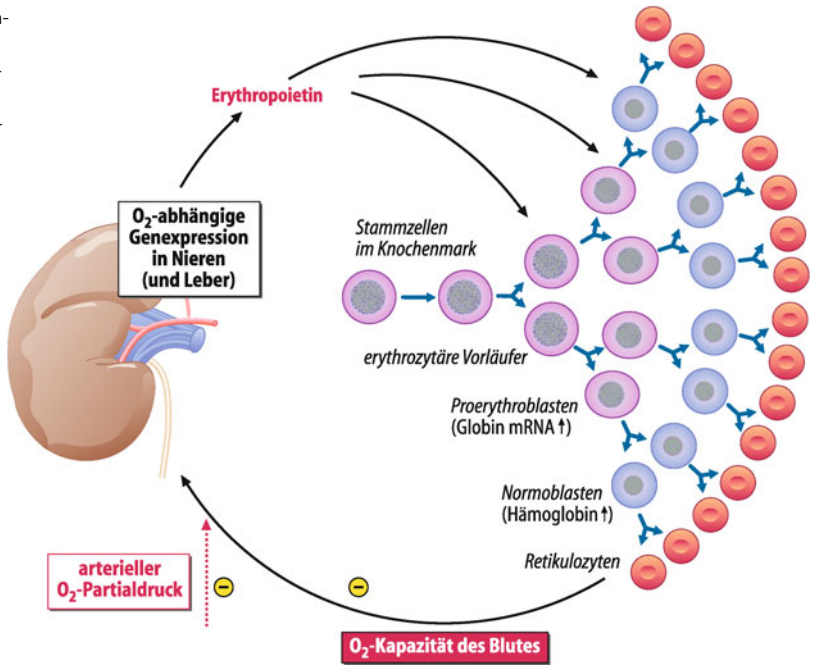


Abb. 23.4. Regelkreis der Erythropoiese. Das in Abhängigkeit von der O_2-Versorgung (»negatives Feedback«) vor allem in den Nieren produzierte Hormon Erythropoietin fördert das Wachstum erythrozytärer Vorläufer im Knochenmark und erhöht so die Erythrozytenkonzentration (und damit die O_2-Transportkapazität) des Blutes

Andere Hormone. Schilddrüsenhormone (T_3, T_4) steigern die Produktion von Epo, Androgene und Somatomedine (insulin like growth factors) seine Wirkung im Knochenmark. Die **Geschlechtsunterschiede** von Hämatokrit, Erythrozytenmasse und Hämoglobinkonzentration im Blut von Männern und Frauen (s. oben) beruhen vor allem auf der Steigerung der Erythropoiese durch **Androgene**.

Retikulozyten. Durch Vitalfärbung (z. B. mit Brillantkresyl- oder Methylenblau) lassen sich in den Retikulozyten körnige bzw. **netzartige Strukturen** (Substantia granulo-reticulo-filamentosa) aus ribosomaler RNA und Zellorganellen zeigen. Retikulozyten sind größer als Erythrozyten. Innerhalb von 1–2 Tagen verlieren die Retikulozyten ihr Netzwerk und reifen damit zu organellfreien Erythrozyten. Die Zahl und Konzentration der Retikulozyten im Blut gibt diagnostische Informationen über die Aktivität der Erythropoiese. Normalerweise beträgt der Anteil der Retikulozyten **1–1,5%** der roten Blutzellen (Absolutwerte: $20–130 \times 10^9$ pro Liter). Hemmung der Erythropoiese führt zu einer Verminderung der Retikulozyten, Stimulation zu einer Zunahme. Im Extrem kann der Anteil der Retikulozyten bis auf über 40% der roten Zellen im Blut ansteigen.

Anämie

Eisenmangel verursacht eine hypochrome mikrozytäre Anämie, Vitamin B_{12}- oder Folsäuremangel eine hyperchrome makrozytäre Anämie; Anämien resultieren auch aus gesteigerter Hämolyse oder primärer Knochenmarksinsuffizienz.

Eisenhaushalt. Ca. 70% der 3–4 g Eisen des Organismus sind Bestandteil des Hämoglobins (▶ Kap. 34.2). Das beim Abbau gealterter Erythrozyten aus dem Häm freigesetzte Eisen wird im Blutplasma an das Glykoprotein Transferrin gebunden (Gesamtmenge ca. 3 mg), zum Knochenmark transportiert und erneut zur Hämoglobinsynthese verwendet. Die normale Eisensättigung des Transferrins des Erwachsenen beträgt 20–30%. Die erythrozytären Vorläufer (und andere Zellen) besitzen spezifische Transferrin-Rezeptoren (TfR), mittels derer sie das Transferrin samt Fe^{3+} endozytotisch aufnehmen. Nach Abspaltung des Fe^{3+} wird der Transferrin-TfR-Komplex zurück in die Membran transportiert (Recycling) und das eisenfreie Transferrin (sog. Apotransferrin) in den Extrazellularraum abgegeben.

Makrophagen und Hepatozyten speichern ca. 0,7 g Eisen, welches an Ferritin gebunden ist (bis zu 4500 Fe^{3+} pro Ferritin-Molekül). Der Körper verliert normalerweise nur 1–2 mg Eisen pro Tag, das durch Nahrungseisen ersetzt werden muss (Abb. 23.5). Durchschnittlich werden pro Tag ca. 1,2 mg Nicht-Häm-Eisen und 0,4 g Häm-Eisen im Dünndarm (v. a. Duodenum) resorbiert. Die Abgabe von Eisen aus den Enterozyten des Darmes und den Makrophagen wird durch das membranäre Transportprotein Ferroportin ermöglicht. Die Aktivität von Ferroportin wird durch das von Hepatozyten produzierte Hormon **Hepcidin** inhibiert. Hepcidin ist ein aus 25 Aminosäuren aufgebautes Akute-Phase-Protein, welches an Ferroportin bindet, woraufhin dieses internalisiert und proteolytisch abgebaut wird.

Eisenmangelanämien. Eisenmangel hat eine sehr hohe Prävalenz (ca. 40%) in den sog. Entwicklungsländern, und er ist die häufigste Ursache von Anämien in den Industrieländern. Bei Eisenmangel werden kleine Erythrozyten mit einer verminderten Hämoglobinmasse gebildet **(hypochrome mikrozytäre Anämie)**.

Eisenmangel kann verursacht sein durch

- unzureichenden Eisengehalt der Nahrung (besonders häufig beim Säugling),
- **verminderte Eisenresorption** aus dem Verdauungstrakt (z. B. beim Malabsorptionssyndrom),

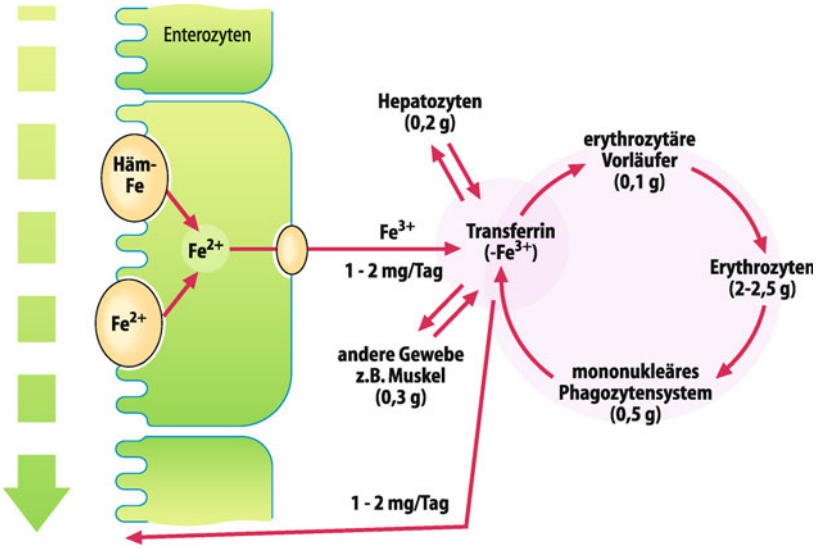


Abb. 23.5. Eisenhaushalt. Ca. 70% des Gesamteisens ist im Hämoglobin enthalten, der Rest in anderen Hämproteinen bzw. Ferritin-gebunden in Hepatozyten und Makrophagen. Im Blutplasma transportiert Transferrin Fe^{3+}. Pro Tag werden 1–2 mg Eisen mittels spezieller Carrier-Proteine als Fe^{2+} oder Häm im Duodenum resorbiert, sodass das mit Körperzellen verlorengegangene Eisen ersetzt wird

- **chronische Blutverluste** (z. B. bei verstärkten menstruellen Blutungen sowie bei Ulzera oder Karzinomen im Magen-Darm-Trakt) und
- funktionell durch **Entzündungen** mit gesteigerter Hepcidin-Produktion (»Anämie chronischer Erkrankungen«). Die Eisenspeicher sind dabei gefüllt.

Megaloblastäre Anämien. Kennzeichen dieser Anämien ist das Auftreten von anomal großen Erythrozyten (Megalozyten oder Makrozyten) und ihrer unreifen Vorläufer (Megaloblasten) im Blut bzw. Knochenmark. Ursache der Fehlbildung ist ein **Mangel an Vitamin B_{12}** (perniziöse Anämie) oder **Folsäure** in der Nahrung oder deren verminderte Resorption. Beide Vitamine werden für die Proliferation (bzw. DNA-Synthese) von Zellen benötigt.

Renale Anämie. Der Epo-Mangel bei chronischer Niereninsuffizienz führt unbehandelt zu einer normochromen, normozytären Anämie. Diese lässt sich jedoch erfolgreich durch die Therapie mit rekombinantem Epo (rhEpo) lindern.

Aplastische Anämie. Die aplastischen Anämien und die **Panzytopenien** sind dadurch gekennzeichnet, dass trotz Vorhandenseins aller für die Blutzellbildung notwendigen Stoffe die Hämatopoiese im Knochenmark eingeschränkt ist. Bei den aplastischen Anämien betrifft die Verminderung nur die Erythrozyten, bei den Panzytopenien alle im Knochenmark gebildeten Blutzellen. Ursachen der Panzytopenien können Schädigungen des Knochenmarkes durch ionisierende Strahlen (Radiotherapie), Zellgifte (Zytostatika, Benzol etc.) oder Verdrängung des normalen Gewebes durch Tumorgewebe sein.

Hämolytische Anämien. Krankheiten, bei denen es zu einem verstärkten Erythrozytenabbau, einer **Hämolyse**, kommt, können eine hämolytische Anämie auslösen. Dabei können Erythrozyten platzen (analog zur Nekrose von kernhaltigen Zellen) oder suizidal sterben (analog zur Apoptose kernhaltiger Zellen). Beim suizidalen Tod schrumpfen die Erythrozyten und lagern Phosphatidylserin in ihrer Zellmembran um (**Eryptose**). Zellen, welche Phosphatidylserin an der Oberfläche tragen, werden u. a. von Makrophagen erkannt, phagozytiert und intrazellulär abgebaut. Zu Hämolyse und/oder Eryptose führen u. a. die erblichen **Kugelzellanämie**, **Sichelzellanämie** und **Thalassämien** sowie Malaria, Sepsis, Vergiftungen (u. a. Blei, Kupfer), Autoimmunreaktionen gegen Erythrozyten (▶ Kap. 24.3) und Inkompatibilität der Rhesusfaktoren bei der **Erythroblastosis fetalis.**

23.2. Anämien

Pathologie. Anämie ist ein **Krankheitssymptom** verschiedener Grundleiden, keine eigenständige Krankheit. Eigentlich steht der Begriff für ein verkleinertes (Gesamt-) Volumen der zirkulierenden Erythrozyten (»Blutarmut«), im klinischen Sprachgebrauch für eine erniedrigte Hämoglobinkonzentration des Blutes. Dabei kann sowohl die Zahl der Erythrozyten als auch die Beladung der einzelnen Erythrozyten mit Hämoglobin verringert sein.

▼

Formen. Anämien sind Folge einer kongenitalen Anomalie, eines Vitamin- oder Eisenmangels, einer unzureichenden Epo-Produktion, einer Vergiftung, einer Bestrahlung oder einer entzündlichen oder neoplastischen Erkrankung. **Erythrozytenproduktionsstörungen** sind durch niedrige Retikulozytenkonzentrationen charakterisiert (< 20×10^9/l). **Hämolytische Anämien** sind durch erhöhte Retikulozytenzahlen und veränderte Hämoglobinumsatzparameter gekennzeichnet (indirektes Bilirubin ↑, Serum-Laktatdehydrogenase ↑, Haptoglobin ↓).

Symptome. Die Symptome einer chronischen Anämie sind durch die verminderte O_2-Versorgung des Gewebes bedingt. Die Patienten leiden unter Müdigkeit, Atemnot, Herzjagen, Kopfschmerz und Schwindelgefühl. Ihre körperliche Leistungsfähigkeit ist vermindert. Außerdem fällt die **Blässe** der Haut- und Schleimhäute auf. Weitere Symptome können im Zusammenhang mit der Ursache der Anämie stehen (z. B. Zungenbrennen bei Vitamin-B_{12}-Mangel, Ikterus bei Hämolyse).

Nach einer **akuten Blutung** ist die Hämoglobinkonzentration des Blutes zunächst normal. Die klinischen Symptome sind dabei vor allem durch die Hypovolämie bestimmt, letztlich kann ein Kreislaufschock resultieren.

Stoffwechselaktivität der Erythrozyten

Die reifen kernlosen Erythrozyten gewinnen ihr ATP anaerob durch Glykolyse; NADH und NADPH wirken antioxidativ.

Anaerobe ATP-Gewinnung. Da Erythrozyten keine Mitochondrien besitzen, sind sie auf den anaeroben Abbau von Glukose, die sie über den Glukosetransporter 1 (GLUT 1) aufnehmen, angewiesen. Neben dem in der Glykolyse gebildeten ATP, das insbesondere für den aktiven Ionentransport durch die Erythrozytenmembran benötigt wird, entstehen reduzierende Stoffe wie NADH (reduziertes Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid) und – im Pentosephosphat-Zyklus – NADPH (reduziertes Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotidphosphat).

Reduktionsstoffe. **NADH** wird u. a. für die Reduktion des ständig autoxidativ ($Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$) entstehenden **Methämoglobins** (Hämiglobins) zu O_2-transportfähigem Hämoglobin benötigt, **NADPH** für die Reduktion des im Erythrozyten vorhandenen Glutathions. Das leicht oxidierbare **Glutathion** seinerseits schützt intrazelluläre Proteine mit SH-Gruppen, insbesondere die Hämoglobinmoleküle und Proteine in der Erythrozytenmembran, gegen eine Oxidation.

G6P-DH-Mangel. Ein Mangel an Glukose-6-Phosphatdehydrogenase (G6P-DH) der Erythrozyten ist der häufigste hereditäre Enzymdefekt. Er wird X-chromosomal vererbt. Die Erkrankung äußert sich durch intermittierende hämolytische Episoden, die durch Infekte oder die Zufuhr bestimmter Medikamente (z. B. Sulfonamide) und Nahrungsmittel (Fava-Bohnen) ausgelöst werden.

Biophysikalische Eigenschaften

Erythrozyten sind verformbar und ändern ihr Volumen in Abhängigkeit von den osmotischen Bedingungen.

Permeabilität. Die Erythrozytenmembran stellt ein flexibles molekulares Mosaik dar, das aus reinen Proteinen, Glyko- und Lipoproteinen und Arealen reiner Lipide besteht. Die Permeabilität der Erythrozytenmembran (Dicke ca. 10 nm) ist für Anionen rund 1 Mio. mal größer als für Kationen.

Membranproteine. Erythrozyten passieren Kapillaren, deren lichte Weite geringer ist als ihr eigener Durchmesser (7,5 µm). Mit der Innenseite der Erythrozytenmembran sind Strukturproteine assoziiert, welche die leichte Deformierbarkeit der Erythrozyten ermöglichen. Besonders wichtige Strukturproteine sind **Spektrin**, das aus zwei langen parallel angeordneten verdrillten flexiblen Ketten besteht und Oligomere bilden kann, **Aktin** und das sog. **Protein 4.1**. Das Netz dieser Proteine ist an der Membran verankert bzw. hängt es an speziellen Brückenproteinen wie **Protein 4.2** oder **Ankyrin**, welches Spektrin mit dem **Bande-3-Protein (Cl^-/HCO_3^--Austauscher)** der Erythrozytenmembran verbindet. Genetischer Mangel an einem dieser Proteine kann zur gesteigerten intra- oder extravasalen Hämolyse führen, wie z. B. bei hereditärer Elliptozytose oder Sphärozytose (Kugelzellanämie).

Osmotische Eigenschaften. Im hypertonen Medium verlieren die Erythrozyten Wasser. Durch Faltungen der Membran kommt es zu **Stechapfelformen** (Abb. 23.3). Im hypotonen Medium schwellen Erythrozyten dagegen an und nähern sich der Kugelform (Sphärozyten). Letztlich platzt die Membran und das Hämoglobin wird frei **(osmotische Hämolyse)**. Rund 50% der Erythrozyten eines Gesunden sind in einer hypotonen wässrigen Lösung mit 4,3 g/l NaCl hämolysiert. Bei bestimmten Defekten der Erythrozytenmembran oder der Hämoglobinsynthese ist die osmotische Resistenz vermindert, und es kann sich eine hämolytische Anämie entwickeln.

23.3. Sichelzellanämie

Ursachen und Pathologie. Ursache der Sichelzellanämie ist der Ersatz des Glutamats in Position 6 der β-Kette des Hämoglobins durch Valin. Bei homozygoten Trägern des **Sichelzellgens** sind bis zu 50% des normalen HbA, das ein tetrameres Molekül mit je zwei α- und zwei β-Globinketten ist, durch HbS ersetzt. Die Löslichkeit von desoxygeniertem HbS beträgt nur rund 4% der Löslichkeit von HbA. Bei der O_2-Abgabe (**Desoxygenation**) einer so hoch konzentrierten Hämoglobinlösung, wie sie in Erythrozyten vorliegt, bildet HbS ein **faseriges Präzipitat**, das die Erythrozyten zu sichelförmigen Zellen deformiert.

Folgen. Wegen ihrer schlechten Verformbarkeit können die Sichelzellen kleine Gefäße verstopfen. Folgen sind u. a. Nierenversagen, Herzinfarkte etc. Die Patienten sind vor allem bei Hypoxie gefährdet (z. B. bei niedrigem O_2-Druck im Flugzeug).

Die hämolysierende Wirkung von Seifen, Saponin und synthetischen Waschmitteln beruht auf der Herabsetzung der Oberflächenspannung zwischen der wässrigen und der Lipidphase der Membran. Die Lipide werden emulgiert und aus der Membran herausgelöst. Aufgrund der Membranlücken hämolysieren die Zellen. Ebenso lösen organische Lösungsmittel wie Chloroform, Äther u. Ä. Lipidanteile aus der Membran und verursachen Hämolyse.

In Kürze

Erythrozyten

Die meisten Zellen im Blut sind Erythrozyten. Die bikonkaven Scheiben enthalten eine hochkonzentrierte Hämoglobinlösung für den O_2-Transport, aber keine Organellen. Dank eines komplexen Netzwerkes Membran-assoziierter Proteine sind sie leicht deformierbar und können enge Kapillaren passieren. Sie zirkulieren 100–120 Tage im Blut, bevor sie phagozytiert werden. Gealterte Erythrozyten werden kontinuierlich durch junge ersetzt, die als Nachkommen hämatopoietischer Stamm- und Vorläuferzellen in erythropoietischen Geweben heranwachsen. Für die Proliferation und Differenzierung der erythrozytären Vorläufer ist **Erythropoietin** notwendig, ein Glykoproteinhormon, welches überwiegend in den Nieren produziert wird.

Das »**rote Blutbild**« umfasst Angaben zur Hämoglobin-, Erythrozyten- und Retikulozytenkonzentration im Blut sowie den Hämatokrit. Zur Differenzialdiagnostik von Anämien sind mittleres Volumen (MCV) und Hämoglobinmasse (MCH) der einzelnen Erythrozyten aufschlussreich.

Anämien entstehen bei unzureichender Neubildung oder vermehrtem Verlust von Erythrozyten. Bildungsstörungen ergeben sich bei einem Eisen-, Vitamin-B_{12}-, Folsäure- oder – bei chronischer Niereninsuffizienz – einem Erythropoietinmangel. Chemotherapeutika bewirken ebenfalls eine hypoproliferative Anämie. Bei Blutungen sind akute und chronische zu unterscheiden. Hämolytische Anämien haben i. d. R. hereditäre Ursachen (Enzym- oder Membrandefekte).

23.4 Leukozyten

Normwerte und allgemeine Eigenschaften

Blut eines gesunden Erwachsenen enthält im Mittel 7×10^9 Leukozyten pro Liter Blut; Leukozyten (Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten) sind amöboid beweglich und wandern in entzündete Gewebe.

Leukozytenzahl. Die Leukozyten oder weißen (farblosen) Blutkörperchen sind kernhaltige, hämoglobinfreie Zellen, von denen im Mittel 7×10^9 im Liter Blut (7.000/µl) des gesunden Erwachsenen zirkulieren. Im Gegensatz zu den relativ konstanten Erythrozytenzahlen schwankt die Zahl der Leukozyten im Blut je nach der Tageszeit und der Aktivität des Organismus. Bei $> 10 \times 10^9$/l Leukozyten (> 10.000/µl) spricht man von einer **Leukozytose**, bei $< 4 \times 10^9$/l (< 4.000/µl) von einer **Leukopenie**. Zu Leukozytosen kommt es vor allem bei entzündlichen Erkrankungen und – in schwerster Form – bei Leukämien. Säuglinge und Kleinkinder weisen normalerweise höhere Leukozytenzahlen (etwa 10×10^9/l bzw. 10.000/µl) als Erwachsene auf.

Arten und Bildung. Nach morphologischen und funktionellen Gesichtspunkten und ihrem Bildungsort unterscheidet man drei große Leukozytenarten: **Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten** (Tab. 23.3). Alle sind – wie die Erythrozyten und Thrombozyten – Nachkommen der pluripotenten hämatopoietischen Stammzellen. Die Vorläufer der Lymphozyten sind die ersten, die von der gemeinsamen Stammzelllinie abzweigen (Abb. 23.2). Granulozyten und Monozyten entstehen im Knochenmark unter dem Einfluss bestimmter Glykoproteinhormone mesenchymalen Ursprungs (**CSF, *colony stimulating factors***; Tab. A5 im Anhang).

Vorkommen. Die größte Zahl der Leukozyten (> 50%) hält sich im extravasalen, interstitiellen Raum auf, und mehr als 30% befinden sich im Knochenmark. Offenbar stellt das Blut für die Zellen – mit Ausnahme der basophilen Granulozyten (s. unten) – vornehmlich einen Transitweg von den Bildungsstätten im Knochenmark und im lymphatischen Gewebe zu den Einsatzorten dar.

Emigration. Leukozyten sind amöboid beweglich. Sie können die Wände der Blutgefäße durchdringen **(Leukodiapedese)**. Leukozyten werden durch bestimmte körpereigene und bakterielle Stoffe angelockt **(Chemotaxis)**. Sie wandern in Richtung ansteigender Konzentrationen der chemotaktischen Stoffe, d. h. zum Infektions- oder Entzündungsort. Chemotaktisch wirksam sind u. a. Interleukin-8, der Komplementfaktor C5a (▶ Kap. 24.1), Eikosanoide (s. unten) und der Plättchen-aktivierende Faktor (PAF, ein leukozytäres Phospholipid).

Phagozytose. Leukozyten können Fremdkörper umschließen und in sich aufnehmen. Sie verfügen – je nach Leukozytenart – über Abbauprozesse beschleunigende Enzyme (u. a. Hydroperoxidasen, Proteasen, Amylasen, Lipasen und Nukleotidasen).

Leukozytenzählung. Die Zahl der Leukozyten wird in Analyseautomaten oder mikroskopisch in Zählkammern (Hämatozytometer) bestimmt. Bei beiden Methoden werden die Leukozytenkerne nach Hämolyse in hypotoner Lösung ausgezählt. Zur Bestimmung der **Anzahl der einzelnen Leukozytenarten** im Blut färbt man einen luftgetrockneten Objektträgerausstrich von Kapillarblut mit standardisierten Gemischen aus sauren und basischen Farbstoffen (z. B. nach Giemsa) und differenziert mikroskopisch die einzelnen Leukozytenarten (**Differenzialblutbild**). Ohne Mikroskop können die verschiedenen Leukozytenarten mit der Methode der Durchflusszytometrie bestimmt werden. Dazu werden sie mithilfe spezifischer Antikörper markiert.

Granulozyten

Granulozyten spielen eine wichtige Rolle bei der unspezifischen Abwehr von Krankheitskeimen; man unterscheidet neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten.

Granulozytenarten. Rund 60% der Blutleukozyten sind Granulozyten, wobei nach der Anfärbbarkeit der Granula in ihrem Protoplasma **neutrophile, eosinophile** und **basophile** unterschieden werden (Tab. 23.3). Granulozyten stammen aus dem Knochenmark (**myeloische Leukozyten**). Der Durchmesser der Granulozyten im Ausstrichpräparat beträgt 10–17 µm.

Neutrophile Granulozyten. Fast alle Granulozyten sind Neutrophile, genauer auch **polymorphkernige neutrophile Granulo-**

zyten (PMN) genannt. Ihre mittlere Zirkulationszeit im Blut beträgt nur 6–8 Stunden. Etwa 50% der intravasalen PMN zirkulieren nicht, sondern haften an der Endothelwand, insbesondere der Lungen- und Milzgefäße. Diese ruhenden Zellen können in Stresssituationen schnell mobilisiert werden (Kortisol- und Adrenalinwirkung). Zu Beginn akuter Infektionen nimmt die Zahl der PMN im Blut besonders rasch zu. Ein weiterer Hinweis auf eine Infektion ist das vermehrte Auftreten von Metamyelozyten (»Stabkernige« und »Jugendliche«) im weißen Blutbild (sog. **Linksverschiebung**).

PMN haben wichtige Funktionen im angeborenen unspezifischen Abwehrsystem (▶ Kap. 24.1). Sie produzieren bei Aktivierung u. a. reaktive O_2-Spezies, Prostaglandine und Leukotriene (▶ Kap. 2.6), die Entzündungen (▶ Kap. KliBox 23.4), Gefäßreaktionen und Schmerzen auslösen. Die Granula von PMN enthalten u. a. Lysozym, das Bakterienwände angreift, antimikrobielle Peptide und Laktoferrin. Die Konzentration der von zerfallenen neutrophilen Granulozyten freigesetzten Serinprotease **PMN-Elastase** im Serum gibt diagnostische Hinweise auf den Schweregrad einer Entzündung.

Eosinophile Granulozyten. 2–4% der Blutleukozyten sind Eosinophile. Ihre Verweildauer im Blut beträgt 4–10 Stunden, ihre Lebensdauer ca. 10 Tage Die Eosinophilenzahl im Blut unterliegt einer ausgeprägten **24-h-Periodik**. Tagsüber liegen die Zahlen um 20% niedriger, um Mitternacht rund 30% höher als der 24-h-Mittelwert. Diese Schwankungen sind durch die zirkadiane Rhythmik der Kortisolsynthese bedingt (▶ Kap. 21.5). Ein Anstieg der Glukokortikoidkonzentration führt zu einer Abnahme der Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut, eine Senkung zur Zunahme. Eosinophile Granulozyten enthalten große ovale azidophile Granula mit Lipiden und Proteinen, die Parasiten zerstören können (z. B. Würmer). Eine **Eosinophilie** (Anstieg der Eosinophilienzahl) wird insbesondere bei **allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen**, bei Wurminfektionen und den sog. Autoimmunkrankheiten, bei denen Antikörper gegen körpereigene Zellen gebildet werden, beobachtet (▶ Kap. 24.3).

Basophile Granulozyten. 0,5–1% der Blutleukozyten sind Basophile. Ihre mittlere Verweildauer im Blut beträgt 12 Stunden. Das Protoplasma enthält grobe basophile Granula mit Heparin und Histamin. Nach der Aufnahme von Nahrungsfetten ist die Zahl basophiler Granulozyten im peripheren Blut erhöht. **Heparin** (▶ Abschn. 23.6) aktiviert Lipoproteinlipasen und damit die Fettverstoffwechselung nach Nahrungszufuhr. Aktivierte Basophile setzen **Histamin** aus den Granula frei. Dadurch kann es zu allergischen Symptomen, wie Gefäßerweiterung, Hautrötung, Quaddelbildung und u. U. Bronchospasmen, kommen (▶ Kap. 24.3).

Monozyten

Monozyten und Gewebemakrophagen werden als mononukleäres Phagozytensystem zusammengefasst.

Makrophagen. Die großen Monozyten (Ausstrichdurchmesser 12–20 µm) stellen 2–10% der Blutleukozyten. Sie übertreffen die Phagozytosekapazität der anderen Leukozyten. Monozyten wandern nach etwa 2–3 Tagen aus dem Blut in das umgebende Gewebe ein, wo sie als **Gewebemakrophagen für mehrere Monate** sesshaft werden. Besonders viele Gewebemakrophagen befinden sich in den Lymphknoten, den Alveolarwänden und den Sinus von Leber, Milz und Knochenmark. Monozyten und Gewebemakrophagen bilden als **mononukleäres Phagozytensystem** [früher retikuloendotheliales System (RES) genannt] zytotoxische Stoffe, Leukotriene und Zytokine (▶ Tab. A5 im Anhang). Zudem haben Makrophagen Antigen präsentierende Funktion (▶ Kap. 24.2).

23.4. Entzündung

Symptome. Schon die antike Medizin kennzeichnete die Entzündung als Antwort des Gewebes auf einen schädlichen Reiz mit den Symptomen Dolor (**Schmerz**), Rubor (**Rötung**), Calor (**erhöhte Temperatur**), Tumor (**Schwellung**) und Functio laesa (**gestörte Funktionsfähigkeit**).

Ursachen. Lokale Entzündungsreaktionen werden vor allem durch die Leukozytenaktivierung und -migration und eine gesteigerte Prostaglandin- und Leukotriensynthese verursacht. Systemisch wirksam sind verschiedene immunmodulierende Proteine (»Zytokine«), die vor allem von aktivierten Leukozyten und Gewebemakrophagen produziert werden. Das Zytokin Interleukin 6 (IL-6) stimuliert in der Leber die Synthese der Akute-Phase-Proteine (u. a. C-reaktives Protein, Serumamyloid A, Haptoglobin, Fibrinogen, saures α_1-Glykoprotein, Hepcidin). Labordiagnostisch kann die Entzündungsreaktion somit durch folgende Befunde erkannt werden: Leukozytose, Verschiebung des Serumproteinprofils in der Elektrophorese, erhöhte BSG, Anstieg der Akute-Phase-Proteine sowie der Konzentration neutraler Proteinasen (vor allem PMN-Elastase) im Plasma.

Lymphozyten

Lymphozyten bewerkstelligen die spezifische Immunabwehr; ihre Prägung erfahren B-Zellvorläufer im Knochenmark und T-Zellvorläufer im Thymus.

Lymphozyten-Prägung. 20–50% der Blutleukozyten des Erwachsenen sind Lymphozyten, bei kleinen Kindern sogar über 50%. Die von den **lymphatischen Stammzellen** (■ Abb. 23.2) abstammenden Lymphozytenvorläufer erwerben in den primären lymphatischen Organen **Knochenmark** und **Thymus** typische Fähigkeiten (sog. Prägung). Lymphozyten, deren Vorläufer im Knochenmark geprägt worden sind, werden B-Lymphozyten oder **B-Zellen** genannt (B steht beim Menschen für *bone marrow*). Lymphozyten, deren Vorläufer im Thymus geprägt worden sind, werden als T-Lymphozyten oder **T-Zellen** bezeichnet.

B-Zell-System. Etwa 15% der Lymphozyten im Blut sind B-Zellen. Sie bewirken die **spezifische humorale Immunreaktion**, d. h. die Abwehr von Fremdkörpern mittels löslicher Antikörper. Hierzu werden sie als **Plasmazellen** im Gewebe sesshaft (▶ Kap. 24.2).

T-Zell-System. 70–80% der Lymphozyten im Blut sind T-Zellen. Sie bewirken die **spezifische zelluläre Immunreaktion** (▶ Kap. 24.2). T-Zellen befinden sich nicht andauernd in Blut und Lymphe auf Wanderschaft, sondern halten sich zwischenzeitlich in den sekundären lymphatischen Organen **Lymphknoten** und **Milz** auf. Nach antigener Stimulation vermehren sie sich und differenzieren sich entweder zu **T-Effektor- oder** zu langlebigen **T-Gedächtniszellen** (▶ Kap. 24.2).

Null-Zellen. Ca. 10% der lymphozytenähnlichen Zellen im Blut lassen sich nach ihren Oberflächenmerkmalen weder eindeutig den B- noch den T-Zellen zuordnen.

Pathophysiologie der Leukozyten

Im Verlauf von Infektionskrankheiten nimmt die Zahl der einzelnen Leukozytenarten in charakteristischer Weise zu (Leukozytose); Patienten mit Leukozytenarmut (Leukopenie) neigen zu bakteriellen Erkrankungen.

Leukozytose. Bei akuten bakteriellen Infekten wird die Synthese bestimmter hämatopoietischer Wachstumsfaktoren (vor allem G-CSF und GM-CSF) stimuliert. In der Regel ist zunächst eine Neutrophilie bei Abnahme der Lymphozyten- und Eosinophilenzahlen zu beobachten (sog. neutrophile Kampfphase). Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Monozytose (monozytäre Überwindungsphase). Schließlich klingt der Infekt mit einer Lymphozytose und Eosinophilie ab (lymphozytär-eosinophile Heilphase). Bei chronischen Infekten tritt eine Lymphozytose auf.

Leukopenie. Der abnormale Mangel an Leukozyten, die Leukopenie, führt zu einer geschwächten Abwehr von Bakterien. Die Leukopenie betrifft häufig die kurzlebigen Neutrophilen. Wie bei der Entwicklung der Erythrozyten können auch hier physikalische (ionisierende Strahlen) oder chemische (Benzol, Zytostatika, etc.) Noxen die Vermehrung und Reifung der Stamm- bzw. determinierten Vorläuferzellen im Knochenmark bremsen. Zur Therapie von Leukopenien kann rekombinantes **G-CSF** verabreicht werden.

Leukämie. Als Leukämie wird die unkontrollierte neoplastische (krebsartige) Vermehrung von Leukozyten bezeichnet. Die in zu großer Zahl gebildeten Zellen sind meistens nicht ausdifferenziert und nicht in der Lage, ihre physiologischen Funktionen – insbesondere die bei der Abwehr bakterieller Keime – auszufüllen. Nach dem Ursprung der leukämischen Zellen unterscheidet man myeloische und lymphatische Leukämien.

In Kürze

Leukozyten

Die weißen kernhaltigen Blutzellen haben die wichtige Aufgabe, Fremdkörper und Krankheitserreger (Bakterien, Viren, Pilze, Würmer, Tumorzellen) zu erkennen, zu inaktivieren und zu eliminieren. Zur Erfüllung dieser Aufgabe gibt es hinsichtlich ihres Herkommens (myeloisch oder lymphatisch) und ihrer Funktion (**unspezifische oder spezifische Abwehr** bzw. **angeborene oder erworbene Immunität**) unterschiedliche Leukozytenarten. Die (polymorphkernigen) neutrophilen Granulozyten und Monozyten sind besonders aktiv bei der akuten Bekämpfung von Bakterien: angelockt durch chemotaktische Stoffe (Zytokine und Komplementfaktoren) durchdringen sie die Gefäßwand (Diapedese) und phagozytieren die Krankheitserreger. Zudem produzieren sie Entzündungsmediatoren (u. a. Leukotriene, Prostaglandin E_2, Zytokine). Eosinophile Granulozyten sind auf das Abtöten von Parasiten spezialisiert. Basophile Granulozyten setzen entzündungsfördernde Stoffe (v. a. Histamin) frei, wenn die Immunglobuline (Klasse E), mit denen ihre Membran beladen ist, auf passende Antigene treffen. B-Lymphozyten sind für die spezifische humorale (Antikörperproduktion) und T-Lymphozyten für die spezifische zelluläre (Abtötung, Zytokinproduktion) Abwehr zuständig.

Normalwerte

Von den im Mittel 7×10^9/l Leukozyten im Blut sind 63% Granulozyten (knapp 60% Neutrophile, 3% Eosinophile, < 1% Basophile), 7% Monozyten und 30% Lymphozyten. Die Erhöhung der Leukozytenkonzentration (z. B. infolge einer Infektion) wird als **Leukozytose**, eine Erniedrigung als **Leukopenie** bezeichnet.

23.5 Thrombozyten

Bildung und Struktur

Thrombozyten (ca. 250×10^9/l) sind sehr kleine kernlose Plättchen, die durch die Sequestrierung von Megakaryozyten entstehen; Megakaryopoiese und Thrombopoiese werden durch das Glykoprotein Thrombopoietin geregelt.

Plättchenbildung, -zahl und -abbau. Der gesunde Erwachsene hat zur **Blutstillung** im Mittel 150×10^9 bis 400×10^9 Thrombozyten pro Liter Blut. Die flachen, unregelmäßig runden, kernlosen Blutplättchen haben Längsdurchmesser von 1–4 µm und eine Dicke von 0,5–0,75 µm. Sie entstehen durch den intravaskulären Zerfall sog. **Proplättchen**, die ihrerseits durch die Abschnürung des Zytoplasmas von Knochenmarksriesenzellen **(Megakaryozyten)** gebildet worden sind. Ein Megakaryozyt bringt 6–8 Proplättchen und jedes dieser bis zu 1.000 Thrombozyten hervor. Die **Verweildauer** der Thrombozyten im Blut beträgt **5–11 Tage**. Dann werden sie in Leber, Lunge und Milz abgebaut.

Regulation der Thrombopoiese. Die Megakaryozytenbildung wird durch Zytokine (vor allem **Interleukin-3, -6 und -11**) stimuliert (Abb. 23.2). Außerdem gibt es einen spezifischen Megakaryozytenwachstumsfaktor, das Glykoproteinhormon **Thrombopoietin** (70 kDa), welches vor allem von Hepatozyten produziert wird. Anders als bei der O_2-abhängigen Erythropoietin-Genex-

pression ist die Rate der Thrombopoietinsynthese in der Leber immer gleich groß. Die Thrombopoietinkonzentration im Plasma wird direkt durch die Megakaryozyten und Blutplättchen geregelt, die das Hormon binden, internalisieren und abbauen.

Plättchenmorphologie. Im Elektronenmikroskop sieht man unter der die Blutplättchen umgebenden Membran eine Zone scheinbar unstrukturierten Protoplasmas, das **Hyalomer**. Erst nach Aktivierung der Plättchen werden im Protoplasma kontraktile Mikrofilamente erkennbar, die aus Aktin, Myosin und Tropomyosin bestehen. Weiter innen liegt die Organellenzone, das **Granulomer**, das Mitochondrien, Glykogenvesikel und Granula enthält.

Plättchengranula. Unter den morphologisch und inhaltlich differenten Granula unterscheidet man **α-Granula, elektronendichte Granula** und **Lysosomen** (Tab. 23.4). Die Proteine in den α-Granula stammen z. T. aus dem Blutplasma und sind über das sog. **offene kanalikuläre System** in die Plättchen gelangt. Die nach Kontakt der Plättchen mit verletzten Gefäßoberflächen freigesetzten Inhaltsstoffe der α-Granula und elektronendichten Granula spielen eine wichtige Rolle bei der Plättchenaggregation und Blutgerinnung (s. unten). Die lysosomalen Enzyme dienen wahrscheinlich der Zerstörung von Krankheitserregern.

Thromboxan-Synthese. Thrombozyten besitzen in hoher Aktivität das Enzym Thromboxan-Synthase, wodurch sie befähigt sind, die aus Zellmembranen freigesetzte Arachidonsäure in **Thromboxane** umzubauen (▶ Kap. 2.6, Abb. 2.6), welche die Aggregationsneigung der Plättchen steigern.

Pathophysiologie der Thrombozyten

Plättchenmangel (Thrombozytopenie) oder -funktionsuntüchtigkeit (Thrombozytopathie) können eine Blutungsneigung verursachen; diese äußert sich u. a. in spontanen punktförmigen Blutungen in Haut und Schleimhäuten.

Thrombozytopenie. Wenn weniger als 50×10^9 Blutplättchen pro Liter Blut vorhanden sind, dann kommt es zur Blutungsneigung **(hämorrhagische Diathese)**. Störungen der primären Hämostase verursachen spontane Blutungen aus den Kapillaren aller Organe. Die punktförmigen (petechialen) Blutaustritte sind in der Haut und Schleimhaut als **thrombozytopenische Purpura** sichtbar. Ursachen einer Thrombozytopenie können eine verminderte Bildung von Thrombozyten (Amegakaryozytose) aufgrund eines Thrombopoietinmangels (vor allem bei Leberschäden) oder einer Knochenmarksschädigung (z. B. durch ionisierende Strahlen, durch Zytostatika oder durch neoplastische Prozesse) sowie ein gesteigerter Verlust von Thrombozyten sein (z. B. bei Immunreaktionen, Virusinfektionen, ausgedehnten Blutungen).

Thrombozytopathien. Außerdem gibt es angeborene Störungen der Thrombozytenfunktion, bei denen die Thrombozytenzahl normal, aber die **Speicherfähigkeit** der α-Granula *(grey-platelet-syndrom)* oder der elektronendichten Granula *(storage pool disease)* eingeschränkt ist.

Blutungszeit. Abgesehen von der Bestimmung der Plättchenzahl und -funktion im klinischen Labor kann die **primäre Hämostase** in der Praxis einfach durch die Bestimmung der Blutungszeit überprüft werden. Hierfür wird eine kleine Stichwunde in der Fingerbeere oder am Ohrläppchen gesetzt und dann die Zeit bis zum Stillstand der Blutung gestoppt **(Normalwert < 6 min)**.

Thrombozyten
Die kleinen kernlosen Blutplättchen (150×10^9 bis 400×10^9 pro Liter Blut) entstehen durch die Sequestrierung von Megakaryozyten. Sie zirkulieren 5–11 Tage im Blut und werden nach Gefäßverletzungen aktiv. Die aktivierten Thrombozyten bilden Aggregate, setzen die blutstillungsfördernden Inhaltsstoffe ihrer α-Granula und elektronendichten Granula frei und produzieren Thromboxane.

Thrombozytenmangel (**Thrombozytopenie**) oder -funktionsuntüchtigkeit (**Thrombozytopathie**) kann eine hämorrhagische Diathese verursachen.

23.6 Blutstillung und -gerinnung

Primäre Hämostase

An der primären Hämostase sind Blutgefäße und Thrombozyten beteiligt; originäre Funktionen der Thrombozyten sind Adhäsion und Aggregation sowie die Freisetzung ihrer blutstillenden Stoffe.

Tab. 23.4. Inhaltsstoffe der Thrombozytengranula

Elektronendichte Granula	α-Granula	Lysosomen
Anionen ATP, ADP, GTP, GDP, Anorganische Phosphate **Kationen** Kalzium, Serotonin	**Plasma(gleiche) Proteine** Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren V und VIII, Fibronektin, Albumin, Kallikrein, α_2-Antiplasmin, Thrombospondin, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor **Plättchenspezifische Proteine** von-Willebrand-Faktor, Plättchenfaktor 4 (Antiheparin), β-Thromboglobulin, Wachstumsfaktor *(platelet derived growth factor)*	**Saure Hydrolasen** β-Hexosaminidase, β-Galaktosidase, β-Glukuronidase, β-Arabinosidase, β-Glyzerophosphatase, Arylsulfatase

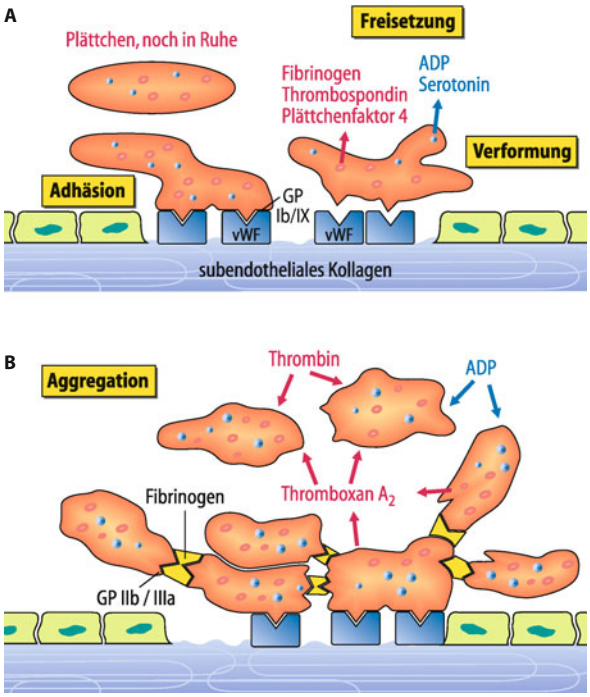


Abb. 23.6. Entwicklung eines Thrombozytenpfropfes an einer verletzten Gefäßwand. A Aktivierte Thrombozyten verformen sich, präsentieren Glykoproteinrezeptoren (GP) und entleeren ihre Granula. Der an subendotheliale Strukturen bindende von-Willebrand-Faktor (vWF) heftet die Plättchen (über Rezeptor GPIb/IX) an die Gefäßwand (Thrombozytenadhäsion). **B** An andere Rezeptoren (hier GPIIb und GPIIIa für Fibrinogen) binden bestimmte Proteine, die die Thrombozyten untereinander verknüpfen (Thrombozytenaggregation). Die wichtigsten Stimulatoren der Aggregation sind ADP, Thrombin und Thromboxan A_2

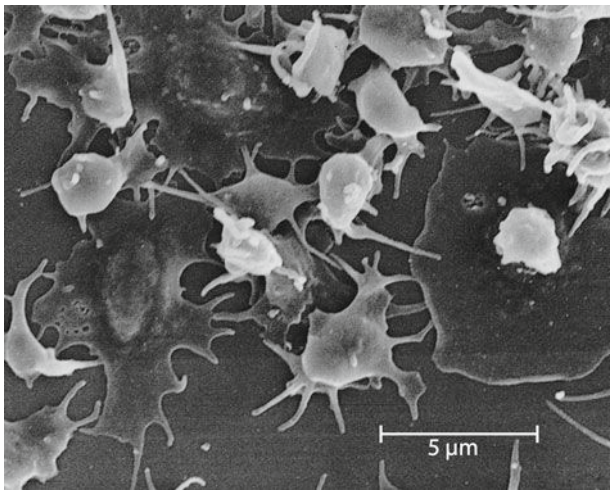


Abb. 23.7. Aktivierte Blutplättchen im Stadium der Adhäsion. Man erkennt die nach zentral verlagerten Granula und in der Peripherie stachelartige Pseudopodien. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme. (Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Prof. Dr. Armin J. Reininger, München)

Thrombozytenadhäsion. Nach Verletzungen mit Einriss kleiner Gefäße hört die Blutung beim Gesunden nach 1–4 Minuten auf. Diese vorläufige, **primäre Hämostase** kommt vornehmlich durch Vasokonstriktion und den mechanischen Verschluss kleiner Gefäße durch einen Thrombozytenpfropf zustande.

Die Blutplättchen haften an den Bindegewebsfasern der Wundränder. Diese **Adhäsion** der Plättchen wird vor allem durch den **von-Willebrand-Faktor** (vWF) vermittelt, ein oligomeres Glykoprotein, das in Endothelzellen und Blutplättchen gespeichert ist. Außerdem findet es sich im Plasma, wo es den Gerinnungsfaktor VIII gebunden hält (daher der frühere Name: Faktor-VIII-assoziiertes Antigen). Genetisch bedingte Defekte der vWF-Synthese sind Ursache der von-Willebrand-Erkrankung, der häufigsten angeborenen hämorrhagischen Diathese (Prävalenz 1–2%). Der vWF bildet Brücken zwischen Kollagen und den Thrombozyten, die den spezifischen vWF-Rezeptor **Glykoprotein Ib/IX** exprimieren (Abb. 23.6). Außerdem besitzen Blutplättchen Rezeptoren für **subendotheliale Matrixproteine** wie Kollagen, Fibronektin oder Laminin.

Reversible Thrombozytenaggregation. Bei der Adhäsion werden die Plättchen kugelig und bilden stachelartige Fortsätze (**Umformung**, Abb. 23.7). Die Aktin-/Myosinfilamente, die die Plättchen verformen, werden durch **Ca^{2+}-Ionen** aus den elektronendichten Granula aktiviert. Unter der Einwirkung von **ADP** (aus verletzten Zellen) kommt es zur – zunächst **reversiblen – Aggregation**. Die ADP-Wirkung wird durch Thrombin, Adrenalin, Serotonin, Thromboxan A_2 (s. unten) und den sog. Plättchenaktivierenden Faktor (PAF, ein Phospholipid aus Leukozyten) verstärkt. ADP und seine Agonisten bewirken eine Konformationsänderung bestimmter Rezeptoren **(Glykoproteine IIb und IIIa)** der Thrombozytenmembran. An diese Rezeptoren, die zur Familie der Integrinrezeptoren gehören, bindet nun **Fibrinogen** und verknüpft zunehmend viele Blutplättchen (Abb. 23.6).

Freisetzungsreaktion. Der Gerinnungsfaktor **Thrombin** (s. unten), der in dieser Phase der Blutstillung bereits in geringen Mengen entsteht, bindet an spezifische Rezeptoren der Thrombozytenmembran und induziert dadurch die Phosphorylierung intrazellulärer Proteine sowie – gemeinsam mit ADP – die Abgabe von **Ca^{2+}** aus den elektronendichten Granula in das Zytosol der Thrombozyten. Damit wird die Ca^{2+}-abhängige **Phospholipase A_2** aktiviert, die die Freisetzung von Arachidonsäure katalysiert. Die Arachidonsäure wird durch die Enzyme Zyklooxygenase und Thromboxan-Synthase in die zyklischen Endoperoxide PGG_2 und PGH_2 und weiter in Thromboxane umgewandelt (▶ Kap. 2.6, Abb. 2.6). Die Endoperoxide und **Thromboxan A_2** lösen eine Verformung und Aggregation weiterer Plättchen aus, die daraufhin ebenfalls ihre **Inhaltsstoffe** freisetzen. Infolge der Strukturauflösung der Thrombozyten werden negativ geladene Phospholipide innerer Schichten der Zellmembran und des Granulomers nach außen gekehrt. Die Phospholipide (früherer Name: Plättchenfaktor 3) binden bestimmte Faktoren des Fibringerinnungssystems (z. B. Faktor V_a und $VIII_a$; s. unten), die damit lokal angereichert werden.

Vasokonstriktion. Die verletzten Gefäße werden durch die vasokonstriktorischen Substanzen (Thromboxan A_2, Serotonin, Katecholamine) **verengt** und durch die an den Kollagenfasern anhaftenden Blutplättchen verstopft.

Irreversible Aggregation. Das aus den **α-Granula** der Plättchen freigesetzte **Thrombospondin** bewirkt den Übergang in die irreversible Aggregation. Durch Anbindung dieses großen Glykoproteins werden nämlich die Fibrinogenbrücken, die die Plättchen vernetzen, verfestigt.

Verstärkereffekte. Bei einigen Reaktionsschritten erfolgt eine **positive Rückkoppelung**, d. h., aktivierte Plättchen bilden Stoffe, welche ihrerseits neue Plättchen aktivieren. Ein Beispiel hierfür ist die Freisetzung von ADP, ein anderes die Synthese von Thromboxan A_2. Durch die Wirkung dieser Mediatoren werden **lawinenartig** immer mehr Thrombozyten in die Reaktion einbezogen.

V

Hemmung der primären Hämostase

Eine Aggregationshemmung kann durch das körpereigene Prostazyklin sowie pharmakologisch durch Zyklooxygenasehemmstoffe erreicht werden.

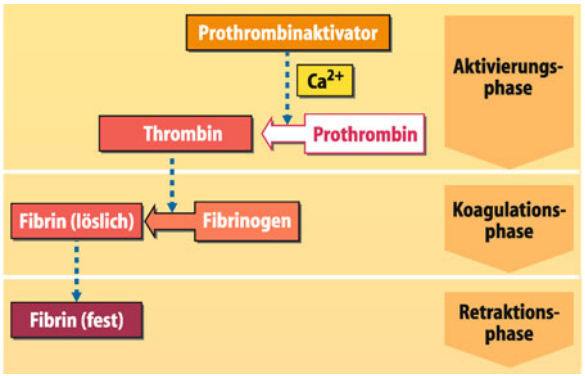
Körpereigene Aggregationshemmung. Eine Ausbreitung der Plättchenaggregate über den verletzten Gefäßbereich hinaus wird dadurch verhindert, dass das umgebende – intakte – Endothel kontinuierlich **Prostazyklin** freisetzt, das an die Plättchen bindet. Prostazyklin hemmt die Thrombozytenaggregation. Es aktiviert die membranständige Adenylatzyklase. **cAMP** steigert den Rückstrom der Ca^{2+}-Ionen aus dem Zytosol in die elektronendichten Granula und **stabilisiert** damit Thrombozyten.

Pharmakologische Aggregationshemmung. Endotheldefekte können auch ohne äußere Verletzung die Thrombozytenaggregation in Gang setzen. In der Klinik wird versucht, das Auftreten von **Thrombosen** durch die Verabreichung von Medikamenten wie **Azetylsalizylsäure** zu verhindern, welche die Enzymaktivität der Zyklooxygenase und somit die Thromboxansynthese hemmen (▶ Kap. 2.6, ▶ Abb. 2.6). Neuerdings werden auch Antagonisten gegen den ADP-Rezeptor und Antikörper gegen den Rezeptorkomplex IIb/IIIa therapeutisch zur Aggregationshemmung verabreicht.

Sekundäre Hämostase

Am Gerinnungsablauf sind eine Vielzahl von Enzymen und Kofaktoren beteiligt, die mit römischen Ziffern gekennzeichnet sind; man unterscheidet extrinsische und intrinsische Wege der Gerinnungseinleitung.

Grundzüge der Gerinnung. Der Thrombozytenpfropf (weißer Abscheidungsthrombus) kann für sich allein größere Gefäßläsionen nicht abdichten. Erst durch die **sekundäre Hämostase** werden die Gefäße mit dem **roten Abscheidungsthrombus**, der Erythrozyten und Leukozyten enthält, endgültig verschlossen. ◘ Abb. 23.8 zeigt die grundlegenden Schritte der Gerinnung. Der sog. Prothrombinaktivator wandelt das Proenzym **Prothrombin** in **Thrombin** um. Dieses spaltet aus dem löslichen Plasmaprotein **Fibrinogen** Fibrin ab, welches das fädige Gerüst der Gerinnsel bildet. Durch die Umwandlung von Fibrinogen in den **Faserstoff Fibrin** geht das Blut aus dem flüssigen in einen gallertartigen Zustand über.



◘ **Abb. 23.8. Grundlegendes Schema der Blutgerinnung**

Nomenklatur der Gerinnungsfaktoren. Die verschiedenen Gerinnungsfaktoren kennzeichnet man mit römischen Ziffern [▶ Tab. A6 »Blutgerinnungsfaktoren« im Anhang]. Im Allgemeinen handelt es sich um **proteolytische Enzyme** (die aktivierten Faktoren XII, XI, X, IX, VII, II und Kallikrein sind Serinproteasen), die im Plasma in inaktiver Form als Proenzyme vorliegen und sich erst bei Einleitung der Gerinnung in einer **kaskadenartig** darstellbaren Kette von Reaktionen aktivieren. Die aktive Form der Faktoren wird durch ein abgesetztes »a« gekennzeichnet (z. B. II_a).

Einleitende Schritte. Bei der Zerstörung von Gewebe und der Aktivierung von Thrombozyten werden **Phospholipide** wirksam, die zusammen mit den plasmatischen Gerinnungsfaktoren V_a und X_a sowie Ca^{2+}-Ionen einen Enzymkomplex bilden, den **Prothrombinaktivator**. Schematisch vereinfachend lassen sich zwei Wege darstellen: Man spricht vom **extrinsischen System** der Gerinnung, wenn Phospholipide und aktivierende Proteine aus verletzten Gefäß- und Bindegewebszellen, und vom **intrinsischen System** der Gerinnung, wenn plasmatische Faktoren den Prozess auslösen. Im Organismus ergänzen sich beide Systeme (◘ Abb. 23.9).

Extrinsisches System. Hierbei bildet das nach der Endothelläsion zugängliche Membranprotein **Tissue Factor**, welches von glatten Gefäßmuskelzellen und Fibroblasten exprimiert wird, einen Komplex mit Phospholipiden. Dieser Komplex, das **Gewebethromboplastin,** bindet den **Gerinnungsfaktor VII**. Der Gewebethromboplastin/Faktor VII_a-Komplex aktiviert dann in Anwesenheit von Ca^{2+}-Ionen den **Faktor X**.

Intrinsisches System. Hierbei kommt der **Faktor XII** mit negativ geladenen Oberflächen wie Kollagen (oder in vitro mit Glas) in Berührung. An der Aktivierung und Wirkung von Faktor XII sind außerdem hochmolekulares Kininogen und proteolytische Enzyme wie Kallikrein und Thrombin beteiligt. In der Folge werden die **Faktoren XI** und **IX** aktiviert. Faktor IX_a bildet gemeinsam mit Phospholipiden innerer Schichten von Plättchenmembranen (sog. Plättchenfaktor 3) und Ca^{2+}-Ionen einen Enzymkomplex, der proteolytisch **Faktor X** aktiviert. Diese Reaktion wird stark beschleunigt durch **Faktor $VIII_a$**, welcher seinerseits durch zunehmend gebildetes Thrombin aktiviert wird.

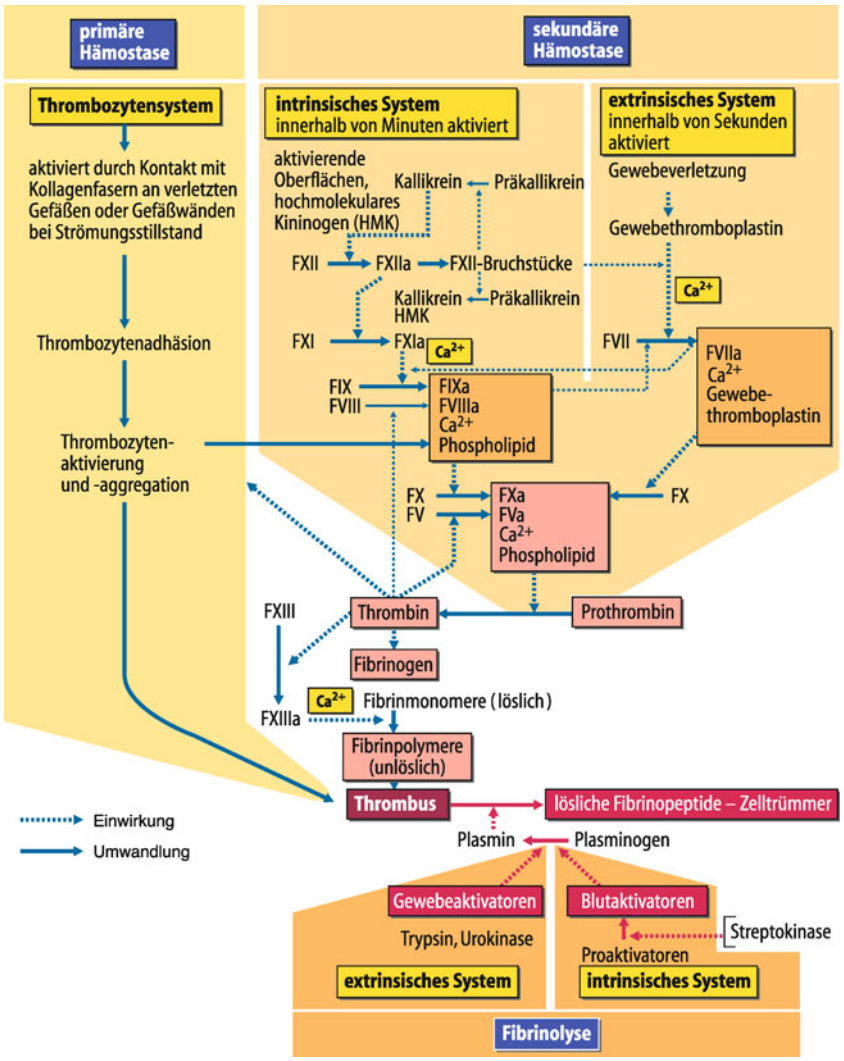


Abb. 23.9. Faktoren der Blutgerinnung und Fibrinolyse

Querverbindungen. In vivo gibt es zwischen den extrinsischen und den intrinsischen Prozessen Querverbindungen, sog. **alternative Wege der Gerinnung**. So können der extrinsische Faktor VII_a und Gewebethromboplastin auch den intrinsischen Faktor IX aktivieren. Folglich werden bei einem Mangel an **Faktor VIII** oder **IX** ausgeprägtere **hämorrhagische Diathesen** beobachtet als bei einem Mangel an Faktor XI oder XII, da im letzteren Fall Faktor IX alternativ durch Faktor VII_a aktiviert werden kann. Andererseits kann Faktor VII durch Spaltprodukte von Faktor XII und durch Faktor IX_a aus dem intrinsischen System aktiviert werden.

Thrombinbildung. Der Prothrombinaktivator (Komplex aus FX_a, FV_a, Ca^{2+} und Phospholipid; Abb. 23.9) spaltet proteolytisch aus dem inaktiven Proenzym **Prothrombin** (72 kDa) das enzymatisch aktive **Thrombin** (35 kDa) ab. Zur Synthese von Prothrombin – und ebenso für die der Faktoren VII, IX und X – in der Leber muss **Vitamin K** vorhanden sein. Mangel an Vitamin K (z. B. durch Behinderung der Fettabsorption im Darm) führt zu Störungen der Blutgerinnung. Thrombin ist eine Peptidase, die Arginylbindungen spaltet und zu einer teilweisen Proteolyse des Fibrinogenmoleküls führt.

Fibrinbildung. Bei der Proteolyse wird das dimere **Fibrinogen** (340 kDa) zunächst in seine beiden Untereinheiten aufgetrennt, die identisch sind und aus je drei Polypeptidketten (α, β, γ) bestehen. **Thrombin** spaltet dann in den α- und β-Ketten vier Arginylglyzinbindungen und setzt so die **Fibrinopeptide A und B** frei, die beide vasokonstriktorisch wirken. Die nach der Abspaltung der Fibrinopeptide zurückgebliebenen Fibrinmonomere lagern sich zunächst unter der Wirkung elektrostatischer Kräfte längs-parallel zu Fibrinpolymeren aneinander. Zu dieser **Polymerisation** bedarf es der Anwesenheit von Fibrinopeptid A und Ca^{2+}. Das entstandene Gel kann durch Zusatz von Reagenzien, die Wasserstoffbrücken lösen (wie z. B. Harnstoff), wieder verflüssigt werden.

Rolle von Faktor XIIIa. Erst unter der Wirkung des durch Thrombin in Gegenwart von Ca^{2+} aktivierten **fibrinstabilisierenden Faktor $XIII_a$**, einer Transglutaminase, entstehen kovalente Bindungen zwischen den Fibrinmonomeren, wodurch diese sich verfestigen.

Nachgerinnung. Innerhalb einiger Stunden trennt sich durch **Retraktion** (Zusammenziehung) der Fibrinfäden die gallertar-

tige Masse in den halbfesten roten Blutkuchen, der die Blutzellen in den Zwischenräumen eines Maschenwerkes aus Fibrinfäden enthält, und eine darüber stehende klare gelbliche Flüssigkeit, das Serum (fibrinogenfreies Plasma). Auch an diesem Prozess sind die Thrombozyten beteiligt. Sie enthalten nämlich **Thrombosthenin**, ein aktomyosinähnliches Protein, das sich unter ATP-Spaltung kontrahieren kann. Durch die Retraktion wird das Gerinnsel mechanisch verfestigt. Im Organismus werden die Wundränder zusammengezogen und das Einsprossen von Bindegewebszellen gefördert.

Fibrinolyse

Bei der Fibrinolyse löst sich das Gerinnsel auf und das Gefäß wird wieder durchgängig; dazu wird Plasminogen zu Plasmin aktiviert.

Aktivierung der Fibrinolyse. Den Blutgerinnungsprozessen folgt die Phase der Fibrinolyse, in der sich das Gerinnsel auflöst und schließlich das Gefäß wieder durchgängig wird. Hierfür ist das Plasmaglobulin **Plasminogen** (81 kDa) verantwortlich, welches durch Gewebe- oder durch Blutfaktoren zu **Plasmin** aktiviert wird (Abb. 23.9). Plasmin ist eine Serinprotease mit großer Affinität zu Fibrin, aus dem sie lösliche Peptide abspaltet, welche zudem die Thrombinwirkung und somit die weitere Bildung von Fibrin hemmen. Plasmin spaltet außerdem Fibrinogen, Prothrombin und die Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX, XI und XII. Plasmin fördert daher nicht nur die Auflösung von Blutgerinnseln, sondern senkt auch die Blutgerinnungsfähigkeit.

Plasminogenaktivatoren. Die aus dem **Gewebe** stammenden Aktivatoren (**t-PA**, *tissue-type*-Plasminogenaktivator) wandeln Plasminogen direkt in Plasmin um (Abb. 23.9 und Abb. 23.10). Im Urin kommt ein besonders wirksamer Aktivator (u-PA) vor, die **Urokinase**, welche der Auflösung von Fibringerinnseln im Harntrakt dient. Die **Blutaktivatoren** (u. a. $FXII_a$) benötigen zur Plasminogenspaltung sog. **Proaktivatoren**. Die wichtigsten Proaktivatoren (u. a. Präkallikrein) sind Lysokinasen, die durch traumatische oder entzündliche Gewebeschäden aus Blutzellen freigesetzt werden. Ein körperfremdes Fibrinolytikum ist die von hämolytischen Streptokokken produzierte **Streptokinase**, die man – ebenso wie u-PA und gentechnisch hergestelltes t-PA – zur therapeutischen Fibrinolyse (Thrombolyse, vor allem bei akutem Herzinfarkt) appliziert.

Serinproteaseinhibitoren

Das Plasma enthält mehrere Serinproteaseinhibitoren, die die Aktivität der fibrinbildenden und der fibrinauflösenden Enzyme zügeln.

Hemmfaktoren der Gerinnung. Die Gerinnung und die Fibrinolyse werden durch mehrere Plasmaproteine kontrolliert, die die enzymatische Aktivität der Serinproteasen zügeln, indem sie das Serinmolekül im aktiven Zentrum blockieren. Eine besonders wichtige Serinprotease ist das **Antithrombin III**, das die Wirkung der Faktoren II_a, X_a, IX_a, XI_a, XII_a und Kallikrein einschränkt. Antithrombin III hemmt somit die Bildung und die Wirkung von Thrombin. Ein anderer wichtiger Hemmfaktor ist **Protein C** (hemmt Faktor V_a und $VIII_a$). Protein C wird durch Thrombin aktiviert, vor allem, wenn dieses an Thrombomodulin gebunden ist. Thrombomodulin ist ein transmembranäres Protein der Endothelzellen, welches demnach die Gerinnung gerade dort unterdrückt, wo das Endothel intakt ist. Zu den Inhibitoren im Plasma gehören außerdem **α_2-Makroglobulin** (hemmt Faktor II_a, Kallikrein und Plasmin), **α_1-Antitrypsin** (hemmt Faktor II_a und Plasmin) und der **C1-Inaktivator** (hemmt Faktor XI_a, Faktor XII_a und Kallikrein). Die Kenntnis dieser Hemmfaktoren ist wichtig, weil Patienten mit einem ererbten Mangel an gerinnungshemmenden Faktoren zu Venenthrombosen neigen.

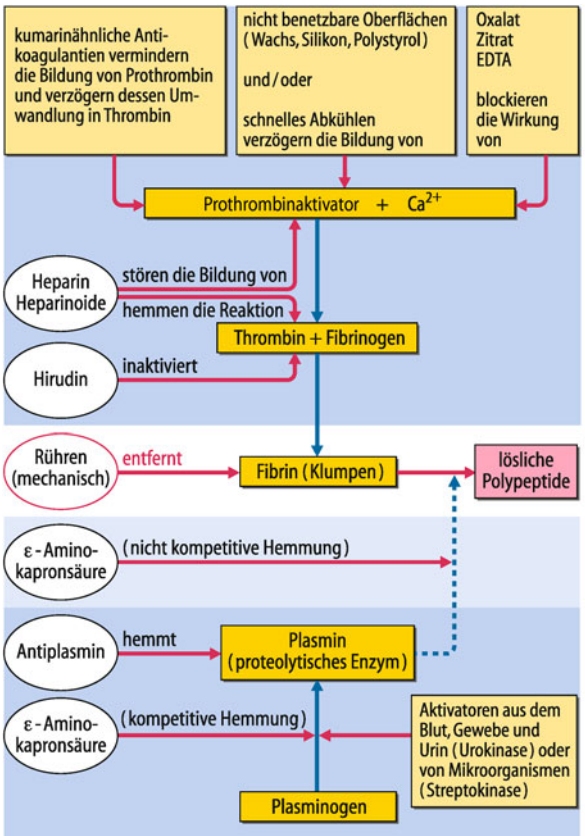


Abb. 23.10. Wirkungsweise einiger Antikoagulantien und Fibrinolytika

Hemmfaktoren der Fibrinolyse. Die fibrinolytische Plasminaktivität wird vor allem durch das **α_2-Antiplasmin** gebremst. Seine Anwesenheit im Plasma führt dazu, dass Plasmin seine fibrinolytische Wirkung ungezügelt nur im Inneren von Gerinnseln entfaltet, da dort aufgrund der Adsorption von Plasminogen an Fibrin die Plasminkonzentration hoch, die α_2-Antiplasmin-Konzentration indes niedrig ist, weil Letzteres nur langsam aus dem strömenden Blut in das Gerinnsel diffundieren kann. Therapeutisch verwendet man zur Fibrinolyseverlangsamung synthetische Proteasenhemmstoffe, wie z. B. die **ε-Aminokapronsäure**, deren Wirkung in Abb. 23.10 gezeigt ist.

Gerinnungsstörungen

Störungen des Gleichgewichtes zwischen den gerinnungsfördernden und -hemmenden Prozessen können entweder zu einer Blutungsneigung oder – klinisch häufiger – zu Thrombosen führen.

Erworbene Gerinnungsstörungen. Ein erworbener Mangel an – meist mehreren – plasmatischen Gerinnungsfaktoren kann nach starken Blutungen **(Verbrauchskoagulopathie)** oder bei Infektionskrankheiten auftreten. Schwere Formen entzündlicher und degenerativer **Lebererkrankungen** können die Synthese der Faktoren I, II, V, VII, IX und X so stark beeinträchtigen, dass die Blutgerinnungsfähigkeit herabgesetzt ist. Auch **Vitamin-K-Mangel** führt zu Blutgerinnungsstörungen. Reduziertes Vitamin K **(Vitamin KH_2)** ist für die Synthese der Faktoren II, VII, IX und X in der Leber notwendig. Ein Mangel des fettlöslichen, in pflanzlicher Nahrung vorkommenden und von Darmbakterien gebildeten Vitamin K tritt bei verminderter Fettresorption, insbesondere bei unzureichender Galleausscheidung in den Darm, und bei Störungen der Darmflora nach Antibiotikagabe auf.

Ererbte Gerinnungstörungen. Bei den **angeborenen Mangelzuständen** ist i. Allg. nur die Aktivität eines einzelnen Gerinnungsfaktors erniedrigt (▶ Tab. A6 im Anhang). Bei der beim männlichen Geschlecht auftretenden, rezessiv geschlechtsgebunden vererbten »Bluterkrankheit«, der Hämophilie, besteht in der überwiegenden Zahl (75%) der Erkrankungen ein Mangel an biologisch aktivem Faktor VIII (**Hämophilie A**; ▶ Box 23.4). Bei den anderen Blutern fehlt funktionstüchtiger Faktor IX **(Hämophilie B)**. Im klinischen Erscheinungsbild, im Erbgang und in den pathologischen Ergebnissen bei globalen Gerinnungsprüfungen unterscheiden sich die beiden Hämophilieformen nicht.

Klinisches Bild. Einschränkungen der sekundären Hämostase äußern sich in vermehrten und verlängerten Blutungen nach Schnittverletzungen, verstärkten Regelblutungen sowie Gelenkblutungen und -versteifungen.

23.5. Hämophilie A

Pathologie. Die Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene (**X-chromosomal**) rezessive Anomalie, an der Männer manifest erkranken, während heterozygote Frauen (»**Konduktorinnen**«) phänotypisch gesund sind. Pathogenetisch ist der Gerinnungsfaktor VIII des intrinsischen Systems inaktiv, sodass eine schwere hämorrhagische Diathese vorliegt, die durch Blutungen in Gelenke und weiche Gewebe charakterisiert ist.

Häufigkeit und Therapie. Die Häufigkeit der Erkrankungen beträgt ca. 5 auf 100.000 Personen. Man spricht auch von der »**Bluterkrankheit**«, obwohl – bei der klinischen Untersuchung – die sog. Blutungszeit normal ist. Auch die Thromboplastin- (Quick-Wert) und Thrombinzeit sind normal. Dagegen ist die partielle Thromboplastinzeit verlängert. Die Patienten werden mit gentechnisch gewonnenem rekombinanten Faktor VIII behandelt.

Hemmstoffe der Gerinnung

Ca^{2+}-Komplexbildner und Heparin hemmen die Gerinnung in vitro; thrombosegefährdete Patienten können parenteral mit Heparin und oral mit Kumarinen behandelt werden.

Ca^{2+}-Komplexbildner. Zur Gewinnung von Plasma für Laboruntersuchungen und zur BSG-Bestimmung (s. oben) muss die Blutgerinnung unterdrückt werden. Durch Blutabnahme mittels silikonisierter Bestecke und Kühlung der Blutprobe lässt sich der Gerinnungsprozess verzögern. Sicher verhindert wird die Blutgerinnung durch den Zusatz von Stoffen, die das in mehreren Phasen der Blutgerinnung notwendige **Ca^{2+}** in eine schwer lösliche oder Komplexverbindung überführen. Dazu eignen sich Zitrat- oder Oxalat-haltige Lösungen sowie der Chelatbildner **EDTA** (Ethylendiamin-Tetra-Azetat).

Heparin. In vivo und in vitro hemmt Heparin die Blutgerinnung. Heparin ist ein Gemisch saurer Glykosaminoglykane. Besonders reich an Heparin sind Leber-, Lungen-, Herz- und Muskelgewebe sowie Mastzellen und basophile Granulozyten. Heparin bindet an **Antithrombin III** und bewirkt dessen Konformationsänderung zur aktiven Form. Heparin hemmt folglich die Bildung und die Wirkung von Thrombin. Bei einer Heparinüberdosierung kann als **Gegenmittel** das – basische – **Protaminchlorid** verabreicht werden, das Heparin bindet und so inaktiviert.

Kumarine. Da Heparin parenteral zugeführt werden muss, zudem rasch abgebaut wird und nur 4–6 Stunden wirkt, bevorzugt man zur Dauertherapie von Patienten mit Thromboseneigung Kumarinderivate, welche oral als Tabletten verabreicht werden können. Kumarine verhindern die Reduktion von Vitamin K in der Leber (vor allem durch **Hemmung der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase**). Kumarine unterdrücken damit die Synthese der Vitamin K abhängigen Faktoren II, VII, IX und X.

Hirudin. Einige tierische Stoffe können zur lokalen Gerinnungshemmung eingesetzt werden. Dazu gehört Hirudin, ein im Speichel von **Blutegeln** enthaltenes Antithrombin. Bestimmte Schlangengifte verhindern die Fibrinbildung. Auch der Speichel blutsaugender Insekten hat gerinnungshemmende Wirkung.

Gerinnungsfunktionsprüfungen

Zur Aufklärung von Gerinnungsstörungen werden Rekalzifizierungs-, Thromboplastin-, partielle Thromboplastin- und Thrombinzeit gemessen; die Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quick-Test) dient zudem zur Überprüfung der Kumarinbehandlung.

Rekalzifizierungszeit. Zur Bestimmung der Rekalzifizierungszeit wird Zitratblut mit einer Glasperle in schräg stehende, in einem Wasserbad bei 37°C langsam rotierende Teströhrchen gefüllt. Nach Temperaturausgleich wird Kalziumchlorid im Überschuss zugesetzt und die Zeit vom **Ca^{2+}-Zusatz** bis zum Mitrotieren der Glasperle gemessen **(Normwert: 80–130 s)**.

Thromboplastinzeit. Die Bestimmung der Thromboplastin- oder Prothrombinzeit (**Quick-Test**, benannt nach dem Hämatologen Armand Quick) ist die am häufigsten verwendete Methode zur Kontrolle einer Behandlung mit Kumarinen. Zu Oxalat- oder Zitratplasma werden im Überschuss **Gewebethromboplastin** und **Kalziumchlorid** gegeben und die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung gemessen. Verlängerungen (im Vergleich zu einem Normalplasma mit etwa **12 s = 100%**) ergeben sich bei einem verminderten Gehalt an den Faktoren des **extrinsischen Gerinnungssystems**, an Prothrombin oder Fibrinogen. Zur Standardisierung wird neuerdings die INR *(international normalized ratio)* angegeben, wozu das verwendete Thromboplastin gegen die Referenzpräparation der WHO abgeglichen wird.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT). Bei der Bestimmung der PTT (auch »aktivierte partielle Thromboplastinzeit«, aPTT, genannt) werden zu Zitratplasma im Überschuss Phospholipide (z. B. Kephalin) als sog. partielles Thromboplastin sowie ein Oberflächenaktivator (z. B. Kaolin) gegeben, sodass die Gerinnungsfaktoren XII und XI aktiviert werden. Nach Zugabe von **Kalziumchlorid** wird dann die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung gemessen. Mit diesem Test wird die Aktivität des **intrinsischen Gerinnungssystems** (u. a. Faktor VIII und Faktor IX), Prothrombin und Fibrinogen geprüft **(Normwert: 23–35 s)**.

Thrombinzeit (TT). Bei der Bestimmung der Thrombinzeit wird die Gerinnungszeit nach Zugabe einer **Thrombinlösung** zu Zitratplasma gemessen. Diese Untersuchung kann zur Überprüfung eines Fibrinogenmangels bzw. einer **Fibrinolysetherapie** dienen **(Normwert: 12–19 s)**.

In Kürze

Blutstillung und -gerinnung

Unter **primärer Hämostase** versteht man den initialen Stillstand kleinerer Blutungen durch Vasokonstriktion und den Thrombozytenpfropf (weißer Abscheidungsthrombus). Dabei heften sich die **Thrombozyten** an subendotheliale Strukturen (Adhäsion), verformen sich, entleeren ihre Granula (Freisetzungsreaktion), produzieren das gefäßverengende und aggregationsfördernde Thromboxan und aggregieren mittels Fibrinogen und Thrombospondin.

Mit der **sekundären Hämostase** wird die verletzte Gefäßstelle durch den roten Abscheidungsthrombus fest verschlossen. Die **Fibrinbildung** aus Fibrinogen wird durch Thrombin katalysiert, wobei eine Vielzahl plasmatischer und zellulärer Faktoren beteiligt ist. Dem Prozess der Fibrinbildung steht die fibrinolytische **Plasminaktivität** gegenüber.

Die Aktivität der fibrinbildenden und fibrinolytischen Faktoren im Plasma wird durch **Serinproteasenhemmstoffe** kontrolliert.

Blutstillungsstörungen

Defekte der primären Hämostase äußern sich in kapillären Blutungen und einer Verlängerung der Blutungszeit. Defekte der sekundären Hämostase beruhen auf einem ererbten oder erworbenen Mangel an plasmatischen Gerinnungsfaktoren; klinisch äußern sich diese vor allem in verlängerten Blutungen nach Schnittverletzungen sowie Gelenkblutungen. Zur Differenzierung von Gerinnungsstörungen dienen Rekalzifizierungs-, Thromboplastin-, partielle Thromboplastin- und Thrombinzeit.

23.7 Blutgruppen des Menschen

Blutgruppenunverträglichkeiten

Bei einer Mischung gruppenungleicher Blutsorten ballen sich die Erythrozyten zusammen.

Agglutination. Vermischt man Erythrozyten und Serum von zwei Personen auf einem Objektträger, so beobachtet man in etwa 40% der Fälle eine **Zusammenballung** der Erythrozyten, die als Agglutination bezeichnet wird (Abb. 23.11). Gelegentlich ist dieser Vorgang mit einer Hämolyse kombiniert (durch Aktivierung des Komplementsystems; ▶ Kap. 24.1). Die gleichen Phänomene treten auf, wenn durch eine Bluttransfusion zwei **inkompatible** (unverträgliche) Blute in Kontakt kommen. Die Folgen sind Verstopfung der Kapillaren durch agglutinierte Erythrozyten, Hämolyse bedingte Blockade der Nierentubuli und systemische Immunreaktionen, die zum Tode führen könnten. Die Ursache der Agglutination ist eine **Antigen-Antikörper-Reaktion**.

Agglutinogene. In der Zellmembran der Erythrozyten befinden sich spezifische **Glykolipide** mit **Antigeneigenschaften**, die **Agglutinogene**. Die spezifischen Antikörper, die mit den Agglutinogenen körperfremder Erythrozytenmembranen reagieren, sind im Blutplasma gelöst. Sie gehören zur γ-Globulin-Fraktion und werden als **Agglutinine** oder **Isohämagglutinine** bezeichnet.

Blutgruppensysteme. Das Blut jedes Menschen ist durch einen bestimmten Satz spezifischer Erythrozytenantigene charakterisiert (neben Glykolipiden auch Proteine). Unter den vielen bisher nachgewiesenen Erythrozytenantigenen können rund 30 heftigere Reaktionen auslösen. Die wichtigsten neun Blutgruppensysteme sind in Tab. 23.5 wiedergegeben. Glücklicherweise ist die Immunogenität der meisten Merkmale so gering, dass man

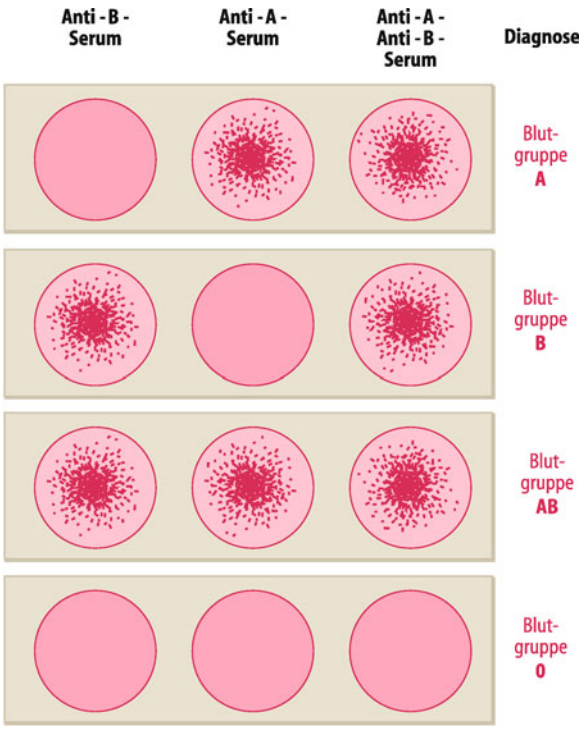


Abb. 23.11. Blutgruppenbestimmung im AB0-System. Je ein Tropfen Erythrozyten wird mit Anti-B-Serum, mit Anti-A-Serum und mit Anti-A-Anti-B-Serum vermischt. Aus den Agglutinationsreaktionen (dunkelrote Zusammenballung der Erythrozyten) ergibt sich die jeweilige Blutgruppe. (Nach Thews u. Vaupel 1990)

sie vor Blutübertragungen nicht routinemäßig bestimmen muss. Andererseits haben das **AB0-System** und das **Rh-System** eine große Bedeutung für die praktische Medizin.

AB0-System

Die AB0-Blutgruppenzugehörigkeit ist genetisch durch die Expression der Erythrozytenmerkmale A und B festgelegt.

Antigene Eigenschaften. Im AB0-System können menschliche Erythrozyten drei unterschiedliche Antigeneigenschaften haben, die **Eigenschaft A**, die **Eigenschaft B** oder die **Eigenschaft AB** (A und B). Die Blutgruppenzugehörigkeit ist von der Struktur der endständigen **Zuckerreste** der Oligosaccharidketten von Glykolipiden der Erythrozytenmembran abhängig (A: *N*-Azetylgalaktosamin; B: Galaktose). Fehlen diese, spricht man vom Merkmal H, und es liegt die **Blutgruppe 0** (Null) vor. Gegen die **Agglutinogene A** und **B** werden Agglutinine gebildet, die im Blutplasma als Antikörper zirkulieren. Antikörper der Spezifität Anti-H kommen im Blutplasma nicht vor.

Antikörperbildung. Blut des Neugeborenen enthält noch keine Agglutinine des AB0-Systems. Erst im Laufe des ersten Lebensjahres werden Antikörper gegen diejenigen Antigene entwickelt, die die eigenen Erythrozyten nicht besitzen. Das Plasma oder Serum von Personen der Blutgruppe 0 z. B. enthält dann **Anti-A** und **Anti-B Antikörper**, das der Blutgruppe **AB** dagegen **keine**.

Tab. 23.5. Klinisch wichtige Blutgruppensysteme

Blutgruppensystem	Antikörper	Hämolytische Transfusionsreaktion	Neugeborenenerythroblastose bei Inkompatibilität
AB0	Anti-A Anti-B Anti-H	ja ja nein	nein nein nein
Rh	Anti-C Anti-c Anti-C^w Anti-D Anti-E Anti-e	ja ja ja ja ja ja	wahrscheinlich wahrscheinlich selten ja wahrscheinlich wahrscheinlich
MNSs	Anti-M, -N, -S, -s	sehr selten	sehr selten
P	Anti-P_1	nein	nein
Lutheran	Anti-Lu^b	ja	selten
Kell	Anti-K	ja	ja
Lewis	Anti-Le^a, -Le^b	ja	nein
Duffy	Anti-Fy^a	ja	wahrscheinlich
Kidd	Anti-Jk^a	ja	selten

Tab. 23.6. Antigene und Antikörper der Blutgruppen im AB0-System

Blutgruppen/bezeichnung (Phänotyp)	Genotyp	Agglutinogene (an den Erythrozyten)	Agglutinine (im Serum)
0	00	H*	Anti-A Anti-B
A	0A oder AA	A	Anti-B
B	0B oder BB	B	Anti-A
AB	AB	A und B	–

* praktisch unwirksam

Die Antikörper im AB0-System gehören überwiegend zur **IgM-Klasse**. Sie besitzen daher zehn Antigenbindungsstellen und können Erythrozyten durch Vernetzung agglutinieren **(komplette Antikörper)**. Als **Auslöser der Antikörperproduktion** werden Darmbakterien vermutet, die die gleichen antigenen Determinanten wie Erythrozyten besitzen (sog. **heterophile Antigene**).

Vererbung. Je zwei der drei **Allele A, B, 0 (H)** finden sich im diploiden Chromosomensatz eines Individuums und bestimmen den **Blutgruppenphänotypus**. Genau genommen beruhen die antigenen Eigenschaften im AB0-System auf der genetischen Präsenz und Aktivität von Zuckerreste übertragenden Enzymen (Glykosyltransferasen). Wie Tab. 23.6 zeigt, sind die Blutgruppeneigenschaften **A und B dominant**, sodass 0 phänotypisch nur in homozygoter Form auftritt. Da sich hinter dem Phänotyp A oder B der Genotyp A0 bzw. B0 verbergen kann, können Eltern

mit der Blutgruppe A oder B natürlich Kinder mit der Blutgruppe 0 zeugen. Für **A** und **B** gilt das Prinzip der **Kodominanz**.

Der Erbgang erlaubt Rückschlüsse aus dem Blutgruppenphänotypus eines Kindes auf die biologischen Eltern. Bei **gerichtlichen Vaterschaftsverfahren** wird z. B. davon ausgegangen, dass ein Mann mit der Blutgruppe AB nicht der Vater eines Kindes mit der Blutgruppe 0 sein kann.

▪▪▪ Die **Blutgruppe A** lässt sich in die **Untergruppen A_1 und A_2** unterteilen. Die Agglutination von A_1-Erythrozyten bei Kontakt mit Anti-A-Serum verläuft wesentlich stärker und rascher als die von A_2-Erythrozyten. Letztere besitzen mehr H-Strukturen als A_1-Erythrozyten. Rund 80% der Blutgruppenträger A haben Erythrozyten vom Typ A_1, 20% solche vom Typ A_2. Für die Bluttransfusion ist die Unterteilung ohne praktische Bedeutung, da Antigen-Antikörper-Reaktionen zwischen A_1- und A_2-Blut kaum auftreten.

Geographische Verteilung der Blutgruppen. Über 40% der Mitteleuropäer haben die Blutgruppe A, knapp 40% die Gruppe 0, gut 10% die Gruppe B und rund 6% die Gruppe AB. Bei den Ureinwohnern Amerikas kommt die Gruppe 0 in über 90 % vor. In der zentralasiatischen Bevölkerung macht die Gruppe B über 20% aus.

Rhesus-System

Im Rhesus-System kennzeichnet das erythrozytäre Partialantigen D die Rh-positive Blutgruppeneigenschaft; rh-negative Schwangere bilden Antikörper (IgG) gegen Rh-positive Erythrozyten ihrer Feten.

Rh-Eigenschaft der Erythrozyten. Das Rhesus-System umfasst mehrere in der Erythrozytenmembran benachbarte Antigene **(Partialantigene).** Anders als im AB0-System wird die Antigenität im Rh-System durch **Proteinstrukturen** und nicht durch Kohlenhydrate bewirkt. Die Rhesus-Proteine sind praktisch nur in den Membranen von Erythrozyten und erythrozytären Vorläufern vorhanden. Es gibt zwei Rhesus-Gene (*RHD* und *RHCE*), die für die fünf Rh-Antigene D, **C, E, c** und **e kodieren**. Unter diesen hat D die größte **antigene Wirksamkeit**. Blut, das **D-Erythrozyten** enthält, wird daher vereinfacht als **Rh-positiv (Rh)** bezeichnet, Blut ohne die D-Eigenschaft (»**d**«) als **rh-negativ (rh)**. In Europa findet man die Rh-positive Eigenschaft bei 85% und die rh-negative bei 15% der Bevölkerung. Beim Phänotyp Rh-positiv können im Genotyp entweder DD oder Dd vorliegen, beim Phänotyp rh-negativ ist der Genotyp stets dd.

▪▪▪ Der Name Rhesus leitet sich von der historischen Beobachtung ab, dass Serum von Kaninchen, die gegen Erythrozyten von Rhesusaffen immunisiert wurden, bei den Erythrozyten der meisten Europäer zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion führt.

Vergleich Rh- und AB0-System. Die **Agglutinine** des AB0-Systems sind nach Ablauf der ersten postnatalen Lebensmonate **immer vorhanden**, Anti-D-Antikörper dagegen nicht ohne vorherige Übertragung Rh-positiver Erythrozyten **(Sensibilisierung)**. Ein weiterer Unterschied zwischen dem Rh- und dem AB0-System besteht darin, dass die Antikörper des **Rh-Systems** überwiegend zu den **inkompletten IgG-Antikörpern** gehören, die – im Gegensatz zu den kompletten AB0-Agglutininen – an Rh-positive Erythrozyten binden, diese aber für sich alleine nicht agglutinieren können **(sog. blockierende Antikörper)**. Außerdem können Anti-D-Antikörper – wie andere IgG – die **Plazentaschranke** passieren, da dort spezielle Transportmoleküle für IgG vorhanden sind. Für die im AB0-System vorhandenen IgM ist die Plazenta dagegen nicht durchlässig.

Rh-Inkompatibilität und Schwangerschaft. Während der Schwangerschaft können aus dem Blut eines Rh-positiven Feten geringe Volumina Erythrozyten in den Kreislauf einer rh-negativen Mutter gelangen, wo sie die Bildung von Anti-D-Antikörpern anregen. Größere Volumina (10–15 ml) fetaler Erythrozyten gelangen i. Allg. erst beim Geburtsvorgang in den mütterlichen Kreislauf. Wegen des relativ langsamen Anstieges der mütterlichen Antikörperkonzentration verläuft die erste Schwangerschaft meistens ohne ernstere Störungen. Bei erneuter Schwangerschaft mit einem Rh-positiven Kind kann dann jedoch die Anti-D-Antikörperbildung der Mutter so stark werden, dass der diaplazentare Antikörperübertritt zur Zerstörung kindlicher Erythrozyten führt und es zu schweren Schäden des Neugeborenen oder zum intrauterinen Tod kommt **(Morbus haemolyticus neonatorum; Erythroblastosis fetalis)**.

Anti-D-Prophylaxe. Trägt eine rh-negative Frau ein Rh-positives Kind aus, muss versucht werden, die Antikörperbildung der Mutter durch die sog. Anti-D-Prophylaxe zu verhindern. Durch Gabe eines **Anti-D-γ-Globulins** vor oder unmittelbar nach der Geburt (und genauso nach Fehlgeburten!) müssen die Rh-positiven kindlichen Erythrozyten im mütterlichen Blutkreislauf schnell eliminiert werden, sodass das Immunsystem der Mutter nicht zur Anti-D-Antikörperbildung angeregt wird.

AB0-Inkompatibilität. Ungleichheit zwischen Mutter und Fetus innerhalb anderer Blutgruppensysteme, insbesondere des AB0-Systems, kann zwar auch zu Antigen-Antikörper-Reaktionen führen, doch ist dies selten der Fall und kaum bedrohlich.

Bluttransfusion und Blutgruppenbestimmung

Bluttransfusionen dürfen nur mit kompatiblem Blut durchgeführt werden; dazu sind Blutgruppenbestimmungen im AB0- und Rhesus-System sowie die Kreuzprobe erforderlich.

Allogene Bluttransfusion. Zur allogenen (homologen) Transfusion von Erythrozyten eines Spenders verwendet man ausschließlich **AB0-kompatibles** Blut. Hinsichtlich des Rh-Systems wird in der Regel nur das **D-Antigen** berücksichtigt, also lediglich festgestellt, ob es sich um Rh-positives oder rh-negatives Blut handelt. Dennoch sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter oder bei Patienten, denen wiederholt Blut übertragen werden muss, ausschließlich Rh-untergruppengleiches Blut transfundiert werden, um Sensibilisierungen im Rh-System zu vermeiden.

Antigenität anderer Blutzellen. Bei der Übertragung von Fremdblut kann es nicht nur zur Immunisierung gegen erythrozytäre, sondern auch gegen **thrombozytäre oder leukozytäre Alloantigene** kommen. Meist sind MHC der Klasse I (▶ Kap. 24.2)

für die Transfusionsreaktion verantwortlich, die zu Schüttelfrost und Fieber führen und lebensbedrohlich sein kann.

Technik der Blutspende. Das Transfusionsgesetz setzt strenge Maßstäbe bei der Gewinnung und Anwendung von Blutprodukten. Nur gesunde Personen dürfen nach ärztlicher Beurteilung zur Spende zugelassen werden. Vor der Freigabe der aus der Spende hergestellten Blutkomponenten muss die Unbedenklichkeit durch verschiedene Laboruntersuchungen abgesichert werden (Fehlen von Antikörpern gegen AIDS- und Hepatitis-C-Virus sowie gegen den Syphilis-Erreger Treponema pallidum, fehlendes Hepatitis-B-Oberflächenantigen, fehlendes Hepatitis-C-Virus-Genom und niedrige Aktivitäten der alkalischen Transaminase). Üblicherweise werden bei der Vollblutspende 450 ml in speziellen Beuteln mit integriertem Leukozytenfilter und Stabilisatorlösung entnommen. Aus dem Vollblut werden gefrorenes Frischplasma, Erythrozytenkonzentrat und zur Herstellung von Thrombozytenkonzentraten der sog. *buffy coat* gewonnen. Grundvoraussetzungen für die risikoarme Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sind die Beachtung der Blutgruppenserologie (AB0, Rh-Faktor D, Antikörpersuche und Kreuzprobe) und sorgfältige Kontrollen durch den Arzt bzw. die Ärztin (Bedside-Test = Kompatibilitätsprüfung am Krankenbett, Beobachtung der Symptomatologie des Patienten).

Blutgruppenbestimmung im AB0-System. Zur Blutgruppenbestimmung im AB0-System werden Erythrozyten der Versuchsperson mit käuflichen **Antiseren** gegen die Agglutinogene A und B auf einem **Objektträger** gemischt. Dann wird auf Agglutination geprüft (Abb. 23.11). Bei der Gegenprobe wird Serum der Versuchsperson mit Testerythrozyten bekannter Blutgruppenzugehörigkeit zusammengebracht.

Blutgruppenbestimmung im Rhesus-System. Die Rh-Eigenschaft wird durch Inkubation der Erythrozyten des Probanden mit **Anti-D-Antikörper** und **Anti-Human-γ-Globulin** geprüft (Abb. 23.12).

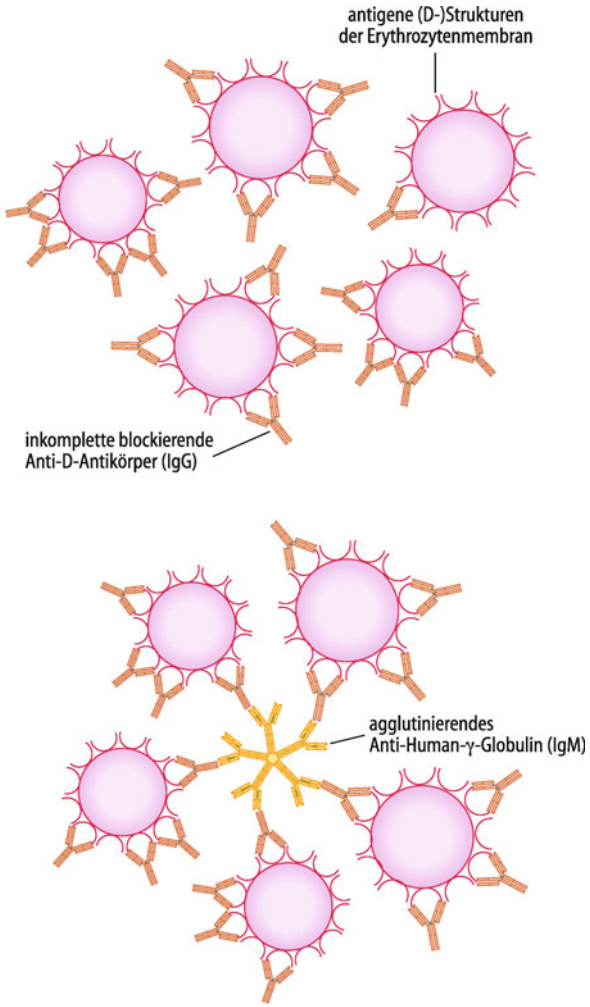


Abb. 23.12. Nachweis von inkompletten, nicht agglutinierenden Antikörpern durch agglutinierendes Anti-Human-γ-Globulin

Kreuzprobe. Zum Ausschluss von Verwechslungen, Fehlbestimmungen und Unverträglichkeiten aufgrund anderer inkompatibler Gruppenmerkmale muss vor jeder Blutübertragung im Labor eine sog. Kreuzprobe durchgeführt werden. Dazu werden zunächst Erythrozyten des Spenders auf einem Objektträger mit frischem Serum des Empfängers bei 37°C vermischt **(Major-Test)**. Eine Transfusion darf nur erfolgen, wenn der Test einwandfrei negativ ausfällt, d. h. keine Agglutination oder Hämolyse zu beobachten ist. In der Gegenprobe werden Erythrozyten des Empfängers bei 37°C in Spenderserum suspendiert **(Minor-Test)** und so auf Antikörper geprüft, die gegen Antigene der Empfängererythrozyten gerichtet sind.

In Kürze

Blutgruppen des Menschen

Die Blutgruppenzugehörigkeit ist durch ererbte antigene Membranbestandteile der roten (und anderer) Blutzellen festgelegt. Für die homologe (allogene) Transfusion von Erythrozyten und anderer Blutkomponenten sind primär das AB0- und das Rhesus-System entscheidend.

Im **AB0-System** sind die Antigene Glykolipide und die dagegen gerichteten heterophilen Antikörper agglutinierende IgM. Bei Blutgruppe A werden Anti-B-, bei B Anti-A- und bei 0 Anti-A- und Anti-B-Antikörper von früher Kindheit an gebildet.

Im **Rhesus-System** ist das Vorhandensein des Erythrozytenantigens D bestimmend (Rh-positiv). rh-negative Personen bilden nur Anti-D-Antikörper (in der Regel IgG), wenn ihnen Rh-positive Erythrozyten übertragen werden. Bei einer Schwangerschaft droht Rh-positiven Feten einer rh-negativen Mutter eine hämolytische Unverträglichkeitsreaktion.

Transfusion

Zur Transfusion darf nur AB0-kompatibles und Rhesus-(D-)gruppengleiches Blut verwendet werden. Außerdem muss vor jeder Blutübertragung im Labor eine Kreuzprobe durchgeführt werden. Der »Bedside-Test« unmittelbar vor der Transfusion richtet sich vor allem gegen Verwechslungen. Wenige Milliliter inkompatiblen Blutes können beim Empfänger einen lebensbedrohlichen allergischen Schock bewirken. Auch thrombozytäre und leukozytäre Alloantigene können Transfusionsreaktionen verursachen.

Literatur

American Society of Hematology. Hematology. American Society of Hematology Education Program Books (im Internet unter: http://www.hematology.org)

Anstee DJ (2009) Red cell genotyping and the future of pretransfusion testing. Blood 114: 248–256

Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT (eds) (2008) Wintrobe's clinical hematology, 12th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Hoffman R, Furie B, McGlave P, Silberstein LE, Shattil SJ, Benz EJ, Heslop H (eds) (2008) Hematology. Basic principles and practice, 5th edn. Churchill Livingstone, New York

Jelkmann W (ed) (2003) Erythropoietin: molecular biology and clinical use. Graham, Mountain Home, TE

Jelkmann W (2008) Developments in the therapeutic use of erythropoiesis stimulating agents. Br J Haematol 141: 287–97

Krämer I, Jelkmann W (Hrsg) (2008) Rekombinante Arzneimittel. Springer, Berlin Heidelberg New York

Lang F, Gulbins E, Lerche H, Huber SM, Kempe DS, Foller M (2008) Eryptosis, a window to systemic disease. Cell Physiol Biochem 22(5–6): 373–80

Löffler H, Rastetter J, Haferlach T (Hrsg) (2004) Atlas der klinischen Hämatologie, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Michelson AD (2010) Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. Nat Rev Drug Discov 9(2): 154–69

Thomas l (Hrsg) (2008) Labor und Diagnose, 7. Aufl. TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt

Kapitel 24
Immunsystem

Erich Gulbins, Karl S. Lang

24.1 Angeborene Immunität – 504

24.2 Spezifisches Immunsystem – 507

24.3 Pathophysiologie des Immunsystem – 512

Literatur – 514

Einleitung

Ein Patient wird mit schwerer Lungenentzündung in die Intensivstation eingeliefert. Die mikrobiologische Abklärung ergibt eine Infektion mit dem Erreger Pneumocystis carinii, einem sonst eher harmlosen Erreger. Die weitere Diagnostik deckt auf, dass der Patient unter HIV-induzierter Immunschwäche leidet. Wenige Tage später stirbt der Patient an der Lungenentzündung. Ursache für die hohe Infektanfälligkeit von HIV-Patienten ist ein Defekt der T-Lymphozyten, die das gesamte Immunsystem regulieren. Der Patient kann deswegen selbst normalerweise harmlose Erreger nicht mehr abwehren.

24.1 Angeborene Immunität

Abwehr des Eindringens von Krankheitserregern

Wichtigste Eintrittspforten von Krankheitserregern sind Haut, Nahrung, Atemwege, Harnröhre und Vagina. Der Organismus schützt sich vor dem Eintritt von Krankheitserregern durch die Barrierefunktion von Haut und Schleimhäuten, durch Enzyme und sauren pH auf der Oberfläche von Schleimhäuten.

Krankheitserreger. Prionen, Viren, Bakterien und Parasiten können sich, wenn sie in unseren Körper eingedrungen sind, vermehren, Energiesubstrate verbrauchen, Stoffwechselprodukte und Gifte erzeugen, und damit Zellen des Wirtes schädigen. Auftreten und Verlauf einer Erkrankung nach Kontakt mit einem Krankheitserreger hängt einerseits von den Eigenschaften des jeweiligen Mikroorganismus, andererseits von der Fähigkeit des Wirtes ab, dessen Eindringen oder Überleben im Körper zu verhindern.

Eintrittspforten. Krankheitserreger müssen, wenn sie in unseren Körper eindringen wollen, zunächst Epithelzellschichten überwinden. Die intakte **Haut** bietet einen wirksamen Schutz vor dem Eindringen von Erregern von außen. Durch Verletzungen, Hautkrankheiten, Insektenstiche etc. wird der Schutz durchbrochen. Ferner können Erreger über die **Nahrung** aufgenommen oder **eingeatmet** werden, oder über **Vagina** oder **Harnröhre** in den Körper gelangen.

Schutzmechanismen. Der Körper versucht, das Eindringen durch verschiedene Maßnahmen zu erschweren:

- Durch die **Salzsäuresekretion der Belegzellen des Magens** (▶ Kap. 38.4) wird im Lumen ein pH von unter 2 erreicht, ein Milieu, in dem nur wenige Erreger überleben können. Damit werden mit der Nahrung aufgenommene Erreger weitgehend abgetötet.
- Die **Atemwege** sind mit **Schleim** ausgekleidet, den Erreger nur schwer überwinden können (▶ Kap. 32). Der Schleim wird durch Bewegungen der Flimmerhaare des auskleidenden Epithels rachenwärts transportiert und dann verschluckt.
- Vom **Vagina**-Epithel werden normalerweise glykogenhaltige Zellen abgestoßen. Das Glykogen wird durch harmlose Bakterien des Lumens zu Milchsäure abgebaut und damit wird das Lumen **angesäuert**. Auf diese Weise werden pathogene Keime abgehalten.
- Auch der normalerweise **saure pH des Urins** behindert die Vermehrung von Erregern. Eine **Alkalinisierung** des Harns begünstigt umgekehrt das Auftreten von Harnwegsinfekten. Wichtigster Schutz vor einem Harnwegsinfekt ist jedoch das ungehinderte Abfließen des Urins. **Rückstau von Harn** (z. B. bei Harnsteinen; ▶ Kap. 29.6) führt regelmäßig zu Harnwegsinfekten.

Allgemeine Prinzipien der angeborenen Immunität

Die angeborene (innate) Immunität beruht auf Mechanismen, die sofort zur Verfügung stehen, um Krankheitserreger zu bekämpfen; dabei kommen zelluläre und humorale Mechanismen zum Einsatz.

Eigenschaften des angeborenen Immunsystems. Das angeborene Immunsystem ist bereits bei Geburt vorhanden und steht bei einer Infektion unmittelbar zur Verfügung, sodass es auch als eine erste »Verteidigungslinie« gegen eindringende Krankheitserreger gelten kann. Im Gegensatz zum spezifischen Immunsystem (s. unten) unterscheidet das angeborene Immunsystem zwischen den einzelnen Erregern nur in sehr eingeschränktem Ausmaß.

Zellen der angeborenen Immunität. Zu den zellulären Anteilen des angeborenen Immunsystems gehören insbesondere neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Makrophagen/Monozyten und Mastzellen. Durch Krankheitserreger werden **Gewebezellen**, z. B. gewebsständige **Makrophagen, Mastzellen**, aber auch **Fibroblasten** oder **Epithelzellen** aktiviert. Diese Zellen sezernieren nun verschiedene **Mediatoren**, die andere Zellen des Immunsystems anlocken und aktivieren. Zur Infektionsstelle wandern dann weitere Zellen des Immunsystems.

Makrophagen und Granulozyten

Krankheitserreger werden durch Phagozytose und/oder durch extrazelluläre zytotoxische Substanzen abgetötet.

Phagozytose. Makrophagen und Monozyten, aber auch neutrophile Granulozyten, sind in der Lage, Krankheitserreger zu phagozytieren und intrazellulär zu verdauen. Die Krankheitserreger werden in sog. Phagolysosomen aufgenommen, in denen sie durch proteolytische, glykolytische und lipolytische Enzyme sowie Nukleasen abgebaut werden. Die Bestandteile werden z. T. für die Aktivierung des spezifischen Immunsystems (s. unten) benötigt.

Dendritische Zellen. Die aus myeloiden und lymphoiden Vorläuferzellen stammenden dendritischen Zellen phagozytieren im Gewebe Fremdproteine und wandern dann in die nächstgelegenen Lymphknoten, um dort die Antigene geeigneten T-Zellen zu präsentieren (s. unten).

Neutrophile Granulozyten. Neutrophile Granulozyten setzen verschiedene Enzyme, wie das Zucker spaltende Lysozym, saure Phosphatasen, saure Proteasen und Kollagenasen frei. Die Enzyme töten Bakterien und bauen Kollagen ab, sodass den Entzündungszellen die Wanderung im Gewebe erleichtert wird. Durch Expression von **NADPH-abhängiger Oxidase** können Granulozyten Sauerstoffradikale bilden, die stark toxisch auf bakterielle Membranen wirken. Trümmer neutrophiler Granulozyten, der Bakterien und des infizierten Gewebes bezeichnet man als **Eiter**.

Eosinophile Granulozyten. Die eosinophilen Granulozyten setzen aus intrazellulären Speichergranula u. a. das eosinophile, kationische Protein, das *major basic protein* sowie das eosinophile Protein X frei, die toxisch auf Parasiten, insbesondere Würmer, wirken. Entzündungsmediatoren, die in besonderem Maße von eosinophilen Granulozyten gebildet werden, sind Leukotrien C4 und D4.

Basophile Granulozyten. Basophile Granulozyten setzen bei einer Infektion insbesondere Histamin und Serotonin frei, wodurch es zu einer Gefäßdilatation und zu einem weiteren Einwandern von Entzündungszellen kommt.

Toll-ähnliche Rezeptoren

Bakterienstrukturen werden von bestimmten Rezeptoren, sog. Toll-ähnlichen Rezeptoren (Toll-like-Rezeptoren) gebunden, die die Abwehrmechanismen einleiten.

Rezeptoren für Bakterienstrukturen. Makrophagen, Monozyten und Granulozyten haben verschiedene Rezeptorsysteme (sog. Toll-ähnliche Rezeptoren) entwickelt, um auf Bakterienbestandteile spezifisch reagieren zu können. Die Bindung von Bakterien an diese Rezeptoren löst Abwehrmechanismen aus.

Toll-Rezeptoren. Die Toll-ähnlichen Rezeptoren sind einem Gen der Fliege Drosophila ähnlich, das für die Polarisierung der Embryonalzellen erforderlich ist. Ohne Toll ist eine normale Entwicklung der Fliege nicht möglich. Begeistert über ihre Entdeckung nannten die Tübinger Nobelpreisträgerin Nüßlein-Volhard und ihre Mitarbeiter das Gen Toll.

CD14 und TLR-4. Viele Bakterien exprimieren auf ihrer Oberfläche bestimmte **Lipopolysaccharide** (LPS). LPS bindet mit hoher Affinität an den Rezeptor CD14 (CD steht für *cluster of differentiation*. Weit mehr als hundert Oberflächenproteine auf Zellen der Immunabwehr werden durch entsprechende Nummerierung unterschieden, CD14 ist eines der Proteine). CD14 aktiviert dann den Toll-ähnlichen Rezeptor TLR-4. TLR-4 induziert die Expression verschiedener Entzündungsproteine und Zytokine, auf die im Folgenden noch eingegangen wird.

TLR-2. Eine Vielzahl von Bakterien exprimiert auf ihrer Oberfläche **Peptidoglykane**, die an TLR-2 binden und damit Entzündungszellen aktivieren.

TLR-5, TLR-6, TLR-9. Bestimmte Bestandteile bakterieller DNA (die **CpG-*repeats***) können an den TLR-9 binden, was über ähnliche Signalwege wie bei TLR-4 oder TLR-2 zur Zellaktivierung führt.Andere TLR dienen der Bindung von **Flagellin** (TLR-5) oder bestimmter **bakterieller Lipoproteine** (TLR-6).

24.1. Infektionsanfälligkeit durch Defekte von Toll-ähnlichen Rezeptoren

Toll-ähnliche Rezeptoren *(toll-like receptors)* sind an der unmittelbaren, unspezifischen Abwehr von Krankheitserregern beteiligt. Die Bedeutung Toll-ähnlicher Rezeptoren wird u. a. dadurch belegt, dass genetische Defekte einzelner Rezeptoren *(loss of function mutations)* die Empfindlichkeit, an bestimmten Infektionskrankheiten (z. B. Tuberkulose) zu erkranken, steigern. Träger der Mutationen erkranken häufiger und schwerer. Die Toll-ähnlichen Rezeptoren zählen somit zu den Infektionssuszeptibilitätsgenen, von denen inzwischen Hunderte identifiziert wurden.

Zytokine

Zytokine sind Moleküle, die von Zellen des Immunsystems freigesetzt werden und wichtige Teile der Entzündung vermitteln.

Interferonsystem. Man unterscheidet Interferon α und β (mit nahezu identischen Wirkungen) von Interferon γ. Während **Interferon γ** nur von bestimmten Immunzellen (NK-Zellen, T-Zellen; s. unten) produziert wird, können **Interferon α und β** praktisch von jeder Körperzelle produziert werden (z. B. von Leberzellen). Die Produktion von Interferon α wird u. a. durch virale doppelsträngige RNA induziert, was zu einer spezifischen Interferonproduktion von virusinfizierten Zellen führt. Das produzierte Interferon α bindet an den Interferonrezeptor umliegender Zellen, wodurch die Proteinsynthese und damit die Virusreplikation gehemmt wird. Interferon stimuliert ferner die Expression von MHC-I-Molekülen, wodurch virusinfizierte Zellen besser von CD8-T-Zellen erkannt werden (s. unten).

Histamin und Eikosanoide. Zu den bekanntesten Entzündungsmediatoren gehören **Histamin, Prostaglandine** und **Leukotriene**, die die Durchlässigkeit des Endothels für Entzündungszellen erhöhen und Entzündungszellen aktiv anlocken. Man spricht von Chemotaxis. So sind z. B. Leukotrien B4 und Histamin sehr stark chemotaktisch wirksam, erhöhen aber auch die Gefäßpermeabilität. Histamin entsteht durch Dekarboxylierung von Histidin vor allem in Blut- und Gewebsmastzellen. Die Eikosanoide (Prostaglandine, Leukotriene) werden ubiquitär aus Arachidonsäure gebildet (► Kap. 2.6).

Interleukin 1 (IL-1). IL-1 wird im Wesentlichen von mononukleären Phagozyten sezerniert und wirkt aktivierend auf diesen Zelltyp im Sinne eines positiven Feedbacks. Zudem erhöht IL-1 die Expression von Adhäsionsproteinen auf Endothelzellen und so die Zahl der Entzündungszellen im Gewebe. Systemisch kann IL-1 Fieber induzieren.

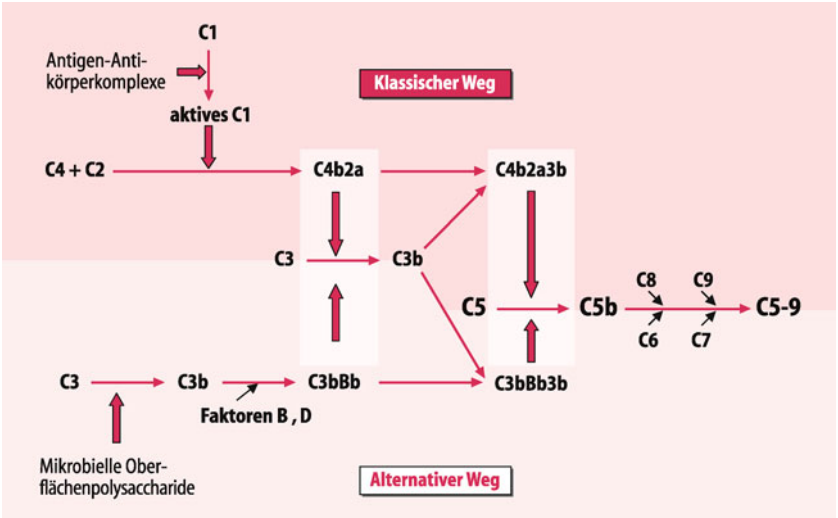


Abb. 24.1. Komplementkaskade. Über den klassischen Weg kommt es zur Aktivierung des Faktors C4b2a, der den Faktor 3 durch limitierte Proteolyse stimuliert. Der Komplex aus C4b2a und 3b wirkt als C5-Konvertase und stimuliert den Faktor C5, der wiederum mit den Faktoren C6-9 den Membranangriffskomplex bildet. Über den alternativen Weg kommt es zur Bildung des Faktors C3bBb, der wiederum als C3-Konvertase aktiv ist. Durch proteolytische Spaltung entstandenes C3b bildet mit C3bBb die C5-Konvertase

Tumor-Nekrose-Faktor (TNF). TNF wird in erster Linie durch Makrophagen gebildet. TNF spielt vor allem bei bakteriellen Infektionen eine Rolle, da es Makrophagen/Monozyten stimuliert, die Proliferation von B-Zellen verstärkt, die Expression von Adäsionsmolekülen auf Endothelzellen erhöht, die Synthese anderer Zytokine (IL-1 und IL-6) stimuliert und schließlich Fieber erzeugt.

Komplementsystem

Das Komplementsystem aktiviert Entzündungszellen und zerstört Krankheitserreger.

Komplementsystem. Das Komplementsystem (Abb. 24.1) besteht aus mehreren Proteinen, die kaskadenähnlich aktiviert werden und letztlich in der Erregermembran eine Pore bilden. Mit diesem »Loch« in der Membran ist der Krankheitserreger nicht mehr lebensfähig und stirbt ab.

Klassischer Weg der Komplementaktivierung. Der Kontakt des Immunsystems mit einem Krankheitserreger (z. B. einem Bakterium) führt zur Bildung von Antikörpern gegen passende Strukturen (Antigene) des Erregers (s. unten). Es bilden sich Antigen-Antikörper-Komplexe, die den Faktor **C1** des Komplementsystems aktivieren. C1 ist eine Protease, die C2 und C4 stimuliert, sodass sich der aktive **C4b2a-Komplex** bildet. Dieser hat wiederum Proteaseaktivität und stimuliert den Faktor C3 durch limitierte Proteolyse zu **C3b**. C3b bindet an C4b2a und aktiviert durch Spaltung des Faktors C5 zu **C5b** die nächste Protease in der Kaskade. C5b induziert nun die Komplexbindung von C6, C7, C8 und C9 zum **C5-9-Komplex** (auch als Membranangriffskomplex bezeichnet), der sich in die (Erreger-)Zellmembran einlagert und die Lyse vermittelt. Diesen Weg nennt man den klassischen Weg der Komplementkaskade.

Alternativer Weg der Komplementaktivierung. Im sog. alternativen Weg aktivieren bakterielle Oberflächenpolysaccharide den Faktor C3 zu C3b und unter Mithilfe der Plasmaproteine Faktor B und D kommt es zur Bildung einer aktiven Protease (C3bBb3b), die wie oben C5 spaltet und die Bildung des Membranangriffskomplexes induziert.

Weitere Wirkungen des Komplementsystems. Die bei der Aktivierung des Komplementsystems freigesetzten Komponenten C3a, C4a und C5a wirken auf Zellen der Immunabwehr chemotaktisch und steigern die Gefäßpermeabilität **(anaphylaktische Wirkung)**. C3b fördert die Anlagerung von Antigen-Antikörper-Komplexen an der Zellmembran **(Immunadhärenz)**.

In Kürze

Angeborene Immunität

Das angeborene Immunsystem besteht aus verschiedenen Zellen und humoralen Systemen, die auf Krankheitserreger unmittelbar reagieren können. Das angeborene Immunsystem besteht aus zellulären und humoralen Elementen.

Zellen des unspezifischen Immunsystems sind neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten sowie Makrophagen.

Zum **humoralen System** gehören u. a. Zytokine, Interferone und das Komplementsystem.

Durch die **Effektormechanismen** des angeborenen Immunsystems werden Entzündungsreaktionen ausgelöst und/oder Erreger direkt abgetötet. Zu den Effektormechanismen gehören:

- Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Leukotriene, Prostaglandine,
- Sekretion von Zytokinen,
- Phagozytose von Krankheitserregern,
- Freisetzung von Sauerstoffradikalen,
- Aktivierung des Komplementsystems.

24.2 Spezifisches Immunsystem

Bestandteile des spezifischen Immunsystems

Das spezifische Abwehrsystem besteht im Wesentlichen aus T- und B-Lymphozyten, die durch Antigene von Krankheitserregern erst aktiviert werden müssen.

Grundprinzip. Die spezifische Immunantwort erkennt bestimmte Strukturen des Krankheitserregers (Antigene), auf die das Immunsystem reagieren kann. Die Strukturen werden durch Rezeptoren an der Oberfläche von Lymphozyten bzw. sezernierte Antikörper gebunden.

Herkunft der Lymphozyten. Knochenmarksstammzellen bilden die erythroiden (Vorstufen Erythrozyten), myeloiden (Vorstufen Makrophagen und Granulozyten) und lymphoiden (Vorstufe Lymphozyten) Vorläuferzellen (▶ Kap. 23.4). Die lymphoiden Vorläuferzellen differenzieren sich weiter zu B- (Reifung im Knochenmark, ***b**one marrow*) und T- (Reifung im **T**hymus) Lymphozyten.

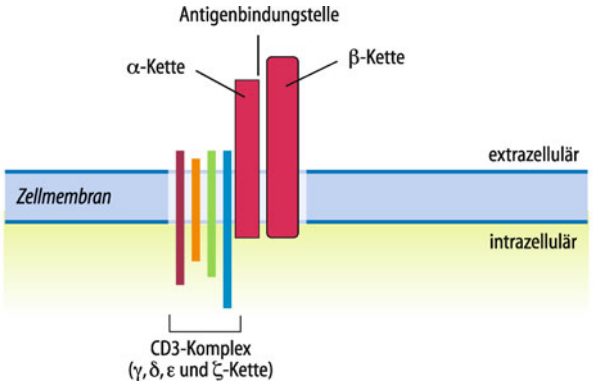
T-Lymphozyten

CD4-T-Lymphozyten können durch Zytokinbildung andere immunkompetente Zellen stimulieren, CD8-T-Lymphozyten töten erregerinfizierte körpereigene Zellen.

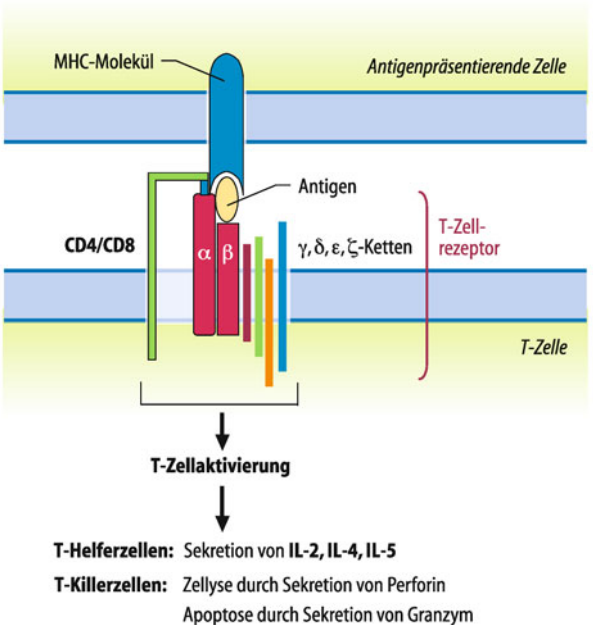
T-Zell-Rezeptor. Alle T-Zellen tragen auf ihrer Oberfläche den sog. **T-Zell-Rezeptor**. Dieser besteht aus einer α- und einer β-Kette, die sich von T-Zelle zu T-Zelle unterscheiden (■ Abb. 24.2). Die α- und β-Ketten bilden den variablen Anteil des T-Zell-Rezeptors und assoziieren mit den γ-, δ-, ε- und ζ-Ketten, die bei allen T-Zellen gleich sind.

CD4 und CD8. Zusätzlich zum T-Zell-Rezeptor exprimieren T-Zellen auf ihrer Oberfläche CD4 oder CD8. Je nachdem, welches von beiden Molekülen exprimiert wird, unterscheidet man **CD4-** und **CD8-positive T-Zellen**. Aufgrund ihrer Funktion werden CD4-positive Zellen auch als **T-Helferzellen**, CD8-positive T-Zellen auch als **zytotoxische T-Zellen** bezeichnet. Die Funktion von CD8-T-Zellen ist etwas vereinfachend die Elimination von virusinfizierten körpereigenen Zellen, während CD4-T-Zellen in virusinfizierten Geweben, aber auch bei bakteriellen Infekten Zytokine produzieren, um andere Immunzellen zu aktvieren.

Aktivierung. T-Zellen erkennen fremde Proteine, die man als Antigene bezeichnet. Diese Proteine können jedoch von T-Zellen nicht direkt erkannt werden, sondern müssen erst von Makrophagen für die T-Zellen »aufbereitet« werden. Makrophagen fressen Krankheitserreger, z. B. Bakterien, auf und verdauen sie in kurze Peptidstücke. Diese binden schon in Transportvesikeln des endoplasmatischen Retikulums an sog. **MHC-Moleküle** (***m**ajor **h**istocompatibility **c**omplex*). Durch den Einbau des Komplexes aus Antigen und MHC-Molekül in die Zellmembran wird auf der Oberfläche der Zelle eine neue Struktur präsentiert (■ Abb. 24.3). Die T-Zelle erkennt mit ihrem T-Zell-Rezeptor



■ **Abb. 24.2. Schematischer Aufbau des T-Zell-Rezeptors**



■ **Abb. 24.3. T-Zell-Aktivierung.** Das Antigen wird vom T-Zell-Rezeptor im Kontext mit MHC-Molekülen auf antigenpräsentierenden Zellen erkannt. Durch die assoziierenden γ-, δ-, ε-, η- und ζ-Ketten des CD3-Komplexes wird das Signal in die Zelle vermittelt. Das CD4- bzw. CD8-Molekül verstärkt durch Kontakt mit dem MHC-Molekül und durch intrazelluläre Assoziation mit Tyrosinkinasen die Aktivierung über den T-Zell-Rezeptor. Die Aktivierung der T-Zellen führt je nach T-Zell-Typ zur Zytokinsekretion bzw. zum direkten Abtöten von Zielzellen

sowohl das antigene Peptid als auch das MHC-Molekül, das körpereigen ist – man spricht deswegen auch vom ***altered self***, das erkannt wird. Zudem interagieren die CD4- bzw. CD8-Moleküle mit dem MHC-Komplex, sodass die Bindung des T-Zell-Rezeptors an das Antigen gefördert wird.

MHC-System. Die MHC -Moleküle (beim Menschen auch als HLA, *human leukocyte antigen*, bezeichnet) werden in zwei Klassen eingeteilt (MHC-Klasse I und MHC-Klasse II). CD8-T-Zellen erkennen ihr Antigen immer zusammen mit MHC I, während CD4-T-Zellen zur Antigenerkennung MHC II benötigen (also MHC-II-«restringiert« sind). MHC II sind nur auf **Immunzellen** exprimiert, und präsentieren auf der **Lymphozytenober-**

fläche phagozytierte Proteine. Makrophagen und dendritische Zellen können über verschiedene Oberflächenrezeptoren Erreger phagozytieren. Die intrazellulären Phagosomen werden zu Lysosomen und die phagozytierten Proteine werden durch Enzyme in Peptidfragmente zerlegt. Die Lysosomen verschmelzen dann mit Vesikeln des Golgi-Apparates, der MHC-II-Moleküle enthält. Einige der Peptidfragmente binden an die MHC-II-Moleküle und werden so zusammen mit dem MHC-II-Molekül an der Zelloberfläche CD4-T-Zellen präsentiert.

Antigene Präsentation und Stimulation naiver T-Zellen. Für die Erstantwort von naiven T-Zellen müssen diese zunächst geprägt werden. Dazu binden Makrophagen antigene Peptide an ihre MHC-Moleküle und präsentieren diese auf ihrer Zelloberfläche (s. oben). Es kommt zu einer Verknüpfung des angeborenen Immunsystems (Makrophagen) mit dem spezifischen Immunsystem (T-Zellen). Für jedes **Antigen** gibt es nur einen ganz bestimmten passenden **T-Zell-Rezeptor**. Da unsere Umwelt Milliarden von möglichen (pathogenen) Antigenen aufweist, muss es auch entsprechend viele T-Zell-Rezeptoren geben. Diese vielen T-Zell-Rezeptoren unterscheiden sich nur in den α- und β-Ketten, den variablen Anteilen des T-Zell-Rezeptors. Dieser variable Anteil dient der Bindung an das Antigen, während der invariable Anteil des T-Zell-Rezeptors der Weitervermittlung des Signals in die T-Zelle dient. Der molekulare Mechanismus dieser enormen Diversifizierung der T-Zellen wird durch somatische Rekombination von Gensegmenten erklärt (s. unten). Nur diejenige T-Zelle wird aktiviert, deren T-Zell-Rezeptor zu demjenigen Antigen passt, das im Komplex mit dem MHC-Molekül präsentiert wird. Die Stimulation des T-Zell-Rezeptors führt zur Proliferation der T-Zellen (◘ Abb. 24.3).

Reifung der T-Lymphozyten. Die T-Vorläuferzellen exprimieren weder CD8 noch CD4 (doppelt-negative $CD8^-/CD4^-$-T-Zellen) und wandern so in die subkapsuläre Region des Thymus. Dort beginnen sie durch »*rearrangement*« von Gensegmenten (s. unten) einen T-Zell-Rezeptor zu generieren (so entstehen unzählige T-Zell-Rezeptoren mit unterschiedlichster Spezifität). Die nun mit dem CD3-T-Zell-Rezeptor-Komplex ausgestatteten T-Zellen exprimieren CD4 und CD8 (doppelt positiv) und wandern weiter in den Kortex des Thymus. In zwei anschließenden **Selektionsschritten** wird geprüft, ob die zufällig entstandenen T-Zell-Rezeptoren für die Antigenbindung geeignet sind. Thymozyten, die fremde Antigene in geeigneter Weise erkennen, reifen schließlich heran und verlassen den Thymus, während T-Zellen, die eigene Antigene erkennen, absterben.

T-Helferzellen. Eine zentrale Rolle in der weiteren Regulation der Immunantwort spielen die (CD4-positiven) T-Helferzellen, die nach Stimulation über den T-Zell-Rezeptor insbesondere die **Zytokine** Interleukin 2, 4, 5 und 6 ausschütten (◘ Abb. 24.3). Interleukin 2 ist im Prinzip ein T-Zell-Wachstumshormon, das die Proliferation von T-Zellen stark anregt. Interleukin 2 wirkt nur auf solche T-Zellen, die vorher über ihren T-Zell-Rezeptor durch Bindung an ein Antigen stimuliert wurden. Dadurch kommt es zu einer sehr starken Vermehrung der primär aktivierten T-Zelle. Falls diese Proliferation tatsächlich von einer einzigen Zelle ausgeht, spricht man von einer klonalen Vermehrung. Interleukin 2 induziert sowohl die Proliferation von T-Helferzellen als auch von T-Killerzellen, die das entsprechende Antigen erkennen.

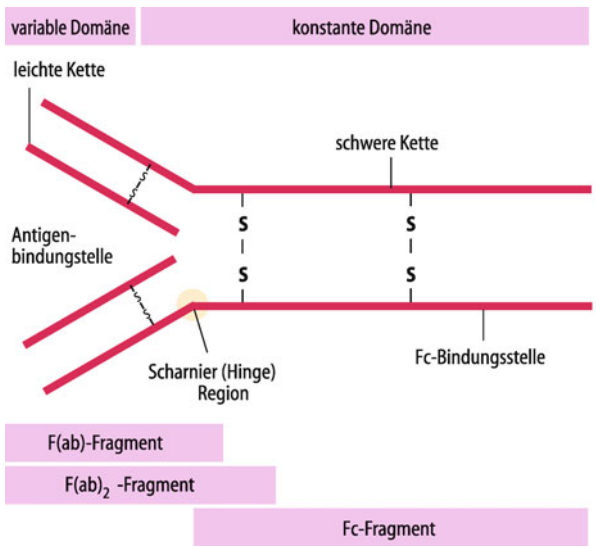
T-Killerzellen. Die zytotoxischen T-Zellen oder T-Killerzellen sind in der Lage, ihre Zielzellen direkt zu zerstören (◘ Abb. 24.3). Für die Zerstörung z. B. virusinfizierter Zellen verwenden T-Killerzellen im Wesentlichen drei Proteine, das **Perforin**, Granzym und den CD95-Liganden **(CD95L)**. Perforin hat eine ähnliche Struktur und Funktion wie der C5b-9-Komplex des Komplementsystems (▶ Kap. 24.1, ◘ Abb. 24.1) und permeabilisiert die Membran der Zielzelle, wodurch diese stirbt. Wie sich der Lymphozyt vor dem gleichen Schicksal schützt, ist noch unklar.

CD95L und Granzym induzieren in der Zielzelle **Apoptose** (▶ Kap. 2.5). Um zu verhindern, dass jede Zelle, die den T-Killerzellen begegnet, getötet wird, werden nur solche Zellen, die auf ihrer Oberfläche das für den T-Zell-Rezeptor passende Antigen im Komplex mit MHC-Molekülen tragen, angegriffen. Während also T-Helferzellen keine eigene Effektorfunktion haben und nur regulatorisch auf andere Immunzellen wirken, sind T-Killerzellen aktiv an der Elimination insbesondere von virusinfizierten Zellen beteiligt.

Antikörper

Antikörper werden von aktivierten B-Lymphozyten gebildet; durch Bindung an Erreger können diese neutralisiert, effizient phagozytiert oder durch Komplementaktivierung zerstört werden.

Struktur von Antikörpern. Immunglobuline (Ig) teilt man in fünf Klassen ein: IgM, IgG, IgA, IgD und IgE. Alle Antikörper sind ähnlich aufgebaut (◘ Abb. 24.4). Sie bestehen aus vier Proteinketten, die über Disulfidbrücken miteinander vernetzt sind. Zwei der Ketten haben ein Molekulargewicht von ca. 50 kDa und werden als **schwere Ketten**, die anderen beiden Ketten mit einem Molekulargewicht von ca. 30 kDa als **leichte Ketten** bezeichnet



◘ **Abb. 24.4. Schematische Übersicht über den Aufbau von Immunglobulinen**

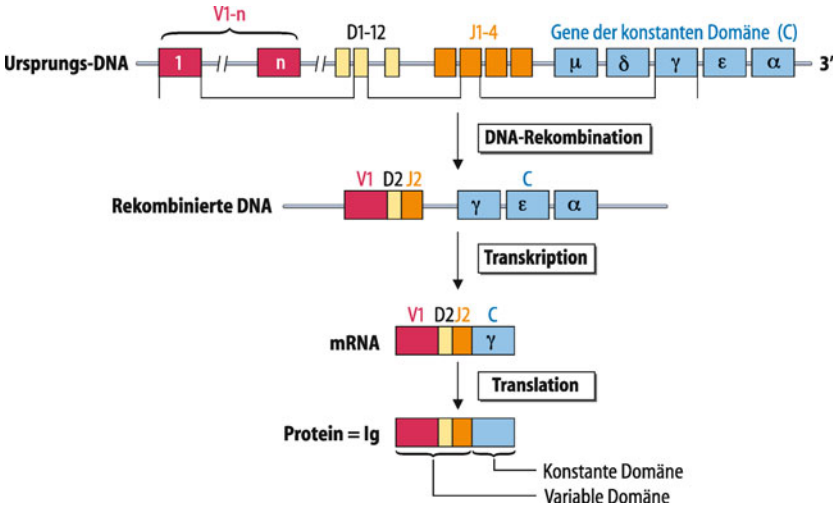


Abb. 24.5. Genetische Grundlagen der Antikörpervielfalt. Wie in einem Baukastensystem werden verschiedene variable (V), *diversity*- (D-) und *junction*- (J-) Gene mit einer konstanten Kette (C) kombiniert, wodurch extrem viele Immunglobuline gebildet werden können. Die herausgeschnittenen DNA-Abschnitte werden abgebaut

(Abb. 24.4). Alle Ketten bestehen ähnlich wie der T-Zell-Rezeptor aus konstanten Anteilen, die bei allen Immunglobulinen einer Klasse (z. B. IgG) gleich sind, sich aber bei verschiedenen Antikörperklassen unterscheiden. Der konstante Anteil (insbesondere der schweren Ketten) bestimmt also den Typ des Immunglobulins. Der zweite Teil jeder Kette ist dagegen variabel und zwischen verschiedenen Antikörpern auch der gleichen Klasse verschieden.

Eigenschaften der Antikörper. Die Antikörper der verschiedenen Klassen weisen unterschiedliche Eigenschaften auf:

- **IgM** werden auf der Oberfläche von reifen B-Zellen exprimiert und als Pentamer (fünf zusammenhängende Untereinheiten) sezerniert. Wegen ihrer Größe sind die IgM nicht plazentagängig und bieten damit keinen Schutz des Embryos. IgM sind die wichtigsten Antikörper beim ersten Kontakt mit einem Krankheitserreger (Erstantwort).
- **IgG** werden ins Serum sezerniert. Sie sind die wichtigsten Antikörper der Sekundärantwort, also nach Stimulation der spezifischen Immunabwehr.
- **IgA** befinden sich auf den Schleimhäuten der meisten Menschen (aber nicht aller) und schützen die Schleimhautoberfläche gegen Erreger.
- **IgE** befinden sich als lösliche Form im Blut, zellgebunden befinden sie sich auf der Oberfläche von Mastzellen. IgE sind für allergische Reaktionen (▶ Kap. 24.3) verantwortlich.
- **IgD** werden auf der Oberfläche von reifen B-Zellen exprimiert. Ihre Funktion ist noch nicht eindeutig geklärt.

Immunglobulinvielfalt. Wie ist nun die Vielfalt der gebildeten Immunglobuline möglich? Wäre für jedes Immunglobulin ein eigenes Gen vorhanden, so müsste unser Genom nur aus Genen für die vielen Milliarden Immunglobuline bestehen. Das ist nicht möglich. Um trotzdem die Vielfalt der Immunglobuline zu schaffen, hat sich die Natur ein »Baukastensystem« ausgedacht (Abb. 24.5). Im Genom gibt es eine begrenzte Anzahl (z. B. n = 1.000) **variable Gene**, zwölf sog. ***diversity*-Gene**, vier sog. ***junction*-Gene** und je ein **Gen** für die **konstante Region** des jeweiligen Antikörpertyps, also ein μ-Gen für IgM, ein γ-Gen für IgG, ein α-Gen für IgA, ein ε-Gen für IgE und ein δ-Gen für IgD.

Während der Reifung von B-Zellen kommt es auf dem Niveau der DNA zu einer **somatischen Rekombination**, d. h. einem *rearrangement* der DNA. So wird z. B. das variable Gen Nr. V10 mit dem *diversity*-Gen Nr. D4 und dem *junction*-Gen Nr. J2 zu einer bestimmten variablen Domäne (bzw. dem dafür codierenden Gen) zusammengesetzt, während eine andere B-Zelle eine ganz andere Kombination wählt. Durch die Kombination relativ weniger Gene entsteht eine enorme Vielfalt variabler Gene, die durch Ungenauigkeiten des Schneide-/Ligationsprozesses und durch Mutationen in den variablen Genen nochmals erhöht wird. Das neue V10D4J2-Gen wird nun primär mit dem μ-Gen fusioniert und es entsteht nach Transkription und Translation das entsprechende IgM-Molekül.

Immunglobulinreifung. In den ersten Tagen einer Infektion kommt es zur Bildung und Sekretion von **IgM-Molekülen**, also des Ig-Typs, der auch auf der Zelloberfläche einer noch ruhenden B-Zelle vorhanden ist. IgM-Moleküle formen jedoch in Lösung Pentamere und sind daher durch sterische Behinderung nicht sehr effektiv bei der Elimination von Krankheitserregern. Nach ca. 4–8 Tagen verändert daher die B-Zelle das Genom, schneidet das μ-Gen aus und fusioniert den variablen Anteil des Immunglobulins mit dem γ-Gen. Dadurch entstehen nun **IgG-Moleküle**, die eine sehr viel höhere Affinität zu dem entsprechenden Antigen als das IgM-Molekül haben und deswegen sehr viel effizienter den Krankheitserreger bekämpfen können (s. unten). Da nur das μ- gegen das γ-Gen ausgetauscht wurde, ist die variable Domäne gleich geblieben und das nun gebildete IgG in der Lage, das gleiche Antigen, wie das zuvor synthetisierte IgM, zu erkennen.

Wirkungsweise von Antikörpern. Durch die Bindung von Antikörpern an die Oberfläche von Bakterien können diese sehr viel

besser von Phagozyten erkannt und gefressen werden. Diesen Prozess bezeichnet man als **Opsonierung**. Mit seinem antigenerkennenden Anteil bindet der Antikörper an das Bakterium, mit seinem konstanten Teil, dem sog. Fc-Teil, an spezielle Rezeptoren auf der Oberfläche von Phagozyten, sog. Fc-Rezeptoren. Dadurch wird das Bakterium sozusagen aktiv an die Oberfläche der phagozytierenden Zelle gebunden und kann nun leicht internalisiert werden. Antikörperbeladene Bakterien führen ferner zur **Aktivierung von Komplement**, das die Bakterienwand lysiert (s. oben). Antikörper können Erreger oder Toxine **neutralisieren**, sodass körpereigene Zellen nicht mehr infiziert werden können bzw. Toxine nicht mehr wirken.

B-Lymphozyten

B-Lymphozyten erkennen Antigene mit einem membrangebundenen Antikörper. Bindung des Antigens stimuliert antigenspezifische B-Zellen zur Synthese löslicher Antikörper mit identischer Antigenbindungsstruktur.

Aktivierung von B-Lymphozyten. B-Zellen werden durch Bindung von passenden Antigenen an ihren membrangebundenen Antikörper stimuliert und bilden darauf die entsprechenden löslichen Antikörper. Diese sind extrazellulär wirksam und unterdrücken die Verbreitung von Erregern im Organismus. Das spielt sowohl für extrazelluläre Erreger (Bakterien oder Parasiten), wie auch für intrazelluläre Erreger (z. B. Viren) eine wichtige Rolle in der Immunantwort. Antikörper können Erreger sofort nach Infektion neutralisieren und stellen somit die wichtigste Komponente des immunologischen Gedächtnisses dar.

Reifung von B-Lymphozyten. B-Lymphozyten reifen im Knochenmark (B wie *bone marrow*) heran. Zunächst werden die Immunglobulingene »*rearranged*«, und als IgM auf der Oberfläche der B-Zellen exprimiert. Diese unreife B-Zelle interagiert nun mit Antigenen, die in ihrer Umgebung vorkommen. Erkennt eine B-Zelle ein Antigen, dann stirbt sie durch Apoptose. So werden B-Zellen eliminiert, die sich gegen körpereigene Strukturen richten (autoreaktiv). Wird eine B-Zelle nicht ausselektiert, dann wandert sie als reife B-Zelle in den Lymphknoten oder die Milz.

T-Zell-unabhängige Aktivierung von B-Zellen und Bildung von Antikörpern. Bindet eine B-Zelle mit dem B-Zell-Rezeptor ihr passendes Antigen, so kommt es zur Aktivierung der B-Zelle, zur B-Zell-Proliferation und schließlich zur Sekretion von IgM-Antikörpern. Ohne Einfluss von T-Lymphozyten wird diese B-Zelle IgM-Antikörper sezernieren.

B-Zell-Rezeptoren. Auf der Oberfläche von B-Zellen befinden sich analog zu den T-Zellen ebenfalls Rezeptoren, die spezifisch ein bestimmtes Antigen erkennen. Bei den B-Zellen sind dies Immunglobuline des Typs IgD oder IgM selbst, die sich von den sezernierten Immunglobulinen nur durch eine kurze transmembranöse und eine sehr kurze intrazelluläre Domäne unterscheiden (Abb. 24.6). Diese Oberflächenimmunglobuline werden auch als antigener B-Zell-Rezeptor bezeichnet. Der B-Zell-Rezeptor einer bestimmten B-Zelle hat eine ganz bestimmte variable Domäne mit der er nur ein passendes Antigen erkennen kann. Antigene, die durch B-Zellen erkannt werden, sind nicht nur kurze, vom MHC-System präsentierte Moleküle, sondern auch ganze Proteine. Durch die Bindung des Antigens an den B-Zell-Rezeptor (also das Oberflächen-Ig mit der passenden variablen Domäne) wird diese B-Zelle aktiviert. Durch die **Spezifität der variablen Domäne** wird festgelegt, dass ein bestimmtes Antigen nur eine passende B-Zelle stimuliert.

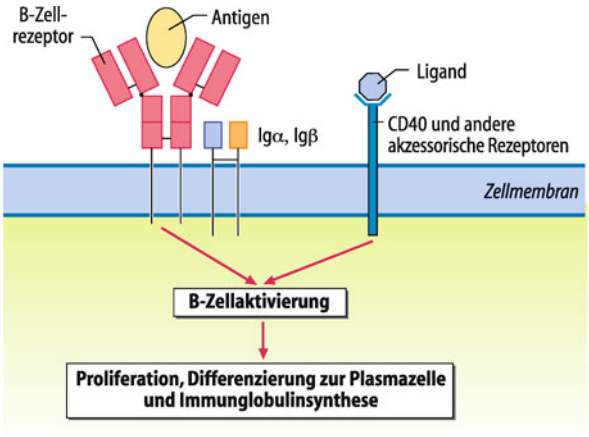


Abb. 24.6. Aktivierung von B-Lymphozyten. Dendritische Zellen werden über Toll-ähnliche Rezeptoren aktiviert und können über Rezeptoren Bakterien phagozytieren. Nach Antigenprozessierung im Lysosom werden schließlich die Antigene des Bakteriums auf MHC II exprimiert. Finden sich für die präsentierten Antigene spezifische T-Zellen, dann werden diese zur Proliferation angeregt. B-Zellen, die spezifisch für das Bakterium sind, internalisieren ihren B-Zell-Rezeptor, sobald ein bakterielles Antigen bindet. Es kommt wieder zur Prozessierung und Präsentation desselben Antigens. Treffen nun die B-Zellen auf eine aktivierte T-Zelle, dann kommt es über den MHC-II-Peptid-TCR-Komplex zur Interaktion von CD40-Liganden/CD40-Rezeptor und Zytokinen. Dadurch werden B-Zellen aktiviert, es folgen Klassenwechsel (IgM zu IgG, IgM zu IgE oder IgM zu IgA abhängig vom Zytokinmuster) und somatische Hypermutation

T-Zell-abhängige Aktivierung von B-Zellen. Bindet eine B-Zelle mit ihrem B-Zell-Rezeptor an ein Antigen, so kommt es zur Internalisierung (Einschleusung) des Antikörper-Antigen-Komplexes. Das Antigen wird in Lysosmen in Peptidfragmente zersetzt (Abb. 24.7). Diese Peptidfragmente werden auf MHC-II-Moleküle gebunden und auf der Oberfläche der B-Zelle präsentiert (s. oben, MHC-II-Prozessierung). Eine für dieses Antigen spezifische CD4-T-Zelle kann nun das Antigen, präsentiert auf MHC II, erkennen und über Rezeptoren (CD40L-CD40) und Zytokine die B-Zelle stimulieren. Da T-Zellen, die den Thymus verlassen haben, nur körperfremde Antigene erkennen, »weiß« die B-Zelle durch die T-Zell-Stimulation, dass sie ein körperfremdes Antigen internalisiert hat, und somit ihr B-Zell-Rezeptor das körperfremde Antigen erkennt. Die B-Zelle proliferiert, und sezerniert IgM- und IgG-Antikörper.

Somatische Hypermutation. Oft reicht die Affinität des IgG (im Vergleich zum IgM) nicht aus, um Antigene zu neutralisieren. In einem weiteren Reifungsprozess kann die Affinität der Antikörper erhöht werden (somatische Hypermutation). In sog. *germinal centers* wird der variable Teil der Antikörper zufällig

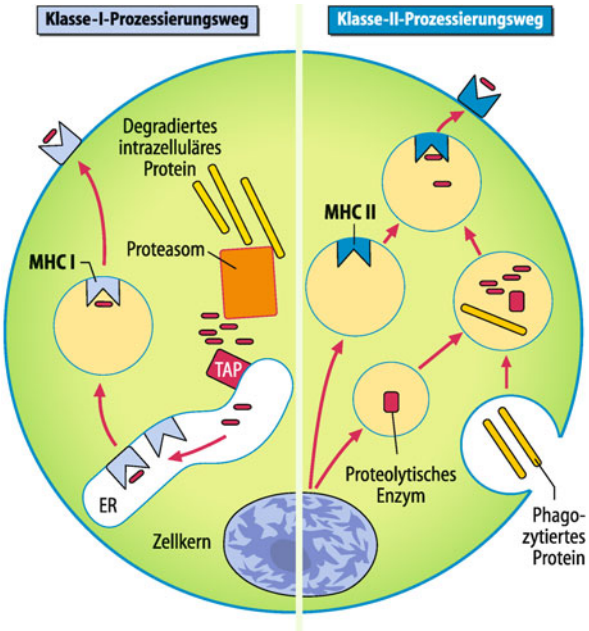


Abb. 24.7. Antigenprozessierungswege. Es gibt einen wesentlichen Unterschied zwischen der Prozessierung von MHC-I- und MHC-II-restringierten Peptiden. Klasse-I-Prozessierungsweg: Degradierte zytosolische Proteine werden zerkleinert und diese Peptidfragmente in das endoplasmatische Retikulum eingeschleust. Dort binden die Peptidfragmente an MHC-I-Moleküle. Diese werden dann an der Oberfläche exprimiert und sind dort CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen zugänglich. Klasse-II-Prozessierungsweg: Vesikel mit phagozytierten Proteinen verschmelzen mit Lysosomen, was zu einer Zerkleinerung der phagozytierten Proteine führt. Verschmelzen nun diese Vesikel mit MHC-II-exprimierenden Vesikeln, dann kommt es zur Bindung von den Peptidfragmenten an MHC II, das dann anschließend auf der Zelloberfäche exprimiert wird

mutiert. Dadurch bilden viele B-Zellen Antikörper, die das Antigen nicht mehr binden können. Einige B-Zellen bilden jedoch Antikörper, die besser binden. Diese B-Zellen nehmen das Antigen sehr viel schneller auf (da ihr B-Zell-Rezeptor nun eine höhere Affinität hat) und präsentieren es CD4-T-Zellen wieder auf MHC II. Dadurch werden sie weiter von den T-Zellen stimuliert, während B-Zellen, die kein Antigen mehr binden können, wegen fehlender Stimulation absterben (durch Apoptose; ▶ Kap. 2.5).

Antikörperbildung. Nach einigen Runden der Hypermutation entsteht eine B-Zelle, die hochaffines neutralisierendes IgG produzieren kann. Sie proliferiert und ein Teil der Zellen differenziert zu **Plasmazellen**. Diese wandern ins Knochenmark und sezernieren Antikörper, die im gesamten Organismus Antigene neutralisieren können. Plasmazellen bilden Antikörper mit genau der gleichen variablen Domäne, die auch das auf der Oberfläche exprimierte Immunglobulin hat. Dadurch ist gewährleistet, dass der Krankheitserreger bzw. das Antigen durch die sezernierten Antikörper erkannt wird. Immunglobuline können also sowohl als Oberflächenrezeptoren als auch als sezernierte Effektormoleküle dienen.

Gedächtniszellen. Ein geringer Teil der aktivierten B-Lymphozyten bleibt als Gedächtnis-B-Zellen in der Milz (s. unten).

Natürliche Killerzellen

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) können infizierte oder tumorös veränderte Zellen aus dem Körper entfernen.

Abtöten MHC-negativer Zellen. Wie oben erläutert wurde, können zytotoxische T-Zellen virusinfizierte Zellen nur bei Präsentation von passendem Virusantigen zusammen mit MHC-Molekülen abtöten. Einige Viren (z. B. Zytomegalievirus) entziehen sich dem Zugriff durch zytotoxische T-Zellen, indem sie in der infizierten Zelle die Expression von MHC-Molekülen hemmen. Diese Zellen können jedoch durch natürliche Killerzellen erkannt und vernichtet werden. Die natürlichen Killerzellen müssen nicht geprägt werden (daher »natürliche« Killerzellen), sondern können von Geburt an andere Zellen töten.

24.2. Von der Erstinfektion zur erfolgreichen Immunantwort bei Warzen

Erstinfektion. Eine erfolgreiche Immunantwort erfordert funktionelle Immunzellen am Ort der Infektion. Bei einer Erstinfektion kann es oft Jahre dauern, bis das Virus auf Immunzellen trifft. Infiziert sich ein Individuum mit einem Virus (z. B. Papillomavirus der Haut, HPV 12), wird dieses Virus zunächst lokal replizieren (es entsteht eine Viruswarze). Solange das Virus in der Haut bleibt, wird es auf keine T-Zelle stoßen, da dort (im Gegensatz zu Lymphknoten und Milz) keine naiven T-Zellen vorkommen und so auch keine Immunantwort gegen virusbefallene Zellen ausgelöst wird. Die Warze wird daher oft über Jahre nicht abgestoßen.

Auslösung einer Immunantwort. Falls es nun aber durch vermehrte Virusreplikation oder durch mechanischen Einfluss (Schnecke wandert über den Finger) zu vermehrter Virusfreisetzung kommt, führt dies zur Infektion von dendritischen Zellen der Haut (Langerhans-Zellen) und/oder zur Verschleppung von Viren über Lymphgefäße zu Lymphknoten. Dort werden ebenfalls Makrophagen oder dendritische Zellen infiziert, und die viralen Antigene den CD4- und CD8-T-Zellen präsentiert. Eine ähnliche Wirkung erzielt die Aktivierung von dendritischen Zellen (z. B. über den Toll-ähnlichen Rezeptor 7 durch den Wirkstoff Imiquimod). Findet sich nun unter den vielen naiven CD4-T-Zellen eine virusspezifische CD4-Zelle, wird diese stark proliferieren und Zytokine produzieren. Diese Zytokine fördern die Proliferation von CD8-T-Zellen, die ihr Antigen auf den emigrierten Langerhans-Zellen erkannt haben. Ferner werden B-Zellen, die das Antigen auf ihrer Oberfläche binden, zur Phagozytose angeregt. Nun präsentieren auch virusspezifische B-Zellen virale Antigene auf MHC II, und werden so weiter durch CD4-T-Zellen zur Proliferation und zum Klassenwechsel (s. oben) stimuliert. Die nun ausdifferenzierten B-Zellen wandern ins Knochenmark und produzieren dort HPV-12-spezifische Antikörper. Die aktivierten T-Zellen wandern aus dem Lymph-
▼

knoten aus und infiltrieren u. a. das befallene Gewebe. Dort werden sie auf die HPV-12-infizierten Zellen treffen und diese eliminieren (die Viruswarze verschwindet). Durch die neu gebildeten Antikörper und durch eine erhöhte Frequenz von CD4- und CD8-T-Zellen ist man nun immun gegen Viruswarzen.

Abtöten antikörperbeladener Zellen. Die Bindung von Antikörpern an die Oberfläche einer Zielzelle steigert die Fähigkeit der NK-Zellen, diese zu lysieren. NK-Zellen töten Zielzellen durch Induktion von Apoptose ab.

Immunologisches Gedächtnis

Die Schaffung eines immunologischen Gedächtnisses verhindert die erneute Erkrankung bei Infektion mit dem gleichen Krankheitserreger.

Gedächtniszellen. Die oben besprochene Aktivierung von T- und B-Zellen führt zu einer massiven Proliferation der Zellen, zu einer Reifung der T-Zellen in T-Helfer und T-Killerzellen und zur Synthese von Antikörpern, die den Krankheitserreger meist nach wenigen Tagen eliminieren. Ist der Krankheitserreger verschwunden, fehlt den Zellen das stimulierende Antigen und sie sterben durch Apoptose wieder ab. Nur ein geringer Anteil der Zellen überlebt diesen Prozess und geht in einen Ruhezustand über, in dem die Zelle für Jahre überleben kann. Diese Zellen bezeichnet man als Gedächtniszellen.

Immunität. Die Gedächtniszellen sind in der Lage, sehr schnell auf eine Reinfektion mit dem gleichen Krankheitserreger bzw. Antigen zu reagieren, da alle **Reifungsprozesse** schon abgeschlossen sind. So hat insbesondere bei den B-Zellen bereits der Übergang von der IgM- zur IgG-Synthese und eine **somatische Hypermutation** (s. oben) stattgefunden. Durch diese sehr schnelle Reaktion der Gedächniszellen auf eine wiederholte Auseinandersetzung mit einem Krankheitserreger bzw. Antigen kann der Ausbruch der Krankheit verhindert oder zumindest stark abgeschwächt werden.

Immunisierung. Diese Mechanismen macht man sich bei der **Impfung** zu Nutze, bei der man dem Körper abgeschwächte lebende oder tote Erreger oder Toxine eines Erregers verabreicht. Alle empfohlenen routinemäßig durchgeführten Impfungen beruhen auf der Aktivierung von B-Zellen mit der Induktion von neutralisierenden Antikörpern. Wird nun der Körper mit dem entsprechenden Krankheitserreger infiziert, so kann dieser sofort durch Antikörper eliminiert werden, ohne dass es zu Symptomen kommt. Diese Art der Impfung wird auch als **aktive Immunisierung** bezeichnet. Gibt man dem Körper nur Antikörper bzw. ein Immunglobulingemisch, so bezeichnet man dies als **passive Immunisierung**. Sie wird u. a. eingesetzt, wenn bereits eine Infektion vorliegt oder vermutet wird und die Wirkung der aktiven Immunisierung zu spät einsetzen würde.

In Kürze

Spezifisches Immunsystem

Das spezifische Immunsystem besteht aus T- und B-Lymphozyten sowie aus natürlichen Killerzellen. **T-Zellen** werden in T-Helferzellen und T-Killerzellen eingeteilt. T-Helferzellen regulieren durch Sekretion von Zytokinen alle anderen Zellen des spezifischen Immunsystems. T-Killerzellen können vor allem virusbefallene Zellen direkt töten.

B-Lymphozyten bilden nach Aktivierung Antikörper, die gegen Bakterien, Parasiten, aber auch Viren wirken.

Natürliche Killerzellen töten Zellen unabhängig von MHC I.

Alle Zellen des spezifischen Immunsystems werden durch die Bindung von Antigenen an spezifische Rezeptoren, sog. antigene Rezeptoren, aktiviert. Im **Thymus** und **Knochenmark** reifen T- und B-Zellen aus. Dabei werden Zellen, die potenziell körpereigene Strukturen oder keine Antigene erkennen würden, eliminiert. Die Immunabwehr kann durch aktive oder passive Impfung unterstützt werden.

24.3 Pathophysiologie des Immunsystem

Autoimmunerkrankungen

Das Immunsystem kann sich bei Versagen der Kontrollsysteme gegen Antigene des eigenen Körpers richten. Autoimmunerkrankungen entstehen wahrscheinlich durch exogene Stimuli auf dem Boden einer genetischen Veranlagung.

Entfernung autoimmuner Zellen. Autoimmunerkrankungen entstehen durch eine Reaktion von Immunzellen gegen körpereigene Zellen, die als fremd erkannt werden. Um eine solche, für den Organismus potenziell sehr gefährliche Reaktion zu verhindern, wird das Immunsystem normalerweise vielfältig kontrolliert. So werden autoreaktive T-Zellen bereits im Thymus eliminiert. Autoreaktive B-Zellen werden zu einem großen Teil im Knochenmark entfernt.

Versagen der Kontrolle. Die Kontrollmechanismen versagen bisweilen, wobei es zur Entwicklung von Autoimmunerkrankungen kommt. Wie sich diese Erkrankungen entwickeln, ist noch nicht hinreichend geklärt. Eine populäre Hypothese ist, dass es durch virale (oder auch bakterielle?) Infektionen zur Präsentation von Antigenen auf den infizierten Zellen kommt, die körpereigenen Antigenen ähnlich sind **(Mimicry-Hypothese)**. Heilt die Krankheit durch die Effektoren des Immunsystems aus, so werden die Immunzellen nun nicht eliminiert, sondern richten sich gegen das ähnliche, aber körpereigene Antigen. Eine Viruserkrankung kann auch durch Aktivierung von **Toll-like-Rezeptoren** von Makrophagen während der Virusinfektion eine Autoimmunerkrankung auslösen. Die Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren führt zur Bildung von **Interferon** α, das die Expression von **MHC I** stimuliert. Damit werden antigene körpereigene Zellen für das Immunsystem sichtbar. Körpereigene Zellen mit

Antigenen bleiben ja von einem Zugriff durch das Immunsystem verschont, solange sie kein MHC I exprimieren.

Die Veranlagung zu einer Autoimmunerkrankung wird sehr wahrscheinlich vererbt. Es kommt also auf dem Boden einer **genetischen Prädisposition** zu einer viral oder bakteriell induzierten Autoimmunerkrankung. Dies führt zu einem Angriff des Immunsystems auf ganz verschiedene Organe, z. B. die Gelenksynovia bei **rheumatoider Arthritis**, die Nieren bei **autoimmunen Glomerulonephritiden** oder Gliazellen bei **multipler Sklerose**. Bei manchen Autoimmunerkrankungen werden mehrere Organe betroffen, so z. B. beim **Lupus erythematosus** das blutbildende System, die Nieren und die Lunge.

Behandlung. Da man bisher die Pathophysiologie von Autoimmunerkrankungen nicht hinreichend versteht, kann man meist nur unspezifisch behandeln, wie etwa mit den immunsuppressiv wirkenden Glukokortikosteroiden (▶ Kap. 21.5).

24.3. Vitiligo

Das Immunsystem kann sich gegen Antigene auf Melanozyten richten. Bei Vitiligo werden Antikörper gegen verschiedene Proteine gefunden, die von Melanozyten exprimiert werden. Die Immunreaktion führt dann zu einem Untergang der Melanozyten, wodurch die Braunfärbung der Haut verloren geht. Es entstehen zunächst weiße Flecken, schließlich kann die Erkrankung den völligen Verlust der Pigmentierung zur Folge haben.

Hypersensitivitätsreaktionen (Allergien)

Man unterscheidet vier verschiedene Typen der Hypersensitivität.

Typ I. Dieser Typ der allergischen Reaktionen wird auch als **Sofortreaktion** bezeichnet. Das Immunsystem richtet sich dabei gegen völlig harmlose Antigene, z. B. Blütenpollen. Nach der ersten Exposition mit diesen Antigenen, die man auch als **Allergene** bezeichnet, bilden B-Lymphozyten **IgE**. Die allergische Reaktion erfolgt demnach erst beim zweiten Kontakt mit dem Antigen. IgE-Moleküle binden mit ihrem Fc-Teil an Fc-Rezeptoren von Mastzellen, was primär noch nicht zur Aktivierung dieser Zellen führt. Vernetzt nun aber bei erneuter Exposition ein Allergen zwei IgE-Moleküle miteinander, so werden die Mastzellen aktiviert, die daraufhin degranulieren und Histamin freisetzen. Zudem sezernieren bzw. synthetisieren sie nach Stimulation Serotonin sowie Leukotriene.

Durch diese Mediatoren wird das klinische Bild der allergischen Reaktion, z. B. einer allergischen Rhinitis **(Heuschnupfen)** vermittelt. Histamin führt zu einer Erweiterung der Gefäße, zu einem Austritt von Serum aus den Gefäßen und zu einem Ödem in der Schleimhaut, zur Drüsensekretion, zu einer Bronchokonstriktion etc. Leukotriene wirken insbesondere bronchokonstriktorisch. Dadurch kommt es zu einer Verengung der Atemwege mit Behinderung der Atmung **(Asthma bronchiale)**. Histamin fördert auch die Bildung von Ödemen der Haut **(Urticaria)**. Der Verlust von Plasmavolumen in das Gewebe bei generalisierter Histaminausschüttung kann zu einem Zusammenbruch des Blutdrucks führen **(anaphylaktischer Schock)**.

Zur Behandlung allergischer Sofortreaktionen verwendet man insbesondere **Antihistaminika**, die die Bindung von Histamin an seine Rezeptoren und so die Entzündungsreaktion verhindern.

Typ II. Dieser Hypersensibilitätstyp beruht auf der Bildung von **IgM-** und **IgG-Immunglobulinen** gegen Zellen. Durch die Bindung der Antikörper wird in den Geweben der Zielzellen das Komplementsystem aktiviert und damit eine Entzündung ausgelöst. Zu einer Reaktion Typ II kommt es u. a. bei der Transfusion von Erythrozyten mit Antigenen des Spenders, gegen die Antikörper des Empfängers gerichtet sind (▶ Kap. 23.7).

Typ III. Bei diesem Typ der Hypersensibilität kommt es zur Ablagerung von **Fremdantigen/Antikörperkomplexen**. Die Komplexe führen zur Aktivierung des Komplementsystems, was eine Gewebsdestruktion zur Folge hat. Besonders häufig betroffen sind die Glomerula der Niere (Glomerulonephritis). Die Komplexe können an Herzklappen hängen bleiben und dort eine lokale Entzündung erzeugen (Endokarditis). Die Gewebszerstörung führt bisweilen zu Herzklappenfehlern (▶ Box 26.2).

Typ IV. Typ-IV-Hypersensitivitäten werden nicht durch lösliche Antikörpermoleküle, sondern durch **CD4-T-Lymphozyten** ausgelöst. Klassische Beispiele sind die Kontaktdermatitis (z. B. Nickelallergie) und die Sensibilisierung von T-Lymphozyten durch Tuberkelbakterien. Die aktivierten T-Zellen induzieren die Produktion von Zytokinen, die schließlich eine Entzündung des Gewebes vermitteln. Da diese Entzündungsreaktion erst 1–2 Tage nach Kontakt mit dem Antigen entsteht, wird die Typ-IV-Hypersensibilität auch als verzögert bezeichnet.

Immunschwäche

Eine Immunschwäche kann angeboren, Folge ärztlicher Behandlung oder von Schädigungen und Erkrankungen des Immunsystems sein.

Ursachen von Immunschwäche. Es existieren einige sehr seltene genetische Defekte, die mit Immunschwäche einhergehen. Sehr viel häufiger ist eine erworbene Immunschwäche. Bei einer Tumortherapie mit Zytostatika oder Bestrahlung werden häufig nicht nur die Tumorzellen abgetötet, sondern auch die Lymphozyten geschädigt. Die Behandlung von Autoimmunerkrankungen (s. oben) mit immunsuppressiv wirkenden Glukokortikosteroiden (▶ Kap. 21.5) beeinträchtigt gleichermaßen die Immunabwehr. Relativ häufige Ursache einer Immunschwäche ist ferner die Infektion mit dem HI-Virus (▶ Box 24.4). Regelmäßig ist die Immunabwehr im höheren Alter geschwächt.

24.4. HIV

Das *human immunodeficieny virus* infiziert CD4-positive T-Helferzellen, die durch die Infektion sterben. Dadurch sinkt die Zahl der T-Helferzellen im Körper kontinuierlich ab, was schließlich zur Insuffizienz sowohl des T- als auch des B-Zell-Systems führt. T-Helferzellen spielen eine zentrale Rolle in der Regulation der Immunantwort, ohne sie kann eine Aktivierung weder von CD8-positiven T-Zellen noch von B-Lymphozyten erfolgen. Die Patienten leiden daher häufig an Infektionen auch durch normalerweise nicht gefährliche Erreger und entwickeln Tumoren, die schließlich zum Tod führen.

■■■ Auch bei primär intaktem Immunsystem können verschiedene Erkrankungen das Auftreten von Infektionskrankheiten begünstigen. So leiden Patienten mit zystischer Fibrose (▶ Box 3.1) häufig unter Infektionen mit dem Krankheitserreger Pseudomonas aeruginosa.

Auswirkungen von Immunschwäche. Im Körper immungeschwächter Patienten können sich Erreger vermehren, die normalerweise keine Überlebenschance hätten. Die Patienten erkranken daher schwer an Infektionen mit sonst harmlosen Erregern (s. Fallgeschichte zu Beginn des Kapitels).

In Kürze

Pathophysiologie des Immunsystem

Man unterscheidet vier Typen der Hypersensitivität: Bei der Hypersensitivitätsreaktion Typ I werden Mastzellen aktiviert und eine allergische Sofortreaktion ausgelöst. Hypersensitivitätsreaktionen des Typs II, III und IV werden durch Immunglobuline, Immunkomplexe bzw. T-Zellen vermittelt.

Bei Immundefizienzen ist die Empfindlichkeit gegenüber Krankheitserregern erhöht.

Literatur

Burmester GR, Pezzutto A (2003) Taschenatlas der Immunologie. Thieme, Stuttgart

Flajnik MF, Kasahara M (2010) Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures. Nat Rev Genet 11(1): 47–59

Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J (2003) Immunology, 5th edn. Freeman, New York

Hill N, Sarvetnick N (2002) Cytokines: promoters and dampeners of autoimmunity. Curr Opin Immunol 14: 791–797

Honjo T, Kinoshita K, Muramatsu M (2002) Molecular mechanism of class switch recombination: linkage with somatic hypermutation. Annu Rev Immunol 20: 165–196

Kayser F, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM (2001) Medizinische Mikrobiologie. Thieme, Stuttgart

King C (2009) New insights into the differentiation and function of T follicular helper cells. Nat Rev Immunol 9(11):757–66

Klein L, Hinterberger M, Wirnsberger G, Kyewski B (2009) Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. Nat Rev Immunol 9(12):833-44

Köhler G, Milstein C (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 256: 495–497

Moser M (2003) Dendritic cells in immunity and tolerance-do they display opposite functions? Immunity 19: 5–8

Ohashi PS, DeFranco AL (2002) Making and breaking tolerance. Curr Opin Immunol 14: 744–759

Paul WE (2003) Fundamental Immunology. Lippincott Raven, Philadelphia

Rajewski K, Schirrmacher V, Nase S, Jerne NK (1969) The requirement of more than one antigenic determinant for immunogenicity. J Exp Med 129: 1131–1143

Rammensee HG, Weinschenk T, Gouttefangeas C, Stevanovic S (2002) Towards patient-specific tumor antigen selection for vaccination. Immunol Rev 188: 164–76

Takeda K, Kaisho T, Akira S (2001) Toll-like receptors. Annu Rev Immunol 21: 335–76

Tonegawa S (1983) Somatic generation of antibody diversity. Nature 302: 575–581

Zinkernagel RM, Doherty PC (1974) Immunological surveillance against altered self components by sensitised T lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. Nature 251: 547–548

Herz und Kreislauf

Kapitel 25 Herzerregung

Kapitel 26 Herzmechanik

Kapitel 27 Herzstoffwechsel und Koronardurchblutung

Kapitel 28 Kreislauf

Kapitel 25
Herzerregung

Hans Michael Piper

25.1 Ruhe und Erregung der Arbeitsmyokardzelle – 518

25.2 Erregungsbildungs- und -leitungssystem des Herzens – 522

25.3 Elektrokardiogramm (EKG) – 529

Literatur – 538

Einleitung

Der Student Heinz S. möchte eine defekte Glühbirne in einer Lampe auswechseln, vergisst aber, diese zunächst vom Stromnetz zu trennen. Beim Wechseln greift er versehentlich mit der rechten Hand in die Glühbirnenfassung und merkt noch, wie der Strom durch seinen Körper fährt. Dann verliert er das Bewusstsein und stürzt zu Boden. Nach wenigen Sekunden erwacht er wieder und findet sich bis auf Verbrennungsspuren an der rechten Hand unverletzt. Der elektrische Wechselstrom, der kurzfristig durch seinen Körper gelaufen ist, hat im Herzen eine sog. kreisende Erregung ausgelöst, die zu hochfrequenten, aber unkoordinierten Zuckungen der Herzmuskulatur führten (Herzflimmern). Ein flimmerndes Herz pumpt kein Blut mehr, daher wurde Heinz S. bewusstlos. Heinz S. hat großes Glück gehabt. Bei ihm haben sich die normalen Erregungsabläufe im Herzen spontan wiederhergestellt. Dies hat ihm das Leben gerettet.

25.1 Ruhe und Erregung der Arbeitsmyokardzelle

Ruhepotenzial

Die Arbeitsmyokardzellen weisen unerregt ein stabiles Ruhemembranpotenzial von –90 mV auf; dies entspricht etwa dem K^+-Gleichgewichtspotenzial.

Amplitude des Membranpotenzials. Die Muskelzellen des Arbeitsmyokards sind elektrisch erregbare Zellen, die aber ohne äußere Erregung in einem stabilen Ruhezustand bleiben. Unter diesen Ruhebedingungen ist das Zellinnere gegenüber dem Außenraum negativ polarisiert, über dem Sarkolemm liegt ein Membranpotenzial, d. h. eine **transmembranäre Spannung**, von ca. –90 mV. Diese Spannung kann man messen, indem man eine Mikroelektrode in das Zellinnere einsticht und eine Differenzmessung gegenüber einer extrazellulären Elektrode durchführt.

Ursache des Membranpotenzials. Das Ruhemembranpotenzial der Herzmuskelzelle entspricht etwa dem Nernst-Gleichgewichtspotenzial für K^+. Tatsächlich besitzt das Plasmalemm (Sarkolemm) im Ruhezustand eine große Leitfähigkeit für K^+ und nur eine sehr geringe Leitfähigkeit für andere Ionen. Im ruhenden Herzmuskel sind die Ionenkonzentrationen für das intrazelluläre K^+ ca. 140 mmol/l, für das extrazelluläre K^+ ca. 4 mmol/l. Beim Einsetzen dieser Werte in die **Nernst-Gleichung** ergibt sich für das Kaliumgleichgewichtspotenzial:

$$E_K = 61\text{mV} \cdot \log 4/140 = -94\text{ mV}$$

Im Ruhezustand wird die Kaliumleitfähigkeit der Arbeitsmyokardzelle durch den sog. **K^+-Einwärtsgleichrichter (i_{K1})** bestimmt, einen Kaliumkanal, der bei Depolarisation auf Werte positiver als –70 mV schnell inaktiviert wird. Einwärtsgleichrichter nennt man Kaliumkanäle, deren Leitfähigkeit bei Hyperpolarisation zunimmt und die daher K^+ bevorzugt in Richtung des Zellinneren leiten.

Aktionspotenzial

Das Aktionspotenzial der Arbeitsmyokardzelle ist ungewöhnlich lang; es enthält eine Plateauphase der Depolarisation von 200–400 ms; während der Plateauphase ist die Zelle nicht erneut erregbar (refraktär).

Erregungsbeginn. Wird die Nachbarzelle einer noch ruhenden Zelle elektrisch erregt, führt dies zu kleinen Ladungsverschiebungen zwischen den Oberflächen der beiden Zellen und, über die *gap junctions*, auch zwischen den Zellinnenräumen, weil sich durch das Aktionspotenzial an der erregten Zelle Ladungsveränderungen eingestellt haben. Die kleinen Ströme zwischen den Nachbarzellen depolarisieren auch die nicht erregte Zelle ein wenig. Erreicht die Depolarisation einen Schwellenwert von ca. –70 mV, werden sehr schnell spannungsabhängige Natriumkanäle geöffnet. Die K^+-Einwärtsgleichrichter werden bei diesem Potenzial bereits inaktiviert (s. oben).

Aufstrich und *overshoot*. Durch Aktivierung des **Natriumeinstroms** kommt es zu einer schnell zunehmenden weiteren Depolarisation (Abb. 25.1). Diese bildet den **Aufstrich** des Aktionspotenzials (Phase 0 des Aktionspotenzials). Der Natriumeinstrom heißt wegen seiner raschen Kinetik auch »schneller Natriumeinstrom« (i_{Na}). Da während dieser Phase die Ionenleitfähigkeit des Plasmalemms fast nur von dieser großen Natriumleitfähigkeit bestimmt wird, strebt das Membranpotenzial in Richtung des Natriumgleichgewichtspotenzials. Die intrazelluläre Na^+-Konzentration liegt bei etwa 10 mmol/l, die extrazelluläre bei 140 mmol/l. Daraus errechnet sich nach der Nernst-Gleichung für das Natriumgleichgewichtspotenzial (E_{Na}) ein Wert von +60 mV. Dieser Wert wird aber beim Aufstrich des Aktionspotenzials nicht erreicht, da die Natriumkanäle spannungsabhängig geschlossen und inaktiviert werden. Dieser Prozess beginnt bei einem Wert von etwa –40 mV und ist innerhalb von ca. 1 ms beendet.

Das Membranpotenzial erreicht noch einen leicht positiven Wert von +20 mV *(overshoot)*, dann schließt sich eine frühe partielle Repolarisation an (Phase 1). Für die partielle Repolarisation während dieser initialen Spitze des Aktionspotenzials sind ein weiterer **Kaliumausstrom** (transienter Auswärtsstrom, i_{to}) sowie ein **Cl^--getragener Auswärtsstrom (i_{Cl})** verantwortlich. (Cl^--Ionen fließen in die Zelle hinein, wegen ihrer negativen Ladung stellt dies aber elektrisch einen Auswärtsstrom dar!).

Plateauphase. An die initiale, kurze Repolarisation schließt sich eine lange Plateauphase (Phase 2) an, während der das Membranpotenzial etwa bei 0 mV liegt. Diese Phase ist durch ein Gleichgewicht zwischen den zuvor genannten repolarisierenden Strömen und einem Einwärtsstrom bestimmt, dem **langsamen Kalziumeinstrom (i_{Ca})**, der auf der spannungsabhängigen Aktivierung von **L-Typ-Kalziumkanälen** beruht. Diese Kanäle werden bei einer Membranspannung oberhalb von ca. –40 mV aktiviert und haben eine sehr lange Öffnungszeit. Sie bestimmen die Plateauphase des Membranpotenzials für etwa 300 ms (200–400 ms je nach Herzfrequenz und Lokalisation der Zellen).

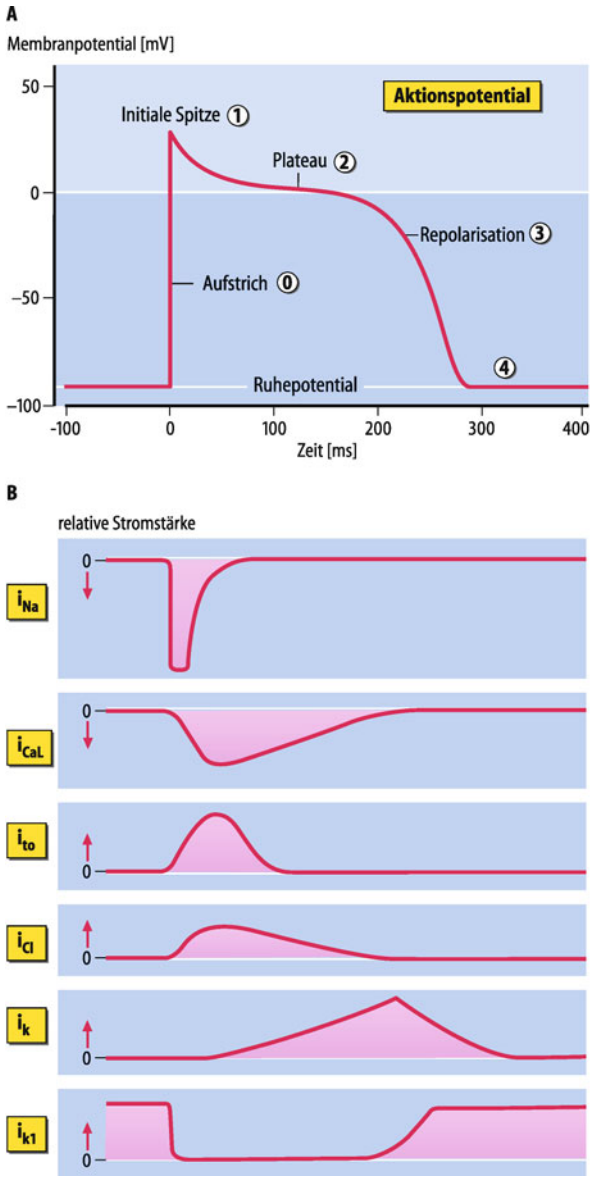


Abb. 25.1. Aktionspotenzial der Arbeitsmyokardzelle. A Das Aktionspotenzial lässt sich in fünf Abschnitte einteilen. Phase 0 ist eine schnelle Depolarisation (Aufstrich). Eine teilweise Repolarisation nach dem Aufstrich bestimmt die folgende Phase 1 (initiale Spitze), die in Phase 2 (Plateau) übergeht. Die endgültige Repolarisation (Phase 3) führt zurück zum Ruhemembranpotenzial (Phase 4). **B** Relative Stromstärken der beteiligten Ionenkanäle: i_{Na} Natriumstrom; $i_{Ca\,L}$ Kalziumstrom (L-Typ); i_{to} transienter Kaliumauswärtsstrom; i_{Cl} Chloridstrom; i_K verzögerter Gleichrichter; i_{K1} Einwärtsgleichrichter. Die Pfeile geben die Stromrichtung an: ↓ Einwärtsstrom; ↑ Auswärtsstrom

Repolarisation. Wenn die Kalziumkanäle inaktivieren und die Wirkung repolarisierender Ströme überhand nimmt, beginnt die letzte Phase des Aktionspotenzials (Phase 3), die endgültige Repolarisation. An dieser Repolarisation sind eine Reihe unterschiedlicher Ströme, vor allen Dingen Kaliumströme, beteiligt. Besonders wichtig ist ein sog. **K^+-Auswärtsgleichrichter** (verzögerter Gleichrichter, i_K), der im Gegensatz zu dem K^+-Einwärtsgleichrichter (i_{K1}) erst in der depolarisierten Zelle und mit zeitlicher Verzögerung aktiviert wird. (Auswärtsgleichrichter nennt man Kaliumströme, die in Auswärtsrichtung, d. h. bei Depolarisation, größer sind als in Einwärtsrichtung, d. h. bei Hyperpolarisation). Man kann eine langsame und schnelle Komponente des i_K unterscheiden (i_{Ks} und i_{Kr}), die auch durch verschiedene Ionenkanäle getragen werden. Während der Repolarisationsphase überwiegt damit wiederum die Leitfähigkeit der Zellmembran für K^+. Folglich strebt das Membranpotenzial wieder dem K^+-Gleichgewichtspotenzial von ca. –90 mV entgegen. Dabei übernimmt zunehmend wieder der K^+-Einwärtsgleichrichter (i_{K1}) die Führung. Dieser bestimmt das Membranpotenzial auch nach Ablauf des Aktionspotenzials, d. h. unter elektrischen Ruhebedingungen (Phase 4). Gene und Proteinstrukturen der am Aktionspotenzial beteiligten Ionenkanäle sind, wie in ▶ Kap. 4.2 näher erläutert wird, weitgehend identifiziert (Tab. 25.1).

Tab. 25.1. Ionenkanäle und zugehörige Gene der Hauptproteinkomponenten für wichtige Ströme des Aktionspotenzials im Ventrikelmyokard und im Sinusknoten

		Strom	Gen
Ventrikel	AP-Phase 0	i_{Na}	SCN5A
	AP-Phase 1	i_{to}	KCND3 (Kv4.3)
	AP-Phase 2	i_{CaL}	CACNA1C (α_{1C})
	AP-Phase 3	i_{Kr}	KCNH3 (HERG)
		i_{Ks}	KCNQ1 (KvLQT1)
	AP-Phase 4	i_{K1}	KCNJ2 (Kir 2.1)
Sinusknoten	Diastole	i_f	HCN4

Refraktärphase. Während der Plateauphase des Aktionspotenzials ist die Herzmuskelzelle elektrisch **absolut refraktär** (Abb. 25.2). Dies bedeutet, dass während dieser Zeit kein weiteres Aktionspotenzial ausgelöst werden kann. Die Länge der Plateauphase ist im Allgemeinen größer als die einer Einzelzuckung. Im Herzmuskel kann es deshalb nicht zur Superposition von Einzelzuckungen oder sogar zur **Tetanisierung** kommen, was funktionell auch nicht sinnvoll wäre, da die Ventrikel des Herzens ihre Pumpfunktion nur bei zeitlich abgesetzten Einzelkontraktionen erfüllen können.

Die absolute Refraktärphase endet während der Repolarisationsphase bei einem Membranpotenzial von etwa –40 mV, weil oberhalb dieses Werts die schnellen Natriumkanäle durch ihre Spannungsabhängigkeit vollständig inaktiviert bleiben. Repolarisiert die Zelle über diesen Wert hinaus zu negativeren Potenzialen, werden die Natriumkanäle wieder teilweise aktivierbar. Aktionspotenziale sind wieder auslösbar; diese haben aber zunächst eine geringere Anstiegssteilheit, sind von kürzerer Dauer und werden auch zwischen Nachbarzellen nur langsam fortgeleitet (relative Refraktärphase). Während der **relativen Refraktärphase** ist die Erregbarkeit im Arbeitsmyokard für kurze Zeit ziemlich inhomogen ausgeprägt. Dieser Umstand begünstigt zusammen mit der reduzierten Erregungsfortleitung die Entstehung von Arrhythmien vom Typ einer kreisenden Erregung. Man nennt diesen Zeitabschnitt daher auch »**vulnerable Phase**«.

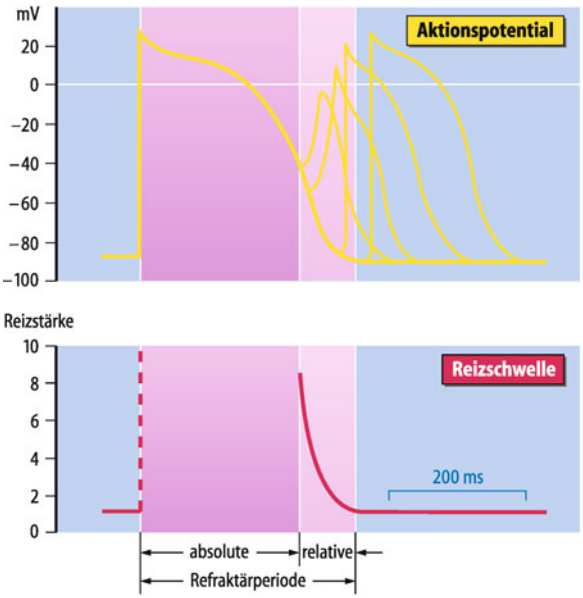


Abb. 25.2. Beziehung der Refraktärperiode zum Aktionspotenzial des Herzmuskels. Die Reizschwelle ist angegeben in relativen Einheiten, bezogen auf die schwellenwirksame Reizstärke von 1. Die absolute Refraktärperiode reicht vom Aufstrich des Aktionspotenzials bis gegen Ende des Plateaus. Während dieser Zeit ist eine erneute Erregung nicht möglich, d. h., die Reizschwelle erscheint unendlich hoch

Ionenverschiebungen während und nach dem Aktionspotenzial

Der Influx von Na^+ und Ca^{2+} während des Aktionspotenzials muss durch gegenläufige Ionenverschiebungen über die Zellmembran zeitlich versetzt kompensiert werden; dies ist vor allem die Aufgabe der Natriumpumpe und des Na^+/Ca^{2+}-Austauschers.

Natriumpumpe. Im Verlauf eines Aktionspotenzials kommt es zu Verschiebungen von Na^+-, K^+-, Cl^-- und Ca^{2+}-Ionen zwischen Intra- und Extrazellulärraum. Die Mengen sind aber so klein, dass die transsarkolemmalen Konzentrationsdifferenzen dieser Ionen während eines einzelnen Erregungszyklus kaum verändert werden. Für eine langfristige Aufrechterhaltung der Ionenhomöostase müssen dennoch Na^+, Cl^- und Ca^{2+} aus dem Zellinneren wieder heraustransportiert und K^+ dem Zellinneren wieder zugeführt werden.

Für Na^+ und K^+ wird diese Aufgabe durch die Natrium/Kalium-Pumpe (**Na^+/K^+-ATPase**) des Sarkolemms übernommen, die die beiden Ionen entgegen ihren jeweiligen Konzentrationsgradienten unter Energieaufwand über die Zellmembran austauscht. Die Natrium/Kalium-Pumpe transportiert zwar Na^+ und K^+ in entgegengesetzte Richtungen, aber nicht in gleicher Menge. Das stöchiometrische Verhältnis beträgt 3 Na^+-Ionen im Austausch für 2 K^+-Ionen. Durch den chemischen Energieaufwand ist die Richtung der Pumpe für den Ionenaustausch vorgegeben (Abb. 25.3 A). Die Pumpe treibt somit in der Bilanz positive Ladungsträger aus dem Zellinneren heraus, d. h., sie generiert einen **elektrischen Auswärtsstrom**, der ein wenig zur Elektronegativität des Zellinneren beiträgt und somit auch die Repolarisation während eines Aktionspotenzials begünstigt.

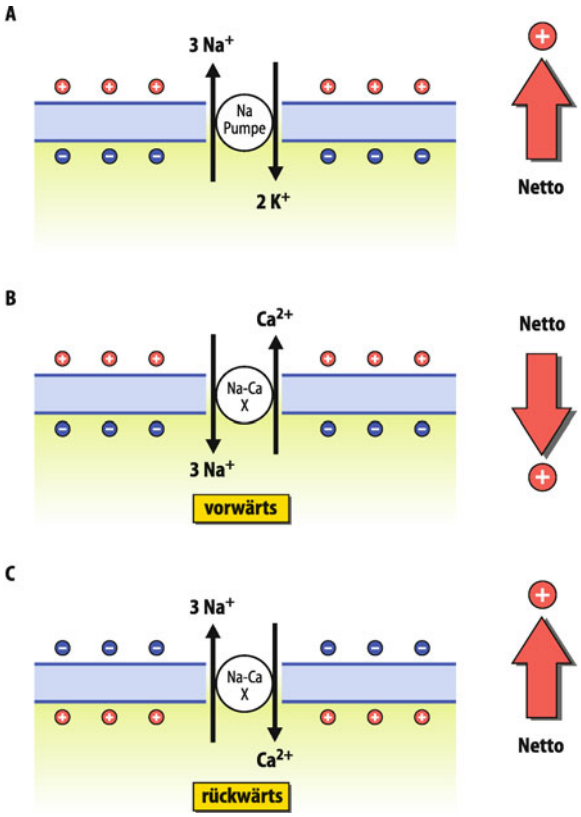


Abb. 25.3. Ladungsverschiebungen an der Zellmembran durch die Natriumpumpe und den Na^+/Ca^{2+}-Austauscher. A Natriumpumpe. Die Natriumpumpe verschiebt 3 Na^+-Ionen nach außen (oben) im Austausch gegen 2 K^+-Ionen nach innen (unten). Die Netto-Ladungsverschiebung trägt zur Elektronegativität des Zellinneren bei. **B** Na^+/Ca^{2+}-Austauscher (Na-Ca-X) bei diastolischer Ruhelage (Vorwärtsrichtung). Der Na^+/Ca^{2+}-Austauscher hat eine Stöchiometrie des Transporters von 3 Na^+-Ionen gegen 1 Ca^{2+}-Ion. In der diastolischen Ruhelage transportiert er Ca^{2+} in die Auswärtsrichtung und Na^+ in die Einwärtsrichtung. Die Netto-Ladungsverschiebung wirkt in Richtung einer Depolarisation der Zellmembran. **C** Na^+/Ca^{2+}-Austauscher (Na-Ca-X) während des Aktionspotenzials (Rückwärtsrichtung). Unter diesen Umständen transportiert der Na^+/Ca^{2+}-Austauscher Na^+ in die Auswärtsrichtung und Ca^{2+} in die Einwärtsrichtung (ebenfalls in 3:1-Stöchiometrie). Diese Netto-Ladungsverschiebung wirkt in Richtung einer Repolarisation der Zellmembran

Na^+/Ca^{2+}-Austauscher. Der durch die Natrium/Kalium-Pumpe aufgebaute Na^+-Gradient stellt auch die treibende Kraft für den Na^+/Ca^{2+}-Austauscher dar, der Ca^{2+} entgegen seinem Konzentrationsgradienten im Austausch gegen Na^+ über die Zellmembran aus der Zelle heraustransportiert. Auch der Na^+/Ca^{2+}-Austauscher arbeitet **nicht elektroneutral**. Er transportiert Na^+- und Ca^{2+}-Ionen gegenläufig in einem 3:1-Verhältnis. Im Gegensatz zur Na^+/K^+-Pumpe vermittelt der Na^+/Ca^{2+}-Austauscher die Einstellung einer Äquilibriumssituation für Ionen- und Ladungsverteilung über der Zellmembran und ändert seine Laufrichtung je nach Ausgangslage der Verteilung.

Bei einem deutlich negativen intrazellulären Potenzial und niedriger zytosolischer Na^+-Konzentration (wie in der **diastolischen Ruhelage** der Herzmuskelzellen) zieht der Na^+/Ca^{2+}-Austauscher Na^+ in die Zelle hinein und treibt Ca^{2+} heraus (Abb. 25.3 B). Da die Höhe des transmembranären Na^+-Gradienten wesentlich von der Aktivität der Natrium/Kalium-Pumpe

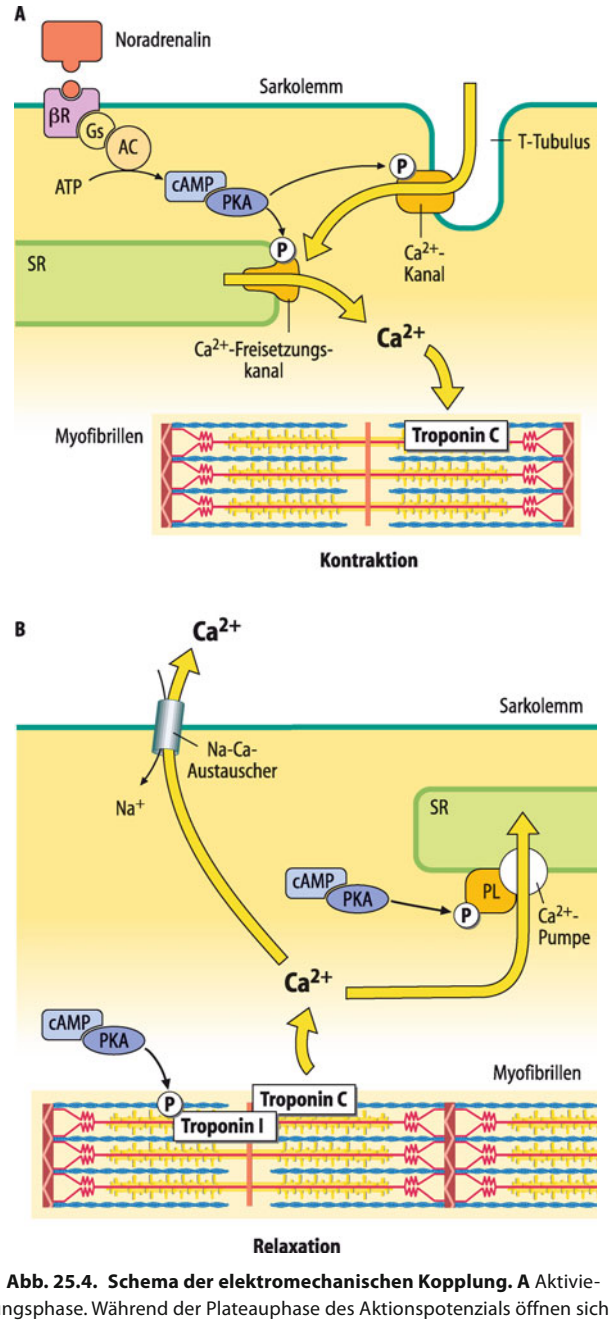
bestimmt ist, kann man vereinfacht sagen, dass unter diesen Umständen die Natrium/Kalium-Pumpe die Energie für den Auswärtstransport von Ca^{2+} bereitstellt. Wenn das Zellinnere ein positives Potenzial einnimmt (wie während eines **Aktionspotenzials**, d. h. unter systolischen Bedingungen) und/oder wenn die Zelle eine erhöhte zytosolische Na^+-Konzentration aufweist (wie bei Hemmung der Natrium/Kalium-Pumpe), dreht sich die Laufrichtung des Austauschers um, und Ca^{2+} fließt im Austausch gegen Na^+ ins Zellinnere (◘ Abb. 25.3 C). Bleibt dieser Zustand länger erhalten, entwickelt sich eine manifeste Ca^{2+}-Überladung der Zellen, die zur Zellschädigung über Aktivierung Ca^{2+}-abhängiger Proteasen und Lipasen führt.

Elektromechanische Kopplung

Als elektromechanische Kopplung bezeichnet man den Signalmechanismus, der in einer Muskelzelle das Aktionspotenzial mit der Kontraktion verbindet.

Aktivierungsphase. Wichtigster Signalstoff der elektromechanischen Kopplung sind Ca^{2+}-Ionen. In der ruhenden Zelle beträgt die Ca^{2+}-Konzentration im Zytosol nur ein Zehntausendstel der extrazellulären Konzentration (10^{-7} mol/l im Vergleich zu 10^{-3} mol/l). Während der Plateauphase des Aktionspotenzials werden die **L-Typ Ca^{2+}-Kanäle** in der Membran der T-Tubuli geöffnet und es strömt Ca^{2+} in das Zellinnere ein (◘ Abb. 25.4 A). Ausgelöst durch diesen initialen Ca^{2+}-Einstrom wird Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum über spezifische Kanalproteine freigesetzt (▶ Kap. 6.3). Dadurch steigt die zytosolische freie Kalziumkonzentration von einem Ruhewert von 10^{-7} mol/l in der erregten Myokardzelle auf maximal etwa 10^{-5} mol/l an. Bindung von Ca^{2+} an das myofibrilläre Regulatorprotein **Troponin C** aktiviert den kontraktilen Apparat (▶ Kap. 6.3).

Sympathikuswirkung auf die Aktivierung. Die Herzmuskelzelle trägt an ihrer Zellmembran **β-Adrenorezeptoren**, die durch die Überträgerstoffe des Sympathikus (Noradrenalin aus lokalen sympathischen Nervenendungen, Adrenalin aus dem Nebennierenmark) stimuliert werden können. Stimulation von β-Rezeptoren aktiviert über stimulatorische GTP-bindende Proteine (G_s-Proteine), das membranständige Enzym Adenylatzyklase. Dieses katalysiert die Bildung von zyklischem AMP (cAMP) aus ATP. cAMP ist ein allosterischer Aktivator der **Proteinkinase A (PKA)**, die verschiedene zelluläre Schlüsselproteine durch Phosphorylierung in ihrer Aktivität moduliert. Dazu gehören die L-Typ Ca^{2+}-Kanäle in der Zellmembran. Werden sie phosphoryliert, erhöht sich der Ca^{2+}-Einstrom während der Plateauphase des Aktionspotenzials und damit auch die Ca^{2+}-getriggerte Ca^{2+}-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Zu dieser vermehrten Ca^{2+}-Freisetzung trägt auch bei, dass der Ca^{2+}-Freisetzungskanal durch PKA phosphoryliert und damit aktiviert wird. Auf diese Weise entsteht bei Stimulation der kardialen β-Adrenorezeptoren ein stärkerer Anstieg des zytosolischen Ca^{2+} als bei einer normalen Erregung und dies führt zu einer stärkeren Kraftentwicklung. Diese Kraftsteigerung, die von der Vordehnung des Herzmuskels unabhängig ist, nennt man **positive Inotropie**.



◘ **Abb. 25.4. Schema der elektromechanischen Kopplung. A** Aktivierungsphase. Während der Plateauphase des Aktionspotenzials öffnen sich die L-Typ Ca^{2+}-Kanäle der Zellmembran. Das ins Zellinnere fließende Ca^{2+} triggert die Freisetzung von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR). Bindung von Ca^{2+} an Troponin C aktiviert die Myofibrillen. Stimulation der β-Adrenozeptoren (βR) aktiviert über stimulatorische G-Proteine (G_s) die Adenylatzyklase (AC). An der AC wird zyklisches AMP (cAMP) gebildet, das die Proteinkinase A (PKA) aktiviert. Die PKA phosphoryliert den L-Typ-Ca^{2+}-Kanal und den Ca^{2+}-Freisetzungskanal des SR und aktiviert dadurch diese Kanäle. **B** Relaxationsphase. Noch während des Aktionspotenzials wird durch Ansteigen der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration die Ca^{2+}-Pumpe des SR aktiviert. Durch Ca^{2+}-Rückspeicherung in das SR und Ca^{2+}-Auswärtstransport über den Na^+/Ca^{2+}-Austauscher sinkt die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration. Die PKA phosphoryliert Troponin I, was die Affinität von Troponin C für Ca^{2+} herabsetzt und damit die Aktivierung der Myofibrillen beschleunigt beendet. Als weiteres Zielprotein phosphoryliert die PKA Phospholamban (PL). Dadurch wird die Ca^{2+}-Pumpe des SR aktiviert, denn PL hemmt im unphosphorylierten Zustand deren Aktivität

Relaxationsphase. In der nachfolgenden Entspannungsphase (Relaxation) der Herzmuskelzelle muss das Ca^{2+} wieder in den Extrazellulärraum und in seinen zytosolischen Speicher, das sarkoplasmatische Retikulum, zurückgepumpt werden (Abb. 25.4 B). Durch Absinken der Ca^{2+}-Konzentration im Zytosol nimmt die Bindung von Ca^{2+} an das myofibrilläre Regulatorprotein Troponin C ab, und dadurch endet die Aktivierung des kontraktilen Apparates. Das vom extrazellulären Medium zuvor eingeströmte Ca^{2+} wird hauptsächlich über den Na^+/Ca^{2+}-Austauscher hinaustransportiert. Die Rückführung in das sarkoplasmatische Retikulum erfolgt über Ca^{2+}-Pumpen (sog. **SERCA**, d. h. sarkoendoplasmatische Retikulum-ATPase), die in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums in hoher Dichte vorhanden sind.

Sympathikuswirkung auf die Relaxation. Die Aktivität der SERCA ist durch das Regulatorprotein **Phospholamban** reguliert. Dieses stellt einen natürlichen Inhibitor der Pumpe dar, der seinerseits durch Phosphorylierung inaktiviert wird. Eine solche Phosphorylierung tritt auf, wenn unter β-Adrenorezeptorstimulation (Sympathikus) die Proteinkinase A der Herzmuskelzelle aktiviert wird. Deshalb ist bei Stimulation des Sympathikus das Absinken des zytosolischen Ca^{2+} und dadurch die mechanische Relaxation des Herzmuskels beschleunigt. Diesen Effekt nennt man auch **positive Lusitropie**.

In Kürze

Ruhe und Erregung der Arbeitsmyokardzelle

In **Ruhe** haben die Arbeitsmyokardzellen ein Membranpotenzial von ca. –90 mV (Gleichgewichtspotenzial für K^+). Durch Depolarisation wird ein **Aktionspotenzial** ausgelöst, das in folgende Phasen eingeteilt wird:

- Phase 0: Aufstrich, getragen vom schnellen Natriumeinstrom,
- Phase 1: Initiale Spitze, deutlich positives Membranpotenzial,
- Phase 2: Plateau, getragen vom langsamen Kalziumeinstrom,
- Phase 3: Repolarisation, getragen vom Kaliumausstrom

Während des Aktionspotenzials ist die Zelle ca. 300 ms lang elektrisch refraktär. Die lange Refraktärzeit bedingt, dass der Herzmuskel nur Einzelzuckungen ausführt.

Aktivierung des Kontraktionsvorgangs

Der Ca^{2+}-Einstrom ins Zellinnere während der Plateauphase des Aktionspotenzials triggert die Freisetzung einer großen Ca^{2+}-Menge aus dem sarkoplasmatischen Retikulum ins Zytosol. Dadurch wird der Kontraktionsvorgang eingeleitet (elektromechanische Kopplung).

Aktive Rückspeicherung von Ca^{2+} in das sarkoplasmatische Retikulum und Auswärtstransport über den Na^+/Ca^{2+}-Austauscher des Sarkolemms beenden die Aktivierung.

25.2 Erregungsbildungs- und -leitungssystem des Herzens

Strukturen

Gruppen von speziellen Muskelzellen bilden im rechten Vorhof und den Ventrikeln die Strukturen für Erregungsbildung und Erregungsleitung.

Zellstruktur. Die Muskulatur von Vorhöfen und Ventrikeln des Herzens kontrahiert sich rhythmisch. Diese Kontraktionen sind auch dann zu beobachten, wenn das Herz, z. B. bei einer Herztransplantation nach Entnahme aus dem Spender, völlig denerviert ist. Die rhythmischen Kontraktionen beruhen darauf, dass **spontan aktive Schrittmacherzellen** das Herz in einen geordneten Kontraktionsablauf versetzen. Neuronale und humorale Einflüsse können die autonome Grundaktivität dieses Schrittmachersystems modulieren.

Die an diesem **Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem** beteiligten Zellen sind spezielle Muskelzellen, die sich von den Arbeitsmuskelzellen des Kraft entwickelnden Myokards (s. unten) abgrenzen lassen. Besonders gering ist die Ausstattung mit kontraktilen Elementen in den Schrittmacherzellen von Sinusknoten und Atrioventrikularknoten. Die Herzmuskelzellen des ventrikulären Erregungsleitungssystems besitzen deutlich weniger T-Tubuli, kontraktile Elemente und Mitochondrien als die Zellen des Arbeitsmyokards. Sie enthalten dafür viel Glykogen und Enzyme des anaeroben Energiestoffwechsels. Die Zellen des ventrikulären Erregungsleitungssystems sind breiter und voluminöser als die Zellen der Arbeitsmuskulatur, was zur schnellen Erregungsleitung dieser Strukturen beiträgt.

Vorhöfe. Der **Sinusknoten** (Nodus sinuatrialis) besteht aus einigen hundert Zellen und ist an der Innenseite der hinteren Wand des rechten Vorhofs lokalisiert (Abb. 25.5). Die von ihm ausgehende Erregung (Aktionspotenzial) wird über die **Vorhofmuskulatur** weitergeleitet, von wo sie den **Atrioventrikularknoten** (AV-Knoten, Nodus atrioventricularis, Aschoff-Tawara-Knoten) erreicht, der auf der rechten Seite des Septum interatriale an der Grenze von Vorhof und Kammer lokalisiert ist. Die bindegewebigen Strukturen der **Ventilebene** leiten die Erregung aus den Vorhöfen nicht weiter, da das Bindegewebe Aktionspotenziale nicht bilden und weiterleiten kann, d. h. die Ventilebene stellt funktionell einen elektrischen Isolator dar.

Kammern. Am AV-Knoten entspringt ein dünner Strang spezialisierter Muskelzellen, das **His-Bündel** (Truncus fasciculi atrioventricularis), das die Bindegewebsbarriere der Ventilebene durchdringt und die Erregung vom AV-Knoten in die Herzkammern weiterleitet. Es verläuft im Ventrikelseptum zunächst auf der rechten Seite herzspitzenwärts und verzweigt sich bald in einen rechten und einen linken Schenkel (**Kammerschenkel**, Tawara-Schenkel, Crus dextrum, Crus sinistrum). Der linke Schenkel teilt sich in ein **vorderes** und ein **hinteres Hauptbündel**. Die Enden dieser Verzweigungen des His-Bündels gehen in netzartige Ausläufer über, die sog. **Purkinje-Fasern**. Über diese Ausläufer wird die Erregung fein verteilt auf die Innenschicht der **Ventrikelmus-**

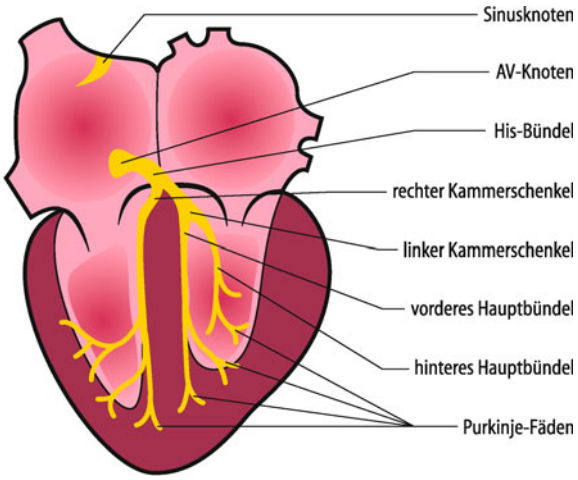


Abb. 25.5. Schema des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems *(gelb dargestellt)* in einem Frontalschnitt des Herzens

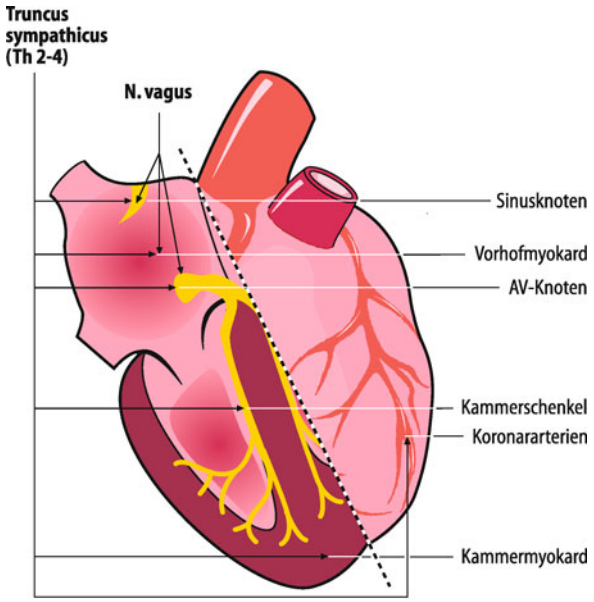


Abb. 25.6. Schema der Innervation einzelner Herzstrukturen durch sympathische Herznerven (Truncus sympathicus) und den N. vagus

kulatur übertragen. Im Ventrikel wird die Erregung dann durch die Arbeitsmuskelzellen selbst fortgeleitet. Die Papillarmuskeln werden über Ausläufer der Kammerschenkel als erste erreicht und kontrahieren deshalb auch vor der übrigen Kammermuskulatur. Dadurch werden die Segelklappen zu Beginn der Systole verschlossen und am Durchschlagen in die Vorhöfe gehindert.

Zell-Zell-Kommunikation

Über *gap junctions* sind die Zellen des Erregungsleitungssystems und des Arbeitsmyokards funktionell eng untereinander verkoppelt.

Connexone. Zahl und Funktion von *gap junctions* zwischen den Zellen des Erregungsleitungssystems und zwischen diesen und Zellen des Arbeitsmyokard bestimmen ganz wesentlich die Ausbreitung der elektrischen Erregung. Die wichtigsten Strukturelemente einer *gap junction* sind die **Connexone**. Darunter versteht man Kanälchen, die die Zellen verbinden und aus transmembranären Proteinkomplexen **(Connexine)** zweier Nachbarzellen gemeinsam aufgebaut werden. Die Connexone haben eine hohe elektrische Leitfähigkeit und dienen damit der elektrischen Kopplung benachbarter Zellen (s. auch Abb. 5.20).

Rolle der gap junctions. Die hohe Zahl der *gap junctions* zwischen den Zellen des Myokards ermöglicht es, dass die Erregung einer einzigen Muskelzelle schnell auf alle anderen überspringt. Das Myokard verhält sich daher wie ein **funktionelles Synzytium**. Im Erregungsleitungssystem des menschlichen Herzens sind vor allem die Connexingene Cx40 und Cx43 exprimiert, im ventrikulären Arbeitsmyokard sind es vorwiegend Cx43 und Cx45, im Vorhof finden sich alle drei Connexine. Die Zellen des Erregungsleitungssystems sind untereinander mit einer größeren Zahl von *gap junctions* verbunden als mit dem umliegenden Arbeitsmyokard. Eine Ausnahme bilden die Zellen der Purkinje-Fasern, die direkt der Erregungsübertragung auf die Arbeitsmyokardzellen dienen. Die Geschwindigkeit der Erregungsausbreitung wird durch die Dichte der *gap junctions* innerhalb dieser Strukturen mitbestimmt. Kammerschenkel und Purkinje-Fasern sind bezüglich der Erregungsausbreitung »Rennstrecken«. Zwischen den Zellen sind hier besonders viele *gap junctions* ausgebildet.

Innervation

Das Herz wird durch sympathische Herznerven und durch den N. vagus innerviert; die sympathische Innervation steigert die Herzfunktion auf Vorhof- und Ventrikelebene (Frequenz-, Kraftsteigerung), Innervation durch den Vagus antagonisiert die sympathischen Vorhofwirkungen (Frequenzsenkung).

Anatomie. Das Herz wird von sympathischen und parasympathischen Anteilen des autonomen Nervensystems innerviert (Abb. 25.6). Die Zellkörper der präganglionären sympathischen Fasern liegen im 2.–4. Thorakalsegment (Th2–Th4) des Rückenmarks. Die Zellkörper des zweiten efferenten Neurons liegen zum größten Teil in den Ganglien des Grenzstranges, von denen sie in Form gebündelter Herznerven, **Nervi cardiaci**, zum Plexus cardiacus ziehen. Diese postganglionären Neurone erreichen alle Substrukturen des Herzens und seiner Gefäße. Insbesondere werden **Sinus-** und **AV-Knoten** sowie das **ventrikuläre Erregungsleitungssystem**, das **Arbeitsmyokard** von Ventrikeln und Vorhöfen und das Koronarsystem sympathisch innerviert.

Transmitter. Aus axonalen Verdickungen, den sog. Varikositäten (Abb. 20.4), setzen die postganglionären sympathischen Neurone Überträgerstoffe frei. Der wichtigste Überträgerstoff ist das **Noradrenalin**. Das Herz wird auch durch parasympathische Fasern des **Nervus vagus** innerviert. Die Vagusfasern des ersten

efferenten Neurons der Rami cardiaci des Nervus vagus entstammen dem Nucleus dorsalis des Nervus vagus, der in der Medulla oblongata gelegen ist. Die meisten parasympathischen Fasern verlaufen zum Sinus- und AV-Knoten und zur Muskulatur der Vorhöfe. Der wichtigste Überträgerstoff des zweiten Neurons ist **Azetylcholin** (s. auch ◘ Abb. 20.2).

Funktionelle Effekte. Der **Sympathikus** wirkt an verschiedenen Stellen:

- An den Schrittmacherzellen steigert er die Spontanfrequenz **(positiv-chronotrope Wirkung)**.
- Die Fortleitung der Erregung im Erregungsleitungssystem wird beschleunigt **(positiv-dromotrope Wirkung)**, was sich besonders deutlich im AV-Knoten auswirkt.
- Im Bereich der Vorhof- und Kammermuskulatur steigert der Sympathikus die Kraftentwicklung unabhängig von der Vordehnung **(positiv-inotrope Wirkung)**.
- Die Relaxation des Herzmuskels wird ebenfalls beschleunigt **(positiv-lusitrope Wirkung)**.
- Durch direkte und indirekte Effekte erweitert Sympathikusstimulation auch das Koronarsystem **(vasodilatatorische Wirkung)**.

Am Herzen wirkt der Sympathikus vor allen Dingen über β-Adrenorezeptoren. Ein Teil der inotropen Wirkung am Herzen wird auch über α-Adrenorezeptoren vermittelt. Bei einer zentralen Sympathikusaktivierung kommt es nicht nur über die lokale Freisetzung von **Noradrenalin** zu den genannten Wirkungen auf das Herz. Eine zentrale Aktivierung des Sympathikus stimuliert auch die Freisetzung von **Adrenalin** aus dem Nebennierenmark. Dieses auf dem Blutweg zum Herzen transportierte Neurohormon unterstützt die lokale Wirkung des Sympathikus. Adrenalin hat bei gleicher Konzentration eine stärkere Wirksamkeit als Noradrenalin auf β-Adrenorezeptoren und eine geringere auf α-Adrenorezeptoren. Die lokale Wirkung des Noradrenalins auf β-adrenerg vermittelte Effekte ist dennoch ausgeprägt, da es im Gewebe in hoher Konzentration freigesetzt wird.

Entsprechend seiner begrenzten anatomischen Verteilung ist die Wirkung des **Parasympathikus** fast ausschließlich auf die Strukturen des Vorhofes begrenzt.

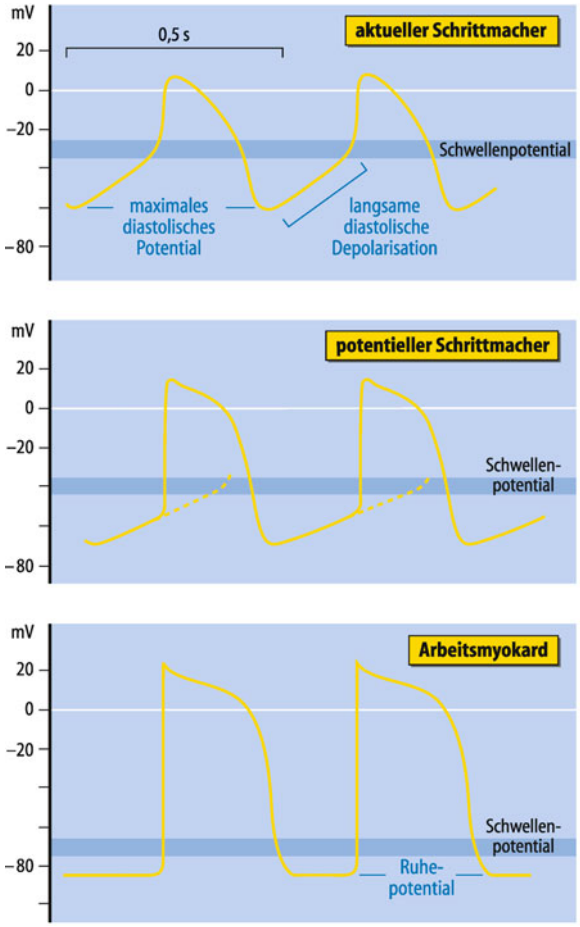
- Er wirkt **negativ-chronotrop** am Sinusknoten,
- **negativ-inotrop** an der Vorhofmuskulatur und
- **negativ-dromotrop** am AV-Knoten.

Die Wirkung wird über **muskarinische Rezeptoren** für Azetylcholin an den Zielzellen vermittelt.

Hierarchie der Erregungsbildung

Normalerweise ist der Sinusknoten der schnellste und damit der übergeordnete Schrittmacher des Herzens; eine Hierarchie in der spontanen Erregungsbildung bestimmt die Erregungsleitung.

Erregungsbildung. Die **Automatie** des Herzschlages basiert auf der spontanen Bildung von Aktionspotenzialen in den Schrittmacherzellen (◘ Abb. 25.7). Normalerweise bildet sich die elektrische



◘ **Abb. 25.7. Allgemeine Form des Erregungsablaufs in aktuellen bzw. potenziellen Schrittmachern.** Als Beispiele werden Sinusknoten und AV-Konten mit dem nichtautomatischen Arbeitsmyokard (Vorhöfe bzw. Ventrikel) verglichen

Spontanerregung am schnellsten in den Zellen des **Sinusknotens**, einem kleinen Zellhaufen im rechten Vorhof. Von dort wird diese Erregung auf das Arbeitsmyokard der Vorhöfe übergeleitet, bis sie die Zellen des **Atrioventrikularknotens (AV-Knoten)** erfasst, der im rechten Vorhof im Winkel von Septum und Ventilebene liegt. Über die Zellen des AV-Knotens läuft die Erregung dann gebündelt über das ventrikuläre Erregungsleitungssystem (His-Bündel, linker und rechter Kammerschenkel, Purkinje-Fasern) in die Herzkammern und breitet sich über deren Arbeitsmuskulatur aus (◘ Abb. 25.5).

Unter Normalbedingungen ist der Sinusknoten der bestimmende **Taktgeber** für die elektrische Automatie im Herzen: In ihm erfolgt die Spontandepolarisation am schnellsten, und die von ihm ausgehende Erregung kommt in den tiefer gelegenen Anteilen des Erregungsleitungssystems an, bevor diese die eigene Schwelle für die spontane Bildung eines Aktionspotenzials erreichen. Auf diese Weise entsteht eine **Hierarchie der Schrittmacher**. Ist die Überleitung zwischen den verschiedenen Anteilen des Erregungsleitungssystems unter pathophysiologischen Bedingungen unterbrochen, lässt sich die Eigenfrequenz dieser Schrittmacher beobachten.

- Die Eigenfrequenz des nicht innervierten Sinusknotens liegt bei 60–80/min, man nennt ihn auch den **primären Schrittmacher**,

- die Eigenfrequenz des AV-Knotens liegt bei 40–50/min, er wird auch als **sekundärer Schrittmacher** bezeichnet,
- die Eigenfrequenz von His-Bündel und Kammerschenkeln liegt bei 30–40/min. Eine spontane Erregungsbildung unterhalb des AV-Knotens wird als **tertiärer Schrittmacher** bezeichnet.

Erregungsleitung. Bei einer normalen Erregung des Herzens durch den Sinusknoten dauert es etwa 60 ms, bis die Erregung das Vorhofmyokard durchlaufen hat und den AV-Knoten erreicht (Leitungsgeschwindigkeit ca. 0,5 m/s). Der AV-Knoten stellt ein **Verzögerungsglied** in der Erregungsleitung dar (ca. 0,1 m/s), die Überleitung durch den AV-Knoten beträgt wiederum etwa 60 ms. Wegen dieser Verzögerung kann die Kontraktion des Vorhofs zum Abschluss kommen, bevor die Erregungswelle das ventrikuläre Myokard zur Kontraktion bringt.

Die Strecke vom His-Bündel bis zu den Purkinje-Fasern wird sehr schnell durchlaufen (**»Rennstrecke«**), in ca. 20 ms (ca. 1–3 m/s). Die Ausbreitung der Erregung über die ventrikuläre Arbeitsmuskulatur braucht wieder ca. 60 ms (ca. 0,5 m/s). Die Refraktärzeit der atrialen Herzmuskelzellen beträgt ca. 200 ms, die der ventrikulären Muskelzellen ca. 300 ms. Dadurch, dass die Erregungsausbreitungszeiten in Atrien und Ventrikeln (ca. 60 ms) jeweils deutlich kürzer als die Refraktärzeiten der atrialen und ventrikulären Arbeitsmuskelzellen sind, führt die über das Leitungssystem übergeleitete Erregung nur zur einmaligen Aktivierung von Atrien und Ventrikeln.

Die **Refraktärzeit der Purkinje-Fasern** ist besonders lang (ca. 400 ms). Dies hat zwei Konsequenzen:

- Erstens verhindert die lange Refraktärzeit ein Zurücklaufen der Erregung aus dem ventrikulären Arbeitsmyokard ins Erregungsleitungssystem.
- Zweitens begrenzt die lange Refraktärzeit die Frequenz von Erregungen, die auf die Ventrikel übergeleitet werden können, auf < 150/min (errechnet aus 1:400 ms). D. h., die Purkinje-Fasern wirken als **»Frequenzfilter«**. Dies ermöglicht, dass ein Flimmern der Vorhöfe nicht auch auf die Ventrikel übergreift.

Die Erregungsleitung wird durch Sympathikus und N. vagus moduliert (s. oben).

25.1. Elektrotherapie von Herzrhythmusstörungen

Elektrische Schrittmacher nennt man Geräte, die das Herz durch abgegebene Stromstöße erregen, um einen gestörten Herzrhythmus zu normalisieren. Bei dauerhaft getragenen Schrittmachern wird normalerweise die kleine elektronische Steuereinheit subkutan implantiert und der Reiz über eine transvenöse Elektrode auf das Myokard des rechten Ventrikels übertragen. Bei bradykarden Rhythmusstörungen (Herzfrequenz zu gering) übernimmt der elektrische Schrittmacher die Rolle des herzeigenen Schrittmachers.

Eine elektrische Stimulation des Herzens kann auch Tachyarrhythmien (Herzfrequenz zu hoch) unterbrechen. Die Elektrostimulation erzeugt eine homogene Depolarisation des Myokards, nach deren Abklingen häufig wieder ein normaler Erregungsablauf einsetzt. Bei Kammerflattern wird der depolarisierende Strompuls gleichzeitig mit dem EKG-Signal der Kammererregung appliziert (**Kardioversion**).

Bei **Kammerflimmern** (> 350 Kammererregungen pro Minute) ist keine Triggerung durch das EKG möglich. Dann ist ein größerer Strompuls nötig, um eine möglichst homogene Myokarddepolarisation zu erreichen (Defibrillation). Bei Patienten mit pharmakologisch nicht beherrschbaren Tachyarrhythmien wird heute häufig ein schrittmacherartiger Stimulator implantiert, der bei Auftreten von Tachyarrhythmien automatisch einen depolarisierenden Strompuls abgibt (**implantierbarer Kardioverterdefibrillator**, ICD). In Notfallsituationen kann auch ein »Elektroschock« (**Defibrillation**) über extern angelegte Elektroden transthorakal appliziert werden (**externer Defibrillator**, »Defi«).

Erregung von Schrittmacherzellen

Schrittmacherzellen bilden selbstständig Aktionspotenziale; sie haben kein stabiles Ruhemembranpotenzial.

Spontandepolarisation. Die Schrittmacherzellen des Sinusknotens unterscheiden sich von Arbeitsmyokardzellen dadurch, dass sie kein stabiles Ruhemembranpotenzial aufweisen, spontan depolarisieren und selbstständig Aktionspotenziale bilden (Abb. 25.8). Das **maximale negative Potenzial** von Schrittmacherzellen liegt bei etwa –60 mV, d. h. bei deutlich geringerer Negativität als es dem Ruhemembranpotenzial in Arbeitsmuskelzellen (–90 mV) entspricht (Abb. 25.1). Der bestimmende Kaliumstrom des Ruhemembranpotenzials der Arbeitsmuskelzellen, der K^+-Einwärtsgleichrichterstrom (i_{K1}) und der schnelle Natriumstrom (i_{Na}), der in Arbeitsmuskelzellen die schnelle Anfangsphase des Aktionspotenzials trägt, sind funktionell in Schrittmacherzellen unbedeutend. Ohne den stabilisierenden i_{K1}-Strom depolarisieren die Zellen nach Erreichen von ca. –60 mV langsam spontan. Hieran sind mehrere Einwärtsströme beteiligt (Abb. 25.8):

- Am Anfang der Depolarisationsphase wird ein unselektiver, hauptsächlich von **Na^+** getragener **Einwärtsstrom (»Schrittmacherstrom«)** aktiviert, der in ventrikulären Arbeitsmuskelzellen gar nicht vorhanden ist. Für diesen Strom werden die Abkürzungen **i_f** oder **i_h** für **»funny current«** oder **»queer current«** verwandt, da der Strom die ungewöhnliche Eigenschaft aufweist, bei Hyperpolarisation aktiviert zu werden. Durch dieses Aktivierungsverhalten verhindert seine Präsenz die Ausbildung eines stabilen Ruhemembranpotenzials.

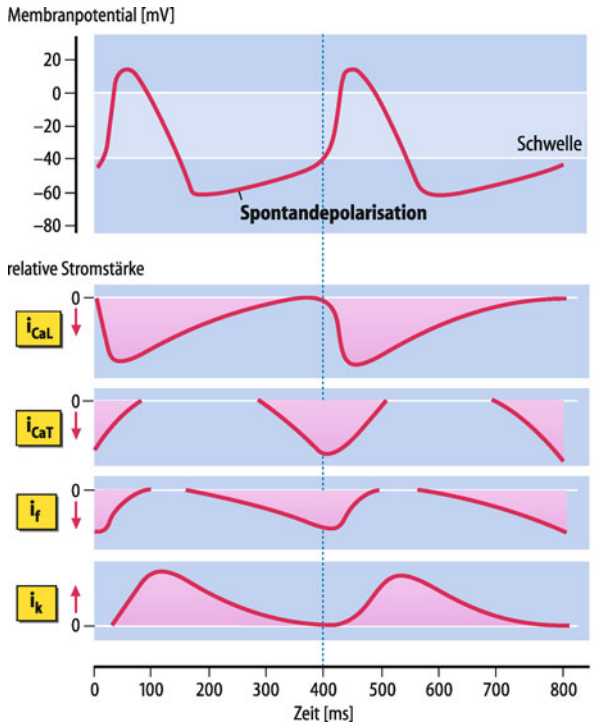


Abb. 25.8. Aktionspotenzial der Schrittmacherzellen des Sinusknotens. Oberste Kurve: Das Aktionspotenzial weist anfangs einen langsamen Anstieg auf. Es gibt keine Plateauphase. Nach Repolarisation auf einen tiefsten Wert von −60 mV depolarisiert die Zelle wieder spontan. Die anderen Kurven zeigen die relativen Stromstärken der beteiligten Ionenkanäle: $i_{Ca\,L}$ L-Typ-Kalziumstrom; $i_{Ca\,T}$ T-Typ-Kalziumstrom; i_f Schrittmacherstrom; i_K verzögerter Gleichrichter. Die Pfeile geben die elektrische Stromrichtung an: ↓ Einwärtsstrom, ↑ Auswärtsstrom

- Außerdem wird ein besonderer **Kalziumkanal (T-Typ Kanal)** aktiviert, der bereits bei negativeren Spannungen als der L-Typ geöffnet wird. In Schrittmacherzellen trägt dieser Strom wesentlich zur Spontandepolarisation bei.

Aktionspotenzial. Erreicht die Spontandepolarisation einen Schwellenwert von etwa −40 mV, wird der **langsame Kalziumstrom (L-Typ) aktiviert**. Dadurch depolarisiert die Zelle rasch weiter. Der langsame Kalziumstrom ist somit Träger der ersten Phase des Aktionspotenzials der Schrittmacherzelle, das einen Spitzenwert von +20 mV erreichen kann. Die Aktivierung des **verzögerten K^+-Gleichrichters (i_K)** in der depolarisierten Zelle leitet dann eine langsame **Repolarisation** ein, die mit einer Inaktivierung des L-Typ-Kalziumstroms verbunden ist. Eine Plateauphase wie in der Arbeitsmuskelzelle fehlt, da es hier nicht zu einem Gleichgewicht zwischen depolarisierenden und repolarisierenden Strömen kommt. Der i_K deaktiviert bei zunehmend negativen Potenzialen. Damit fällt am Ende eines Aktionspotenzials die Kaliumleitfähigkeit der Schrittmacherzelle deutlich ab, und die langsame Spontandepolarisation beginnt erneut.

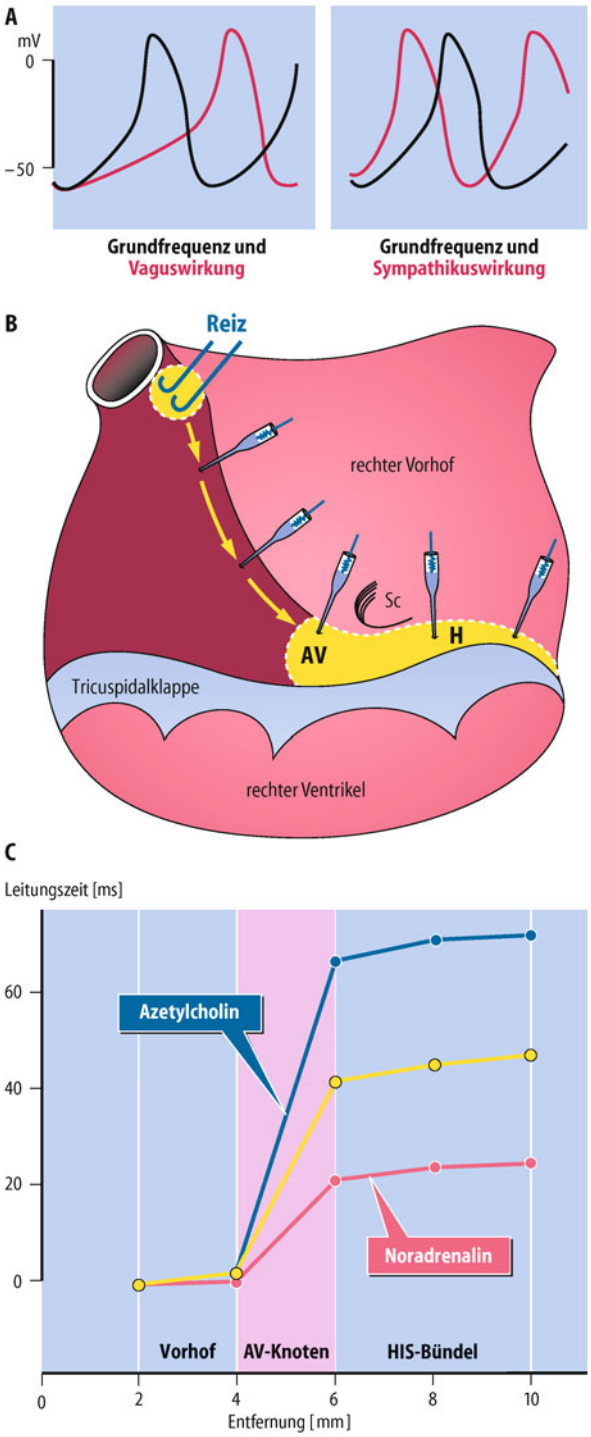


Abb. 25.9. Vagus- und Sympathikuseffekte auf Erregungsbildung und Erregungsleitung. A Überträgerstoffe des Sympathikus (Noradrenalin, Adrenalin) beschleunigen die Spontandepolarisation. Dadurch wird die Schwelle für die Auslösung eines Aktionspotenzials früher als normal erreicht. Der Überträgerstoff des N. vagus (Azetylcholin) hat eine entgegengesetzte Wirkung. **B** Messanordnung zur Bestimmung der Leitungszeit vom Reiz bis zum Eintreffen der Erregung an der Ableitelektrode am isolierten Vorhofpräparat des Kaninchens (AV AV-Knoten; H His-Bündel). **C** Abhängigkeit der Leitungszeit von der Entfernung zwischen Reizort und Ableitelektrode unter Kontrollbedingungen und bei Einwirkung von Azetylcholin bzw. Noradrenalin. Die Überträgerstoffe beeinflussen die Leitungszeit nur im Bereich des AV-Knotens. Eine Verlängerung der Leitungszeit ist gleichbedeutend mit einer Verminderung der Leitungsgeschwindigkeit

25.2. Sick-Sinus-Syndrom

Pathophysiologie. Wenn die autonome Schrittmacherfunktion der Zellen des Sinusknotens die Erregungsausbreitung innerhalb des Sinusknotens oder die Überleitung der Erregung vom Sinusknoten auf das Vorhofmyokard gestört sind, kann es zu Störungen des Herzrhythmus kommen. Je nach Art der Ursache kann dann die auf AV-Knoten und Kammern übergeleitete Erregung zu niederfrequent (Bradykardie) oder zu hochfrequent (Tachykardie) ausfallen, am häufigsten sind bradykarde Störungen. Ursachen für das Sick-Sinus-Syndrom (SSS) sind z. B. degenerative Gewebsveränderungen im Bereich des Sinusknotens und der Vorhöfe, die aufgrund von Durchblutungsstörungen (koronare Herzerkrankung) oder chronischer Vorhofüberdehnung (Klappendefekte, Hochdruck) entstehen können. Dementsprechend tritt das SSS überwiegend im höheren Lebensalter (> 50 Jahre) auf.

Risiken. Die Risiken bei zu geringer Schrittmacherfrequenz liegen in einer mangelnden Pumpfunktion des zu langsam schlagenden Herzens, was zu Leistungsschwäche und Auftreten von Bewusstlosigkeit führen kann. Auch ein kompletter Herzstillstand durch vollständiges Ausfallen des Sinusknotens als Schrittmacher (Sinusarrest) mit Todesfolge kann durch ein SSS verursacht werden.

Therapie. Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei Auftreten von klinischen Symptomen ist das Implantieren eines elektrischen Herzschrittmacher-Geräts (▶ Box 25.1), das entweder die Schrittmacherfunktion des Sinusknotens bei der Herzerregung dauerhaft übernimmt oder sich nur dann aktiviert, wenn der Spontanrhythmus unter einen bestimmten Grenzwert fällt.

Nervale Kontrolle von Erregungsbildung und Erregungsleitung

Autonome Innervation moduliert die Spontanaktivität der Schrittmacherzellen und die Erregungsleitung.

Nervale Modulation des Sinusknotens. Die Frequenz der spontan entstehenden Aktionspotenziale in den Schrittmacherzellen des Sinusknotens ist im Wesentlichen von der **Geschwindigkeit der Spontandepolarisation** abhängig. Der Sinusknoten wird sowohl von Fasern des Sympathikus als auch des N. vagus innerviert (Abb. 25.6). Bei Stimulation des **N. vagus** wird die Depolarisationsgeschwindigkeit deutlich vermindert, bei Stimulation des **Sympathikus** deutlich erhöht (Abb. 25.9 A). Dies wird durch antagonistische Wirkungen der Überträgerstoffe des N. vagus (Azetylcholin) und des Sympathikus (Noradrenalin, Adrenalin) auf die Sinusknotenzellen bewirkt.

Noradrenalin und Adrenalin stimulieren **β-Adrenorezeptoren** an den Sinusknotenzellen. Vermittelt über stimulatorische G-Proteine (G_S) führt dies zu einer Aktivierung der Adenylatzyklase und dadurch zur Bildung von cAMP (s. oben). Azetylcholin stimuliert **muskarinische Rezeptoren** in den Sinusknotenzellen. Dies bewirkt eine durch inhibitorische G-Proteine (G_i) vermittelte Hemmung der Adenylatzyklase.

Der Schrittmacherstrom i_f wird bei Erhöhung der zellulären cAMP-Konzentration durch aktiviert (durch eine direkte Interaktion des Moleküls cAMP mit dem HCN-Kanalprotein), was unter dem Einfluss von Noradrenalin die Depolarisation der Zellen beschleunigt. Durch verschiedene Effekte wird unter Azetylcholin das Erreichen der Schwelle für das Aktionspotenzial zeitlich verzögert:

- Azetylcholin hat durch seine antagonistische Wirkung auf die Adenylatzyklase einen hemmenden Einfluss auf i_f und verzögert dadurch die Depolarisation der Zellen.
- Azetylcholin aktiviert ferner einen **rezeptorgesteuerten Kaliumkanal (Strom i_{Kach})**, was ebenfalls über ein G-Protein vermittelt wird. Die dadurch bedingte Vergrößerung der Kaliumleitfähigkeit verschiebt das Membranpotenzial der Schrittmacherzellen ebenfalls zu stärker negativen Werten.

Die frequenzsteigernde bzw. -senkende Wirkung von Sympathikus und N. vagus nennt man, wie S. 524 bereits erläutert, **positive** bzw. **negative Chronotropie**.

Nervale Modulation der Erregungsleitung. Die Schrittmacherzellen des AV-Knotens haben sehr ähnliche elektrische Eigenschaften wie die Zellen des Sinusknotens. Insbesondere weisen sie auch ein vom L-Typ-Kalziumstrom getragenes Aktionspotenzial auf. Die Stimulation der AV-Knotenzellen über Sympathikus und über N. vagus hat gegenteilige Effekte:

- Stimulation der AV-Knotenzellen über den Sympathikus vergrößert den Kalziumstrom und damit die initiale Steilheit des Aktionspotenzials. Dieses bedingt eine schnellere Fortleitung der Erregung, eine sog. **positive Dromotropie** (Abb. 25.9 B,C).
- Stimulation der AV-Knotenzellen über den N. vagus hat einen gegenteiligen Effekt **(negative Dromotropie)**. Die AV-Knotenzellen besitzen auch den i_{Kach}-Strom, dessen Aktivierung bei starker Vagusstimulation die Auslösung eines Aktionspotenzials in den AV-Knotenstellen verhindern und damit eine vollständige Unterbrechung der Erregungsüberleitung durch den AV-Knoten **(AV-Block)** auslösen kann.

Die Aktionspotenziale des ventrikulären Erregungsleitungssystems ähneln denen der Arbeitsmyokardzellen. Insbesondere bestimmt der schnelle Natriumkanal die Auslösung auch dieser Aktionspotenziale. Die Zellen des ventrikulären Erregungsleitungssystems weisen aber auch einen diastolischen Schrittmacherstrom (i_f) auf, der langsame Spontandepolarisationen hervorruft. Daher stellen sie potenzielle Schrittmacher dar.

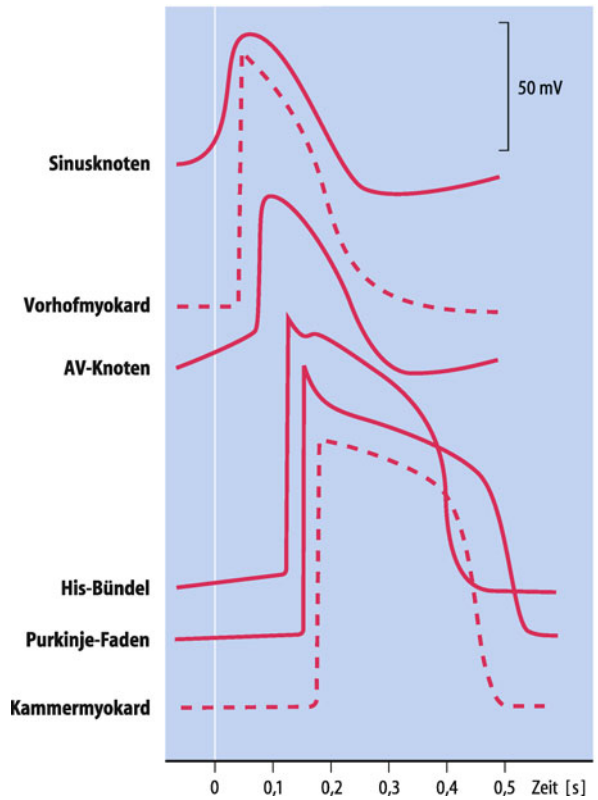


Abb. 25.10. Charakteristische Aktionspotenzialformen in verschiedenen Herzregionen. Aktionspotenziale aus dem Erregungsbildungs- bzw. Erregungsleitungssystem sind als ausgezogene Linien dargestellt. Die zeitliche Versetzung entspricht dem Eintreffen der Erregung in der entsprechenden Region während der normalen Erregungsausbreitung

Aktionspotenziale

Die verschiedenen muskulären Zelltypen des Herzens weisen charakteristische Unterschiede in ihren Aktionspotenzialen auf.

In einer systematischen Übersicht über die charakteristischen Formen von kardialen Aktionspotenzialen in verschiedenen Teilen des Herzens (Abb. 25.10) lassen sich folgende Unterschiede festhalten:

- Zellen des **Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems** weisen diastolische Spontandepolarisationen und eine geringe initiale Anstiegssteilheit des Aktionspotenzials auf.
- **Arbeitsmyokardzellen** der Vorhöfe und der Ventrikel haben ein stabiles diastolisches Ruhemembranpotenzial, und das Aktionspotenzial steigt anfangs sehr steil an; die Aktionspotenziale im Vorhof sind allerdings deutlich kürzer als im Ventrikel.
- Die Aktionspotenziale in den terminalen **Purkinje-Fasern** haben eine besonders lange Plateauphase und damit auch Refraktärität, sodass sie als »Frequenzfilter« für die Erregungsübertragung auf die Ventrikel wirken.
- Im **ventrikulären Myokard** gibt es ebenfalls große Unterschiede in der Dauer von Aktionspotenzialen. Die Aktionspotenziale im subendokardialen Myokard sind manchmal zweimal so lang wie die im subepikardialen Myokard.

25.3. Karotissinussyndrom

Ursache. Äußerer Druck oder Zug auf das Gewebe, das den Karotissinus im Hals einbettet, kann bei bestimmten Menschen den vasovagalen Pressorezeptorenreflex auslösen. Eine besondere Empfindlichkeit ist dabei häufig bei Menschen mit atherosklerotisch veränderter Karotis gegeben. Bereits das Anlegen eines einschnürenden Kragens, das ruckartige Wenden oder Anheben des Kopfes (z. B. beim Rasieren) kann bei diesen Menschen genügen, um eine stark kardiodepressive Vagusaktivierung auszulösen. Unmittelbare Effekte sind extreme Sinusbradykardie oder Sinusarrest mit Asystolie oder auch nur Überleitungsstörungen, mittelbare Effekte sind die Reduktion oder der Ausfall der kardialen Pumpleistung (Asystolie). Der resultierende Blutdruckabfall führt über eine zerebrale Minderperfusion zum Bewusstseinsverlust.

Risiken. Die Risiken entsprechen dem des Adam-Stokes-Anfalls (▶ Box 25.4), als dessen Sonderfall dieser vasovagal ausgelöste Anfall gelten kann.

Therapie. Die kardiodepressiven Effekte lassen sich in der Akutphase durch Atropin als Hemmstoff der vagalen synaptischen Übertragung aufheben. Die Implantation eines elektrischen Schrittmachers, der sich bei Bradykardie automatisch aktiviert, ist indiziert bei klinischer Auffälligkeit.

In Kürze

Erregungsbildungs- und -leitungssystem des Herzens
Im Herzen bilden Schrittmacherzellen spontan **Aktionspotenziale** (Automatie). Die Geschwindigkeit dieser Spontandepolarisationen bestimmt den Eigenrhythmus der Schrittmacherzellen. Die Aktivierung der sympathischen Herznerven beschleunigt den Eigenrhythmus, während die Aktivierung des N. vagus den Eigenrhythmus verlangsamt.

Hierarchie potenzieller Schrittmacher
Im Erregungsbildungs- und -leitungssystem gibt es eine durch die Geschwindigkeit der Spontandepolarisation bestimmte Hierarchie potenzieller Schrittmacher. Normalerweise dominiert als schnellster Schrittmacher der Sinusknoten (**primärer Schrittmacher**). Fällt der Sinusknoten aus, können AV-Knoten (**sekundärer Schrittmacher**) oder Teile des ventrikulären Erregungsleitungssystems (**tertiärer Schrittmacher**) die Erregungsbildung übernehmen.

Die Erregungsausbreitung wird zwischen Vorhöfen und Ventrikeln **im AV-Knoten stark verzögert**, um deren Kontraktionen zeitlich zu trennen. Die Zeit für die Erregungsausbreitung in der Kammermuskulatur ist deutlich kürzer als deren Refraktärzeit. Dadurch wird jeder Erregungszyklus spontan beendet.

25.3 Elektrokardiogramm (EKG)

Elektrisches Feld

Unterschiedlich erregte Herzmuskelzellen tragen an ihren Oberflächen unterschiedlich viele elektrische Ladungen; dadurch entsteht ein elektrisches Feld im Extrazellulärraum.

Ursprung des elektrischen Feldes. Bei der elektrischen Erregung der Herzmuskelzellen verändert sich deren Membranpotenzial (transmembranäre Spannung), wenn ein Aktionspotenzial entsteht. Um das Membranpotenzial einer Zelle zu messen, muss man eine intrazelluläre Ableitung durchführen, bei der eine Ableitungselektrode in das Zellinnere geschoben wird und die Spannung gegenüber einer extrazellulären Referenzelektrode bestimmt wird (Abb. 4.15). Bei elektrokardiographischen Aufzeichnungen wird eine grundsätzlich andere Messgröße erfasst. Hier werden **Veränderungen im Extrazellulärraum** oder an der Körperoberfläche aufgezeichnet, d. h., die Elektroden, zwischen denen eine Spannung registriert wird, liegen extrazellulär. Zwischen der elektrokardiographischen und der intrazellulären Ableitung von Erregungsvorgängen im Herzen besteht allerdings ein indirekter Zusammenhang. Bei der Erregung einer Herzmuskelzelle fließen Kationen, d. h. positive Ladungen, von der Zelloberfläche in das Zellinnere ab. Dadurch wird die elektrisch erregte Herzmuskelzelle an ihrer Oberfläche im Vergleich zu einer benachbarten, noch nicht erregten Zelle relativ negativ geladen. Durch diese Ladungsunterschiede entsteht im extrazellulären Raum ein elektrisches Feld.

Vektor der elektrischen Feldstärke. Betrachtet man die Oberflächenladung einer erregten Zelle und einer nicht erregten Nachbarzelle, so handelt es sich um das **elektrische Feld** eines **Dipols** (Abb. 25.11 A). Auf eine Punktladung, die in das elektrische Feld eines Dipols eingebracht wird, wirkt eine gerichtete Kraft (Kraftvektor), die sog. **elektrische Feldstärke** (Feldstärkevektor). Der Feldstärkevektor ist auf der räumlichen Verbindungsgeraden zwischen den beiden Ladungen des Dipols am größten. In Abweichung von der physikalischen Konvention, wird in der Elektrokardiographie die Richtung von der negativen zur positiven Ladung positiv gezählt (Pfeilspitze des Vektors). Der elektrische Feldvektor zwischen einer erregten und einer nicht erregten Zelle zeigt deshalb in Richtung der nicht erregten Zelle.

Die **Spannung** zwischen zwei Messpunkten (Elektroden), die sich im Raumfeld eines solchen elektrischen Dipols befinden und damit ein elektrisches Potenzial besitzen, ist proportional zur senkrechten Projektion des elektrischen Feldvektors auf die Verbindungsgerade der beiden Messpunkte. Physikalisch synonym zu »Spannung« ist der in der Physiologie gebräuchliche Ausdruck **»Potenzialdifferenz«**. Steht also der Feldstärkevektor senkrecht zur Verbindungsgeraden der beiden Messpunkte, so besitzen beide das gleiche elektrische Potenzial, die Spannung ist daher Null. Verläuft der Feldstärkevektor parallel zur Verbindungsgeraden, so ist die Potenzialdifferenz zwischen beiden Messpunkten maximal.

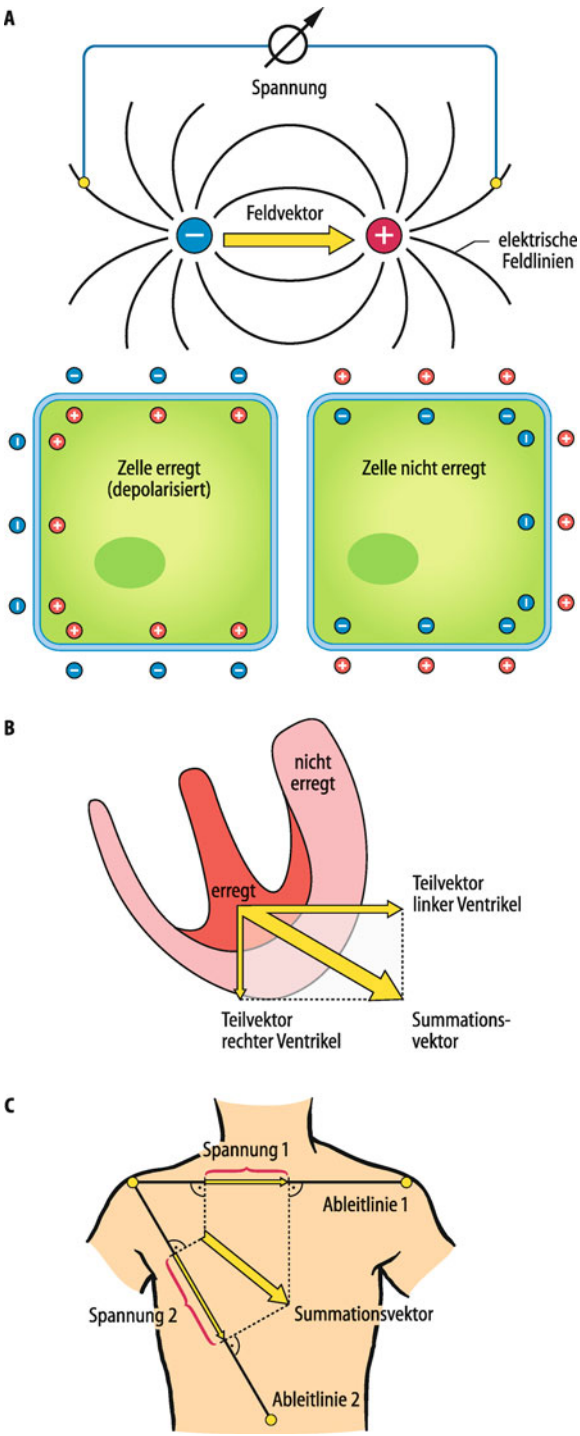


Abb. 25.11. Elementare Grundlagen der Elektrokardiographie. **A** Entstehung eines elektrischen Dipolfelds im Extrazellulärraum an der Grenze zwischen einer erregten und einer nicht erregten Myokardzelle. Die Außenseite der erregten Zelle ist im Vergleich zu einer nicht erregten Nachbarzelle negativ geladen (*unten*). Dadurch entsteht auf kurzer Distanz ein elektrischer Ladungsunterschied im Extrazellulärraum, der sich vereinfacht als Dipol betrachten lässt (Feldvektor, *oben*). **B** Vektoraddition von Teilvektoren der elektrischen Herzerregung. Bei Ausbreitung der Erregungsfront über das Ventrikelmyokard kann man den elektrischen Vektor, der bei Erregung des linken Ventrikels entsteht, getrennt von dem Vektor für den rechten Ventrikel betrachten. Zusammen ergeben sie nach den Regeln der Vektoraddition von Kräften einen gemeinsamen Summationsvektor beider Ventrikel. **C** Projektionen des elektrischen Summationsvektors auf die Verbindungsgeraden zwischen Ableitungspunkten

Ursprung des EKG

Eine Erregungsfront im Myokard führt zur Ausbreitung eines elektrischen Feldes mit einem zeitlich variierenden Summationsvektor der Feldstärke; die Projektionen des Summationsvektors auf die Körperoberfläche werden in EKG-Ableitungen registriert.

Elektrischer Summationsvektor. Die Erregung breitet sich über die verschiedenen Strukturen des Herzens in einer geordneten Welle aus. Dadurch werden einander seitlich benachbarte Zellen etwa gleichzeitig erregt und bilden so mit ihren jeweils noch nicht erregten weiteren Nachbarzellen eine Front nebeneinander liegender Dipole. Die elektrischen Feldstärkevektoren dieser einzelnen Dipole addieren sich nach der Vektoraddition von Kräften zu einem **elektrischen Summationsvektor**. Dieser ist umso größer, je mehr Myokardzellen in die **Erregungsfront** eingeschlossen sind, da dann umso mehr einzelne Dipole in die Summation eingehen.

Nach der Vektoraddition ist der Summationseffekt dann besonders groß, wenn die Erregungsfront gerade verläuft und so über die gesamte Erregungsfront die Elementarvektoren der einzelnen **Dipole** alle in die **gleiche Richtung** weisen. Deshalb ergibt sich immer dann ein großer elektrischer Summationsvektor bei der Ausbreitung der elektrischen Erregung, wenn ein großer Myokardbereich (viele Zellen) mit einer möglichst geradlinig ausgerichteten Erregungsfront erregt wird. Der resultierende Summationsvektor fällt damit für große Strukturen wie die Vorhöfe und Ventrikel größer aus als für die relativ zellarmen Teile des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems. Werden zwei Strukturen gleichzeitig erregt, wie der linke und rechte Ventrikel, bestimmt die Erregung des zellreichen linken Ventrikels die Gesamtrichtung des resultierenden Summationsvektors sehr viel deutlicher als die gleichzeitige Erregung des zellarmen rechten Ventrikels (Abb. 25.11 B).

Störungen der Erregungsausbreitung, z. B. in Narben- oder Ischämiearealen, verhindern die Erregungsausbreitung in einer geradlinigen Front. Deshalb kommt bei Erregung solcher geschädigter Gewebsanteile meist nur ein kleinerer Summationsvektor als normalerweise zustande. Die zeitliche Koinzidenz von vollständig erregten Vorhöfen und noch unerregten Ventrikeln erzeugt nicht das elektrische Feld eines Dipols, da die Ladungsunterschiede in Vorhöfen und Ventrikeln durch die bindegewebige **Ventilebene** elektrisch voneinander isoliert sind.

Projektionen des elektrischen Summationsvektors. Zu jedem Zeitpunkt der Erregungsausbreitung und -rückbildung geht vom Herzen ein elektrischer Summationsvektor aus, dessen Richtung und Größe im dreidimensionalen Raum zeitlich variiert (Abb. 25.12). Die Spitze dieses Vektors durchläuft während eines Herzzyklus drei schleifenförmige Bahnen:

- Die zeitlich erste entspricht der **Vorhoferregung**,
- die zweite und größte der **Ventrikelerregung** und
- die dritte der **ventrikulären Erregungsrückbildung**.

Die Erregungsrückbildung der Vorhöfe fällt in die Zeit der Ventrikelerregung und wird von deren elektrischem Signal völlig überlagert.

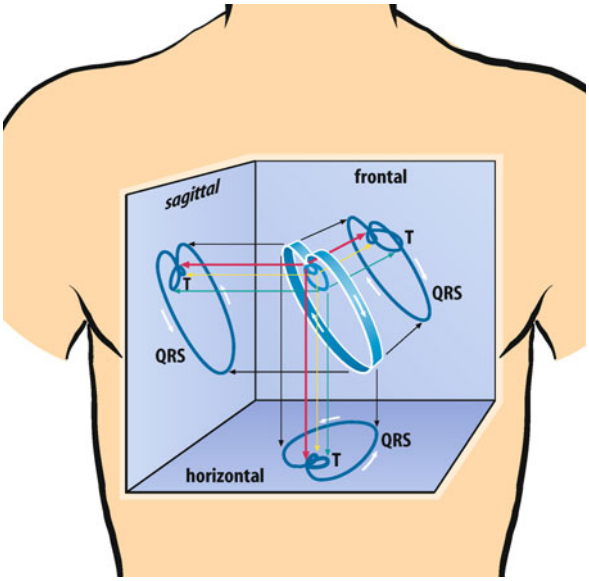


Abb. 25.12. Räumliches Bild der schleifenförmigen Bahnen des elektrischen Summationsvektors und Projektionen dieser Bahnen auf die drei Raumebenen des Körpers. Blick auf die Frontalebene des Körpers. Gezeigt sind Vektorschleifen des Erregungsaufbaus (QRS) und des Erregungsabbaus (T) der Ventrikel; Details in Abb. 25.13

Die für die Routine-Elektrokardiographie gebräuchlichen Konfigurationen von Ableitungselektroden messen Veränderungen des dreidimensionalen elektrischen Feldes entweder in der Frontalebene oder in der Horizontalebene.

Mit den Ableitungselektroden wird die Spannung zwischen den jeweiligen Ableitungspunkten gemessen. Diese **Spannung** ist proportional zur **Projektion** des dreidimensionalen elektrischen Summationsvektors auf die **Verbindungslinie zwischen den Ableitungspunkten** (Abb. 25.11 C). Planar angeordnete Elektrodenkonfigurationen können nur die Projektionen des dreidimensionalen Vektors in der jeweiligen Ableitungsebene registrieren (Abb. 25.12). Da die verschiedenen EKG-Ableitungen nur verschiedene Projektionen des gleichen veränderlichen dreidimensionalen Summationsvektors darstellen, enthalten sie zeitgleiche Anteile, die der Erregung der Vorhöfe, der Ventrikel und der Repolarisation der Ventrikel entsprechen.

EKG-Signal

Im EKG gibt es charakteristische Abschnitte für Vorhoferregung (P-Welle), Ventrikelerregung (QRS-Komplex) und Erregungsrückbildung (T-Welle).

Erregungsaufbau. Im EKG-Signal (Abb. 25.13) eines normalen Erregungsablaufs unterscheidet man rein formal folgende Abschnitte:

- Ausschläge von der Nulllinie in Form von **Wellen** oder **Zacken**;
- Abschnitte der Nulllinie zwischen benachbarten Wellen oder Zacken, die **Strecken** genannt werden;
- zeitliche Abschnitte, die Wellen oder Zacken und Strecken zusammenfassen, nennt man **Intervalle**;
- die **Nulllinie** nennt man auch »die Isoelektrische«.

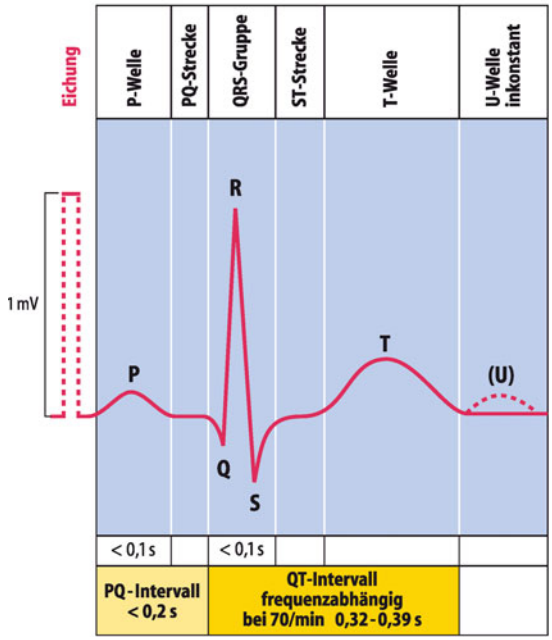


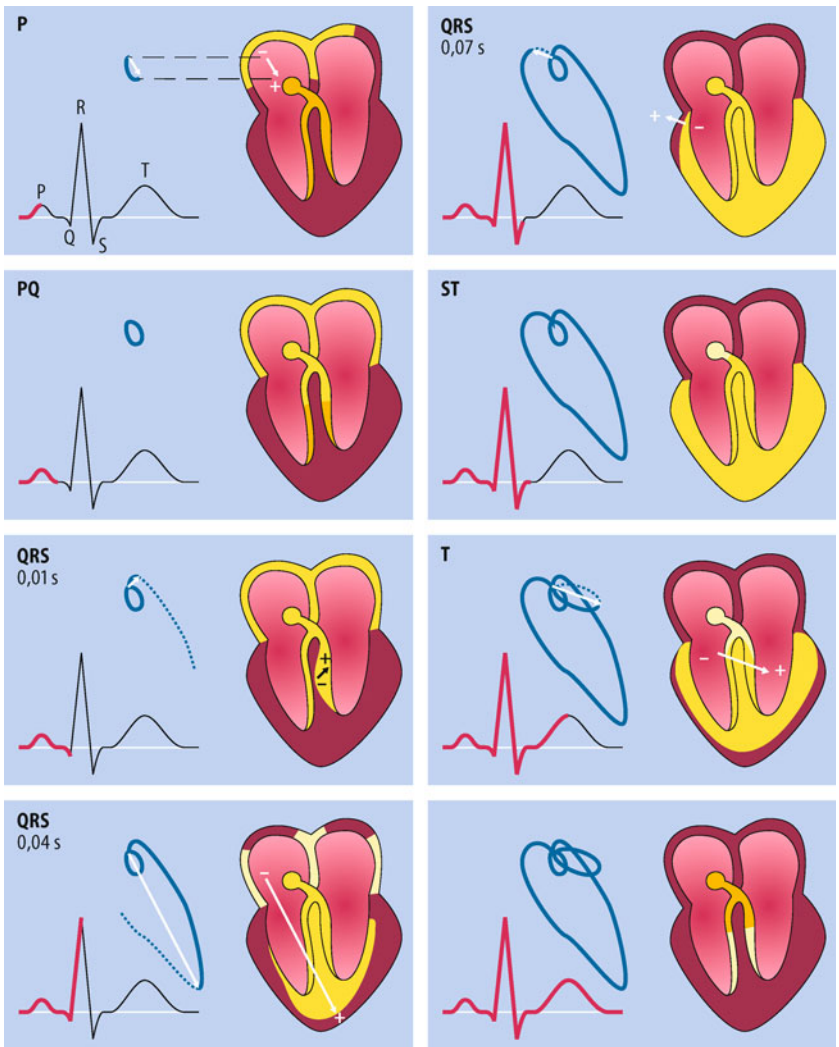
Abb. 25.13. Nomenklatur und Zeitdauer der Abschnitte des EKG-Signals. Gezeigt ist eine Registrierung, wie sie typischerweise in Ableitung II nach Einthoven auftritt

Im EKG wird die elektrische Erregung des Herzens als erstes in der **P-Welle** sichtbar, die durch Erregung der Vorhöfe zustande kommt (Abb. 25.14). Da nur während der Erregungsausbreitung ein signifikanter elektrischer Feldvektor zustande kommt, wird nach vollständiger Erregung des Vorhofs die Nulllinie wieder erreicht und es schließt sich die **PQ-Strecke** an. Während der Zeit der PQ-Strecke durchläuft die Erregung den AV-Knoten und das His-Bündel.

Ein Übergreifen der Erregung auf Teile des Septums führt zur **Q-Zacke**. Der normale Erregungsaufbau in der Ventrikelmuskulatur drückt sich in Form von drei aufeinanderfolgenden Zacken im EKG aus (Q, R und S), zusammen **QRS-Komplex**. Das unterschiedliche Vorzeichen dieser drei Zacken ist darin begründet, dass die Richtung des elektrischen Summationsvektors bei der Ventrikelerregung mehrfach seine räumliche Orientierung wechselt. Die Q-Zacke spiegelt wider, dass zu Beginn der Erregungsausbreitung Teile des Septums in Richtung zur Herzbasis erregt werden.

Wird die Masse der Ventrikelmuskulatur erregt, erfolgt dies von den Innenschichten zu den Außenschichten. Der Summationsvektor weist im Normalfall zunächst in Richtung der Herzspitze **(R-Zacke)**, am Ende kurzzeitig in Richtung der Herzbasis

Abb. 25.14. Zeitliche Zuordnung zwischen einzelnen Phasen der Herzerregung und entsprechenden Abschnitten des EKG sowie des Verhaltens des momentanen Summationsvektors (Frontalprojektion). Erregte Bezirke sind gelb dargestellt. Die momentanen Summationsvektoren sind als Pfeile dargestellt. Die Schleifenfigur zeigt die Verlaufsspur der Vektorspitzen jeweils vom Erregungsbeginn bis zu dem betreffenden Zeitpunkt an



(S-Zacke). Ist der gesamte Ventrikel elektrisch erregt, wird der elektrische Summationsvektor wiederum Null und das EKG-Signal verläuft auf der isoelektrischen Linie. Dieser folgende Abschnitt heißt **ST-Strecke**.

Erregungsrückbildung. Eine Erregungsfront im Ventrikelmyokard entsteht erst wieder bei der Rückbildung der Erregung, bedingt durch die Repolarisation der Einzelzellen. Diese Rückbildung verläuft ebenfalls in einer recht geordneten Weise. Die Zellen, die als letzte erregt wurden, haben in der Regel die kürzesten Aktionspotenziale, d. h., sie repolarisieren als erste. Das liegt an Unterschieden in der Expression der beteiligten Ionenkanäle.

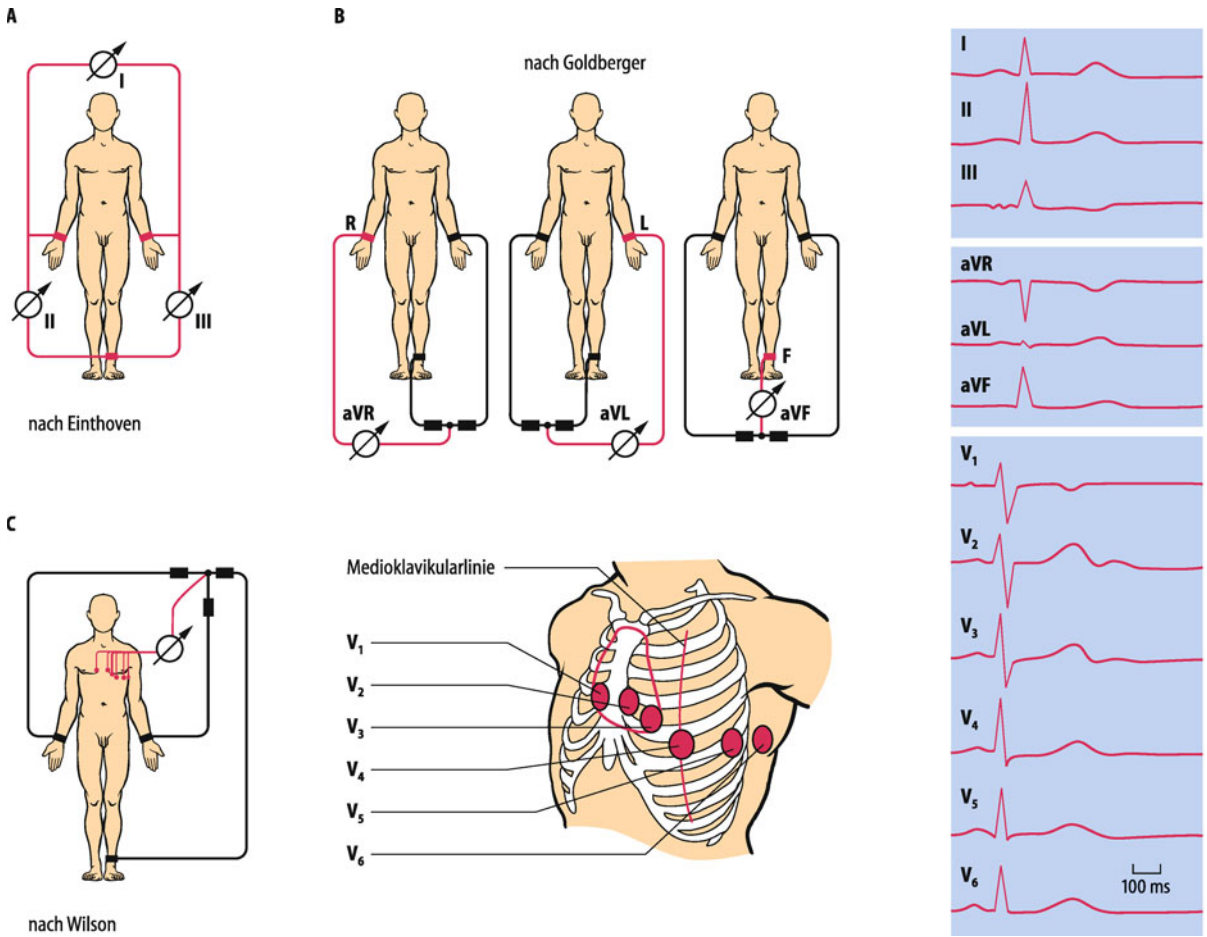
Die Rückbildung der Erregung beginnt in den Außenschichten des Myokards und läuft auf die Innenschichten zu. Es entsteht die **T-Welle**. In den meisten Ableitungen hat die T-Welle das gleiche Vorzeichen wie die R-Zacke, was darauf zurückzuführen ist, dass der Weg der Repolarisation ungefähr den Weg des Erregungsaufbaus zurückverfolgt. Manchmal wird nach der T-Welle noch eine weitere Auslenkung (**U-Welle**, gestrichelt in ◘ Abb. 25.13) registriert, deren Entstehung der späten Repolarisation in den Purkinje-Fasern zugeschrieben wird. In den Purkinje-Fasern sind die Aktionspotenziale von besonders langer Dauer. Es ist zu beachten, dass bei Störungen der Erregungsausbreitung in den Ventrikeln die Hauptausbreitungsrichtung der Erregung verändert sein kann, sodass Q- bzw. S- Zacken deutlich größer als die zugehörige R-Zacke werden können.

EKG-Ableitungen in der Frontalebene

Die Ableitungen nach Einthoven und Goldberger werden durch Elektroden an den Extremitäten vorgenommen; sie zeigen die Herzerregung in der Projektion auf die Frontalebene des Körpers.

Ableitung nach Einthoven (◘ Abb. 25.15 A). Bei der Ableitung nach Einthoven wird die Spannung zwischen je zwei Elektroden bestimmt, die an drei Extremitäten angelegt werden [Ableitung I: rechter (–) gegen linker (+) Arm; Ableitung II: rechter Arm (–) gegen linkes Bein (+); Ableitung III: linker Arm (–) gegen linkes Bein (+)]. Zum Verständnis dieser Ableitungsformen kann man sich die Extremitäten als elektrolytgefüllte Leiter vorstellen, die die Konfiguration des elektrischen Felds von drei Eckpunkten des Rumpfs (oben rechts, oben links, unten) auf die Ableitungspunkte übertragen, an denen die Elektroden angebracht sind.

Noch weiter vereinfacht definieren diese Eckpunkte ein gleichseitiges Dreieck, das **Einthoven-Dreieck** (◘ Abb. 25.16 A), in der Frontalebene des Körpers. In den Ableitungen I, II und III



◘ **Abb. 25.15. Standardableitungen des EKG. A** Elektrodenschaltung und exemplarische Ableitungen I, II, III nach Einthoven. **B** Elektrodenschaltung und exemplarische Ableitungen aVR, aVL, aVF nach Goldberger. **C** Brustwandableitungen und exemplarische Ableitung V_1–V_6 nach Wilson

werden die jeweiligen linearen Projektionen der Bewegung des elektrischen Summationsvektors in der durch das Dreieck definierten **frontalen Ableitungsebene** des Körpers bestimmt. Am rechten Bein wird bei dieser Ableitungsform und den im Folgenden genannten Ableitungen eine Erdungselektrode am Körper angelegt, die nicht der Registrierung dient.

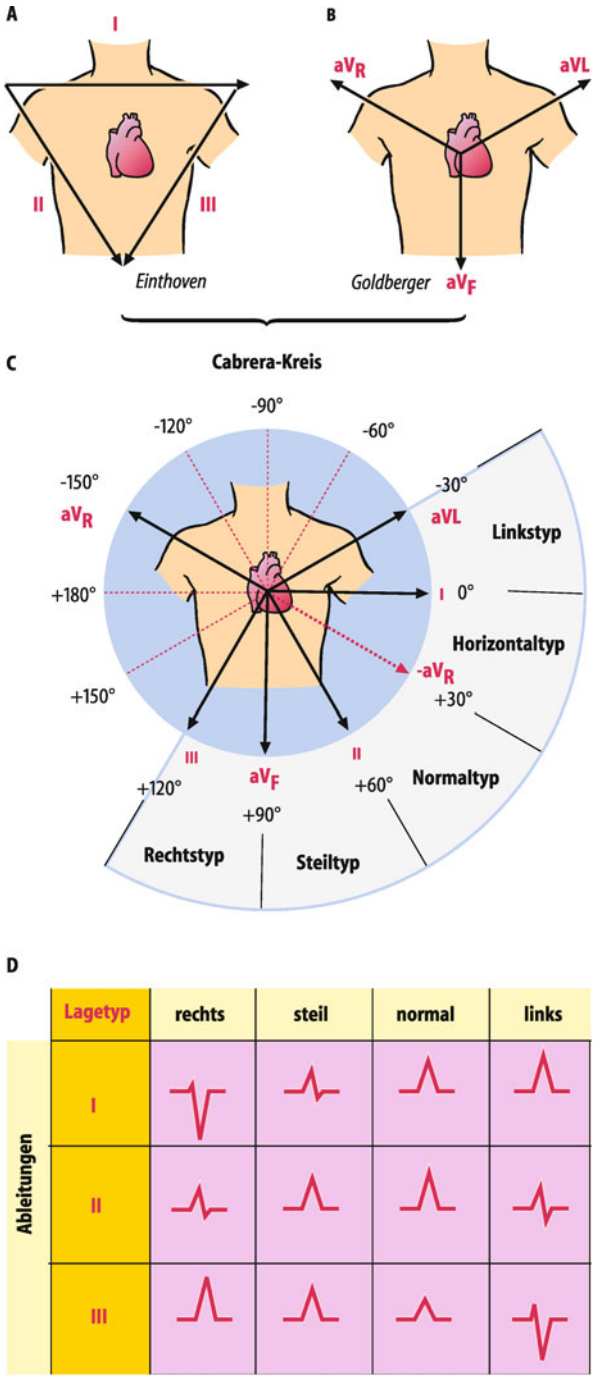


Abb. 25.16. Projektionen der EKG-Ableitungen auf die Frontalebene des Körpers. A Darstellung der Projektionen der Einthoven-Ableitungen als Einthoven-Dreieck. **B** Darstellung der Projektionen der Goldberger-Ableitungen als Winkelhalbierende im Einthoven-Dreieck. **C** Polarographische Darstellung der Extremitätenableitungen (Cabrera-Kreis). Den Ableitungsrichtungen werden Winkel der Abweichung von der Horizontalen zugeordnet. **D** Lagetypen und zugehörige QRS-Komplexe in Ableitungen I, II, II

Ableitung nach Goldberger (Abb. 25.15 B). Bei der Ableitungsform nach Goldberger wird die Spannung zwischen jeweils einem Eckpunkt des Einthoven-Dreiecks und der Zusammenschaltung der zwei anderen Eckpunkte bestimmt (sog. pseudounipolare Ableitungen). Durch den Zusammenschluss wird ein virtueller zweiter Ableitungspunkt in der Mitte des Dreieckschenkels gebildet, der dem abgeleiteten Eckpunkt gegenüberliegt. Damit ergeben sich wiederum lineare Projektionen für den elektrischen Summationsvektor in der Frontalebene.

Die Projektionsrichtungen, die durch die Goldberger-Ableitungen definiert werden, kann man sich als **Winkelhalbierende im Einthoven-Dreieck** vorstellen, wobei ein elektrischer Summationsvektor, der auf die jeweilige Extremität zuläuft, in der dazugehörigen Ableitung einen positiven Ausschlag gibt (Abb. 25.16 B). Dies hat zur Namensgebung des Ableitungstyps geführt. Sie werden als aVR (Ableitung vom rechten Arm), aVL (Ableitung vom linken Arm) und aVF (Ableitung vom linken Fuß) bezeichnet.

»**aV**« steht für *augmented voltage* (verstärkte Spannung). Die Verstärkung besteht dabei in der speziellen Elektrodenverschaltung, durch die die jeweilige Spannung um den Faktor 1,5 größer wird als bei einer Messung gegen eine echte Nullelektrode als Bezugselektrode.

Lage der elektrischen Herzachse

Die Projektionsrichtungen der Ableitungen nach Einthoven und Goldberger können in einer Kreisdarstellung in der Frontalebene des Körpers zusammengefasst werden.

Cabrera-Kreis. In der Frontalebene ergeben die sechs einzelnen Ableitungen nach Einthoven und Goldberger Informationen über sechs Richtungsprojektionen des elektrischen Summationsvektors in dieser Ebene. Man kann die sechs Ableitungsrichtungen parallelverschoben auch in einem gemeinsamen Mittelpunkt zusammenfassen. Dann ergibt sich ein Polarogramm mit einer Unterteilung in Winkel von 30°, der sog. Cabrera-Kreis (Abb. 25.16 C). Viele Sechskanal-EKG-Geräte besitzen eine Funktion, in der die Ableitungen nach Einthoven und Goldberger dem Cabrera-Kreis im Uhrzeigersinn folgend aufgezeichnet werden. Den Ableitungen wird dabei eine Winkelabweichung von der Horizontalen (I) zugeordnet. Diese Zuordnung sieht dann wie folgt aus: –30° = aVL; 0° = I; +30° = –aVR; +60° = II; +90° = aVF; +120° = III.

Die Richtung des maximalen elektrischen Summationsvektors nennt man **elektrische Herzachse**. Wenn das Maximum des elektrischen Summationsvektors in einen dieser Winkelbereiche fällt, ist dies dadurch erkennbar, dass auf den jeweils benachbarten Ableitungen die größten QRS-Zacken auftreten. Den Winkelbereich, auf dem sich die elektrische Herzachse in der Frontalebene projiziert, charakterisiert man auch durch sog. **Lagetypen** (Abb. 25.16 C, D). Die elektrische Herzachse wird ganz wesentlich von der Masse des zu erregenden Ventrikelmyokards und der relativen Lage des Herzens im Körper bestimmt. Die Bestimmung des Lagetyps ist deshalb ein wichtiger diagnostischer Parameter der EKG-Analyse.

Physiologische und pathophysiologische Lagetypen. Am häufigsten findet man bei jungen Herzgesunden einen sog. Normal- oder Indifferenztyp (30° bis 60°). Eine **Linksherzhypertrophie** kann z. B. Ursache für einen Horizontaltyp (0° bis 30°) bzw. Linkstyp (–30° bis 0°) sein. Im klinischen Sprachgebrauch wird häufig der Bereich von Horizontaltyp und Linkstyp zusammengefasst und als Linkstyp (–30° bis +30°) bezeichnet. Ein Linkstyp kann auch physiologischerweise in der **Schwangerschaft** entstehen, wenn bei hochgestelltem Zwerchfell das Herz angehoben wird. Ein Steiltyp (60° bis 90°) ist bei **Kindern** normal, ein Rechtstyp (90° bis 120°) kann Folge einer **Rechtsherzhypertrophie** sein. Es gibt auch pathologische Lagetypen (überdrehter Linkstyp, überdrehter Rechtstyp), bei denen die größten R-Zacken im Winkelbereichen < –30° oder > 120° auftreten.

VI

EKG-Ableitungen in der Horizontalebene und im Raum

Die Brustwandableitungen nach Wilson zeigen die Herzerregung in der Projektion auf die Horizontalebene des Körpers; aus ihnen lässt sich zusammen mit den Extremitätenableitungen eine dreidimensionale Vektorkardiographie konstruieren.

Ableitung nach Wilson. Da sich der elektrische Summationsvektor im Raum bewegt, werden weitere Ableitungen gebraucht, um seine **Projektion in der Horizontalebene** zu registrieren. Die hierfür verwendeten Brustwandableitungen nach **Wilson** (Abb. 25.15 C) sind unipolar. Von einer differenten Elektrode wird gegen die Zusammenschaltung von drei Extremitätenableitungen (Nullelektrode) registriert. Durch die Zusammenschaltung ergibt sich ein virtueller Referenzpunkt in der Mitte des Einthoven-Dreiecks und d. h. auch in der Mitte des Thorax. Diese Ableitungen zeigen daher einen positiven Ausschlag, wenn der Summationsvektor vom Thoraxmittelpunkt auf ihren Ableitungspunkt zuläuft, und einen negativen Ausschlag, wenn er davon wegläuft.

Es werden sechs Ableitungen (V_1–V_6) um den vorderen und linkslateralen Thorax in Herzhöhe platziert. Sie liegen damit an der Körperwand vor dem rechten Ventrikel (V_1, V_2), der Vorderwand des linken Ventrikels (V_3, V_4, V_5) und der Hinterwand des linken Ventrikels (V_6). Da der elektrische Summationsvektor seinen größten Ausschlag im Raum normalerweise in einer Ausrichtung von hinten oben rechts nach vorne unten links einnimmt, findet man für die horizontale Projektion die größte R-Zacke normalerweise in V_4.

Vektorkardiographie. Fasst man zwei Ableitungen aus der Frontalebene mit einer Ableitung aus der Horizontalebene zusammen, kann man ein dreidimensionales Bild des elektrischen Summationsvektors konstruieren (Vektorkardiographie; Abb. 25.12). Ein rechtwinkliges Koordinatensystem ergibt sich angenähert bei Verwendung der Ableitungen I, aVF und V_2.

Rhythmusanalyse im EKG

Das EKG gibt Auskunft über Ort und Art von regulärer und irregulärer Schrittmacheraktivität.

Herzrhythmus. Der Rhythmus der Herzkammern lässt sich aus den Abständen zwischen den R-Zacken ermitteln, der Rhythmus der Vorhöfe (und damit indirekt des Sinusknotens) aus den Abständen zwischen den P-Wellen. Aus dem EKG lassen sich der Erregungsablauf und seine Störungen analysieren (Abb. 25.17).

Arrhythmien. Störungen des normalen Herzrhythmus können ganz unterschiedliche Formen aufweisen, die sich anhand des EKG unterscheiden lassen. Nach Ort der Entstehung der Arrhythmie unterscheidet man **supraventrikuläre** und **ventrikuläre Arrhythmien**. Auch ohne besonderen Krankheitswert treten gelegentlich Extraschläge **(Extrasystolen)** auf.

Normalerweise hat die Kammererregung ihren Ursprung in einer Erregungswelle, die aus den Vorhöfen übergeleitet wird. Dann sind P-Wellen und R-Zacken zeitlich konstant gekoppelt. Auch beim Gesunden ist aber der Sinusrhythmus keineswegs genau konstant. Er wird vor allem von Schwankungen in der autonomen Herzinnervation, z. B. in Abhängigkeit von der Atmung, moduliert. Herzfrequenzen über 100/min **(Tachykardie)** können physiologischerweise bei Sympathikusaktivierung (»Aufregung«) und unter 50/min **(Bradykardie)** bei ausge-

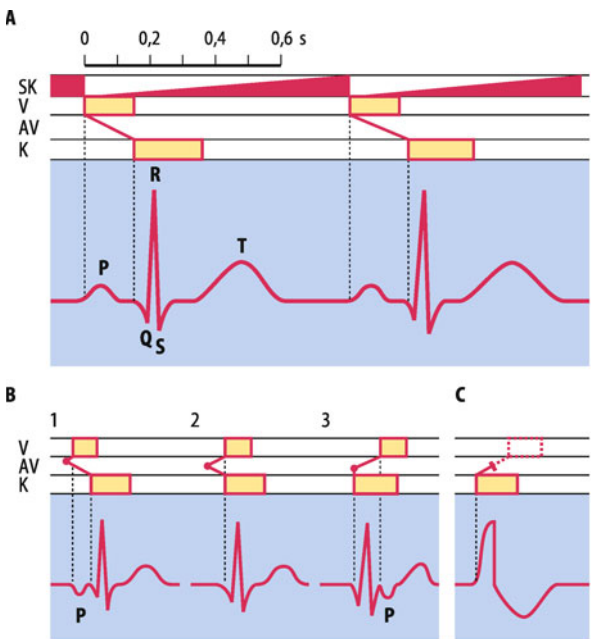


Abb. 25.17. Schema zur Analyse des Erregungsablaufs im Herzen. Von oben nach unten sind die einzelnen Etappen der Erregungsausbreitung und in Abszissenrichtung die Refraktärperiode von Vorhöfen (V) und Kammern (K) dargestellt. In der Spalte SK ist die rhythmische Entladung des Sinusknotens symbolisiert. Die Spalte AV umfasst die gesamte atrioventrikuläre Überleitung. **A** Erregungsursprung im Sinusknoten mit normaler atrioventrikulärer Überleitung. **B** Erregungsursprung in drei verschiedenen Abschnitten des AV-Knotens mit retrograder Erregung der Vorhöfe (negative P-Welle). In Bild 2 fällt die Vorhoferregung mit QRS zusammen. **C** Erregungsursprung in den Ventrikeln. Die Dauer der Erregungsausbreitung ist verlängert, der Kammerkomplex stark deformiert

prägtem Vagotonus (z. B. bei Sportlern) vorkommen. Sie können aber auch pathologische Ursachen haben. Ursachen für eine Bradykardie mit Krankheitswert sind vor allem Erkrankungen, die den Sinusknoten betreffen, und Störungen der AV-Überleitung. Die pathologischen tachykarden Rhythmusstörungen haben meist ihre Ursachen in Störungen der Erregungsausbreitung und Rückbildung im ventrikulären Myokard.

Extrasystolen. Von Extrasystolen spricht man, wenn die Ventrikel von einer nicht zum normalen Rhythmus passenden Erregung (QRS-Komplex) erfasst werden. Ihr Ursprung kann im Ventrikel **(ventrikuläre Extrasystolen)** oder im Vorhof **(supraventrikuläre Extrasystole)** liegen. Ventrikuläre Extrasystolen haben ihren Ursprung in einer atypischen ventrikulären Schrittmacheraktivität. Sie weisen meist einen veränderten EKG-Kammerkomplex auf, da sie mit einer veränderten Erregungsausbreitung einhergehen (◘ Abb. 25.18 A). Meist werden Extrasystolen von einer **kompensatorischen Pause** gefolgt, die dadurch zustande kommt, dass das Myokard nach einer Extrasystole gegenüber der nächsten regulären Erregung noch refraktär ist (◘ Abb. 25.18 B). Supraventrikuläre Extrasystolen treten z. B. bei Sympathikusaktivierung spontan auf und sind meist harmlos. Sie haben einen normal geformten QRS-Komplex (◘ Abb. 25.18 C).

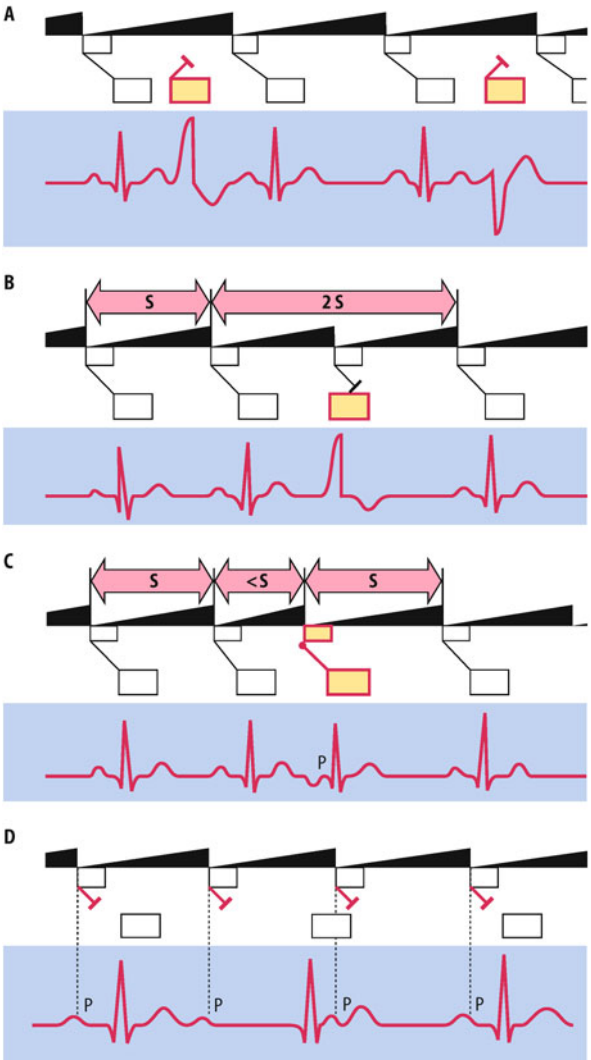
Überleitungsstörungen im EKG

Aus der Analyse des PQ-Intervalls und der Beziehung von P-Welle und R-Zacke lassen sich Überleitungsstörungen zwischen Vorhöfen und Kammern analysieren.

AV-Block 1. Grades. Die Verlängerung des **PQ-Intervalls** (gerechnet von Anfang P bis Anfang Q) deutet auf eine Überleitungsstörung der Erregung von den Vorhöfen auf die Kammern hin. Ist das PQ-Intervall länger als 0,2 s, bezeichnet man dies als AV-Block. Folgt der Vorhoferregung P hierbei noch regelmäßig eine R-Zacke, beschreibt man diesen Zustand als **»AV-Block 1. Grades«**.

AV-Block 2. Grades. Die P-Welle kann auch ohne ihren regelmäßigen Zusammenhang mit dem QRS-Komplex vorkommen, wenn die Überleitung partiell oder total blockiert ist. Eine totale Überleitungsblockade kann nur überlebt werden, wenn der AV-Knoten oder Teile des ventrikulären Erregungsleitungssystems Schrittmacherfunktion für die Herzkammern übernehmen. Bei einem **»AV-Block 2. Grades«** fällt die Überleitung von Vorhöfen auf Ventrikel zeitweilig, aber nicht immer aus. Es gibt zwei Haupttypen:

- Beim **Typ 1** (Wenckebach-Rhythmus oder Typ Mobitz I) verlängert sich die AV-Überleitung von einem Normalzustand bei den nachfolgenden Erregungen zunehmend, bis sie einmal völlig unterbleibt (PQ-Intervall verlängert sich, schließlich fällt QRS-Komplex aus). Danach erholt sich die Überleitung und der Vorgang beginnt von neuem.
- Beim **Typ 2** (Mobitz II) fällt regelmäßig jede zweite, dritte oder x-te Überleitung aus. Es entsteht ein regelmäßiger 2:1-, 3:1- oder x:1-Vorhof- : Kammerrhythmus.



◘ **Abb. 25.18. Beispiele von Rhythmusstörungen im EKG**. Symbole für den Erregungsablauf wie in ◘ Abb. 25.16. **A** Interponierte ventrikuläre Extrasystolen. Die unterschiedliche Form deutet auf verschiedene Ursprungsorte in den Herzkammern hin. Wegen teilweise noch refraktärer Leitungsbahnen erfolgt keine Rückleitung zum Sinusknoten. **B** Ventrikuläre Extrasystole mit kompensatorischer Pause (S normales Sinusintervall). **C** Supraventrikuläre Extrasystole aus dem Bereich des AV-Knoten mit unvollständig kompensierender Pause. **D** Totaler AV-Block

AV-Block 3. Grades. Bei dieser Form der Überleitungsstörung (auch **»totaler AV-Block«**) besteht eine völlige elektrische Dissoziation zwischen Vorhöfen und Ventrikeln, die nur überlebt werden kann, wenn ein tertiärer Schrittmacher in den Ventrikeln deren Erregung übernimmt. Vorhöfe und Kammern werden dann von eigenen Schrittmachern erregt, P-Welle und Kammerkomplexe sind zeitlich nicht gekoppelt (◘ Abb. 25.18 D). Die Kammerkomplexe sind in der Regel atypisch konfiguriert. Bei akutem Auftreten eines AV-Blocks 3. Grades kommt es in der Regel zunächst zu einem Kammerstillstand, dadurch zum Abfall des arteriellen Blutdrucks und zum Bewusstseinsverlust. Setzt ein tertiärer Schrittmacher rechtzeitig ein, kommt es zur Kreislauferholung und der zeitlich begrenzte Kollaps wird als **»Adam-Stokes-Anfall«** beschrieben (▶ Box 25.4).

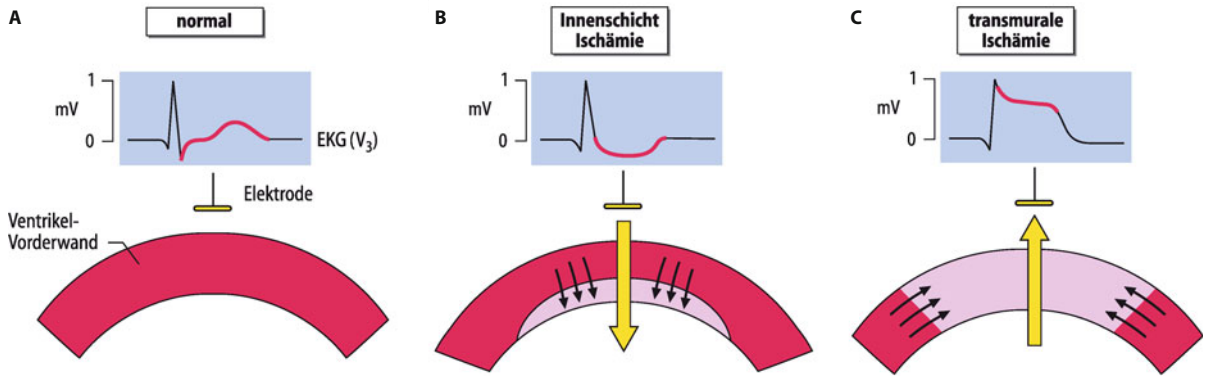


Abb. 25.19. Ischämiezeichen im EKG. Ableitung durch Brustwandableitung nach Wilson über dem Infarktgebiet. **A** Beim normalen Myokard ist am Ende des QRS-Komplexes das gesamte Myokard gleichmäßig erregt, die ST-Strecke ist auf Höhe der Nulllinie. Die T-Welle ist gut abgegrenzt erkennbar. **B** Bei frischer Innenschichtischämie bleibt nach sonst vollständiger Kammererregung das ischämische Areal unerregt. Es resultiert während der ST-Zeit ein Summationsvektor, der von der Elektrode wegweist, und damit eine ST-Streckenabsenkung unter die Nulllinie. **C** Bei einer frischen transmuralen Ischämie resultiert aus der Addition der elektrischen Vektoren in den Grenzflächen ein Summationsvektor, der auf die Elektrode zuläuft, und damit eine ST-Streckenanhebung über die Nulllinie

VI

Störungen der Kammererregung im EKG

Das EKG zeigt in Veränderungen der Kammerabschnitte (Q bis T) Störungen der Erregungsausbreitung in den Kammern an.

Kammererregung. Das **QT-Intervall**, gerechnet vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle, entspricht der Zeitspanne für Erregungsaufbau und Erregungsrückbildung in den Ventrikeln. Es sollte bei einer Herzfrequenz von 60/min nicht mehr als 0,4 s betragen. Das QT-Intervall nimmt mit steigender Frequenz ab. Das liegt daran, dass sowohl die Herzfrequenz als auch die ventrikuläre Erregungsausbreitung unter der Kontrolle des Sympathikus stehen. Ein verlängertes QT-Intervall weist auf Erregungsbildungs- oder Erregungsrückbildungsstörungen in den Ventrikeln hin. Ursachen können z. B. ein **Kammerschenkelblock** oder ein Funktionsausfall vom Arbeitsmyokard sein, z. B. durch eine Durchblutungsstörung **(Ischämie)**.

Myokardischämie. Eine Ischämie des ventrikulären Myokards führt häufig zu einem Anheben oder Absenken der ST-Strecke (Abb. 25.19). Dieses ist darauf zurückzuführen, dass unter diesen Umständen keine gleichmäßige Depolarisation des Ventrikelmyokards während der Kammererregung erreicht wird, da die Bildung der Aktionspotenziale im ischämischen Gewebe gestört ist. Nach vollständiger Erregung des gesunden Anteils im Kammermyokard bleiben Ladungsunterschiede und damit ein elektrischer Summationsvektor übrig. Daher erreicht das EKG-Signal nicht die Nullinie. Durchblutungsdefizite werden oft zunächst in der subendokardialen Schicht des Myokards manifest. Eine solche **Innenschichtischämie** ist typischerweise mit einer **ST-Strecken-Senkung** verbunden. Ein großes Durchblutungsdefizit führt zu einer Ischämie, die die ganze Ventrikelwand erfasst. Eine solche **transmurale Ischämie** ist in der Regel von einer **ST-Strecken-Anhebung** begleitet.

25.4. Adam-Stokes-Anfall

Ursachen. Als Adam-Stokes-Anfall bezeichnet man einen plötzlich auftretenden und vorübergehenden Zustand von Bewusstseinseintrübung oder Bewusstlosigkeit, der durch einen rhythmusbedingten Abfall der kardialen Pumpleistung ausgelöst wird. Ein Ausfall der ventrikulären Pumpfunktion (Asystolie) kann grundsätzlich zweierlei erregungsbedingte Ursachen haben:

- **extreme Bradykardie** aufgrund von Schrittmacher- oder Überleitungsstörungen oder
- **extreme Tachykardie** aufgrund von zu hochfrequenter übergeleiteter Vorhoferregung oder kreisender Erregung im Ventrikelmyokard (s. unten).

Risiken. Da die Adam-Stokes-Anfälle im Gegensatz zu zerebral bedingten Bewusstseinseintrübungen typischerweise ohne warnende Vorempfindungen auftreten, kann es bei den Betroffenen zu körperlichen Unfällen mit Verletzungsfolge kommen. Wenn sich Herzrhythmus und kardiale Pumpfunktion schnell wieder normalisieren, kehrt das Bewusstsein zurück, es bleibt aber meist eine Erinnerungslücke für das Anfallsereignis (kurzzeitige retrograde Amnesie). Wenn es nicht zu einer spontanen Erholung der auslösenden Rhythmusstörung kommt, bleiben Kreislaufversagen und Bewusstlosigkeit bestehen. Bei mangelnder Gehirndurchblutung tritt der zerebrale Tod ein. Einen solchen, durch Rhythmusstörung ausgelösten plötzlich auftretenden Tod, nennt man »**plötzlichen Herztod**«.

Therapie. Das Auftreten von Adam-Stokes-Anfällen muss entsprechend der Art der auslösenden Rhythmusstörung behandelt werden. Bei einem Anfall mit längerer Bewusstseinseintrübung ist der sofortige Einsatz eines externen elektrischen Defibrillators (»Defi«) indiziert. Hierbei wird über zwei große Plattenelektroden ein Stromstoß durch den Thorax des Patienten geschickt, um eine Resynchronisation des Herzens zu versuchen.

Tachykarde Rhythmusstörungen im EKG

Mit dem EKG werden Ursprung und Art hochfrequenter Rhythmusstörungen des Herzens analysiert

Herzflattern, Herzflimmern. **Tachykardien** mit extrem hohen Frequenzen unterteilt man nach der Herzfrequenz in (Kammer- oder Vorhof-) **Flattern** (200–350 min^{-1}) und **Flimmern** (> 350 min^{-1}). Ventrikuläre Tachykardien sind mit einer normalen Pumpfunktion des Herzens nicht vereinbar, da die Zeiten zur Kammerfüllung und -entleerung zu kurz werden. Ein flimmernder Ventrikel steht hämodynamisch still. Flimmernde Vorhöfe bleiben oft hämodynamisch unauffällig, da nur wenige dieser Vorhoferregungen auf die Ventrikel übergeleitet werden und somit deren Pumpfunktion nicht wesentlich gestört ist und die Kontraktion der Vorhöfe nur eine geringe Bedeutung für die diastolische Kammerfüllung hat (▶ Box 25.6).

Häufig liegt die Ursache für Flattern oder Flimmern der Herzkammern in der Entstehung von kreisenden Erregungen. **Kreisende Erregung** in der Arbeitsmuskulatur kann entstehen, wenn die Ausbreitung der elektrischen Erregung in Teilen der Arbeitsmuskulatur verzögert ist, sodass sie nach Durchlaufen dieses Myokardareals auf bereits wieder erregbares, d. h. nicht refraktäres Myokard trifft. Am Anfang der T-Welle ist die Refraktärität der Herzmuskelzellen im Arbeitsmyokard inhomogen ausgeprägt. Wenn in dieser Zeit eine Extraerregung auf das Myokard trifft, lassen sich besonders leicht kreisende Erregungen auslösen **(vulnerable Phase)**, s. auch ◘ Abb. 25.2 und zugehöriger Text).

25.5. Belastungs-EKG

Da viele Störungen der Herzfunktion nur unter körperlicher Belastung offenbar werden, wird in der Klinik meist nicht nur ein Ruhe-, sondern auch ein Belastungs-EKG angefertigt. Eine kontrollierte Arbeitsbelastung wird z. B. auf einem **Fahrradergometer** vorgenommen. Der Patient wird mit angelegten EKG-Elektroden bis zu einer vorgegebenen Leistungsgrenze oder bis zu einer maximalen Herzfrequenz belastet. Der Belastungstest wird abgebrochen, wenn vor Erreichen der Belastungsgrenze zunehmende Herzschmerzen, Atemnot, Ischämiezeichen im EKG (z. B. ST-Strecken-Veränderungen) oder schwerwiegende Rhythmusstörungen auftreten. Bei Nichterreichen der Belastungsgrenze, Ischämiezeichen im EKG oder Rhythmusstörungen wird fast immer eine invasive Röntgenkontrastmitteldarstellung der Koronargefäße angeschlossen (**Koronarangiographie**), um Durchblutungsstörungen des Herzens direkt nachzuweisen.

25.6. Vorhofflimmern

Ursachen. Vorhofflimmern kann auftreten, wenn die Erregungsausbreitung in den Vorhöfen gestört ist (z. B. durch eine Durchblutungsstörung) oder wenn atypische Schrittmacher zusätzlich zum Sinusknoten Erregungswellen aussenden. Aus bisher wenig verstandenen Gründen bildet sich eine solche atypische Schrittmacheraktivität relativ häufig an den Austrittstellen der Lungenvenen.

Risiken. Durch die Frequenzfilterung im AV-Knoten sind die Kammern nur indirekt vom Vorhofflimmern betroffen, die Überleitung ist aber irregulär (absolute Arrhythmie der Kammern). Die Kammerfrequenz ist meist tachykard. Das Herzzeitvolumen ist oft nur mäßig eingeschränkt, unter Belastung macht sich aber der Wegfall der Sympathikuskontrolle der Pumpfunktion bemerkbar. Von den meist älteren Patienten wird anhaltendes Vorhofflimmern häufig nicht als dramatisch empfunden. Es birgt aber neben dem Einfluss auf den ventrikulären Rhythmus noch ein zweites Risiko: In den Vorhöfen bilden sich Thromben, die bei Ablösung Embolien hervorrufen, z. B. im Gehirn. Vorhofflimmern ist daher eine wichtige indirekte Ursache für den Schlaganfall.

Therapie. Neben der Therapie durch Medikamente und elektrische Kardioversion wird heute auch die Unterbrechung der pathologischen Erregungsausbreitung durch chirurgische oder elektrisch herbeigeführte Schnitte im Vorhofmyokard (»Ablation«) angewandt.

Long-QT-Syndrom. Verzögerungen der Repolarisation der Ventrikel werden im EKG in einem verspäteten Abschluss der T-Welle offenbar. Die Zeit des QT-Intervalls ist verlängert. Repolarisationsstörungen sind Ursache für Kammertachykardien aufgrund kreisender Erregungen. Beim Long-QT-Syndrom treten solche Tachykardien besonders bei psychischen und körperlichen Belastungen auf (Sympathikusaktivierung). Im EKG sind die Tachykardien durch hochfrequente Kammerkomplexe mit kontinuierlich wechselnder Polarität der Hauptausschläge (»Torsade-de-points-Tachykardien«) charakterisiert. Dem Long-QT-Syndrom können Gendefekte für einzelne Kanäle des Aktionspotenzials (»Channelopathien«) zugrunde liegen. Am häufigsten sind dies Mutationen in den Kaliumkanälen, die die Repolarisationsphase bestimmen (▶ Kap. 4, ▶ Box 4.3).

Tachyarrhythmien können auch durch sog. **getriggerte Aktivität** ausgelöst werden. Wenn die normale Repolarisation am Ende eines Aktionspotenzials in Arbeitsmuskelzellen verzögert ist, kann es zu spontanen Schwankungen des Membranpotenzials am Ende oder im Nachlauf des Aktionspotenzials kommen **(»Nachpotenziale«)**, die in der betroffenen Zelle oder in Nachbarzellen ein erneutes Aktionspotenzial auslösen. Auf diese Weise können einzelne oder auch ganze Serien irregulärer Erregungen ausgelöst werden. Damit wird die gestörte Arbeitsmuskelzelle zu einem **irregulären Schrittmacher**.

25.7. Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW)

Ursache. Als WPW-Syndrom bezeichnet man Störungen der elektrischen Herzerregung, die durch die Anomalie einer zusätzlichen (akzessorischen) Leitungsbahn zwischen Vorhöfen und Ventrikeln hervorgerufen werden.

Risiken. Über diese zusätzliche Leitungsbahn werden im harmlosesten Fall Teile der Ventrikel vor der Hauptüberleitung vorzeitig erregt, was im EKG in einem verfrühten Beginn der Kammererregung (Deltawelle) und Verbreitung der Kammerkomplexe sichtbar wird (Präexzitation). Über das normale und akzessorische Leitungssystem können sich Erregungskreise zwischen Vorhof und Ventrikeln ausbilden, die eine Kammertachykardie hervorrufen. Auch Vorhoftachykardien und Vorhofflimmern können durch eine Rücküberleitung von Erregung aus den Kammern in die Vorhöfe ausgelöst werden.

Therapie. Die Erkrankung kann in ihrer Ursache geheilt werden, indem das akzessorische Bündel entweder durch einen elektrischen Katheter verödet (»Katheter-Ablation«) oder durch einen herzchirurgischen Eingriff durchtrennt wird.

In Kürze

Elektrokardiogramm

Mit dem EKG werden Veränderungen des extrazellulären elektrischen Felds registriert, die durch Ladungsunterschiede zwischen erregtem und nicht erregtem Myokard hervorgerufen werden. Der Ablauf der Herzerregung erzeugt einen zeitlich und räumlich variierenden elektrischen Summationsvektor.

Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger zeigen Projektionen des Summationsvektors auf Richtungsgeraden in der Frontalebene. Die **Brustwandableitungen** nach Wilson zeigen Projektionen auf Geraden in einer Horizontalebene durch den Thorax.

EKG-Signale gliedern sich in folgende Abschnitte:

- P-Welle (atriale Erregungsausbreitung);
- QRS-Komplex (ventrikuläre Erregungsausbreitung);
- T-Welle (ventrikuläre Erregungsrückbildung).

Eine einfache **EKG-Analyse** der Standardableitungen ergibt bereits Informationen über den Ursprung der Erregung, die Rhythmusstörungen, die Leitungsstörungen sowie die elektrische Herzachse.

Literatur

Bers DM (2001) Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force, 2nd edn. Kluwer, Dordrecht

Carmeliet E, Vereecke J (2001) Cardiac cellular electrophysiology. Kluwer, Boston

Katz AM (2005) Physiology of the Heart. 4th edn. Raven, New York

Levick JR (2010) An introduction to cardiovascular physiology, 5th edn. Hodder Education, London

Levy MN, Pappanochilles AJ (2006) Cardiovascular physiology, 9th edn. Mosby, St. Louis

Noble D (1979) The Initiation of the Heartbeat, 2nd edn. Clarendon, Oxford

Noble D (2007) From the Hodgkin-Huxley axon to the virtual heart. J Physiol (Lond) 580:15–22

Opie LH (2004) The heart: physiology from cell to circulation, 4th edn. Lippincott-Raven, Philadelphia

Kapitel 26
Herzmechanik

Jürgen Daut

26.1 Das Herz als muskuläre Pumpe – 540

26.2 Frank-Starling-Mechanismus und Laplace-Gesetz – 543

26.3 Arbeitsdiagramm – 547

26.4 Zusammenspiel von Herz und Kreislauf – 550

26.5 Regulation der Kontraktionskraft des Herzens – 554

26.6 Herzinsuffizienz – 557

26.7 Untersuchung der Herzmechanik am Patienten – 560

Literatur – 564

Einleitung

Ein 28-jähriger junger Mann berichtet seinem Hausarzt, dass seine körperliche Leistungsfähigkeit in den letzten 12 Monaten stark nachgelassen hat. Das Fußballspielen habe er wegen »schlechter Kondition« aufgegeben, und selbst beim Radfahren leide er unter Atemnot, Schweißausbrüchen und starkem Herzklopfen, sobald die Strecke leicht bergauf führe. Manchmal spüre er auch ein »Herzstolpern«. Seit einigen Wochen müsse er nachts zum Wasserlassen aufstehen, obwohl er viel weniger Alkohol trinke als früher. Der Hausarzt vermutet, dass es sich um eine Herzinsuffizienz handelt, und überweist den Patienten zur Abklärung der Ursache zum Kardiologen. Dieser stellt in der Echokardiographie ein stark vergrößertes Volumen des linken Ventrikels und eine Einschränkung der Pumpfunktion fest; die Wanddicke ist jedoch im Vergleich zum gesunden Herzen nicht verändert. Der Blutdruck ist im Normbereich, die Herzklappen öffnen und schließen sich normal. Nachdem er eine eine Magnetresonanztomographie und eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt hat, stellt der Kardiologe die Diagnose »dilatative Kardiomyopathie«. Die Ursache der Erkrankung kann auch durch eine bei der Herzkatheteruntersuchung durchgeführte Entnahme von Herzmuskelgewebe (Myokardbiopsie) nicht geklärt werden. Es handelt sich daher um eine »idiopathische« dilatative Kardiomyopathie. Eine kausale Therapie dieser relativ häufigen Erkrankung gibt es zurzeit noch nicht.

26.1 Das Herz als muskuläre Pumpe

Grundlagen der Pumpfunktion des Herzens

Das linke Herz pumpt sauerstoffreiches Blut in den großen Kreislauf, das rechte Herz pumpt sauerstoffarmes Blut in den kleinen Kreislauf. Beide Pumpen sind funktionell so miteinander verknüpft, dass sie immer genau die gleiche Menge Blut fördern.

Das Herz ist eine elektro-chemo-mechanische Maschine. Die mechanische Pumpfunktion wird durch die elektrische Aktivität der Herzmuskelzellen gesteuert (▶ Kap. 25). Die chemische Energie, die der Herzmuskel verbraucht, wird überwiegend aerob durch oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien bereitgestellt (▶ Kap. 40.2). Die Rate der mitochondrialen ATP-Synthese wird durch biochemische Regelmechanismen an den myokardialen Energieverbrauch (und damit an die geleistete Arbeit) angepasst. Auch die Sauerstoffzufuhr durch die Koronararterien wird durch Regulation des Gefäßwiderstands genau an den jeweiligen Sauerstoffbedarf des Herzens angepasst (▶ Kap. 27.3).

Rechtes und linkes Herz. Das Herz besteht aus zwei separaten mechanischen Pumpen, die in Serie geschaltet sind (▶ Kap. 32.1): Der **linke Ventrikel** pumpt das Blut in den großen Kreislauf; das durch die Hohlvenen in den rechten Vorhof zurückfließende venöse Blut wird vom **rechten Ventrikel** in die Lungenstrombahn gepumpt. Das in den Lungen mit Sauerstoff beladene Blut wird über die Pulmonalvenen zurück in den linken Vorhof geleitet. Die beiden in Serie geschalteten Pumpen sind zu einem Organ vereint, und komplizierte Regelmechanismen sorgen dafür, dass das rechte und das linke Herz genau die gleiche Menge Blut pumpen (▶ Abschn. 26.2). Der Druck, den das linke Herz im großen Kreislauf produziert, beträgt im entspannten Zustand beim Gesunden ca. 120/80 mmHg (systolisch/diastolisch). Der Druck im kleinen Kreislauf beträgt aufgrund des geringeren Widerstands der Lungenstrombahn ca. 20/7 mmHg. Das **Herzzeitvolumen** (HZV) ergibt sich aus dem Produkt Schlagvolumen × Herzfrequenz. Ein durchschnittlicher Erwachsener hat in Ruhe ein HZV von ca. 5 l/min (~70 ml × ~70 min^{-1}). Bei maximaler körperlicher Belastung kann das HZV durch Aktivierung des Sympathikus auf über 20 l/min ansteigen (~ 110 ml × ~190 min^{-1}). Bei einem durchtrainierten Sportler können auch kurzzeitig Werte von bis zu 30 l/min gemessen werden.

Die **Leistungsfähigkeit** des Herzens wird hauptsächlich durch drei Faktoren begrenzt:

- das maximal erreichbare Schlagvolumen,
- die maximal erreichbare Herzfrequenz und
- die maximal erreichbare Durchblutung der Koronargefäße.

Alle drei Parameter können durch Ausdauertraining verbessert werden. Sie können aber auch bei Erkrankungen des Herzens stark eingeschränkt sein.

Synchronisierung. Um eine optimale Pumpfunktion zu gewährleisten, müssen sich alle Herzmuskelzellen der beiden Ventrikel annähernd synchron und in einer ganz bestimmten Reihenfolge kontrahieren. Der zeitliche Ablauf der Herzkontraktion wird durch die Ausbreitung der elektrischen Erregung gesteuert. Die lange Dauer des **Aktionspotenzials** (300–400 ms; ▶ Kap. 25.1) führt dazu, dass sich die Erregung bei allen ventrikulären Herzmuskelzellen zeitlich überlappt. Das Aktionspotenzial der zuletzt erregten Zellen an der Herzbasis beginnt jedoch ca. 50 ms später als das Aktionspotenzial der zuerst erregten Herzmuskelzellen im Herzseptum (◘ Abb. 26.14). Beim gesunden Herzen kontrahieren sich daher die ventrikulären Herzmuskelzellen nicht ganz synchron, sondern in einer durch das Erregungsleitungssystem (▶ Kap. 25.2) und die Herzgeometrie vorgegebenen Reihenfolge. Eine Störung der korrekten raum-zeitlichen Erregungsausbreitung, z. B. bei einer Unterbrechung der Fortleitung im linken Kammerschenkel (Linksschenkelblock; ◘ Abb. 26.6), führt zu einer Verminderung der Effizienz, mit der das Herz die durch den Stoffwechsel bereitgestellte chemische Energie in mechanische Arbeit umwandelt.

Entleerung und Füllung der Ventrikel. Bei der Kontraktion der Ventrikelwand öffnen sich die Taschenklappen und das Herz verkürzt sich in der Längsachse, wodurch sich die Ventilebene, d. h. die Ebene der Segelklappen, in Richtung Herzspitze verschiebt. Die Verschiebung der Ventilebene nach unten verringert das Ventrikelvolumen und unterstützt dadurch die Austreibung des Blutes in die großen Arterien. Sie produziert gleichzeitig einen Sog in den Vorhöfen, welcher den Zufluss von Blut aus den zentralen Hohlvenen beschleunigt. Während der Diastole öffnen sich die Segelklappen und die Ventilebene verschiebt sich zurück in Richtung Herzbasis, der Ventrikel »umgreift« das in die Vorhöfe eingeströmte Blut. Darüber hinaus kommt es bei der

Kontraktion der Ventrikel zu einer Torsion von Herzbasis und Herzspitze in gegenläufige Richtungen; der linke Ventrikel wird sozusagen ausgewrungen. Bei der Relaxation der Ventrikel wird die Torsion wieder rückgängig gemacht; die elastischen Rückstellkräfte der Torsion entfalten einen Sog, der die Füllung der Ventrikel erleichtert. Schließlich kontrahiert sich gegen Ende der Diastole noch die Wand der Vorhöfe. Auch dies trägt zur Füllung der Ventrikel bei, insbesondere bei hohen Herzfrequenzen.

Herzzyklus

Der Herzzyklus besteht aus Anspannungsphase, Austreibungsphase, Erschlaffungsphase und Füllungsphase.

Aktionsphasen des Herzens. Der Herzzyklus beschreibt die zeitliche Abfolge von Füllung und Entleerung der Herzkammern (Abb. 26.1). Der Herzzyklus beider Ventrikel wird in vier Phasen unterteilt; sein Ablauf wird hier am Beispiel des linken Ventrikels erläutert:

- **Anspannungsphase**; während dieser Phase kontrahieren sich die Herzmuskelzellen und der linksventrikuläre Druck steigt von ca. 4–6 mmHg auf ca. 80 mmHg. Da sowohl die Mitralklappe als auch die Aortenklappe geschlossen sind, bleibt das Volumen des linken Ventrikels während der Anspannungsphase konstant.
- **Austreibungsphase**; diese Phase beginnt, wenn der Druck im linken Ventrikel den Druck in der Aorta übersteigt; dadurch öffnet sich die Aortenklappe und das Blut strömt in die Aorta. Der Druck im linken Ventrikel nimmt dabei zunächst weiter zu, um gegen Ende der Austreibungsphase wieder abzufallen (als Folge der beginnenden Relaxation der Herzmuskelzellen). Der Druck im linken Ventrikel unterschreitet den Aortendruck schon während der Austreibungsphase wieder; aufgrund der kinetischen Energie des ausströmenden Blutes schließt sich die Aortenklappe erst dann wieder, wenn der Ausstrom zum Stillstand gekommen ist. Während der Austreibungsphase nimmt das im Ventrikel vorhandene Volumen um etwa 55–60% ab.
- **Entspannungsphase**; diese Phase beginnt, nachdem sich die Aortenklappe geschlossen hat. Während der Entspannungsphase nimmt der Druck im linken Ventrikel weiter ab, das Volumen bleibt jedoch konstant.
- **Füllungsphase**; diese Phase beginnt, wenn der Druck im linken Ventrikel den Druck im linken Vorhof unterschreitet. Zu Beginn der Füllungsphase ändert sich das Volumen des linken Ventrikels relativ schnell, begünstigt durch die rasche Relaxation und die elastischen Rückstellkräfte in der Ventrikelwand. Danach nimmt das Volumen des Ventrikels langsamer zu, und zwar so lange, bis der Druck im Ventrikel sich an den Druck im Vorhof angeglichen hat. Gegen Ende der Füllungsphase setzt die Kontraktion der Vorhöfe ein, wodurch die Füllung noch etwas weiter zunimmt.

Im rechten Herzen laufen die vier Aktionsphasen fast genauso ab, jedoch ist der maximale systolische Druck wesentlich niedriger (ca. 20 mmHg).

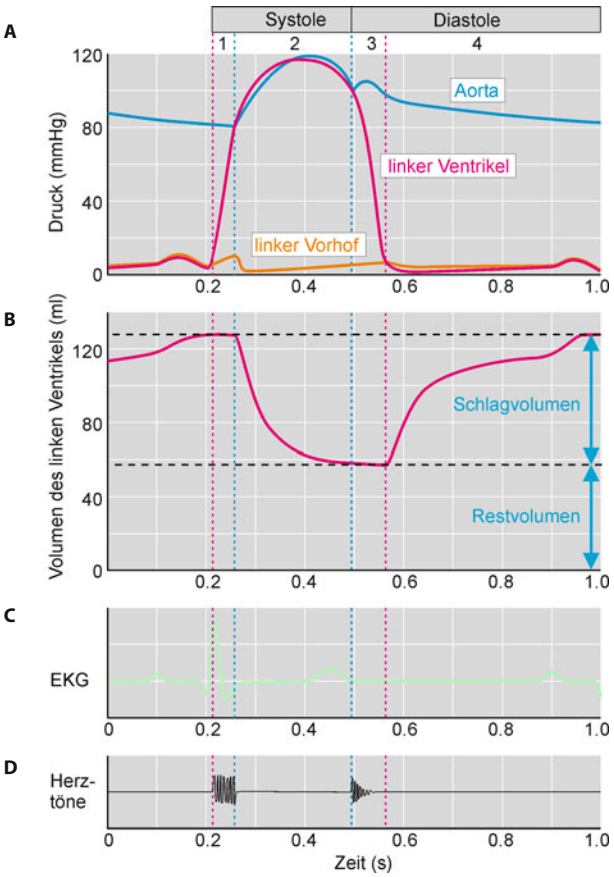


Abb. 26.1. Drücke, Volumina, EKG und Herztöne während der vier Aktionsphasen des Herzens. A Drücke im linken Vorhof, im linken Ventrikel und in der Aorta. **B** Volumen des linken Ventrikels. **C** EKG. **D** Herztöne. Die Anspannungsphase (1), die Austreibungsphase (2), die Entspannungsphase (3) und die Füllungsphase (4) werden jeweils durch senkrechte gepunktete Linien begrenzt. Die Öffnung und Schließung der Taschenklappen erfolgt an den blauen gepunkteten Linien, dazwischen liegt die Austreibungsphase. Die Öffnung und Schließung der Segelklappen erfolgt an den roten gepunkteten Linien, dazwischen liegt die Füllungsphase. Ein Teil der Füllungsphase ist sowohl am rechten als auch am linken Rand der Abbildung dargestellt

Systole und Diastole. Anspannungs- und Austreibungsphase werden unter dem Begriff **Systole** zusammengefasst, Entspannungs- und Füllungsphase bilden die **Diastole**. In Ruhe bei normaler Herzfrequenz dauert die Diastole etwa doppelt so lang wie die Systole; die Füllung und die Entleerung des Ventrikels finden zum größten Teil während des Beginns der Füllungs- bzw. der Austreibungsphase statt. Bei erhöhter Herzfrequenz verkürzen sich sowohl Systole als auch Diastole. Da sich die Diastole jedoch wesentlich mehr verkürzt, sind bei hohen Herzfrequenzen (> 150 Hz) Systole und Diastole etwa gleich lang.

Kontraktionsformen des Herzmuskels

Die Kontraktion des Herzmuskels hängt von seiner Länge und von der zu bewegenden Last ab. Eine Sequenz von isometrischer und isotoner Kontraktion nennen wir Unterstützungskontraktion.

Isometrische Kontraktion. Entwickelt der Herzmuskel Kraft, ohne seine Länge zu verändern (Abb. 26.2), nennt man dies

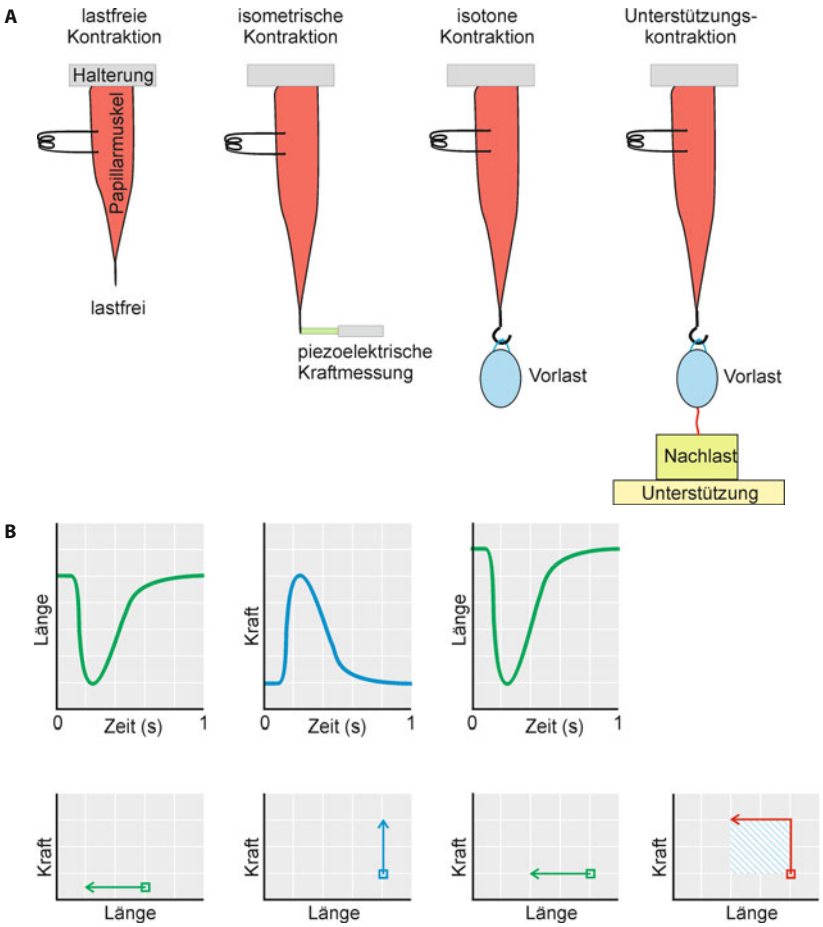


Abb. 26.2. Mechanik isolierter Herzmuskelpräparate. A Am Beispiel eines isolierten Papillarmuskels werden die Kontraktionsformen des Herzmuskels erläutert: Lastfreie Kontraktion, isometrische Kontraktion, isotone Kontraktion und Unterstützungskontraktion. Die Reizelektroden (*schwarz*) und die piezoelektrischen Krafttransducer (*grün/grau*) sind schematisch dargestellt. Die Vorlast ist definiert als die Spannung, die vor der elektrischen Reizung vorhanden ist, wenn nur die Vorlast (*blaues Gewicht*) an dem Muskel zieht. Die Nachlast ist definiert, als die Spannung, die nach der Reizung entsteht, wenn das grüne Gewicht angehoben wird. **B** Für die verschiedenen vier Kontraktionsformen sind Kraft bzw. Länge gegen die Zeit (*obere Kurven*) oder Kraft gegen Länge auftragen (*untere Kurven*)

eine isometrische Kontraktion. Die Größe der entwickelten Kraft wird in der Regel auf die Querschnittfläche des Herzmuskelpräparats normiert; die Kraft pro cm^2 Querschnittsfläche wird als **Spannung des Muskels** bezeichnet. Bei einem menschlichen Papillarmuskel würde die isometrische Kontraktion 300–400 ms dauern, etwa so lang wie ein ventrikuläres Aktionspotenzial.

Isotone Kontraktion. Kontrahiert der Herzmuskel bei konstanter Kraft (Tonus) (Abb. 26.2), wird dies als isotone Kontraktion bezeichnet. Interessanterweise hängt die Aktivität der kontraktilen Proteine, und damit der Energieverbrauch des Herzmuskels, sehr stark von der Größe der Kraft bzw. der Last ab. Die Geschwindigkeit der zugrunde liegenden chemischen Reaktionen wird also durch die entwickelte Kraft moduliert. Wenn gar keine Last angehängt wird (lastfreie Kontraktion), ist der Energieverbrauch am geringsten.

Unterstützungskontraktion. Wenn sich der Muskel zunächst isometrisch und nachfolgend isoton kontrahiert, spricht man von einer Unterstützungskontraktion, da die Nachlast vor Beginn der Kontraktion »unterstützt« wird. Die während der Unterstützungskontraktion geleistete mechanische Arbeit (Kraft × Weg) entspricht der Fläche des eingezeichneten schraffierten Rechtecks (Abb. 26.2).

In Kürze

Grundlagen der Herzfunktion

Das linke Herz pumpt Blut durch den großen Kreislauf, das rechte Herz pumpt Blut durch den kleinen Kreislauf. Beide Pumpen sind funktionell hintereinander geschaltet, aber anatomisch zu einem Organ vereint. Beide Ventrikel transportieren in Ruhe jeweils ein **Herzzeitvolumen** (HZV) von ca. 5 l Blut/min; bei maximaler Belastung kann das HZV durch Aktivierung des Sympathikus auf 20–25 l/min ansteigen. Die Kontraktion der Herzmuskelzellen wird elektrisch gesteuert und hängt von der **Aktionspotenzialdauer** ab. Beim gesunden Herzen kontrahieren sich die Herzmuskelzellen annähernd synchron und in einer durch das Reizleitungssystem und die Herzgeometrie vorgegebenen Reihenfolge.

▼

Der **Herzzyklus** besteht aus Anspannungs-, Austreibungs-, Entspannungs- und Füllungsphase. Anspannungs- und Austreibungsphase bilden die **Systole**; Entspannungs- und Füllungsphase die **Diastole**. In Ruhe bei normaler Herzfrequenz dauert die Diastole etwa doppelt so lang wie die Systole.

Bei einem isolierten Herzmuskel können folgende **Kontraktionsformen** unterschieden werden: lastfreie, isometrische, isotone und Unterstützungskontraktion. Die bei einer Unterstützungskontraktion geleistete Arbeit (W) kann nach folgender Gleichung berechnet werden: W (Nm) = Kraft (N) × Weg (m).

26.2 Frank-Starling-Mechanismus und Laplace-Gesetz

Frank-Starling-Mechanismus im linearen Herzmuskelpräparat

Otto Frank und Ernest H. Starling fanden heraus, dass die Kraft, die ein Herzmuskel entwickeln kann, mit zunehmender Vordehnung größer wird.

Die Beziehung zwischen Muskellänge und Kraft. Die maximale Kraft, die der Herzmuskel während eines Aktionspotenzials entwickeln kann, hängt von seiner **Vordehnung** ab. Dieser Zusammenhang wurde zuerst am Ende des 19. Jahrhunderts von dem Deutschen Otto Frank und am Beginn des 20. Jahrhunderts von dem Engländer Ernest H. Starling genauer untersucht; man spricht deshalb vom Frank-Starling-Mechanismus. Dieser lässt sich am einfachsten am Beispiel einer isometrischen Kontraktion eines isolierten Herzmuskelpräparats demonstrieren. Je stärker ein isolierter, dünner Papillarmuskel vorgedehnt wird, desto größer ist die gemessene isometrische Kraft (Abb. 26.3 A, B) bzw. die isometrische Spannung (Kraft pro cm^2 Muskelquerschnitt). Die Änderung der Länge wird im Experiment dadurch herbeigeführt, dass der Abstand zwischen der oberen Aufhängung des Papillarmuskels und dem piezoelektrischen Kraftsensor mit Hilfe eines Mikromanipulators vergrößert wird (Abb. 26.3 A). Statt der gesamten Länge kann man bei isolierten Herzmuskelpräparaten im Mikroskop auch die durchschnittliche Sarkomerlänge ausmessen. Trägt man diese gegen die während eines Aktionspotenzials entwickelte maximale isometrische Kraft auf, erhält man eine sehr steile Kurve, die bei einer Sarkomerlänge von ca. 2,2 µm ihr Maximum erreicht (Abb. 26.3 C). Die durchgehende rote Kurve repräsentiert den Arbeitsbereich eines Herzmuskels in vivo. In Abb. 26.3 C ist die aktive isometrische Kraft aufgetragen, die durch das Aktionspotenzial ausgelöst wird. Diese addiert sich zu der passiven Kraft, die (analog zur Anspannung einer Feder) durch die Vordehnung des nicht erregten Herzmuskels erzeugt wird (gepunktete rote Linie; Ruhe-Dehnungs-Kurve).

Unterschiede zwischen Herz- und Skelettmuskel. Die Länge des Herzmuskels, bei der die maximale Kraft gemessen wird, nennt man die **optimale Länge**; sie entspricht einer Sarkomerlänge von ca. 2,2 µm. Wegen der Eigenschaften der extrazellulären Matrix und des myokardialen Zytoskeletts ist die **passive Dehnbarkeit (Compliance)** des Herzmuskels bei einer Sarkomerlänge > 2,2 µm sehr gering (gepunktete rote Linie). Beim Überschreiten der optimalen Länge wird der Herzmuskel geschädigt (gestrichelt gezeichneter abfallende Teil der roten Kurve in Abb. 26.3 C). Die mechanischen Eigenschaften des Skelettmuskels, die in der Graphik ebenfalls dargestellt sind (blaue Kurve), sind völlig anders. Die passive Dehnbarkeit des Skelettmuskels ist wesentlich größer als die des Herzmuskels (gepunktete blaue Linie), bis zu einer Sarkomerlänge von 2,6 µm entwickelt der Skelettmuskel fast keine passive Kraft, diese steigt erst ab einer Sarkomerlänge > 3 µm deutlich an. Hingegen wird die vom Skelettmuskel erzeugte **aktive** Kraft bei Vordehnung über 2,2 µm immer kleiner. Ursache dafür ist die abnehmende Überlappung der Aktin- und Myosinfilamente (▶ Kap. 6.5). Obwohl die kontraktilen Proteine von Herz- und Skelettmuskel sich ähneln, zeigen also die beiden quergestreiften Muskeltypen eine unterschiedliche Abhängigkeit der aktiven und der passiven Spannungsentwicklung von der Vordehnung (Abb. 26.3 C).

Änderung der Ca^{2+}-Sensitivität. Wird die von einem Herzmuskel entwickelte Spannung gegen die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration (auf einer logarithmischen Skala) aufgetragen, ergibt sich eine sigmoide Kurve, welche die Bindung von Ca^{2+}-Ionen an Troponin C widerspiegelt (Abb. 26.3 D). Bei einer Sarkomerlänge von 1,9 µm beträgt die für eine halb-maximale Wirkung erforderliche freie Ca^{2+}-Konzentration ca. 3,2 µM (unterbrochene blaue Linie). Bei maximaler Dehnung des Herzmuskels verschiebt sich die Relation zwischen Ca^{2+}-Konzentration und Kontraktionskraft nach links und die für halb-maximale Aktivierung erforderliche Ca^{2+}-Konzentration sinkt auf ca. 1,3 µM (unterbrochene rote Linie). Bei gleicher zytosolischer Ca^{2+}-Konzentration entwickelt der Herzmuskel daher eine wesentlich größere Spannung (senkrechter Pfeil), man spricht deshalb von einer Erhöhung der Ca^{2+}-Sensitivität (Ca^{2+}-Empfindlichkeit) der kontraktilen Proteine. Der Frank-Starling-Mechanismus beruht im Wesentlichen auf der dehnungsabhängigen Erhöhung der Kalziumsensitivität; die Änderung der Überlappung der kontraktilen Proteine spielt dabei nur eine geringe Rolle. Die molekularen Mechanismen, die der Änderung der Ca^{2+}-Sensitivität im Herzmuskel zugrunde liegen, sind noch nicht eindeutig geklärt. Beim Skelettmuskel wird eine dehnungsabhängige Änderung der Ca^{2+}-Sensitivität nicht beobachtet.

Frank-Starling-Mechanismus im isolierten Herzen

Die Beziehung zwischen der Vordehnung der Herzmuskelzellen und der isometrischen Kraft manifestiert sich auch im Druck-Volumen-Diagramm des Herzens.

Beziehung zwischen Ventrikelvolumen und Druck. Auch im Tierversuch am isolierten Herzen kann man die funktionellen Konsequenzen des Frank-Starling-Mechanismus gut erkennen. Während der Systole kontrahieren sich die (tangential zur Ventrikeloberfläche angeordneten) Herzmuskelzellen; dies führt zu

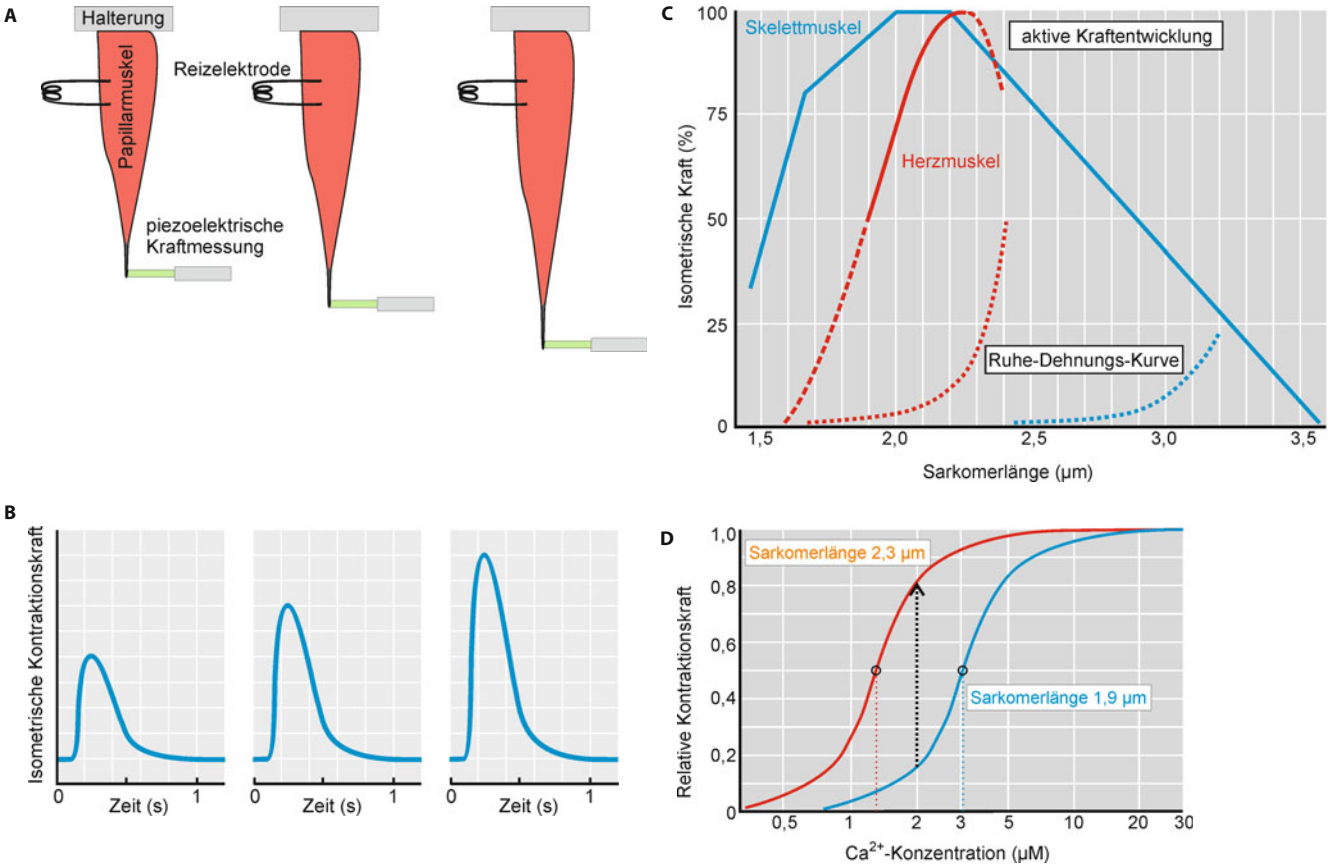


Abb. 26.3. Frank-Starling-Mechanismus im isolierten Herzmuskelpräparat. **A** Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur Messung einer isometrischen Kontraktion an einem isolierten Herzmuskelpräparat. Ein isolierter Papillarmuskel wird an einem piezoelektrischen Krafttransducer befestigt und mehr oder weniger stark vorgedehnt und dann elektrisch gereizt. **B** Zeitverlauf der Kraft während einer isometrischen Kontraktion. **C** Die Abhängigkeit der isometrischen Kraft von Sarkomerlänge eines isolierten Herzmuskelpräparats (*rot*) oder einer isolierten Skelettmuskelfaser (*blau*). Die aktive Kraftentwicklung (d. h. der während des Aktionspotenzials gemessene Anstieg der Kraft, durchgezogene Linien) und die passive Kraftentwicklung (d. h. die während passiver Dehnung des ruhenden Präparats gemessene Kraft, gepunktete Linien) sind separat aufgetragen. **D** Die Abhängigkeit der Kontraktionskraft eines (mit Hilfe von Detergentien) gehäuteten Herzmuskelpräparats von der (auf einer logarithmischen Skala aufgetragenen) freien Ca^{2+}-Konzentration; *blaue Kurve*: bei schwacher Vordehnung (Sarkomerlänge 1,9 µm); *rote Kurve*: bei starker Vordehnung (Sarkomerlänge 2,3 µm)

einem Anstieg der **tangentialen Wandspannung** (Kraft pro cm^2 Wandquerschnitt) und damit zu einem Anstieg des intraventrikulären Drucks. Wenn der Ventrikel am Ende der Diastole stärker gefüllt ist, werden die Herzmuskelzellen stärker vorgedehnt und können sich daher während der Systole stärker kontrahieren. Eine Zunahme der Füllung am Ende der Diastole bewirkt also eine Steigerung des Ventrikeldrucks während der darauf folgenden Systole. Die Beziehung zwischen Volumen und Druck im (dreidimensionalen) Herzen ist daher analog zur Beziehung zwischen Kraft und Länge im (eindimensionalen) Herzmuskelpräparat.

Frank-Starling-Mechanismus im linken Ventrikel. Der Frank-Starling-Mechanismus kann im Tierversuch demonstriert werden, indem das Volumen des linken Ventrikels Schritt für Schritt erhöht wird und der durch eine elektrischen Reizung der Ventrikelwand erzeugte intraventrikuläre Druck gemessen wird. Die experimentelle Anordnung ist in Abb. 26.4 A schematisch dargestellt. Die Aorta eines isolierten Herzens wird an einer Kanüle befestigt und mit Hilfe einer peristaltischen Pumpe mit oxygenierter physiologischer Salzlösung perfundiert. Dabei schließt sich die Aortenklappe, und die Gefäße des Herzens werden durch die Ostien der Koronararterien ähnlich wie in vivo durchströmt, so dass eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Herzmuskels gewährleistet ist. Der Sinusknoten wird zerstört, damit man die Herzfrequenz durch externe Reizung mit Platinelektroden einstellen und konstant halten kann. In den linken Ventrikel wird über den Vorhof ein elastischer, dünnwandiger Gummiballon eingeführt, dessen Volumen über eine Kolbenspritze genau eingestellt werden kann. Der während einer Kontraktion des Herzens im Ballon herrschende Druck wird mit Hilfe eines piezoelektrischen Drucktransducers gemessen. Da sich das Volumen des Ventrikels während der Kontraktion nicht ändert, spricht man von einer **isovolumetrischen Kontraktion**.

Als Folge des Frank-Starling-Mechanismus ist der nach einer elektrischen Reizung der Ventrikelwand entwickelte isovolumetrische Druck um so größer, je größer das vorher eingestellte Ventrikelvolumen war (Abb. 26.4 B, blaue Kurve). Die Beziehung zwischen dem Volumen des linken Ventrikels und dem maximalen während einer isovolumetrischen Kontraktion entwickelten Druck ist bei mittlerer Füllung ziemlich steil und geht bei sehr starker Füllung (d. h. bei starker Vordehnung der Herzmuskelzellen) in Sättigung. Der Frank-Starling-Mechanismus ist in beiden

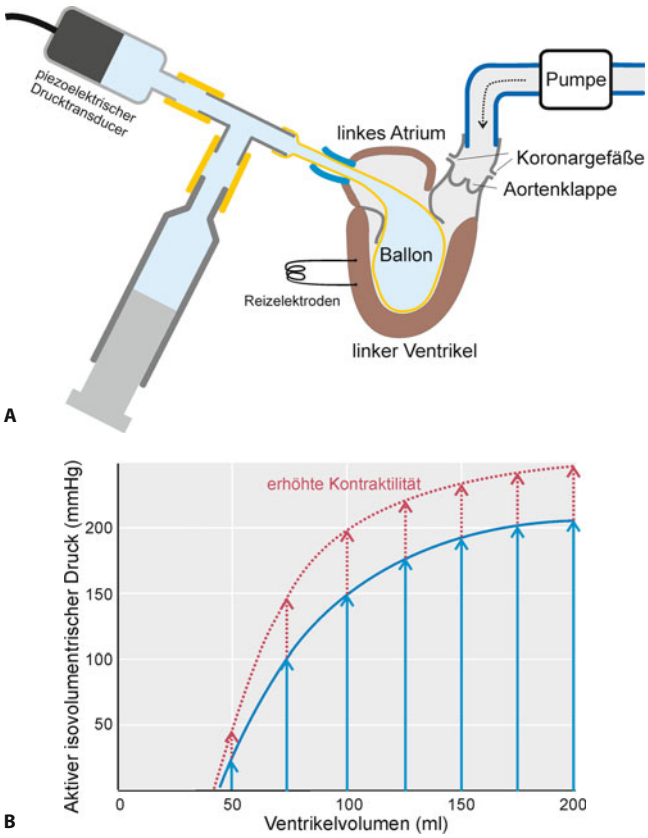


Abb. 26.4. Frank-Starling-Mechanismus im isoliert perfundierten Herzen. A Schematische Darstellung der experimentellen Anordnung zur Messung des isovolumetrischen Drucks in Abhängigkeit vom Volumen des linken Ventrikels (▶ Text). B Der während einer Kontraktion auftretende (aktive) isovolumetrische Druck bei verschieden starker Füllung des Herzens (*blaue Pfeile*). Die blau gezeichnete Hüllkurve der blauen Pfeile wird als Kurve der isovolumetrischen Maxima bezeichnet. Der durch passive Vordehnung auftretende Druck des ruhenden Herzmuskels (entsprechend der Ruhe-Dehnungs-Kurve, ◘ Abb. 26.7) wurde in dieser Graphik der Einfachheit halber ignoriert. Die roten Pfeile und die gepunktete rote Hüllkurve illustrieren die Zunahme des isovolumetrischen Drucks nach Zugabe von Adrenalin oder von Digitalis zur Perfusionslösung. Eine solche Zunahme der Kontraktionskraft unabhängig von Vordehnung bzw. Ventrikelvolumen und unabhängig von der Herzfrequenz wird als »positiv-inotroper Effekt« oder als »Zunahme der Kontraktilität« bezeichnet

Ventrikeln wirksam. Er bildet die Grundlage für die Herzfunktionskurve (▶ Abschn. 26.4) und sorgt indirekt auch dafür, dass das HZV im großen und im kleinen Kreislauf auf Dauer genau gleich groß ist. Wenn z. B. der kleine Kreislauf vorübergehend etwas mehr Blut fördert als der große Kreislauf, steigen enddiastolischer Druck, enddiastolische Füllung und Schlagvolumen des linken Ventrikels. Dadurch wird der Unterschied in der Pumpleistung der beiden Ventrikel schnell wieder ausgeglichen.

Laplace-Gesetz

Die Wandspannung, die notwendig ist, um einen bestimmten Ventrikeldruck zu erzeugen, hängt vom Füllungsvolumen ab.

Das Laplace-Gesetz beschreibt den Zusammenhang zwischen dem **Innendruck**, dem **Radius** und der **Wandspannung** einer Kugel. Es gilt nur für Kugeln, deren Wanddicke (d, Einheit: cm) im Vergleich zum Radius (r, Einheit: cm) sehr klein ist. Laplace erkannte (◘ Abb. 26.5 A), dass die zusammenhaltende Kraft einer Kugel (die tangentiale Wandspannung K, Einheit: N cm^{-2}), genau so groß sein muss wie die sprengende Kraft, die die beiden Halbkugeln auseinander treibt (der Innendruck P, Einheit N cm^{-2}). Die sprengende Kraft beträgt $P \times r^2 \times \pi$ (wobei $r^2 \times \pi$ der Querschnitt des Lumens der Halbkugel ist); die zusammenhaltende Kraft kann durch den Ausdruck $K \times 2r \times \pi \times d$ angenähert werden, wenn die Wanddicke sehr klein ist ($2r \times \pi \times d$ entspricht dann in etwa der Querschnittsfläche der Herzwand). Wenn man die beiden Kräfte gleichsetzt und nach P auflöst, erhält man die Gleichung

$$P = K \times (2\,d/r)$$

Das Laplace-Gesetz besagt, dass bei doppeltem Radius (r) die Herzmuskulatur die doppelte Wandspannung (K) aufbringen muss, um den gleichen Druck (P) zu generieren. Wenn das Herz also sehr stark gefüllt ist (und die Herzmuskelzellen gedehnt sind), müssen die Herzmuskelzellen viel mehr Kraft entwickeln, um den intraventrikulären Druck aufzubauen, der für den Auswurf des Blutes in die Aorta benötigt wird.

Es ist offensichtlich, dass das Laplace-Gesetz nur eine **relativ grobe Annäherung** an Druck und Wandspannung in einem realen Herzen darstellt: erstens sind die beiden Ventrikel keine perfekten Kugeln (der linke Ventrikel ist eher ellipsoid), zweitens ist die Wand im Vergleich zum Radius relativ dick und drittens sind die Herzmuskelzellen keineswegs zirkulär sondern eher spiralig angeordnet. Dennoch hilft uns dieses Gesetz, einige physikalische Grundlagen der Herzfunktion besser zu verstehen. Es erklärt z. B., warum während der Austreibungsphase der intraventrikuläre Druck zunimmt (◘ Abb. 26.5 C, blaue Kurve) während die tangentiale Wandspannung abnimmt (Abb. 26.5 C, rote Kurve). Der Grund dafür ist die Abnahme des Radius (◘ Abb. 26.5 B). Dazu kommt noch, dass auch die Wanddicke während der Austreibungsphase zunimmt (◘ Abb. 26.5 B, rote Kurve), was zu einer Zunahme der Querschnittsfläche und damit zu einer weiteren Abnahme der Wandspannung führt. Durch die Gültigkeit des Laplace-Gesetzes wird also der Auswurf des Blutes während der Systole erleichtert.

Zusammenspiel von Laplace-Gesetz und Frank-Starling-Mechanismus. Die wichtigste Schlussfolgerung, die wir aus der Anwendung des Laplace-Gesetzes auf das Herz ziehen, ist die, dass bei stärkerer Füllung des Ventrikels eine größere Wandspannung erforderlich ist, um den gleichen systolischen Druck zu generieren. Es wäre also zu erwarten, dass bei stärkerer Füllung der Ventrikel einen wesentlich geringeren Druck produziert als bei schwächerer Füllung – wenn es nicht den Frank-Starling-Mechanismus gäbe. Dieser kompensiert diese potenziell fatale Konsequenz des Laplace-Gesetzes, indem er dafür sorgt, dass jede einzelne Herzmuskelzelle bei stärkerer Vordehnung eine größere Kraft generiert.

Dilatative Kardiomyopathie. Das Laplace-Gesetz veranschaulicht die fatalen Folgen einer häufigen Herzerkrankung, der dila-

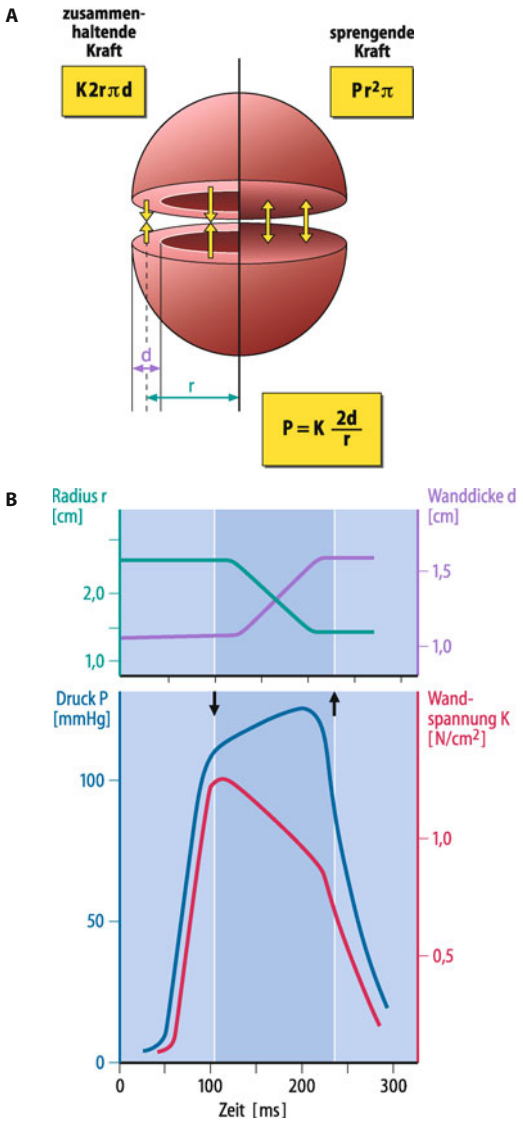


Abb. 26.5. Laplace-Gesetz. A Ableitung des Zusammenhangs zwischen dem Innendruck (P) und der tangentialen Wandspannung (K) einer Kugel. Der Innendruck treibt die beiden Halbkugeln auseinander. Die tangentiale Wandspannung ist definiert als die Kraft pro cm^2 Querschnittsfläche des tangential verlaufenden Herzmuskels; sie hält die beiden Halbkugeln zusammen. Da die zusammenhaltende Kraft der sprengenden Kraft standhalten muss, können beide Kräfte gleichgesetzt werden ($K \times 2r \times \pi \times d = P \times r2 \times \pi$). Nach Umformung ergibt sich die Gleichung $P = K \times (2\ d/r)$. **B** Der Verlauf von Wanddicke und Radius des linken Ventrikels während der Systole. **C** Der Zusammenhang zwischen dem Druck im linken Ventrikel (*blaue Kurve*) und der Wandspannung (*rote Kurve*) während der Systole

tativen Kardiomyopathie (▶ Einleitung; ▶ Box 26.2). Bei dieser Erkrankung vergrößert sich der Radius des Herzens bei gleich bleibender oder sogar abnehmender Wanddicke; d. h. das Verhältnis zwischen Wanddicke d und Radius r nimmt ab. Die Zunahme des Herzradius kann in diesem Falle nur teilweise durch den Frank-Starling-Mechanismus kompensiert werden. Bei der dilatativen Kardiomyopathie kann das Herz infolge der starken Zunahme des Ventrikeldurchmessers nicht mehr die Wandspannung aufbauen, die notwendig ist, um ausreichend Blut auszuwerfen. Infolgedessen nimmt die Pumpleistung ab und das Herz wird insuffizient (▶ Abschn. 26.6).

26.1. Dilatative Kardiomyopathie

Definition. Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist definiert als eine hauptsächlich den linken Ventrikel betreffende Kontraktionsstörung, die mit einer Vergrößerung des Herzvolumens, aber nicht mit einer Verdickung der Herzwand einhergeht.

Ursachen und Pathogenese. Es wird geschätzt, dass zwischen 25 und 50% aller Fälle von DCM eine genetische Ursache haben, in den meisten Fällen sind jedoch die betroffenen Gene noch nicht bekannt (»idiopathische« DCM). Bei einigen Familien mit DCM wurden vor kurzem Punktmutationen im kardialen Troponin T gefunden, die mit einer verminderten Kalziumsensitivität des Troponin-Komplexes einhergehen, d. h. bei einer gegebenen freien intrazellulären Ca^{2+}-Ionen-Konzentration produzieren die die kontraktilen Proteine weniger Kraft. Dies hat zur Folge, dass sich während der Systole der linke Ventrikel schlechter entleeren kann. Dabei nehmen sowohl das endsystolische als auch das enddiastolische Volumen zu. Es wird vermutet, dass die chronische Dehnung des linken Ventrikels zu einem Umbau der Herzmuskelzellen und des kardialen Bindegewebes führt, der sich schließlich makroskopisch als Dilatation des Herzens manifestiert. Die zunehmende Dilatation führt dazu, dass die Pumpleistung abnimmt, und schließlich entwickeln sich, entweder schon im Kindesalter oder erst im Erwachsenenalter, bei den Patienten mit der beschriebenen Mutation Symptome der Herzinsuffizienz (▶ Box 26.3).

Eine DCM kann auch bei Mutationen anderer kardial exprimierter Gene auftreten, bei Virusmyokarditis oder als Folge lang andauernder Überlastung des linken Ventrikels, z. B. bei Hypertonie, bei Herzklappenfehlern oder bei der koronaren Herzkrankheit.

Diagnostik. Die Diagnose DCM wird meist aufgrund einer Echokardiographie und einer nachfolgenden Herzkatheteruntersuchung oder Magnetresonanztomographie gestellt (▶ Abschn. 26.7).

Therapie. Die DCM ist eine relativ häufige Todesursache. Eine kausale Therapie ist bisher nicht bekannt.

In Kürze

Frank-Starling-Mechanismus und Laplace-Gesetz
Frank-Starling-Mechanismus: Die maximale Kraft, die ein isoliertes Herzmuskelpräparat (z. B. ein dünner Papillarmuskel) während eines Aktionspotenzials entwickeln kann, hängt von seiner Vordehnung ab. Je stärker man den Muskel vordehnt, desto größer ist die isometrische Kraft. Der Frank-Starling-Mechanismus beruht im Wesentlichen auf der dehnungsabhängigen Erhöhung der Kalziumsensitivität der kontraktilen Proteine. Im Tierversuch am isolierten ▼

Herzen manifestiert sich der Frank-Starling-Mechanismus als eine Zunahme des isovolumetrischen Drucks mit zunehmender Füllung des Ventrikels.

Das **Laplace-Gesetz** beschreibt den Zusammenhang zwischen dem Innendruck einer Kugel und ihrer Wandspannung: $P = K \times (2\,d/r)$, wobei P den intraventrikulären Druck (N cm^{-2}), K die tangentiale Wandspannung (N cm^{-2}), d die Dicke der Herzwand (cm) und r den Radius des linken Ventrikels (cm) repräsentiert. Das Laplace-Gesetz besagt, dass bei doppeltem Radius die Herzmuskulatur die doppelte Wandspannung aufbringen muss, um den gleichen Druck zu erzeugen.

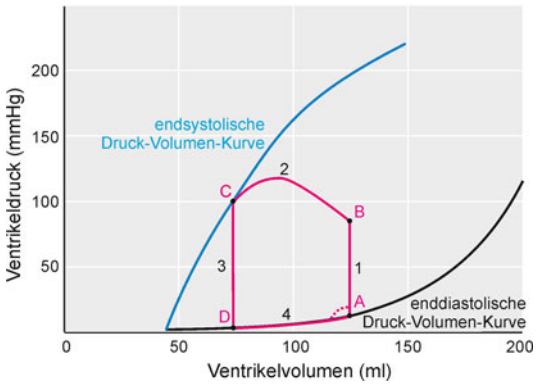
26.3 Arbeitsdiagramm

Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels

Das Druck-Volumen-Diagramm spiegelt die Aktionsphasen des Herzens wider. Es wird verwendet, um die Mechanik und die Energetik der Herzaktion zu charakterisieren.

Das Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels des menschlichen Herzens ist in ◘ Abb. 26.6 dargestellt. Seine vier Seiten spiegeln die in ◘ Abb. 26.1 beschriebenen Aktionsphasen des Herzens wider; die vier »Eckpunkte« (A–D) kennzeichnen den Anfang bzw. das Ende der Aktionsphasen. Bei Punkt A beginnt die isovolumetrische Kontraktion (Anspannungsphase). Die Aortenklappe öffnet sich bei Punkt B, wenn der Druck im Ventrikel den Druck in der Aorta überschreitet (Beginn der Austreibungsphase), sie schließt sich bei Punkt C. Der letztere Punkt liegt auf der endsystolischen Druck-Volumen-Kurve, die unten ausführlicher besprochen wird. Während der Austreibungsphase steigt der linksventrikuläre Druck zunächst an und fällt dann wieder ab. Dieser Zeitverlauf hängt mit der Ausbreitung der Erregung im Ventrikel, der Kontraktion der Herzmuskelzellen, den elastischen Eigenschaften der Aorta und den Widerständen im Gefäßsystem zusammen. Die Entspannungsphase beginnt an Punkt C und endet an Punkt D, und die Füllung des Herzens während der Diastole erfolgt zwischen Punkt D und A. Gegen Ende der Füllungsphase, wenn sich der Druck im Vorhof und der Druck im Ventrikel schon weitgehend angeglichen haben, erfolgt noch die Kontraktion des Vorhofs, die das Ventrikelvolumen noch etwas weiter vergrößert. Die Auswirkung der Vorhofkontraktion auf das Arbeitsdiagramm wird durch die gepunktete Linie in ◘ Abb. 26.6 (bei Punkt A) angedeutet.

Ruhe-Dehnungs-Kurve. Die mechanischen Eigenschaften des erschlafften Herzmuskels während der Diastole werden durch die enddiastolische Druck-Volumen-Kurve beschrieben (◘ Abb. 26.6). Weil die Kurve die mechanischen Eigenschaften der nicht erregten Ventrikelmuskulatur widerspiegelt, wird sie auch Ruhe-Dehnungs-Kurve genannt. Die geringe Steigung dieser Kurve im physiologischen Bereich zeigt an, dass kleine Änderungen des intraventrikulären Drucks große Änderungen des



◘ **Abb. 26.6. Druck-Volumen-Diagramm des linken Ventrikels.** Die Aktionsphasen sind mit den Zahlen 1–4 gekennzeichnet. Punkt A, der Beginn der Anspannungsphase, kennzeichnet den enddiastolischen Druck und das enddiastolische Volumen. Punkt C, der Beginn der Entspannungsphase, kennzeichnet den endsystolischen Druck und das endsystolische Volumen. Da der intraventrikuläre Druck am Anfang der Austreibungsphase weiter zunimmt, spricht man nicht von einer isotonen, sondern von einer »auxotonen« Kontraktion des Ventrikels

Volumens bewirken, d. h. die Volumendehnbarkeit (Compliance = $\Delta V/\Delta P$) der Ventrikelwand ist während der Diastole sehr groß. Die Füllung der Ventrikel am Ende der Diastole wird unter physiologischen Bedingungen hauptsächlich durch den enddiastolischen Druck bestimmt. Bei sehr starker Füllung des linken Ventrikels wird die Ruhe-Dehnungs-Kurve immer steiler, die Dehnbarkeit nimmt ab. Dies ist zum großen Teil auf die elastischen Eigenschaften der myokardialen Titinfilamente (▶ Kap. 6.1) zurückzuführen. Die extrazelluläre Matrix und das Perikard tragen ebenfalls zu den passiven elastischen Eigenschaften des Herzens bei.

Auswurffraktion. Die vom Arbeitsdiagramm umschlossene Fläche entspricht der vom Herzen geleisteten Druck-Volumen Arbeit (▶ Kap. 27.1). Aufgrund der präzisen Regulation des koronaren Blutflusses und des myokardialen Energiestoffwechsels ist der Sauerstoffverbrauch des Herzens annähernd proportional der Fläche des Arbeitsdiagramms. Aus dem Arbeitsdiagramm kann auch die Auswurffraktion abgelesen werden; dies ist der prozentuale Anteil des Ventrikelvolumens, der während der Systole ausgeworfen wird ([Schlagvolumen/enddiastolisches Volumen] × 100). Die Auswurffraktion beträgt beim normalen Herzen unter Ruhebedingungen ca. 50–60% (~ 70 ml/~ 120 ml) und ist bei Herzinsuffizienz oft erheblich reduziert, in extremen Fällen auf 20–25%.

Rolle von Vorlast, Nachlast und Kontraktilität

Die Pumpleistung des linken Ventrikels eines isolierten Herzens hängt von drei Parametern ab: Vorlast, Nachlast und Kontraktilität.

Definitionen. Unter der **Vorlast** des Herzens versteht man die Wandspannung (Kraft pro cm^2 Muskelquerschnitt), die am Ende der Diastole im Ventrikel vorliegt; sie hängt hauptsächlich vom enddiastolischen Druck ab. **Nachlast** bezeichnet die Wand-

spannung, die während der Systole im Ventrikel vorliegt; sie hängt hauptsächlich vom Druck in der Aorta ab. Eine Erhöhung der **Kontraktilität** (Kontraktionsfähigkeit) des Herzmuskels bezeichnet den Anstieg der Kontraktionskraft, der unabhängig von der Vordehnung und unabhängig von der Herzfrequenz eintritt. Sie kann durch herzwirksame Hormone wie z. B. Adrenalin oder Noradrenalin, aber auch durch positiv-inotrope (d. h. die Kontraktionskraft verstärkende) Pharmaka hervorgerufen werden.

Um die Rolle von Vorlast, Nachlast und Kontraktilität für die Physiologie und Pathophysiologie des Herzens besser zu verstehen, betrachten wir im Folgenden die Auswirkung dieser Parameter auf das **Arbeitsdiagramm eines isoliert perfundierten Herzens**, bei dem Vorlast, Nachlast und Kontraktilität des linken Ventrikels experimentell variiert werden können (Abb. 26.7). Der Vorhofdruck (Vorlast) kann dadurch eingestellt werden, dass das Vorratsgefäß an einer höheren oder niedrigeren Position befestigt wird. Der Druck, gegen den das Herz das Blut auswerfen muss (Nachlast), kann eingestellt werden, indem die Höhe der Wassersäule über der Aorta verändert wird. Die Kontraktilität kann verändert werden, indem positiv-inotrope Substanzen (z. B. Herzglykoside oder Adrenalin) zugegeben werden. Die Herzfrequenz wird konstant gehalten, indem der Sinusknoten zerstört und der Ventrikel elektrisch gereizt wird. Unter diesen Bedingungen (Abb. 26.7) kann man die Funktion des linken Herzens unabhängig von der Funktion des Kreislaufs analysieren.

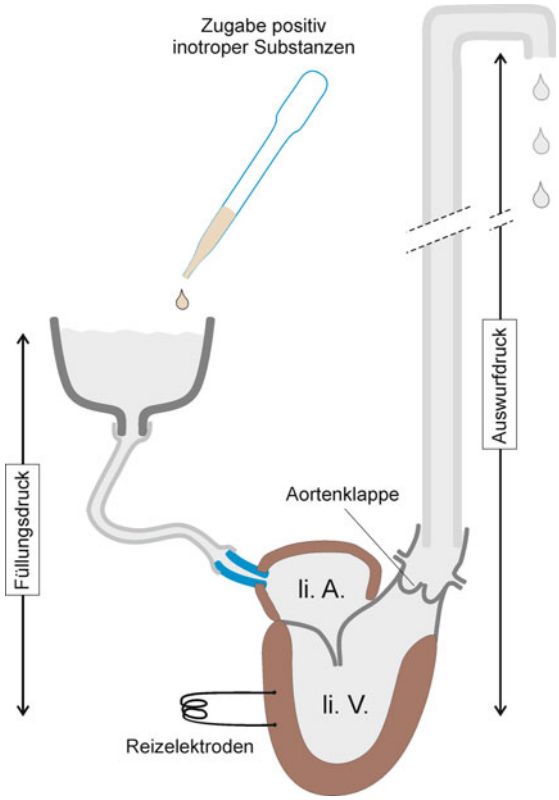


Abb. 26.7. Rolle von Vorlast, Nachlast und Kontraktilität am isolierten Herzen. Die über den linken Vorhof zugeführte Perfusionslösung wird oxygeniert, der Herzmuskel wird über die Koronargefäße (Ostien in der Aorta) mit Sauerstoff versorgt. Das Herz wird mit konstanter Frequenz elektrisch gereizt. Vorlast, Nachlast und Kontraktilität können unabhängig voneinander variiert werden; die Vorlast durch Anheben oder Senken des Vorratsgefäßes; die Nachlast durch Vergrößerung oder Verkleinerung der auf die Aortenklappen drückenden Wassersäule, die Kontraktilität durch Zugabe positiv inotrop wirkender Substanzen ins Perfusat

Vorlast. Zunächst betrachten wir die Folgen einer Erhöhung der Vorlast. In diesem Fall füllt sich der Ventrikel stärker (entsprechend dem enddiastolischen Druck), und er entleert sich stärker, so dass der gleiche Punkt der endsystolischen Druck-Volumen-Kurve erreicht wird wie vorher (Abb. 26.8 A). Der sich daraus ergebende Anstieg der Auswurffraktion ist auf den Frank-Starling-Mechanismus zurückzuführen: bei größerer Vordehnung kontrahiert sich der Herzmuskel stärker.

Nachlast. Bei einer Erhöhung der Nachlast ergibt sich ebenfalls eine charakteristische Veränderung des Arbeitsdiagramms. Es ist unmittelbar einleuchtend, dass sich bei Erhöhung des Aortendrucks die Aortenklappe später öffnet und früher wieder schließt (Abb. 26.8 A). Experimente mit isolierten Herzen haben gezeigt, dass bei Erhöhung der Nachlast der Punkt des Arbeitsdiagramms, an dem sich die Aortenklappe wieder schließt (Punkt C), auf der endsystolischen Druck-Volumen-Kurve (Abb. 26.6 und Abb. 26.8 B) verschoben wird; diese hat einen ähnlichen Verlauf wie die Kurve der isovolumetrischen Maxima (Abb. 26.4 B). Bei Erhöhung der Nachlast wird demnach ein geringeres Volumen gegen einen höheren Druck ausgeworfen; daher nimmt die Auswurffraktion ab (Abb. 26.8 B).

Kontraktilität. Als nächstes betrachten wir die Auswirkungen einer Erhöhung der Kontraktilität des Herzmuskels. Beim isolierten Herzmuskelpräparat (Abb. 26.2) bewirkt eine Kontraktilitätserhöhung eine stärkere Kraftentwicklung bei der isometrischen Kontraktion und eine stärkere Verkürzung bei der isotonen Kontraktion. Beim isolierten Herzen (Abb. 26.4 B) manifestiert sich eine Erhöhung der Kontraktilität als eine Verschiebung der isovolumetrischen Druck-Volumen-Kurve nach oben, d. h. bei gleicher Vordehnung erzeugt das Herz einen größeren Druck. Auch in der endsystolischen Druck-Volumen-Kurve bewirkt eine Erhöhung der Kontraktilität eine Verschiebung nach oben (Abb. 26.8 C). Infolge dessen wird das endsystolische Volumen kleiner; die Auswurffraktion nimmt zu.

Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels im intakten Herzen

Die Pumpleistung des linken Ventrikels in situ hängt vom Druck im rechten Vorhof, vom arteriellen Blutdruck und von der Aktivität des Sympathikus ab.

Das isolierte Herz hat den Vorteil, dass Vorlast, Nachlast und Kontraktilität separat variiert werden können. Im intakten Organismus sind jedoch **Herz und Kreislauf miteinander verbunden**, und das vegetative Nervensystem wirkt bei der Regulation mit. Dies hat zur Folge, dass Vorlast und Nachlast auf sehr komplexe Weise voneinander abhängen und die funktionelle Rolle der einzelnen Parameter nicht experimentell ermittelt werden kann. Durch Herzkatheteruntersuchungen und Echokardiographie können jedoch die Drücke und Volumina auch beim gesun-

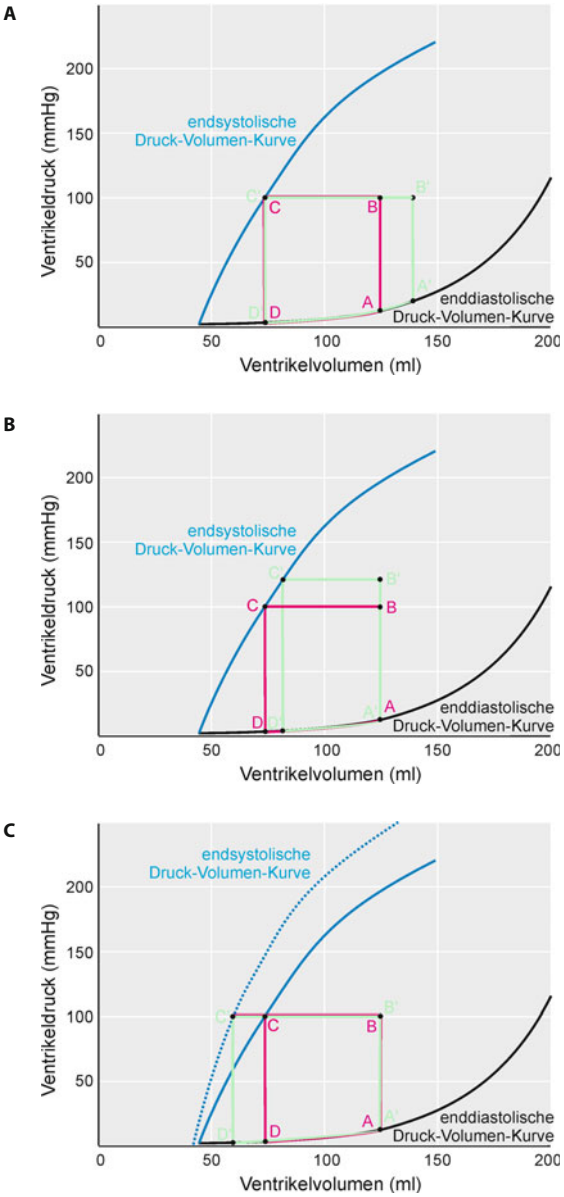


Abb. 26.8. Einfluss von Vorlast, Nachlast und Kontraktilität auf das Arbeitsdiagramm des isolierten Herzens. A Änderung der Vorlast. B Änderung der Nachlast. C Änderung der Kontraktilität; die endsystolische Druck-Volumen-Kurve nach Zugabe der positiv-inotropen Substanz ist gestrichelt gezeichnet. Die Arbeitsdiagramme unter Kontrollbedingungen sind rot dargestellt; die Arbeitsdiagramme nach Änderung eines der Parameter sind grün dargestellt. Da die Nachlast durch ein Überlaufgefäß gebildet wird (Abb. 26.7), bleibt der entwickelte Druck während der Austreibungsphase annähernd konstant

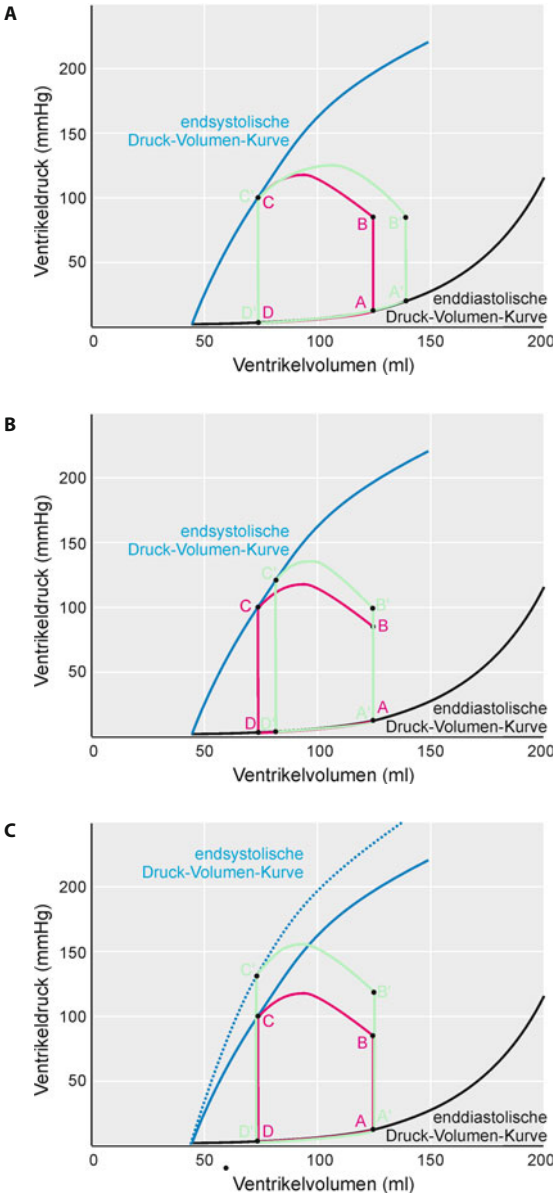


Abb. 26.9. Einfluss von Vorlast, Nachlast und Kontraktilität auf das Arbeitsdiagramm des Herzens in situ. Hier ist dargestellt, wie sich das Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels ändern würde, A bei isolierter Änderung des ZVD (Vorlast), B bei isolierter Änderung des arteriellen Blutdrucks (Nachlast) und C bei gleichzeitiger Änderung des arteriellen Drucks und der Kontraktilität. Die endsystolische Druck-Volumen-Kurve nach Anstieg der Kontraktilität ist als unterbrochene blaue Linie gezeichnet. Die Arbeitsdiagramme unter Kontrollbedingungen sind rot dargestellt; die Arbeitsdiagramme nach Änderung der Parameter sind grün dargestellt. Der Einfluss der Vorhofkontraktion auf das Arbeitsdiagramm (Abb. 26.6) wurde der Übersichtlichkeit halber weggelassen

den oder kranken Menschen mit großer Genauigkeit gemessen und auch Vorlast und Nachlast in begrenztem Maße manipuliert werden. Durch solche Untersuchungen ist man zu dem Schluss gekommen, dass sich Vorlast, Nachlast und Kontraktilität ähnlich wie im isolierten Herzen auf das Arbeitsdiagramm auswirken würden, wenn man sie denn separat manipulieren könnte. Die hypothetischen Folgen einer separaten Änderung von Vorlast, Nachlast oder Kontraktilität im menschlichen Herzen sind in Abb. 26.9 illustriert.

Zentraler Venendruck. Zuerst wollen wir analysieren wie sich eine isolierte Änderung des Drucks im rechten Vorhof auf das Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels auswirken würde (Abb. 26.9 A). Im intakten Herz-Kreislauf-System ist der Druck im rechten Vorhof während der Diastole etwa gleich dem Druck in den herznahen Hohlvenen (V. cava superior und V. cava inferior); dieser Druck wird als zentraler Venendruck (ZVD) bezeichnet. Bei einer Erhöhung des ZVD wird die Füllung des rechten Ventrikels erhöht. Dies führt zu einer Erhöhung des Schlag-

volumens des rechten Ventrikels und damit zu einem Anstieg des Blutvolumens, das durch die Lunge gepumpt wird (vorausgesetzt die Herzfrequenz bleibt in etwa gleich). Daraufhin steigt der Rückfluss des oxygenierten Blutes in das linke Herz, und damit der Druck im linken Vorhof. Schließlich kommt es zu einer verstärkten Füllung des linken Ventrikels und zu einer Erhöhung des Schlagvolumens des linken Herzens (Abb. 26.9 A). In der Summe bewirkt also ein Anstieg des ZVD, dass das linke Herz ein größeres Volumen gegen den gleichen Druck pumpt.

Arterieller Blutdruck. Bei einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks (der Nachlast), z. B. aufgrund einer Zunahme des peripheren Gefäßwiderstands, öffnet sich die Aortenklappe später und schließt früher wieder (Abb. 26.9 B). Auch im intakten Organismus verschiebt sich bei Erhöhung der Nachlast der Punkt, an dem die Aortenklappe wieder schließt (Punkt C), entlang der endsystolischen Druck-Volumen-Kurve. Infolgedessen verringert sich die Auswurffraktion. Es wird also ein geringeres Volumen gegen einen höheren Druck ausgeworfen.

Kontraktilität. Bei einer Erhöhung der Kontraktilität verschiebt sich die endsystolische Druck-Volumen-Kurve nach oben (Abb. 26.9 C, gestrichelte Linie). Wenn sich also die Kontraktilität erhöhen würde ohne dass sich Blutdruck oder ZVD ändern, dann würde das Schlagvolumen sowohl des linken als auch des rechten Herzens ansteigen; das enddiastolische Volumen würde hingegen gleich bleiben (analog zu Abb. 26.8 C). Im intakten Organismus kann eine separate Erhöhung der Kontraktilität jedoch fast nie beobachtet werden; eine Aktivierung des Sympathikus erhöht sowohl die Kontraktilität als auch den arteriellen Blutdruck. In diesem Falle würde der linke Ventrikel etwa das gleiche Schlagvolumen gegen einen höheren Druck auswerfen; die Auswurffraktion würde gleich bleiben (Abb. 26.9 C). Dies ist z. B. der Fall im Anfangsstadium einer **arteriellen Hypertonie** (▶ Box 26.2 und 29.5).

In Kürze

Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels

Das **Druck-Volumen-Diagramm** spiegelt die Aktionsphasen des Herzens wider. Während der Anspannungsphase erfolgt eine isovolumetrische Kontraktion. Während der Austreibungsphase steigt der Ventrikeldruck zunächst an und fällt dann wieder ab. Während der Entspannungsphase erfolgt eine isovolumetrische Relaxation. Während der Füllungsphase steigt der Ventrikeldruck nur geringfügig. Die **Ruhe-Dehnungs-Kurve** beschreibt die mechanischen Eigenschaften des erschlafften Herzmuskels. Die Compliance der Ventrikelwand während der Diastole ist sehr groß. Die Fläche des Arbeitsdiagramms ist ein Maß für die vom Herzen geleistete Druck-Volumen-Arbeit.

Der **Sauerstoffverbrauch** des Herzens ist ebenfalls in etwa proportional zur Fläche des Arbeitsdiagramms. Die Auswurffraktion (*ejection fraction*, EF) ist der Anteil des Ventrikelvolumens, das während der Systole ausgeworfen wird (EF = Schlagvolumen/enddiastolisches Volumen).

Im Tierversuch am isolierten Herzen kann man Vorlast, Nachlast und Kontraktilität unabhängig voneinander variieren. Bei **Erhöhung der Vorlast** erhöht sich die enddiastolische Füllung und es wird ein größeres Schlagvolumen gegen den gleichen Druck ausgeworfen; die EF steigt. Bei **Erhöhung der Nachlast** wird ein kleineres Schlagvolumen gegen einen höheren Druck ausgeworfen; die EF sinkt. Bei einer **Erhöhung der Kontraktilität** wird ebenfalls ein größeres Schlagvolumen gegen den gleichen Druck ausgeworfen; der Ventrikel entleert sich stärker, obwohl die enddiastolische Füllung konstant bleibt; die EF steigt.

Wenn das Herz im intakten Organismus mit dem Kreislaufsystem verbunden ist, beeinflussen sich Vorlast, Nachlast und Kontraktilität der beiden Ventrikel gegenseitig. Man kann jedoch abschätzen, wie sich das Arbeitsdiagramm bei Änderungen dieser Parameter verhalten würde:

- Bei einem **Anstieg des zentralen Venendrucks** (ZVD) erhöht sich, vermittelt durch das rechte Herz und den kleinen Kreislauf, die enddiastolische Füllung des linken Ventrikels. Dieser wirft ein größeres Schlagvolumen gegen den gleichen Druck aus; die EF steigt.
- Bei einem isolierten **Anstieg des arteriellen Drucks** wirft der linke Ventrikel ein kleineres Schlagvolumen gegen einen höheren Druck aus; die EF sinkt.
- Bei einem **gleichzeitigen Anstieg des arteriellen Drucks und der Kontraktilität** (z. B. bei Aktivierung des Sympathikus) wirft der linke Ventrikel das gleiche Schlagvolumen gegen einen höheren Druck aus, die EF bleibt in etwa konstant.

26.4 Zusammenspiel von Herz und Kreislauf

Herzfunktionskurve und Gefäßfunktionskurve

Die Funktion des Herzens hängt von den Drücken im Kreislauf ab (Vorlast und Nachlast). Die Drücke im Kreislauf werden durch die Pumpleistung des Herzens erzeugt.

Wechselseitige Abhängigkeit von Herzfunktion und venösem Druck. Aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus führt eine Erhöhung des ZVD zu einen Anstieg des Schlagvolumens beider Ventrikel (Abb. 26.9 A) und damit zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV). Die Beziehung zwischen ZVD und HZV nennt man die **Herzfunktionskurve** (Abb. 26.10 A, rote Kurve). Im intakten Herz-Kreislauf-System hängt jedoch nicht nur das HZV vom ZVD ab, sondern auch der ZVD vom HZV. Eine gesteigerte Pumptätigkeit des Herzens senkt den ZVD (Abb. 26.10 A, blaue Kurve). Dies liegt daran, dass das Herz der Motor ist, der die dynamischen Drücke letztendlich aufbaut (Abb. 26.10 B). Wie in ▶ Kap. 28 erläutert wird, beträgt der (statische) mittlere Füllungsdruck der Arterien und der Venen etwa 7 mmHg, d. h. bei Herzstillstand (HZV = 0) stellen sich der arterielle Druck und der venöse Druck auf 7 mmHg ein (Abb. 26.10 A, blauer Punkt). Wenn jedoch das Herz Blut durch

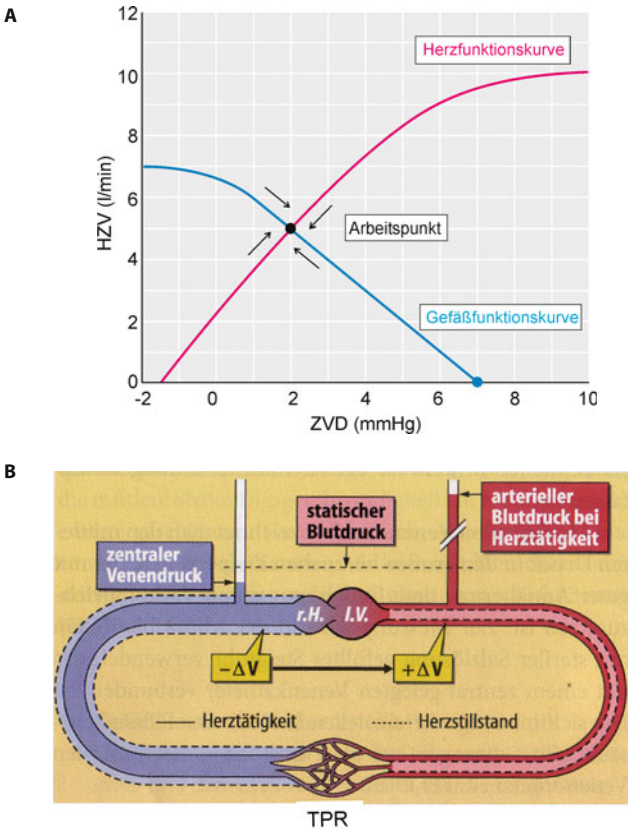


Abb. 26.10. Beziehung zwischen HZV und ZVD. A Das Herz-Kreislauf-Diagramm. Die Herzfunktionskurve (rot) beschreibt die Abhängigkeit des HZV vom ZVD; die Gefäßfunktionskurve (blau) beschreibt die Abhängigkeit des ZVD vom HZV. Der Zusammenhang zwischen Herz- und Kreislauf-Funktion wurde zuerst von dem Amerikaner Arthur C. Guyton und Mitarbeitern an Hunden untersucht, und auch die Darstellung im Herz-Kreislauf-Diagramm basiert auf den Arbeiten von Guyton. Die genaue Form und die genaue Lage der Herzfunktionskurve und der Gefäßfunktionskurve beim Menschen sind nicht bekannt, da aus nahe liegenden Gründen entsprechende Untersuchungen an menschlichen Probanden nicht erfolgen können. Die Prinzipien der graphischen Analyse der Herz-Kreislauf-Funktion mit Hilfe dieser Diagramme sind jedoch auf den Menschen übertragbar. Die Bestimmung des Arbeitspunkts im Herz-Kreislauf-Diagramm entspricht im Prinzip der Lösung von zwei Gleichungen mit zwei Unbekannten. B Die Abhängigkeit der Drücke und der Volumina im arteriellen und im venösen System von der Herztätigkeit. *r.H* rechtes Herz; *l.V.* linker Ventrikel

den Kreislauf pumpt, wird ein bestimmtes Volumen (ΔV) vom Niederdrucksystem in das arterielle System verschoben. Aufgrund dieser Volumenzunahme (+ΔV) steigt der Druck in den Arterien so lange an bis sich auf dem Niveau des mittleren arteriellen Blutdrucks ein Gleichgewicht zwischen Zustrom und Abstrom einstellt. Der ZVD nimmt aufgrund der Volumenverschiebung ab (Abb. 26.10 B); wegen der hohen Compliance des venösen Systems führt dort die Volumenabnahme (-ΔV) nur zu einem geringen Druckabfall auf ca. 2 mmHg (Abb. 26.10 A, schwarzer Punkt).

Im intakten Herz-Kreislauf-System führt also ein Anstieg des HZV zu einer Abnahme des ZVD. Diese Beziehung zwischen HZV und ZVD nennen wir **Gefäßfunktionskurve** (Abb. 26.10, blaue Kurve). Der Name Gefäßfunktionskurve wurde deshalb gewählt, weil die Kurve in starkem Maße vom Füllungszustand und vom Widerstand der Blutgefäße abhängig ist, wie unten erläutert wird. Um die graphische Analyse der Herzfunktion zu erleichtern, ist bei der Gefäßfunktionskurve die unabhängige Variable (das HZV) auf der Ordinate und die abhängige Variable (der ZVD) auf der Abszisse aufgetragen. Die Gefäßfunktionskurve läuft auf der linken Seite flach aus, weil bei negativen Drücken die zuführenden Venen immer mehr kollabieren, was eine weitere Steigerung des HZV verhindert. Sowohl die Herzfunktionskurve als auch die Gefäßfunktionskurve sind korrekte Beschreibungen der Herzfunktion, obwohl es auf den ersten Blick so aussieht, als ob sie sich widersprächen. Im folgenden Abschnitt werden wir diese scheinbar paradoxe gegenseitige Abhängigkeit von HZV und ZVD nutzen, um das Herz-Kreislauf-System besser zu verstehen.

Herz-Kreislauf-Diagramm

Das Herz-Kreislauf-Diagramm dient der Analyse der komplexen Wechselwirkungen zwischen zentralem Venendruck, peripherem Gefäßwiderstand, Blutvolumen, Kontraktilität und Herzzeitvolumen.

Arbeitspunkt des Herzens. Die Herzfunktionskurve und die Gefäßfunktionskurve schneiden sich nur in einem einzigen Punkt (Abb. 26.10 A); dieser Punkt (A) wird als Arbeitspunkt des Herzens bezeichnet. Unter physiologischen Bedingungen (im Gleichgewichtszustand, wenn sich die Parameter nicht gerade ändern) befindet sich das Herz-Kreislauf-System immer an diesem Arbeitspunkt. Nach jeder vorübergehenden Auslenkung kommt das System wieder an seinen Arbeitspunkt zurück (schwarze Pfeile). Die Darstellung der Herzfunktionskurve und der Gefäßfunktionskurve in einem Koordinatensystem heißt Herz-Kreislauf-Diagramm. Es hilft, zu verstehen, wie sich das Herz-Kreislauf-System verhält, wenn sich HZV, Kontraktilität, peripherer Widerstand oder Blutvolumen ändern, z. B. bei arterieller Hypertonie, bei Blutverlust, bei Herzinsuffizienz oder nach einem Herzinfarkt.

Änderung der Kontraktilität. Als erstes Beispiel analysieren wir die Veränderungen im Herz-Kreislauf-Diagramm, die durch Änderung der Kontraktilität des Herzmuskels hervorgerufen werden. Eine akute Erhöhung der Kontraktilität könnte z. B. durch Verabreichung eines positiv-inotrop wirksamen Medikaments (Herzglykoside) oder durch Aktivierung des Sympathikus (Stimulation der β-adrenergen Rezeptoren im Myokard) hervorgerufen werden (die Wirkung des Sympathikus auf die Herzfrequenz, die Widerstandsgefäße und die Volumengefäße wird hier der Einfachheit halber zunächst ignoriert). Als Folge der Kontraktilitätssteigerung verschiebt sich die Herzfunktionskurve nach oben, der Arbeitspunkt verschiebt sich nach links, das HZV steigt und der ZVD sinkt (Abb. 26.11 A). Den gegenteiligen Effekt hat eine Verringerung der Kontraktilität, wie sie z. B. bei bestimmten Formen der Herzinsuffizienz oder nach einem Herzinfarkt beobachtet wird. In diesem Falle verschiebt sich die Herzfunktionskurve nach unten; das HZV sinkt und der ZVD steigt.

Änderung des Blutvolumens. Als nächstes Beispiel analysieren wir die Veränderungen im Herz-Kreislauf-Diagramm, die durch

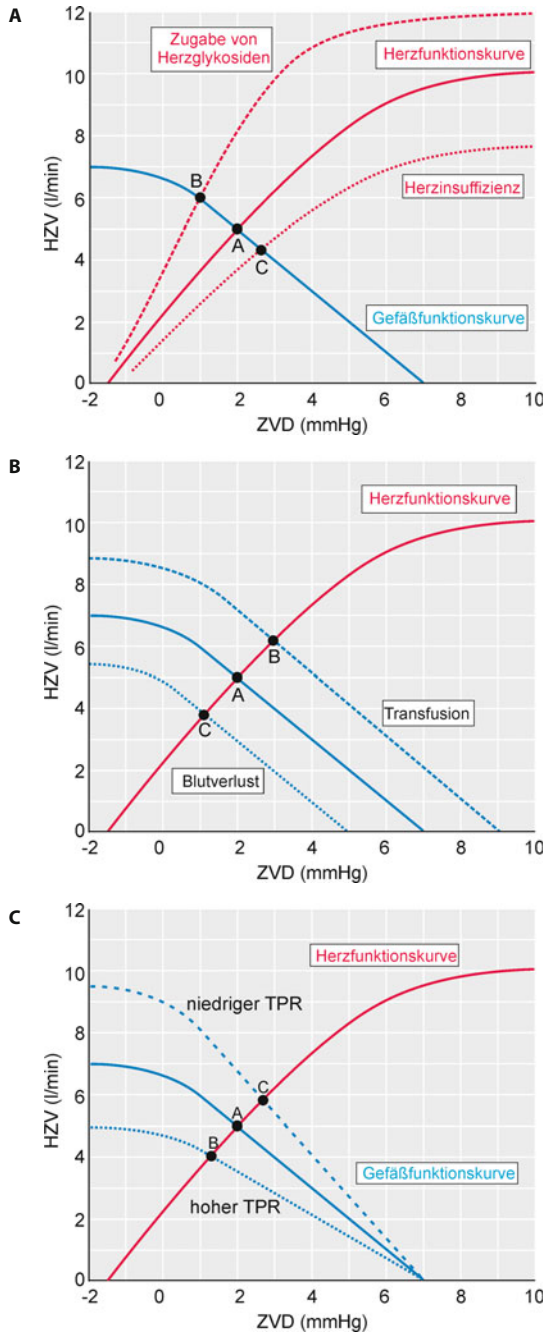


Abb. 26.11. Der Einfluss der myokardialen Kontraktilität, des zirkulierenden Blutvolumens und des totalen peripheren Widerstands auf das Herz-Kreislauf-Diagramm. A Änderung der myokardialen Kontraktilität nach Gabe von Herzglykosiden oder bei Herzinsuffizienz. **B** Änderung des Blutvolumens durch Transfusion oder Blutverlust. **C** Änderung des totalen peripheren Widerstands durch schwächere oder stärkere Aktivierung des Sympathikus oder durch Muskelaktivität (metabolische Hyperämie; ▶ Kap. 26.9). Die Gefäßfunktionskurve (*blau*) und die Herzfunktionskurve (*rot*) unter Kontrollbedingungen sind jeweils als durchgehende Linien gezeichnet

Änderungen des Blutvolumens hervorgerufen werden. Wenn das **Blutvolumen zunimmt** (z. B. nach einer Transfusion), steigt der Füllungsdruck im venösen System und die Gefäßfunktionskurve verschiebt sich nach oben und nach rechts (Abb. 26.11 B). Als Folge davon ist bei jedem beliebigen HZV der ZVD erhöht, und der Arbeitspunkt verschiebt sich nach rechts oben (von Punkt A nach B). Insgesamt führt demnach die Transfusion zu einem erhöhten ZVD und zu einem erhöhten HZV. Der gegenteilige Effekt tritt nach einer **Verringerung des Blutvolumens** ein, z. B. nach einem durch eine Verletzung bedingten Blutverlust oder nach einer Blutspende. Der Blutverlust führt zu einer Verschiebung der Gefäßfunktionskurve nach unten, der Arbeitspunkt wandert nach links unten (Punkt C), d. h. der Blutverlust führt akut zu einer Verringerung des ZVD und des HZV.

Ein Abfall des HZV (und damit des Blutdrucks) führt reflektorisch zu einer **Aktivierung des Sympathikus** (▶ Kap. 20.1); die dadurch ausgelöste Steigerung der Herzfrequenz und die positiv-inotrope Wirkung des Adrenalins bringen dann das HZV wieder auf seinen Normalwert zurück. In ▶ Kap. 28 wird dargelegt, dass sich der größte Teil des Blutvolumens in den Venen befindet. Eine durch Aktivierung des Sympathikus ausgelöste Konstriktion dieser »Volumengefäße« wirkt wie eine »**innere Transfusion**« und verschiebt ebenfalls die Gefäßkurve nach rechts. Nach einem sehr starken Blutverlust bringt eine rechtzeitige Transfusion den Arbeitspunkt und damit das HZV wieder in den Normbereich. Wenn die Transfusion jedoch zu spät erfolgt, werden die minderdurchbluteten Gewebe irreversibel geschädigt und deren zuführende Gefäße werden maximal dilatiert. Dies kann zu einem nicht beherrschbaren Blutdruckabfall führen (**hämorrhagischer Schock**).

Änderung des Widerstands der Blutgefäße. Als drittes und letztes Beispiel betrachten wir, wie sich eine Änderung des totalen peripheren Widerstands (TPR) auf das Herz-Kreislauf-Diagramm auswirkt (Abb. 26.11 C). Wenn das Herz kein Blut umwälzt, wird eine Erhöhung des TPR den Füllungsdruck der Arterien und Venen nicht wesentlich ändern; der rechte Endpunkt der Gefäßfunktionskurve wird also durch den TPR nicht beeinflusst. Wenn das Herz jedoch Blut in den Kreislauf pumpt, genügt bei erhöhtem TPR schon ein geringerer Anstieg der Pumpleistung um eine entsprechende Änderung des ZVD (und auch des arteriellen Blutdrucks) hervorzurufen. Bei einer Erhöhung des TPR rotiert daher die Gefäßfunktionskurve gegen den Uhrzeigersinn um ihren rechten Endpunkt (Abb. 26.11 C). Der Arbeitspunkt verschiebt sich dadurch nach links (Abb. 26.11 C, Punkt B). Bei einer Verringerung des TPR erfolgt entsprechend eine Rotation der Gefäßfunktionskurve in der Gegenrichtung (im Uhrzeigersinn, Punkt C).

Diese Analyse (Abb. 26.11) zeigt, dass die **Kontraktilität des Herzmuskels**, das **Blutvolumen**, der **Venentonus** und der **TPR** die wichtigsten Regulatoren des Herz-Kreislauf-Systems sind, und dass diese Parameter alle miteinander zusammenhängen. Vorlast, Nachlast und HZV hängen von diesen Parametern ab. Dazu kommt noch als fünfter wichtiger Regulator die **Herzfrequenz**, die durch den Einfluss des Sympathikus und des Parasympathikus auf den Sinusknoten gesteuert wird.

Veränderungen im Herz-Kreislauf-System bei erhöhter Belastung

Bei erhöhter Belastung ändern sich die Kontraktilität des Herzmuskels, der Venentonus, der Widerstand der Arteriolen und die Herzfrequenz.

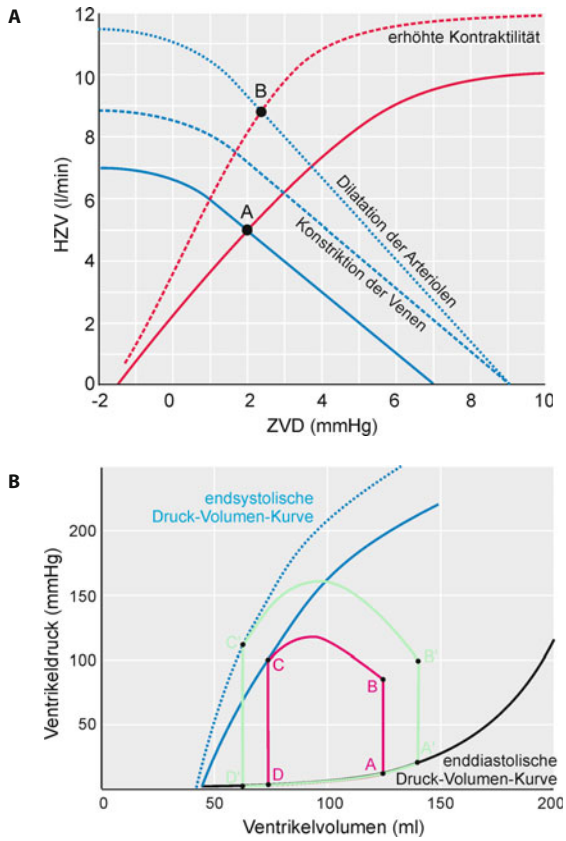


Abb. 26.12. Herz-Kreislauf-Diagramm und Arbeitsdiagramm bei erhöhter Belastung. A Verschiebungen der Herzfunktionskurve und der Gefäßfunktionskurve bei Belastung. Die eigentlich gleichzeitig ablaufenden Änderungen sind hier sequenziell dargestellt. **B** Die aus den Verschiebungen im Herz-Kreislauf-Diagram bei Belastung sich ergebenden Änderungen im Arbeitsdiagramm

Bei **erhöhter körperlicher Arbeit** ändern sich durch Aktivierung des Sympathikus die fünf oben genannten Parameter auf eine perfekt koordinierte Weise und können dadurch das HZV um ein Mehrfaches steigern; bei jüngeren durchtrainierten Menschen kann das HZV auf bis zu 25 l/min ansteigen. Das **Zusammenspiel der verschiedenen Mechanismen**, die zum Anstieg des HZV bei körperlicher Belastung beitragen, ist in Abb. 26.12 A illustriert. Um das Verständnis zu erleichtern, sind in dieser Abbildung die gleichzeitig ablaufenden Veränderungen im Tonus der Volumengefäße, im Tonus der Widerstandsgefäße und in der myokardialen Kontraktilität separat dargestellt. Erstens führt die Erhöhung des venösen Tonus zu einer »internen Transfusion« und verschiebt damit die Gefäßfunktionskurve nach oben und nach rechts. Zweitens führt die »metabolische Dilatation« der Arteriolen (insbesondere in der Skelettmuskulatur) zu einer Rotation der Gefäßfunktionskurve im Uhrzeigersinn, und drittens führt die Erhöhung der myokardialen Kontraktilität zu einer Verschiebung der Herzfunktionskurve nach oben. In der Summe verschiebt sich infolgedessen der Arbeitspunkt des Herzens in Richtung eines leicht erhöhten ZVD (und damit einer erhöhten Vorlast) und eines stark erhöhten HZV. Weil sich das HZV relativ stark erhöht, gehen diese Veränderungen mit einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks (und damit der Nachlast) einher.

Das Arbeitsdiagramm bei Belastung. Die hier beschriebenen Änderungen der Herz-Kreislauf-Parameter haben folgende Auswirkungen auf das Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels:

- Aufgrund der **erhöhten Vorlast** (ausgelöst durch die vergrößerte Pumpleistung des rechten Ventrikels) nimmt die Füllung des linken Ventrikels während der Diastole zu.
- Aufgrund der **erhöhten Nachlast** öffnet sich die Aortenklappe erst später
- Aufgrund der **erhöhten Kontraktilität** schließt sich die Aortenklappe später, die Auswurffraktion nimmt stark zu.

Insgesamt nimmt die vom Arbeitsdiagramm umschriebene Fläche stark zu (Abb. 26.12 B), was eine Erhöhung der Druck-Volumen-Arbeit und eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs des Herzens zur Folge hat. Eine weitere Erhöhung des Energieverbrauchs des Herzens kommt durch die **Erhöhung der Herzfrequenz** zustande. Wenn der Sympathikus maximal aktiviert ist, kann die Herzfrequenz auf bis zu 190 min^{-1} ansteigen.

In Kürze

Zusammenspiel von Herz und Kreislauf

Im intakten Organismus beeinflussen sich Vorlast, Nachlast und Kontraktilität des Herzens gegenseitig und regulieren dadurch das HZV.

Der **zentrale Venendruck** (ZVD) entspricht in etwa dem Druck im rechten Vorhof und bestimmt die Vorlast der Ventrikelmuskulatur. Ein Anstieg des ZVD bewirkt eine Erhöhung der Pumpleistung des rechten Herzens und damit indirekt auch eine Erhöhung der Pumpleistung des linken Herzens. Bei einer Erhöhung des ZVD nimmt daher das HZV zu. Die Abhängigkeit des HZV vom ZVD wird als **Herzfunktionskurve** bezeichnet. Umgekehrt beeinflusst die Pumpleistung des Herzens auch die Drücke in den Blutgefäßen. Wenn sich das HZV erhöht, steigt der arterielle Druck und der ZVD sinkt. Die Abhängigkeit des ZVD vom HZV wird in der **Gefäßfunktionskurve** dargestellt.

Werden Herzfunktionskurve und Gefäßfunktionskurve in einem gemeinsamen Koordinatensystem darstellt, erhält man das **Herz-Kreislauf-Diagramm**. Mit dessen Hilfe können die Auswirkungen des Blutvolumens, der Kontraktilität und des totalen peripheren Widerstands (TPR) auf das HZV und den ZVD analysiert werden. Die wichtigsten Parameter, welche die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems beeinflussen, sind die Kontraktilität des Herzmuskels, das Blutvolumen, der Venentonus und der TPR. Vorlast und Nachlast ergeben sich aus diesen Parametern. Dazu kommt noch als weiterer Regulator die Herzfrequenz.

Bei **erhöhter Belastung** ändern sich durch Aktivierung des Sympathikus gleichzeitig Kontraktilität, arterieller Blutdruck, ZVD, Venentonus und TPR. Dies führt zu einer Zunahme der Fläche des Arbeitsdiagramms und des Schlagvolumens. Die Zunahme des Schlagvolumens und die gleichzeitige Zunahme der Herzfrequenz hat einen starken Anstieg des HZV zur Folge.

26.5 Regulation der Kontraktionskraft des Herzens

Positiv-inotrop wirkende Substanzen

Die positiv-inotrope Wirkung von Hormonen und Pharmaka beruht in der Regel auf einem Anstieg des während der Systole ins Zytosol freigesetzten Ca^{2+}.

Herzglykoside. Einige Pharmaka bewirken eine Steigerung der Kontraktilität des Herzmuskels, d. h. eine Änderung der Kontraktionskraft bei konstanter Vordehnung und konstanter Herzfrequenz. Man nennt diese Änderung der Kontraktionskraft auch eine **positiv-inotrope** (kraftverstärkende) Wirkung der Pharmaka. Ein wichtiges Beispiel ist die Substanzgruppe der Herzglykoside oder Digitalispräparate. (ursprünglich aus dem Fingerhut, Digitalis lanata, isoliert). Die Herzglykoside hemmen die Na^+,K^+-ATPase (Abb. 26.13, ▶ Kap. 3) und steigern damit die intrazelluläre Na^+-Konzentration. Der Anstieg des intrazellulären Na^+ verschiebt das Gleichgewicht des Na^+/Ca^{2+}-Austauschers (NCX) (▶ Kap. 25.1), so dass während der Systole mehr Ca^{2+}-Ionen in die Herzmuskelzellen hinein- und während der Diastole weniger Ca^{2+}-Ionen aus den Zellen heraus transportiert werden (Abb. 26.13). Dies führt zu einem Anstieg der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration und zu einem Anstieg des Ca^{2+}-Transports ins sarkoplasmatische Retikulum über die sarko-endoplasmatische Ca^{2+}-ATPase (SERCA). Dadurch kommt es zu einer verstärkten Ca^{2+}-Freisetzung über sarkoplasmatische Ca^{2+}-Kanäle (Ryanodin-Rezeptoren, RyR) und zu einer Verstärkung der Kontraktionskraft. Letztendlich führt also die Hemmung der Na^+,K^+-ATPase zu einer verstärkten Aktivierung der kontraktilen Proteine während der Systole.

Adrenalin und Noradrenalin Auch die positiv-inotrope Wirkung der sympathischen Neurotransmitter Adrenalin und Noradrenalin (oder des sympathomimetischen Medikaments Dobutamin) beruht letztendlich auf einem Anstieg der freien zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration und der daraus resultierenden stärkeren Aufnahme von Ca^{2+} ins sarkoplasmatische Retikulum. Der wichtigste adrenerge Rezeptor im Herzmuskel ist der **β1-Rezeptor** (▶ Kap. 20.2), der in Sinusknoten, AV-Knoten, Reizleitungssystem und Arbeitsmyokard exprimiert wird. Die Aktivierung der β_1-Rezeptoren bewirkt im Arbeitsmyokard eine **Verstärkung und Verkürzung der Kontraktion** und einen beträchtlichen Anstieg des Energieverbrauchs. Außerdem bewirkt sie eine Beschleunigung der Herzfrequenz (»positiv-chronotrope« Wirkung) und eine Beschleunigung der Reizleitung zwischen Vorhof und Ventrikel (positiv-»dromotrope« Wirkung). Die zellulären Mechanismen, die die Antwort der kardialen Zellen auf Stimulation der β_1-Rezeptoren vermitteln, werden in ▶ Kap. 25.1 und 25.2 genauer beschrieben. Die Signaltransduktion beruht vor allem auf der (durch ein G-Protein vermittelten) Aktivierung der Adenylatzyklase und der Produktion des intrazellulären Mediators cAMP.

Außer den β_1-Rezeptoren gibt es auch **α_1-adrenerge Rezeptoren** im Herzen. Die Aktivierung der α_1-Rezeptoren hat ebenfalls eine positiv-inotrope Wirkung, die jedoch etwas schwächer ausgeprägt ist als die durch β_1-Rezeptoren vermittelte. Die intrazellulären Wirkungen von α_1-Rezeptoren werden durch Phospholipase C (PLC) und die intrazellulären Mediatoren Inositoltrisphosphat (IP3) und Diacylglycerol (DAG) vermittelt (▶ Kap. 2.4). Auch einige andere Mediatoren bewirken, vermittelt über G-Proteine (▶ Kap. 2.2), eine Aktivierung der PLC (z. B. Endothelin-1 und Angiotensin II). Die funktionelle Rolle der Endothelin-1- und der Angiotensin-II-Rezeptoren im Herzen ist noch nicht genau bekannt. Es ist in diesem Zusammenhang jedoch wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass die meisten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren neben ihren direkten Wirkungen auf die elektrische Aktivität oder den Stoffwechsel auch zahlreiche indirekte, langfristige Wirkungen haben, die durch eine **Änderung der Genexpression** vermittelt werden. Diese spielen insbesondere unter pathophysiologischen Bedingungen eine wichtige Rolle, z. B. beim sog. ***remodelling*** des insuffizienten Herzens (s. unten).

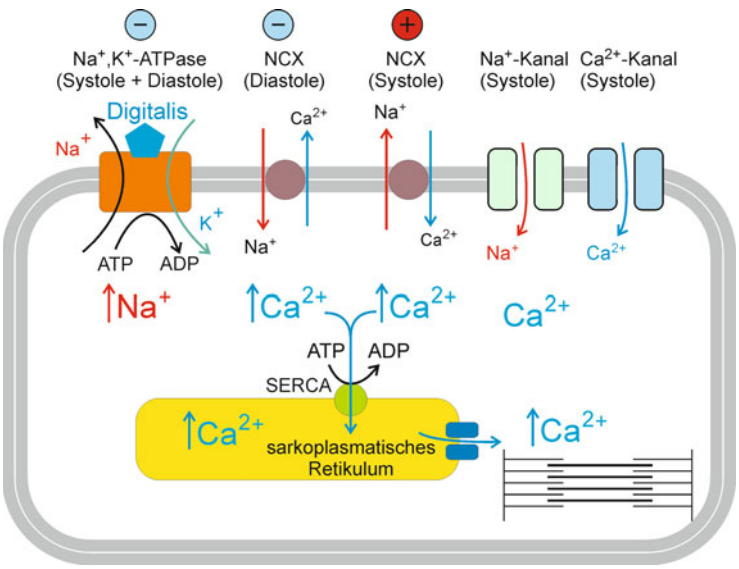


Abb. 26.13. Wirkungsmechanismus von Digitalis. Bei einer partiellen Hemmung der Na^+,K^+-ATPase erhöht sich die intrazelluläre Na^+-Konzentration so lange bis der Na^+-Influx wieder gleich dem Na^+-Efflux ist. Als Folge des Anstiegs der intrazellulären Na^+-Konzentration transportiert der NCX während der Systole mehr Ca^{2+} in die Zelle und während der Diastole weniger Ca^{2+} aus der Zelle heraus, und es kommt zu einem Anstieg des intrazellulären Ca^{2+}

Ca^{2+}-abhängige Steigerung der Kontraktionskraft. Die meisten Transmitter oder Pharmaka, welche die Kontraktilität des Herzmuskels erhöhen, wirken letztendlich über einen Anstieg der freien intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration während der Systole. Daraus resultiert eine verstärkte Wiederaufnahme von Ca^{2+} in das sarkoplasmatische Retikulum während der Diastole. Aufgrund des verstärkten »Ca^{2+}-Recycling« geht die Ca^{2+}-abhängige Steigerung der Kontraktionskraft mit einer Zunahme des myokardialen Energieverbrauchs einher.

Ca^{2+}-Sensitizer. Einige Pharmaka greifen jedoch direkt an den kontraktilen Proteinen an. Diese Pharmaka können den Querbrückenzyklus beeinflussen, indem sie die Zeit verlängern, während der die Querbrücken der Myosinmoleküle fest an die Aktinmoleküle gebunden sind. Dadurch vergrößert sich die Kontraktionskraft, die von den Herzmuskelzellen bei einer gegebenen intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration produziert wird, d. h. die Ca^{2+} Empfindlichkeit der kontraktilen Proteine wird erhöht (ähnlich wie oben beim Frank-Starling-Mechanismus beschrieben, ◘ Abb. 26.3 D). Diese als »Ca^{2+}-Sensitizer« bezeichneten Pharmaka können die Effizienz der Herzarbeit steigern. Sie werden zunehmend zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz eingesetzt.

Protonen und Phosphat-Ionen. Schließlich wirken auch andere Ionen direkt auf die kontraktilen Proteine und damit auf die Kontraktilität der Herzmuskelzellen. Ein Abfall des intrazellulären pH oder eine Zunahme intrazellulärer Phosphat-Ionen führen z. B. zu einer Verminderung der myokardialen Kontraktilität.

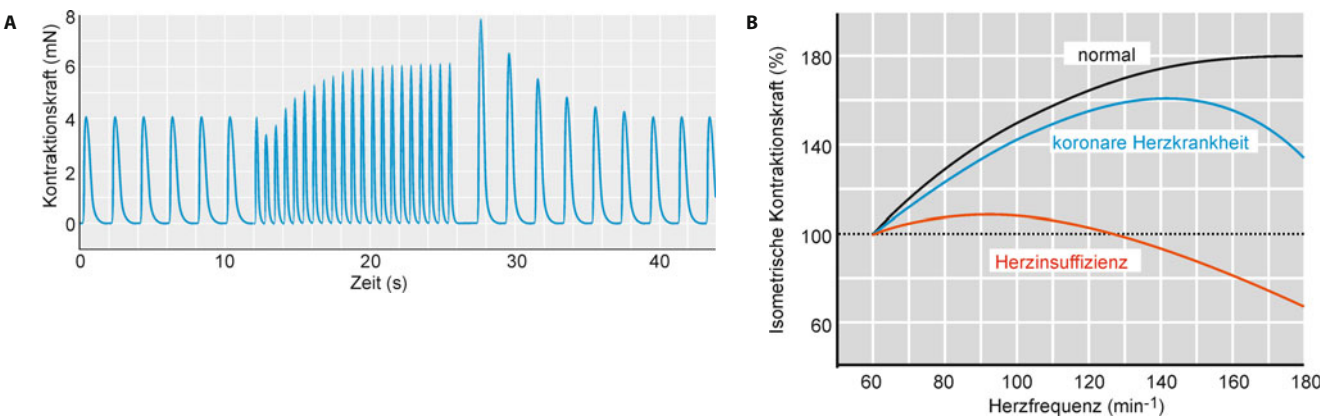
Schilddrüsenhormone. Trijodthyronin (T3) verstärkt die Kontraktionskraft des Herzens, indem es im Herzmuskel die Expression der V1-Isoform des Myosins steigert, die eine höhere ATPase-Aktivität als andere Isoformen hat. Außerdem induziert T3 eine verstärkte Expression von β-Rezeptoren im Herzen, u. a. auch im Sinusknoten. Bei Hyperthyreose kommt es daher zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, zu einer Zunahme des HZV und zu einer Vergrößerung der Blutdruckamplitude.

Abhängigkeit der Kontraktionskraft von der Herzfrequenz

Mit zunehmender Herzfrequenz steigt die Kontraktionskraft des Herzmuskels an. Der auslösende Faktor ist dabei der Anstieg der intrazellulären Na^+ und Ca^{2+} Konzentration.

Zelluläre Auswirkungen eines Anstiegs der Herzfrequenz. Ein Anstieg der Herzfrequenz hat einen großen Einfluss auf die elektrische und die mechanische Aktivität der Herzmuskelzellen. Dies kann man im Tierversuch nachweisen, indem man isolierte Herzmuskelpräparate mit verschiedenen Frequenzen elektrisch reizt (in Gegenwart von Blockern der adrenergen α- und der β-Rezeptoren). Dabei stellt man fest, dass bei höheren Reizfrequenzen die Aktionspotenziale kürzer werden; dieser Effekt hängt mit der komplexen Kinetik spannungsabhängiger Kaliumkanäle zusammen. Noch auffälliger ist, dass sich die isometrische Kontraktionskraft bei Zunahme der Reizfrequenz erhöht (◘ Abb. 26.14 A). Interessanterweise nimmt bei einer plötzlichen Erhöhung der Reizfrequenz von 0,5 auf 1,5 Hz die Kontraktionskraft schrittweise zu und erreicht erst nach einigen Sekunden einen neuen Gleichgewichtswert (*steady state*). Dieses Phänomen wird daher auch »**Treppeneffekt**« genannt (positive Treppe). Bei anschließender Reduktion der Reizfrequenz nimmt die isometrische Kontraktionskraft zunächst deutlich zu und anschließend wieder stufenweise ab (negative Treppe).

Positive Frequenzinotropie. Der molekulare Mechanismus, der dem »Treppeneffekt« zugrunde liegt, ist analog zum Wirkungsmechanismus der Herzglykoside. Durch die höhere Frequenz der Aktionspotenziale **strömen mehr Na^+-Ionen in die Herzmuskelzelle**. Diese wiederum bewirken eine Steigerung des Ca^{2+}-Influx und eine Verminderung des Ca^{2+}-Efflux über den Na^+/Ca^{2+}-Austauscher, und dies führt schließlich, vermittelt durch eine stärkere Ca^{2+}-Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum, zu einer stärkeren Ca^{2+}-Freisetzung aus dem SR während der Systole und somit zu einer stärkeren Kontraktion. Der Zeitverlauf der »Treppe« spiegelt den Zeitverlauf der intrazellulären Na^+- und Ca^{2+}-Akkumulation wider. Dieser intrinsische, in jede Herzmuskelzelle eingebaute Mechanismus wird als »positive Frequenzinotropie«



◘ **Abb. 26.14. Abhängigkeit der Kontraktionskraft von der Herzfrequenz. A** Der Zeitverlauf der Änderung der isometrischen Kontraktionskraft eines isolierten Herzmuskelpräparats (aus einem explantierten humanen Herzen) nach Änderung der Reizfrequenz von 0.5 auf 1,5 Hz. **B** Die Frequenzabhängigkeit der Kontraktionskraft isolierter Muskelpräparate aus explantierten humanen Herzen; *schwarze Kurve:* Präparate aus normalen Herzen; *blaue Kurve:* Präparate aus Herzen mit koronarer Herzkrankheit; *rote Kurve:* Präparate aus Herzen im Endstadium der Herzinsuffizienz

bezeichnet. Die Frequenzabhängigkeit der isometrischen Kontraktionskraft eines menschlichen Herzmuskelpräparats im Gleichgewichtszustand (d. h. am Ende der »Treppe«) ist in Abb. 26.14 B dargestellt (schwarze Kurve). Die Kontraktionskraft nimmt mit steigender Herzfrequenz kontinuierlich zu.

Auswirkungen der Herzfrequenz auf das HZV. Die positive Frequenzinotropie sorgt dafür, dass bei Zunahme der Herzfrequenz die Kontraktionskraft jeder einzelnen Herzmuskelzelle steigt. Dies hat zur Folge, dass der Druckanstieg im Ventrikel (dV/dt) schneller und das Schlagvolumen größer wird. Letztendlich steigt auch das HZV mit zunehmender Herzfrequenz. Präparate, die aus Spenderherzen mit koronarer Herzkrankheit entnommen wurden, kontrahieren nicht ganz so stark, und ihre Kontraktionskraft nimmt bei Frequenzen über 140 min^{-1} wieder ab (Abb. 26.14 B, blaue Kurve). Bei Präparaten von Patienten mit schwerer **Herzinsuffizienz** (Abb. 26.14 B, rote Kurve) ist fast keine Steigerung der Kontraktionskraft mit zunehmender Herzfrequenz zu beobachten; bei Frequenzen über 120 min^{-1} nimmt die Kontraktionskraft sogar ab (**negative Frequenzinotropie**). Dies manifestiert sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz darin, dass das HZV mit zunehmender Herzfrequenz nur geringfügig ansteigt oder sogar abnimmt.

Wirkungen des Sympathikus. Bei Aktivierung des Sympathikus kommen mehrere Mechanismen zusammen: Die positiv-inotrope Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin, die Beschleunigung der Relaxation und die Beschleunigung der Herzfrequenz (▶ Kap. 25.2) sowie die (davon unabhängige) positive Frequenzinotropie. Aus der Summe dieser Effekte ergibt sich im intakten Herzen eine starke Zunahme des HZV mit zunehmender Herzfrequenz. Beim Gesunden geht ein Anstieg der Herzfrequenz bis zu ca. 190 min^{-1} durch den Sympathikus sogar mit einer überproportionalen Zunahme des HZV einher. Wenn die Sauerstoffversorgung des Herzens eingeschränkt ist, z. B. bei einer fortgeschrittenen koronaren Herzkrankheit, nimmt das HZV bei hohen Frequenzen jedoch wieder ab. In diesem Falle ist eine starke Aktivierung des Sympathikus kontraproduktiv, insbesondere wegen des damit einhergehenden Anstiegs des myokardialen Energieverbrauchs. Bei hochgradiger Herzinsuffizienz ist ebenfalls eine Verminderung der Kontraktionskraft der Herzmuskelzellen und des HZV bei steigender Herzfrequenz zu beobachten. Durch Medikamente, die die β-adrenergen Rezeptoren im Sinusknoten, im Reizleitungssystem (und in den Ventrikeln) blockieren (β-Blocker), kann sichergestellt werden, dass bei körperlicher oder emotionaler Belastung der hohe, energetisch sehr ungünstige Herzfrequenzbereich gar nicht erst erreicht wird.

Mechanosensorische Rückkopplungsmechanismen

Im Herzen sind verschiedene Volumen- und Drucksensoren eingebaut, die eine negative Rückkopplung bewirken.

Wie oben dargelegt, hängt die Pumpleistung des Herzens unter anderem auch vom Blutvolumen ab; eine Zunahme des Blutvolumens führt zu einem Anstieg von Vorlast und Nachlast. Umgekehrt sind im Herzen **Mechanosensoren** eingebaut, die die **Größe der Vorlast, der Nachlast oder des Blutvolumens** messen können und über humorale oder neurale Mechanismen eine Anpassung dieser Größen bewirken.

Volumensensoren in den Vorhöfen. In den Myozyten der Vorhöfe werden die **natriuretischen Peptide** ANP (*atrial natriuretic peptide*) und BNP (*brain natriuretic peptide*) synthetisiert und in intrazellulären Vesikeln gespeichert. Bei Dehnung der Vorhöfe setzen die atrialen Myozyten diese Peptide frei, sie gelangen dann auf dem Blutweg in die Niere, wo sie Urinvolumen und die Na^+-Ausscheidung steigern (▶ Kap. 28.7). Bei Herzinsuffizienz steigt der ZVD. Dadurch werden die Vorhöfe stärker gedehnt und es wird vermehrt ANP und BNP freigesetzt. Die Erhöhung des BNP-Spiegels im Blutplasma ist ein wichtiger Indikator für das Ausmaß einer Herzinsuffizienz.

Drucksensoren in den Vorhöfen. In den beiden Vorhöfen und in ihren zuführenden Venen gibt es spezifische Sensoren, die auf Änderung des (niedrigen) atrialen bzw. des venösen Drucks ansprechen, sog. **Niederdrucksensoren**. Dies sind freie Nervenendigungen afferenter myelinisierter Nerven, die sich mit dem N. vagus vereinigen und mit ihm zum Nucleus tractus solitarii (NTS) in der Medulla oblongata ziehen (▶ Kap. 20.6). Es gibt zwei verschiedene Typen von Rezeptoren:

- **A-Typ Rezeptoren** sind vor allem im rechten Vorhof lokalisiert und lösen während der Vorhofkontraktion Aktionspotenziale in den afferenten Nerven aus; sie fungieren wohl als Sensoren der Wandspannung; ihre Funktion ist noch unklar.
- **B-Typ-Rezeptoren** sind vorwiegend in den Venae cavae lokalisiert und werden bei einem Anstieg des ZVD durch Dehnung der Gefäße aktiviert.

Da der ZVD bei einem Anstieg des Blutvolumens zunimmt, fungieren die B-Typ-Rezeptoren beim Gesunden hauptsächlich als Volumensensoren. Eine Aktivierung der B-Typ-Rezeptoren führt reflektorisch

- zu einem Anstieg der Herzfrequenz,
- zu einer Reduktion des Tonus der renalen Arteriolen und
- zu einer Hemmung der Freisetzung von ADH (▶ Kap. 28.10).

Alle drei Wirkungen stellen eine negative Rückkopplung dar: die Tachykardie, die Dilatation der renalen Arteriolen und der Abfall des ADH-Spiegels führen zu einem Anstieg der Urinproduktion und damit zu einer Reduktion des Blutvolumens.

Dehnungssensoren im linken Ventrikel. Auch im linken Ventrikel gibt es spezielle Dehnungsrezeptoren, die während der Systole aktiviert werden. Die Enden nicht myelinisierter Fasern dienen wahrscheinlich als Sensoren der Wandspannung und melden so Änderungen der Kontraktilität in die medulla oblongata. Auch hier handelt es sich wahrscheinlich um eine negative Rückkopplung: Bei einem Anstieg der Geschwindigkeit und der Stärke der Kontraktion werden reflektorisch eine Bradykardie und ein Abfall des totalen peripheren Widerstands ausgelöst. Dadurch wird eine übermäßige Anspannung der Ventrikelwand verhindert.

Mechanoelektrisches Feedback. Es gibt auch eine direkte Wirkung mechanischer Anspannung oder Verformung der

Herzmuskelzellen auf deren elektrische Aktivität. Dieses Phänomen wird als mechanoelektrisches Feedback (MEF) bezeichnet. Bei relativ starker Streckung bzw. Verformung der Zellen werden zwei Arten von Ionenkanälen geöffnet: **dehnungsaktivierte nichtselektive Kationenkanäle** (*stretch-activated cation channels*, SAC) und **dehnungsaktivierte Kaliumkanäle** (*stretch-activated K^+ channels*, SAK). Die Struktur der SAC und der SAK ist noch nicht eindeutig geklärt. Da die größte Streckung der Herzmuskelzellen am Ende der Diastole stattfindet, könnte das MEF dazu dienen, eine zu starke diastolische Füllung zu verhindern. Die SAC sind permeabel für Na^+ und Ca^{2+}-Ionen; durch den Na^+ und Ca^{2+}-Einstrom erhöht sich, ähnlich wie bei der positiven Frequenzinotropie (s. oben), die Kontraktionskraft. Dies hat zur Folge, dass sich der Ventrikel stärker entleert und der ZVD tendenziell sinkt. Die gleichzeitige Öffnung von Kaliumkanälen könnte dazu dienen, zu verhindern, dass die Herzmuskelzellen durch die Öffnung der SAC zu stark depolarisiert werden, was zur Entstehung von Extrasystolen führen könnte.

Hochdrucksensoren in der Peripherie. Die Pressorezeptoren in der Aorta und im Karotissinus (▶ Kap. 28.9) messen den lokalen arteriellen Blutdruck und werden somit indirekt auch durch das HZV beeinflusst. Eine vermehrte Stimulation der Pressorezeptoren bewirkt eine Hemmung der kardiovaskulären Sympathikus-Efferenzen und dadurch eine Reduktion des HZV (durch Verminderung der myokardialen Kontraktilität und Reduktion der Herzfrequenz). Dies stellt eine negative Rückkopplung dar. Auch die Pressorezeptoren in den afferenten Arteriolen der Niere messen indirekt das HZV und sorgen bei einer Druckänderung für eine negative Rückkopplung durch Aktivierung bzw. Hemmung der Reninfreisetzung. Obwohl die Blutdruckregulation in der Regel die Priorität vor der Blutvolumenregulation hat, sind Blutdruckregulation und Volumenregulation durch den Einfluss des HZV und des Blutvolumens auf den Blutdruck miteinander verknüpft. Insofern dienen die peripheren Pressorezeptoren sowohl der Regulation des HZV als auch des zirkulierenden Blutvolumens.

In Kürze

Regulation der Kontraktionskraft des Herzens

Einige Hormone und einige Pharmaka bewirken Änderung der Kontraktionskraft des Herzmuskels unabhängig von Vordehnung und Herzfrequenz. Man nennt diese Änderung der Kontraktilität auch eine **positiv-inotrope Wirkung**. Ein Beispiel ist die Substanzgruppe der **Herzglykoside**; sie sind spezifische Hemmstoffe der elektrogenen Natriumpumpe (Na^+,K^+-ATPase). Durch die Hemmung der Na^+,K^+-ATPase kommt es zunächst zu einem Anstieg der freien intrazellulären Na^+-Konzentration und sekundär zu einer verstärkten Ca^{2+}-Aufnahme in die Herzmuskelzelle. Über einige Zwischenschritte führen diese Ionenverschiebungen schließlich zu einer vermehrten Ca^{2+}-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) während der Systole und damit zu einer Zunahme der Kontraktionskraft.

Adrenalin und Noradrenalin haben ebenfalls eine positiv-inotrope Wirkung. Nach Bindung dieser Hormone an die adrenergen β-Rezeptoren kommt es, vermittelt durch G-Proteine und den intrazellulären Mediator cAMP, zu einer Aktivierung der Proteinkinase A. Diese phosphoryliert zahlreiche Proteine in der Herzmuskelzelle und moduliert dadurch deren Funktion. Am Ende der Signaltransduktionskaskade stehen u. a. ein Anstieg des Ca^{2+}-Einstroms über spannungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle und eine Beschleunigung des Ca^{2+}-Transports in das SR. Dadurch wird die Kontraktion der Herzmuskelzellen verstärkt und verkürzt.

Auch eine **Erhöhung der Herzfrequenz** führt zu einer Verstärkung der Kontraktionskraft (**positive Frequenzinotropie**). Die erhöhte Aktionspotenzialfrequenz führt zu einer vermehrten Aufnahme von Na^+- und Ca^{2+}-Ionen in die Herzmuskelzelle und sekundär, bedingt durch eine verstärkte Ca^{2+}-Aufnahme ins SR, zu einer verstärkten Ca^{2+}-Freisetzung während der Systole.

Die Kontraktionskraft des Herzmuskels wird außerdem durch **mechanosensorische Rückkopplungsmechanismen** reguliert. Dazu gehören neurale Volumen- bzw. Drucksensoren in den Vorhöfen bzw. im linken Ventrikel, die dehnungsabhängige Freisetzung natriuretischer Peptide aus atrialen Myozyten und das mechanoelektrische Feedback.

26.6 Herzinsuffizienz

Ursachen der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist die gemeinsame Endstrecke zahlreicher kardialer Erkrankungen. Sie ist entweder durch unzureichende Entleerung (systolische Pumpfunktionsstörung) oder durch unzureichende Füllung eines Ventrikels (diastolische Pumpfunktionsstörung) gekennzeichnet.

Definition. Die Herzinsuffizienz ist ein **klinisches Syndrom**, das dadurch entsteht, dass das Herz nicht mehr in der Lage ist, bei Belastung die zur Aufrechterhaltung des Stoffwechsels erforderliche Blutmenge zu fördern.

Ursachen. Die Verminderung des HZV kann im Prinzip auf zwei pathophysiologische Mechanismen zurückgeführt werden:

- eine **systolische Funktionsstörung**, d. h. die Kontraktilität und/oder der geordnete Ablauf der Austreibungsphase sind gestört, oder
- eine **diastolische Funktionsstörung**, d. h. die Füllungsphase kann nicht normal ablaufen.

Die häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz auf der Basis einer systolischen Funktionsstörung sind eine lang andauernde Druckbelastung (Hypertonie; ▶ Box 26.2) oder eine eingeschränkte Sauerstoffversorgung (koronare Herzkrankheit). Auch als Folge von Herzrhythmusstörungen, Erkrankungen des Myokards (Myokarditis), einer Herzklappenerkrankung (Mitralin-

suffizienz, Aortenstenose) oder eines Herzinfarkts kann sich eine systolische Funktionsstörung entwickeln. Eine diastolische Funktionsstörung kann unter anderem durch eine verminderte Compliance des Herzmuskels infolge von Hypertrophie oder Fibrose, durch eine gestörte Relaxation infolge einer Ischämie oder durch eine Mitralstenose ausgelöst werden. Herzinsuffizienz ist also keine Erkrankung im engeren Sinne, sondern ein Syndrom, das durch zahlreiche verschiedene Mechanismen ausgelöst werden kann. Die Symptome der verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz sind jedoch sehr ähnlich (▶ Box 26.3).

26.3. Herzinsuffizienz

Folgen. Klinisch können die pathophysiologischen Konsequenzen der Herzinsuffizienz in zwei Bereiche unterteilt werden:

- die Folgen der Schwäche des linken Herzens und des daraus resultierenden Rückstaus im kleinen Kreislauf;
- die Folgen der Schwäche des rechten Herzens und des daraus resultierenden Rückstaus im großen Kreislauf.

In den meisten Fällen ist es jedoch so, dass eine chronische Überlastung des linken Ventrikels langfristig auch zu einer Überlastung des rechten Ventrikels und damit zu einer sog. **Globalinsuffizienz** des Herzens führt. Die klinischen Symptome der Herzinsuffizienz können zum größten Teil durch die Folgen der verminderten Pumpleistung des Herzens und die dadurch aktivierten neuroendokrinen Kompensationsmechanismen erklärt werden:

Dyspnoe. Die Dyspnoe ist ein Gefühl der Atemnot, das sich nicht durch vermehrte Atmung beheben lässt. Sie ist wohl zum Teil auf den erhöhten P_{CO2} in der Medulla oblongata und zum Teil auf den Rückstau im kleinen Kreislauf zurückzuführen. Die verminderte Pumpleistung des linken Ventrikels führt zu einem erhöhten Druck im linken Vorhof und in den Pulmonalvenen. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Filtration aus dem Blutplasma der Lungenkapillaren in das pulmonale Interstitium (▶ Kap. 28.4), und diese Flüssigkeitsverschiebung führt zu einer Abnahme der Compliance. Dadurch wird die mechanische Atemarbeit vergrößert, und dies löst das Gefühl der Dyspnoe aus. Bei akuter Linksherzinsuffizienz kann sich ein Lungenödem entwickeln, bei dem Flüssigkeit auch in die Alveolen austritt. Dadurch wird der Gasaustausch massiv eingeschränkt.

Periphere Ödeme. Die peripheren Ödeme sind Folge einer Rechtsherzinsuffizienz und des daraus resultierenden Rückstaus im großen Kreislauf. Dadurch erhöht sich der intravaskuläre Druck in den Venen, den Venolen und schließlich auch in den Kapillaren, und es kommt zu einer Verschiebung von Flüssigkeit ins Interstitium. Die Ödeme sammeln sich aufgrund des hydrostatischen Drucks in den tiefer gelegenen Gebieten des Körpers an, vor allem in den unteren Extremitäten. Bei horizontaler Lage, z. B. während der Nachtruhe, können sich aufgrund des Rückstaus auch im Kopfbereich Ödeme bilden, z. B. in den Augenlidern.

Nykturie. Während der tagsüber anfallenden Tätigkeiten ist der Blutdruck höher und das HZV niedriger als während des Nachtschlafs. Deshalb können bei mäßiger Herzinsuffizienz die peripheren Ödeme, die sich während des Tages ansammeln, nachts wieder ausgeschwemmt werden. Während der Nacht kommt es daher zu einer größeren Urinproduktion, die das Fassungsvermögen der Harnblase übersteigt (▶ Kap. 20.7).

Kalte Akren. Der erhöhte Sympathikustonus führt zu einer Zentralisierung des Kreislaufs. Dies macht sich insbesondere durch eine Verminderung der Durchblutung der Hände, der Füße, der Nase und der Ohren bemerkbar. Da die lokale Wärmeabgabe durch die Haut die Wärmezufuhr über das Blut übersteigt kommt es zur Abkühlung der Akren.

Muskelschwäche, mangelnde Konzentrationsfähigkeit. Bei ausgeprägter Herzinsuffizienz kommt es durch die reduzierte Förderleistung des Herzens zu einer verminderten Durchblutung der meisten Organe und damit langfristig auch zu einem histologisch fassbaren Umbau und einer Funktionseinschränkung. Auffällig sind oft eine Schwäche der Skelettmuskulatur und eine verminderte zerebrale Leistungsfähigkeit.

Kompensatorische Mechanismen

Bei Herzinsuffizienz werden der Sympathikus und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert.

Aktivierung von Sympathikus und RAAS. Durch eine Herzinsuffizienz wird zunächst das HZV vermindert. Dies führt tendenziell zu einer Senkung des Blutdrucks, aktiviert jedoch gleichzeitig mechanische und neuroendokrine Anpassungsvorgänge, die das Ziel haben, den arteriellen Blutdruck und das HZV konstant zu halten. Die beiden wichtigsten Kompensationsmechanismen sind die **Aktivierung des Sympathikus** und **des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems** (RAAS). Die aus der reflektorischen Aktivierung des Sympathikus resultierende Tachykardie kann, wenn das Herz noch nicht chronisch geschädigt ist, zur Aufrechterhaltung des HZV beitragen.

Das Herz-Kreislauf-Diagramm hilft, die komplexen Anpassungsvorgänge zu verstehen, die durch eine Herzinsuffizienz ausgelöst werden (■ Abb. 26.15). Das einfachste Beispiel ist eine Verminderung der Druckentwicklung im linken Ventrikel durch einen Herzinfarkt oder durch eine fortgeschrittene koronare Herzkrankheit. Dadurch sinkt das HZV, die Herzfunktionskurve verschiebt sich nach unten (■ Abb. 26.15 A), und der Arbeitspunkt verschiebt sich von A nach B. Die daraus resultierende

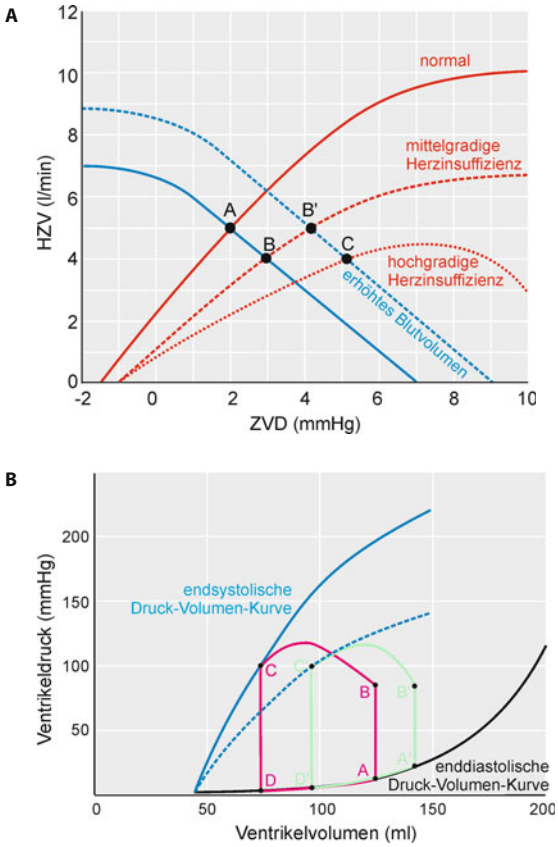


Abb. 26.15. Veränderungen im Herz-Kreislauf-Diagramm und im Arbeitsdiagramm bei Herzinsuffizienz. A Herz-Kreislauf-Diagramm; die kontinuierlichen Kurven repräsentieren den Normalzustand, die gestrichelten Kurven repräsentieren eine mittelgradige Herzinsuffizienz, die gepunktete rote Kurve repräsentiert eine hochgradige Herzinsuffizienz. **B** Arbeitsdiagramm; das rote Diagramm repräsentiert das normale Herz, das grüne Diagramm repräsentiert das insuffiziente Herz bei einer systolischen Funktionsstörung. Bei Herzinsuffizienz verschiebt sich aufgrund der verringerten Kontraktilität die endsystolische Druck-Volumen-Kurve nach unten (*gestrichelte blaue Kurve*), die enddiastolische Füllung nimmt zu, das Schlagvolumen nimmt leicht ab und die Auswurffraktion nimmt stark ab

Senkung des arteriellen Blutdrucks führt zunächst, vermittelt durch die Pressorezeptoren (▶ Kap. 28.9), zu einer Aktivierung des Sympathikus, und damit zu einer Konstriktion der Volumengefäße im Niederdrucksystem (Venen und Venolen, 7 Kap. 28.3). Diese wirkt wie eine »interne Transfusion«, d. h. es steht auch im arteriellen Kreislaufsegment ein größeres Blutvolumen zur Verfügung. Weiterhin führt die Senkung des HZV mittelfristig zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (▶ Kap. 28.10) und sekundär zu einer verstärkten Ausschüttung von ADH. Die daraus resultierende erhöhte Flüssigkeitsresorption in der Niere bewirkt eine Zunahme des Blutvolumens.

Zunahme des ZVD. Beide Mechanismen, die **venöse Vasokonstriktion** und die **Flüssigkeitsretention**, verschieben die Gefäßfunktionskurve nach rechts und nach oben (◘ Abb. 26.15 A); daher wird der Arbeitspunkt des Herzens in Richtung eines höheren ZVD verschoben (Punkt B'). Dies hat zur Folge, dass (unter Ausnutzung des Frank-Starling-Mechanismus) das HZV in etwa auf den normalen Wert zurückgeführt wird. Der »Preis« für die Aufrechterhaltung des HZV ist also eine Erhöhung des ZVD. Die dadurch hervorgerufene erhöhte Pumpleistung des rechten Herzens führt dann zu einem Anstieg des Drucks im linken Vorhof (der durch die verminderte Pumpleistung des linken Ventrikels noch verstärkt wird). Die verminderte Kontraktilität und der Anstieg der Vorlast führen beim insuffizienten linken Herzen zu einer Abnahme der Auswurffraktion (◘ Abb. 26.15 B). Die dauerhafte Erhöhung des Drucks im linken Vorhof und im rechten Vorhof kann im kleinen Kreislauf zu Lungenödemen und im großen Kreislauf zu peripheren Ödemen (insbesondere in den Extremitäten) führen.

Bei einer **sehr ausgeprägten Herzinsuffizienz** verschiebt sich die Herzfunktionskurve noch weiter nach unten (gestrichelte Linie in ◘ Abb. 26.15 A) (sie fällt bei sehr hohem ZVD sogar wieder ab). Der Arbeitspunkt des stark insuffizienten Herzens verschiebt sich dadurch noch weiter nach rechts unten (Punkt C). In diesem Fall kann das HZV durch die Flüssigkeitsretention nicht aufrechterhalten werden. Das Resultat ist eine ständige starke Aktivierung des Sympathikus und ein ständig erhöhter Spiegel von Adrenalin, Noradrenalin, Angiotensin II, Aldosteron, Endothelin und der natriuretischen Peptide ANP und BNP.

Remodelling

Bei Herzinsuffizienz findet eine Änderung der Genexpression in kardialen Zellen statt, die teilweise adaptiv ist, sich in der Regel aber ungünstig auswirkt. Dieser strukturelle und funktionelle Umbau wird als *remodelling* bezeichnet.

Änderungen der Genexpression. Bei einer ausgeprägten Herzinsuffizienz erhöhen sich die Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, Angiotensin II, Aldosteron, Endothelin und der natriuretischen Peptide ANP und BNP. Diese im Blut zirkulierenden Hormone und Peptide bewirken langfristig eine Änderung der Expression zahlreicher Gene im Herzen. Die Änderung der Genexpression führt zu einem strukturellen und funktionellen Umbau des Herzens (*remodelling*). Die auffälligsten und bisher am besten untersuchten Veränderungen beim chronisch insuffizienten Herzen sind die Reduktion der Anzahl der adrenergen β_1-Rezeptoren in der Membran der Herzmuskelzellen und die Reduktion der Anzahl der Ca^{2+}-ATPase Moleküle im sarkoplasmatischen Retikulum; beide Veränderungen wirken sich energiesparend aus, verringern jedoch die maximale Leistungsfähigkeit des Herzens. Genexpressionsanalysen zeigen, dass beim *remodelling* auch eine Reexpression embryonaler Protein-Isoformen erfolgt, was zu einer weiteren Verminderung der Kontraktilität führen kann. Darüber hinaus vergrößert sich als Folge des *remodelling* häufig der linke Ventrikel; die interzelluläre Matrix nimmt in ihrem Umfang zu und ändert ihre molekulare Zusammensetzung.

Dilatative Kardiomyopathie. Bei einem Teil der Patienten mit Herzinsuffizienz führt das *remodelling* zu einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM). Bei dieser Erkrankung ist der Durchmesser des linken Ventrikels vergrößert, die Wanddicke ist (relativ zum Durchmesser) vermindert und das kardiale Bindegewebe ist vermehrt. Die übermäßige Dilatation während der Diastole ist

beim insuffizienten Herzen aufgrund des Laplace-Gesetzes besonders schädlich, da in diesem Fall zu Beginn der Systole eine besonders hohe Wandspannung erforderlich ist, um einen ausreichenden intraventrikulären Druck zu erzeugen (▶ Abschn. 26.2). Diese Konsequenz des Laplace-Gesetzes ist auch die Ursache dafür, dass bei Patienten mit starker Herzinsuffizienz die Herzfunktionskurve bei stark erhöhtem ZVD wieder abfällt (◘ Abb. 26.15 A).

Elektrisches *remodelling*. Zu den oben aufgezählten Veränderungen bei Herzinsuffizienz kommt noch das »elektrische *remodelling*«. Die Anzahl und das Muster der Ionenkanäle im Myokard und im Reizleitungssystem ändert sich, was gravierende Folgen für die Herzfunktion hat. Eine besonders auffällige Veränderung beim insuffizienten Herzen ist beim schnellen Natriumkanal zu beobachten; ein Teil der Kanalmoleküle kann nicht mehr vollständig inaktivieren, wodurch es zu einem späten Na^+-Einwärtsstrom und indirekt, vermittelt über den Na^+/Ca^{2+}-Austauscher, zu einer verstärkten Ca^{2+}-Beladung des Herzens kommt. Durch das strukturelle und das elektrische *remodelling* wird die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer Herzrhythmusstörung kommt, beträchtlich erhöht. Ein großer Prozentsatz der Patienten mit Herzinsuffizienz entwickelt ein Vorhofflimmern. Etwa die Hälfte der Patienten mit Herzinsuffizienz stirbt am plötzlichen Herztod, der zum größten Teil auf Kammerflimmern zurückzuführen ist.

Ursachen des *remodelling*. Die molekularen Ursachen und die zum Teil fatalen Folgen des *remodelling* auf zellulärer Ebene sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Eine wichtige Rolle spielen wahrscheinlich die Änderungen der Genexpression, die durch den dauerhaft erhöhten Spiegel von Noradrenalin, Angiotensin II, BNP und Endothelin hervorgerufen werden, z. B. die erhöhte Transkription von TGF-β (*transforming growth factor* β). Ein weiterer wichtiger Faktor ist die durch Noradrenalin und die genannten Peptide ausgelöste »Ca^{2+}-Überladung« des Herzens, die ebenfalls zu einer Änderung des Genexpressionsmusters führt und sich darüber hinaus besonders schädlich auf die Mitochondrien auswirkt und die Apoptose der Herzmuskelzellen fördern kann. Das elektrische und strukturelle *remodelling* ist auch die Ursache für die Verminderung der Kontraktionskraft (◘ Abb. 26.14 B), und damit des HZV, bei hohen Herzfrequenzen. Dies wirkt sich sehr ungünstig auf die Leistungsreserven des Herzens aus.

Therapieansätze. Wie oben dargelegt, bewirken die durch die verminderte kardiale Auswurfleistung ausgelösten neuroendokrinen Reaktionen, dass der Blutdruck und das HZV zunächst aufrecht erhalten werden. Langfristig haben die erhöhten Konzentrationen von Noradrenalin und Angiotensin II jedoch überwiegend negative Wirkungen. Die Höhe der Plasmakonzentrationen von Noradrenalin, Angiotensin II, BNP und Endothelin sind ein Maß für die Schwere der Herzinsuffizienz und korrelieren invers mit der Lebenserwartung. Langfristig führen diese an und für sich nützlichen Kompensationsmechanismen wahrscheinlich zu einer Verschlechterung der Herzfunktion. Aus diesen Überlegungen heraus werden bei der Therapie der Herzinsuffizienz vor allem **β-Blocker, Hemmstoffe des Angiotensin-I-Konversionsenzym** (ACE) (▶ Kap. 29.9), **Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker** und **Diuretika** eingesetzt. Bei Herzinsuffizienz infolge der koronaren Herzkrankheit wird seit kurzem auch ein **Hemmstoff des späten Natriumstroms** (Ranolazin) verwendet. Auch **Ca^{2+}-Sensitizer** werden bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz eingesetzt, und zwar unter der Vorstellung, dass sie die Effizienz der Herzarbeit verbessern.

In Kürze

Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist die gemeinsame Endstrecke zahlreicher kardialer Erkrankungen. Sie wird entweder durch unzureichende Entleerung (systolische Pumpfunktionsstörung) oder durch unzureichende Füllung eines Ventrikels (diastolische Pumpfunktionsstörung) verursacht. Die häufigsten Ursachen der Herzinsuffizienz sind die **arterielle Hypertonie** und die **koronare Herzkrankheit**.

Eine Herzinsuffizienz führt tendenziell zu einer Senkung des Blutdrucks, aktiviert jedoch gleichzeitig komplexe mechanische und neuroendokrine Anpassungsvorgänge, die das Ziel haben, den arteriellen Blutdruck und das HZV konstant zu halten: Durch Aktivierung des Sympathikus kommt es zu einer Zunahme der Herzfrequenz und der Kontraktilität, und durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) kommt es zu einer Flüssigkeitsretention. Durch diese Anpassungsvorgänge kann das HZV zunächst im Normbereich gehalten werden (**kompensierte Herzinsuffizienz**).

Bei Herzinsuffizienz erhöhen sich die Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, Angiotensin II, Aldosteron, Endothelin und der natriuretischen Peptide ANP und BNP. Diese im Blut zirkulierenden Hormone und Peptide bewirken langfristig eine Änderung der Expression zahlreicher Gene im Herzen. Das Resultat dieser Änderung der Genexpression ist ein struktureller und funktioneller Umbau des Herzens (***remodelling***). Die meisten dieser Umbauprozesse wirken sich ungünstig aus, sie können die Kontraktilität vermindern oder das Auftreten von Arrhythmien begünstigen.

26.7 Untersuchung der Herzmechanik am Patienten

Auskultation

Die Auskultation gehört zu jeder kardiologischen Untersuchung. Neben Anomalien von Herzfrequenz und Herzrhythmus kann der Arzt damit vor allem eine Schädigung der Herzklappen gut erkennen.

Lokalisation von erstem und zweitem Herzton. Der **erste Herzton** wird während der Anspannungsphase generiert, er entsteht hauptsächlich durch den Schluss der Atrioventrikularklappen und die anschließende isovolumetrische Kontraktion der

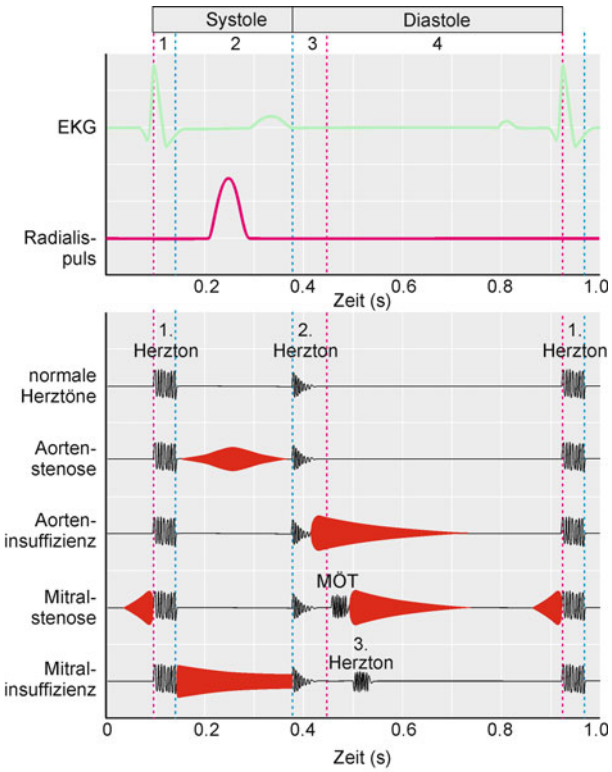
Ventrikelwand um das inkompressible Blut (Anspannungston). Dadurch gerät die Herzwand in Schwingung (100–180 Hz); das Punctum maximum des ersten Herztones ist die Herzspitze, die man auch durch Palpation lokalisieren kann (**Herzspitzenstoß**). Der **zweite Herzton** ist etwas heller und kürzer als der erste. Er entsteht zu Beginn der Entspannungsphase durch das Schließen der Taschenklappen (Aortenklappe und Pulmonalklappe), wodurch die Wände der Aorta und der A. pulmonalis ins Schwingen kommen. Er ist am besten über der Herzbasis zu hören. Die Lokalisation des punctum maximum ist jedoch nicht immer leicht, besonders bei adipösen herzkranken Patienten.

Unterscheidung von erstem und zweitem Herzton. Beim entspannten, ruhenden Patienten kann man die beiden Herztöne dadurch unterscheiden, dass der Abstand zwischen dem ersten und dem zweiten Herzton etwa halb so lang ist wie der Abstand zwischen dem zweiten und dem ersten Herzton (◘ Abb. 26.16). Während oder nach körperlicher Belastung oder bei aufgeregten Patienten ist die Herzfrequenz erhöht. Da sich nach Aktivierung des Sympathikus die Diastole mehr verkürzt als die Systole, sind bei erhöhter Herzfrequenz die Abstände zwischen den Herztönen etwa gleich lang. Das gleiche gilt bei pathologisch erhöhter Herzfrequenz, z. B. bei Herzinsuffizienz. In diesem Fall kann dennoch zwischen erstem und zweitem Herzton unterschieden werden, indem man zusätzlich den Puls der A. radialis oder der A. carotis fühlt. Der Puls in der A. carotis ist aufgrund der schnellen Ausbreitung des Druckpulses (▶ Kap. 28.3) fast gleichzeitig mit dem ersten Herzton wahrnehmbar. Den Radialispuls kann man ca. 100–200 ms nach dem Beginn der Austreibungsphase am Handgelenk fühlen; das Maximum des Druckpulses in der A. radialis liegt in der Regel in der Mitte zwischen dem ersten und dem zweiten Herzton (◘ Abb. 26.16). Mit Hilfe der Pulswellen können die beiden Herztöne immer eindeutig zugeordnet werden.

Dritter Herzton. Gelegentlich ist während der Diastole ein dritter Herzton wahrnehmbar. Er kommt durch den Einstrom des Blutes in den vermehrt mit Blut gefüllten (dilatierten) Ventrikel zustande und stellt beim Erwachsenen ein Herzinsuffizienzzeichen dar.

Herzklappenfehler. Wenn eine der Herzklappen verengt ist (**Stenose**) oder nicht vollständig schließt (**Insuffizienz**) manifestiert sich dies bei der Auskultation als ein »Geräusch«. **Herzgeräusche** sind meistens relativ leise und hochfrequente Schallsignale, die zwischen den Herztönen auftreten. Sie entstehen durch Wirbelbildung in Richtung des physiologischen Blutflusses (bei Stenosen) oder durch Wirbelbildung gegen den physiologischen Stromfluss (bei Insuffizienz). Ein während der gesamten Systole (also zwischen dem 1. und dem 2. Herzton) auftretendes Geräusch lässt entweder auf eine Insuffizienz einer oder beider Segelklappen schließen oder auf eine Stenose einer der beiden großen Arterien (Aortenstenose bzw. Pulmonalstenose) (◘ Abb. 26.16).

Eine **Mitralinsuffizienz** geht in der Regel mit einem während der gesamten Systole anhaltenden Geräusch einher. Eine **Aortenstenose** produziert typischerweise ein spindelförmiges Geräusch, das in der Mitte oder gegen Ende der Systole sein Maximum hat (◘ Abb. 26.16). Ein diastolisches Geräusch lässt entweder auf eine Stenose einer der beiden Segelklappen oder auf eine Insuffizienz



◘ **Abb. 26.16. Herztöne und Herzgeräusche.** Typische Auskultationsbefunde bei Herzklappenfehlern. Die zeitliche Zuordnung der Herztöne und der Herzgeräusche (*rote Flächen*) zu den Aktionsphasen des Herzens, zum EKG und zum Radialispuls ist dargestellt

einer der beiden Taschenklappen schließen. Eine **Mitralstenose** produziert ein in der Regel vom 2. Herzton deutlich abgesetztes, bandförmiges oder abnehmendes diastolisches Geräusch (Rumpeln); manchmal hört man dabei auch einen Mitralöffnungston (MÖT) und ein präsystolisches Geräusch (◘ Abb. 26.16). Eine **Aorteninsuffizienz** produziert ein frühdiastolisches Geräusch, das sich unmittelbar an den 2. Herzton anschließt.

Phonokardiographie. Die Herztöne können auch mit einem Mikrophon aufgezeichnet werden (Phonokardiographie). Dadurch wird die Zuordnung zu anderen Ereignissen (z. B. dem EKG) erleichtert.

Echokardiographie

Neben der Auskultation und dem EKG (▶ Kap. 25.3) ist die Ultraschalluntersuchung (Echokardiographie) die wichtigste nicht-invasive Untersuchungsmethode in der Kardiologie.

Messprinzip. Bei der Echokardiographie wird auf der Brustwand ein »Schallkopf« platziert, der Ultraschallwellen aussendet und die reflektierten Wellen registriert. Da nicht alle Strukturen des Herzens den Schall in gleichem Maße reflektieren, können auf diese Weise »dichtere« Strukturen (die mehr Schall reflektieren) von »weniger dichten« Strukturen (die akustisch durchlässiger sind) unterschieden werden. Es gibt drei Varianten der Echokardiographie.

Eindimensionale Echokardiographie (*M-mode*). Dabei wird ein eindimensionaler linearer Schallstrahl durch das Herz geschickt und ein eindimensionales Bild der Schalldichte aufgezeichnet. Dieses eindimensionale Bild wird auf dem Monitor gegen die Zeit aufgetragen, so dass die Bewegung (*motion*, daher *M-mode*) der schalldichteren Elemente erkannt werden kann, z. B. der Herzklappen oder der Herzwand.

Zweidimensionale Echokardiographie (*B-mode*). Dabei werden die Ultraschallwellen vom Messkopf nicht nur in einer Richtung abgegeben, sondern fächerförmig, indem der Schallkopf in einer bestimmten Richtung hin und her kippt. Die reflektierten Signale werden als zweidimensionales Bild auf dem Monitor dargestellt, wobei die Helligkeit der Pixel (*brightness*, daher *B-mode*) die Schalldichte repräsentiert. Die kinematographische Aufzeichnung der Schallsignale ist sehr schnell, man erhält auf diese Weise einen Film, der den Zeitablauf der Bewegung des Herzens in einer bestimmten Schnittebene darstellt. Wenn der Untersucher die Schnittebene variiert, erhält er ein relativ vollständiges Bild der Mechanik der einzelnen Herzabschnitte, und er kann Defekte der Herzklappenfunktion oder der Beweglichkeit einzelner Abschnitte der Herzwand deutlich erkennen. Durch Abschätzung des **endsystolischen Volumens** (V_{min}) und des **enddiastolischen Volumens** (V_{max}) anhand bestimmter Schnittebenen mit Hilfe von Computerprogrammen kann der Untersucher auch das **Schlagvolumen** ($V_{max}-V_{min}$) und den ungefähren Wert der **Auswurffraktion** (*ejection fraction*, EF) ausrechnen ($EF = (V_{min}/V_{max}) \times 100$). Man kann die Wandbewegung und die Wanddickenzunahme in den verschiedenen Bereichen der Ventrikel auch nach fahrradergometrischer Belastung messen (**Stress-Echokardiographie**). Dadurch können Änderungen der Kontraktilität in Bereichen mit unzureichender Blutzufuhr (z. B. infolge von Koronarstenosen) erkannt werden.

Farb-Doppler-Echokardiographie. Dabei handelt es sich um eine zweidimensionale Echokardiographie (*B-mode*), bei der zusätzlich mit Hilfe des **Doppler-Effektes** die Bewegungsgeschwindigkeit der den **Schall reflektierenden Erythrozyten** gemessen wird. Bei Bewegung der Erythrozyten auf den Schallkopf zu ist die reflektierte Ultraschallwelle hochfrequenter als die emittierte Welle, bei Bewegung der Erythrozyten vom Schallkopf weg hat die reflektierte Schallwelle eine niedrigere Frequenz. Die Pixel werden rot kodiert, wenn die Mehrzahl der Erythrozyten sich auf den Schallkopf zu bewegt, und blau, wenn die Mehrzahl der Erythrozyten sich vom Schallkopf weg bewegt. Wenn nun das zweidimensionale farbkodierte Doppler-Echokardiogramm und das zweidimensionale (helligkeitskodierte) Echokardiogramm am Monitor überlagert werden, kann die Strömung des Blutes durch die Herzklappen quantitativ erfasst und die Funktion der Herzklappen zuverlässig beurteilt werden.

Computertomographie

Bei der Computertomographie wird die unterschiedliche Absorption von Röntgenstrahlen in verschiedenen Gewebeabschnitten dazu benutzt, die Struktur von Organen und Geweben dreidimensional darstellen.

Messprinzip. Bei der Computertomographie (CT) wird die Absorption von Röntgenstrahlen durch verschiedene Organe gemessen. Da die verschiedenen Gewebe oder Gewebeabschnitte unterschiedlich durchlässig sind, kann man mit Hilfe der CT eine Abbildung innerer Strukturen (z. B. auch des Herzens) erhalten. Im Prinzip funktioniert CT folgendermaßen: Die Strahlenquelle und ein Kranz von Detektoren liegen auf einer ringförmig um den Patienten angebrachten Halterung, die mindestens 180° um den Patienten herum rotiert werden kann. Die Strahlenquelle sendet fächerförmige Strahlen aus, die den Patienten durchdringen und dabei teilweise absorbiert werden. Die transmittierte Strahlung wird von den auf dem gegenüberliegen Kreisbogen liegenden Detektoren registriert. Durch Verrechnung der detektierten Strahlenintensität und der Einfallswinkel wird dann mit Hilfe komplizierter Algorithmen aus den unterschiedlichen Projektionen ein (zweidimensionales) Bild einer Schnittebene erstellt, in dem die Absorptionswerte als Graustufen dargestellt sind. Wenn nun die Schnittebene schrittweise weiterrückt (oder die Strahlenquelle spiralförmig um den Köper herum bewegt wird), wird durch Zusammenfügung der verschiedenen »Scheiben« ein dreidimensionales Bild des betreffenden Körperabschnitts erzeugt.

Mathematische Rekonstruktion. Letztendlich wird in der CT die Form der inneren Organe mit Hilfe ihrer Projektionen mathematisch rekonstruiert. Voraussetzung dafür ist, dass die untersuchten Gewebeschichten unterschiedliche Absorptionseigenschaften haben oder dass Hohlräume mit Kontrastmittel gefüllt werden. Die Rotation der Strahlenquelle und des Detektors kann auch durch An- und Abschalten kreisförmig angebrachter Strahlenquellen bzw. Detektoren simuliert werden. In neueren Geräten werden zwei (oder mehr) Strahlenquellen gleichzeitig genutzt. Auch die Wellenlänge der Röntgenstrahlung kann variiert werden, wodurch die Eigenschaften der untersuchten Gewebe weiter differenziert werden können. Da sich das Herz ständig bewegt, ist es eigentlich kein sehr geeignetes Objekt für die Computertomographie, die in der Vergangenheit nur mit relativ geringer zeitlicher und räumlicher Auflösung durchgeführt werden konnte. Mit den neueren, wesentlich schnelleren Computertomographen können jedoch auch Koronargefäße mit hoher Auflösung ohne Bewegungsunschärfe dargestellt werden. Die höhere räumliche und zeitliche Auflösung dieser Geräte wird vor allem dadurch erreicht, dass die Röntgenstrahlen von mehreren, parallel entlang der longitudinalen angeordneten Achse angeordneten Detektorenreihen registriert werden (**Mehrschicht-CT**). Ein Nachteil der Computertomographie ist die relativ hohe Strahlenbelastung. Mit der Mehrschicht-CT können koronare Kalkablagerungen und lokale koronare Stenosen (z. B. bei koronarer Herzkrankheit) sehr gut beurteilt werden.

Magnetresonanztomographie

Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) können die Struktur des Herzens, Wandbewegungsstörungen sowie Infarktnarben ohne große Strahlenbelastung darstellt werden.

Messprinzip

Die Magnetresonanztomographie (MRT), auch Kernspintomographie genannt, beruht auf der Anregung eines Atomkerns (in der Regel eines Protons) durch ein sehr starkes statisches Magnetfeld und zusätzlich durch hochfrequente elektromagnetische Wechselfelder (im Radiofrequenzbereich). Dadurch werden der Eigendrehimpuls (***spin***) des Atomkerns und das makroskopische Magnetfeld, das aus dem Spin aller Atome in dem untersuchten Bereich resultiert, verändert. Nach Abschalten des elektromagnetischen Feldes klingt die Änderung des makroskopischen Magnetfelds mit einem biexponentiellen Verlauf wieder ab (das Magnetfeld »relaxiert«). Die beiden Zeitkonstanten dieser **Relaxation** sind für verschiedene Gewebe sehr unterschiedlich und können (in Form eines elektromagnetischen Signals) mit hoher Genauigkeit gemessen werden. Um die Signale einzelnen Volumenelementen zuordnen zu können, wird mit ortsabhängigen Magnetfeldern eine räumliche Kodierung erzeugt. Ähnlich wie beim CT wird dann mit Hilfe komplizierter Algorithmen ein (zweidimensionales) Bild der Kernspinresonanzeigenschaften einer Schicht erzeugt, und aus der Stapelung der Schichten wird die dreidimensionale Form des untersuchten Gewebes rekonstruiert.

Vor- und Nachteile der MRT. Der Vorteil der MRT ist, dass **keine Röntgenstrahlung** und keine andere ionisierende Strahlung erzeugt wird; sie ist daher relativ unschädlich für die Patienten. Der Nachteil der MRT ist, dass sie **langsamer als die CT** ist und daher die räumliche und die zeitliche Auflösung immer noch recht begrenzt ist. Bewegliche Organe wie das Herz konnten in der Vergangenheit nur mit eingeschränkter Qualität dargestellt werden; oft wurden zur Verbesserung der räumlichen Auflösung 256 EKG-getriggerte Signale aufsummiert. Auch bei der MRT hat es in den letzten Jahren enorme technische Fortschritte gegeben, sie wird heute zunehmend in der Kardiologie eingesetzt. Insbesondere die Muskelmasse und das Ventrikelvolumen lassen sich damit gut erfassen. Auch lokale Wandbewegungsstörungen (z. B. nach Infarkt) und lokale Narbenbildung können mit der MRT sehr gut erfasst werden. Nach Gabe von Kontrastmittel und verschiedenen medikamentösen Interventionen können auch Durchblutungsstörungen nachgewiesen werden.

Herzkatheteruntersuchung

Die Herzkatheteruntersuchung dient vor allem der Darstellung der Drücke und der Volumina der Ventrikel sowie des Verlaufs und der Struktur der Koronargefäße mit Hilfe von Kontrastmitteln.

Vorgehensweise. Ein Katheter ist ein flexibler Schlauch, der in der Regel über einen dünnen, sehr flexiblen (röntgendichten) Führungsdraht in das Herz eingeführt wird. Der Katheter wird entweder über eine Arterie in das linke Herz (**Linksherzkatheter**) oder über eine Vene in das rechte Herz (**Rechtsherzkatheter**) eingeführt. Beim Linksherzkatheter wird als Zugang meistens die A. femoralis in der Leistenbeuge gewählt. Der flexible Katheter ist am Ende gebogen, damit er leichter in die Koronargefäße eingeführt kann. Solange das Ende des Katheters jedoch über dem Führungsdraht ist, wird es gestreckt und bleibt gerade und kann bis in die Nähe des jeweiliges Ziels vorgeschoben werden. Die Drücke in den verschiedenen Bereichen des Herzens und der Gefäße können mit Hilfe eines miniaturisierten Drucksensors gemessen werden, der am Ende des Katheters angebracht ist.

Messung von Drücken. Die gemessenen Drücke geben vor allem Aufschluss über die Funktion der Herzklappen, aber auch indirekt über die Kontraktilität des Herzmuskels. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die Geschwindigkeit der Änderung des intraventrikulären Drucks während der Anspannungsphase ($\Delta P/\Delta t$) ein geeignetes Maß für die myokardiale Kontraktilität ist. Änderungen von $\Delta P/\Delta t$ können daher Aufschluss geben über das Ausmaß der Herzinsuffizienz und über die Wirksamkeit positiv oder negativ-inotroper Substanzen (z. B. adrenerger Agonisten oder Antagonisten).

Auswurffraktion. Wenn man über den Katheter einen Bolus von Kontrastmittel direkt in den Ventrikel injiziert, kann man mit Hilfe einer Röntgendarstellung in zwei Ebenen das Volumen relativ zuverlässig messen. Man bedient sich dazu spezieller Computerprogramme, die aus den vom Arzt nachgezeichneten Grenzen des Ventrikels eine dreidimensionale Rekonstruktion des Ventrikelvolumens anfertigen. Wenn man auf diese Weise die Volumina am Ende der Systole (V_{min}) und am Ende der Diastole (V_{max}) bestimmt, kann man das Schlagvolumen ($SV = V_{max} - V_{min}$) und die Auswurffraktion (Ejektionsfraktion, EF) berechnen ($EF = SV/V_{max} \times 100$). Die Auswurffraktion liefert einen wichtigen Anhaltspunkt für die Leistungsfähigkeit des Herzens; sie beträgt beim Gesunden in Ruhe ca. **55–60%.**

Koronarangiographie. Die Koronarangiographie ist die wichtigste Anwendung des Herzkatheters. Dabei wird die flexible Spitze des Herzkatheters in die Koronargefäße eingeführt, um Kontrastmittel in die Hauptäste der Koronararterien zu injizieren. In der Röntgendarstellung können auf diese Weise Stenosen direkt erkannt werden. Nicht jede optisch erkennbare Stenose bewirkt jedoch eine messbare Funktionseinschränkung des Herzens. Erstaunlicherweise machen selbst Stenosen, die das Lumen um mehr als 75% einschränken, bei einigen Patienten nur geringgradige oder überhaupt keine Symptome. Zur Beseitigung der Stenose wird ein Katheter, der kurz vor der Spitze mit einem aufblasbaren Ballon versehen ist, in die Stenose eingeführt. Dann wird der Ballon mit einem definierten Druck aufgeblasen und dadurch das Gefäß gedehnt und der Engpass beseitigt (Ballondilatation). Dieses Verfahren heißt **proximale transluminale Koronarangioplastie** (PTCA). Damit der durch PTCA gedehnte Engpass sich nicht wieder verschließt, wird meistens an dieser Stelle mit Hilfe des Herzkatheters ein **Stent** eingeführt, ein kleines röhrenförmiges Gittergerüst aus Metalldraht. Um herauszufinden, ob eine optisch erkennbare Stenose auch hämodynamisch wirksam ist, wird an manchen Kliniken mit Hilfe eines miniaturisierten Drucksensors der Druck vor und nach der Stenose gemessen. Nur wenn der Druckabfall eine bestimmte Grenze überschreitet (ca. 70%), ist die Beseitigung der Stenose durch PTCA und Einführen eines Stents für die Patienten vorteilhaft.

In Kürze

Untersuchung der Herzmechanik

Durch die **Auskultation** können Störungen des Herzrhythmus und Schädigungen der Herzklappen erkannt werden.

Bei der **Echokardiographie** wird die Reflexion von Ultraschallwellen an verschiedenen Strukturen des Herzens benutzt, um die Bewegungen der Herzklappen und der Herzwand zu analysieren. Mit der **Doppler-Echokardiographie** kann man Undichtigkeiten der Herzklappen erkennen.

Bei der **kardialen Computertomographie** (CT) wird die Absorption von Röntgenstrahlen durch das Herz gemessen. Es werden Schnittbilder generiert, aus denen dann rechnergestützt die dreidimensionale Struktur des Herzens zusammengesetzt werden kann. Mit der CT können koronare Kalkablagerungen und lokale koronare Stenosen bei koronarer Herzkrankheit gut beurteilt werden.

Mit der **Magnetresonanztomographie** (Kernspintomographie) können lokale Wandbewegungsstörungen, lokale Narbenbildung und das Ventrikelvolumen gut erfasst werden. Sie ist relativ unschädlich für die Patienten.

Mit Hilfe der **Herzkatheteruntersuchung** können Drücke und Volumina in den Ventrikeln und in den großen Blutgefäßen relativ genau bestimmt werden. Linksherzkatheter können in die Koronararterien eingeführt werden, um lokal Kontrastmittel zu injizieren und dadurch die Gefäße darzustellen. Mit Hilfe spezieller Herzkathetertechniken können Stenosen der Koronararterien beseitigt werden.

Literatur

Colucci WS (2005) Atlas of heart failure. Cardiac function and dysfunction, 4th edn. Current Medicine LLC, Philadelphia

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG (1973) Circulatory physiology: cardiac output and its regulation. Saunders, Philadelphia

Levick JR (2009) An introduction to cardiovascular physiology, 5th edn. Hodder Arnold, London

Vallbracht C, Kaltenbach M (2006) Herz Kreislauf Kompakt. Steinkopff, Darmstadt

Weckström M, Tavi P (2007) Cardiac mechanotransduction. Springer, New York

Kapitel 27
Herzstoffwechsel und Koronardurchblutung

Andreas Deussen

27.1 Energieumsatz des Myokards – 566

27.2 Substrate und Stoffwechsel – 567

27.3 Koronardurchblutung – 569

Literatur – 571

Einleitung

Herr Schulze, ein 67-jähriger Rentner, berichtet der Hausärztin über seit mehreren Wochen auftretende Atemnot und Brustschmerzen unter körperlicher Belastung. In der letzten Nacht seien diese Schmerzen dann spontan aufgetreten, aber nach ca. 5 Minuten wieder verschwunden. Ein Ruhe-EKG und die Bestimmung der Herzmarker im Serum (Troponin, Kreatinkinase) sind unauffällig, allerdings sind der arterielle Blutdruck und der Plasmacholesterinspiegel erhöht. Eine Belastungsuntersuchung mit der Fahrradergometrie zeigt bei 75 W pathologische EKG-Veränderungen, die nach Belastungsende rasch reversibel sind. Die Hausärztin erklärt Herrn Schulze, dass er wahrscheinlich einen Angina-pectoris-Anfall erlitten habe, und dass bei ihm der Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit bestehe, der dringend abgeklärt werden müsse, da sich als Folge ein Herzinfarkt ereignen könne. Sie überweist ihn an ein Herzzentrum, wo sich bei einer Koronarangiographie proximale Stenosen am R. circumflexus und R. interventricularis anterior der linken Kranzarterie zeigen. Die Gefäßstenosen werden über eine kathetergeführte Ballondilatation aufgedehnt. Außerdem wird eine medikamentöse Behandlung (Thrombozytenaggregationshemmer, Lipidsenker, Antihypertonikum) eingeleitet. Eine Kontrollangiographie nach drei Monaten zeigt keine Restenose. Das EKG ist auch bei einer Belastung mit 120 W unauffällig. Die Schmerzen treten unter Belastung nicht mehr auf.

27.1 Energieumsatz des Myokards

Herzarbeit

Der hohe Energieumsatz des Herzmuskels dient primär der Verrichtung der mechanischen Myokardarbeit; die Druck-Volumen-Arbeit des linken Ventrikels übertrifft diejenige des rechten um das 7-fache.

Energieumsatz. Die kontinuierliche Pumpfunktion des Herzens (▶ Kap. 26.2) ist von einem adäquaten Energieumsatz des Herzmuskels – und aufgrund fehlender myokardialer Energiereserven – von einer anhaltend ausreichenden Koronardurchblutung abhängig. Der Energieumsatz beinhaltet:

- die kontinuierliche mechanische Arbeit,
- den Energieaufwand für Ionentransporte,
- die Syntheseleistungen für die Strukturerhaltung,
- die Wärmebildung.

Bei der **Myokardkontraktion** wird chemische Energie in Form von ATP im Querbrückenzyklus und für den aktiven Rücktransport von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum bzw. nach extrazellulär verbraucht (80%). Nur ein kleiner Anteil des ATP-Umsatzes (1%) dient der Aufrechterhaltung der transmembranären Ionengradienten über primär aktive Transportmechanismen (Na^+/K^+-ATPase). Stellt man den Herzmuskel ruhig (normotherme elektromechanische Kardioplegie), sinkt der mittlere Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels bei erhaltener Koronarperfusion auf 10–20% des Ausgangswertes (Rest: Synthesen, Strukturerhaltung). Der größte Anteil des Energieverbrauchs des Herzmuskels geht also, auch unter körperlichen Ruhebedingungen, auf die kontinuierlich verrichtete **mechanische Arbeit** zurück.

Herzarbeit. Man unterscheidet zwei verschiedene Arten der Herzarbeit:

- Der Energieumsatz für die **Druck-Volumenarbeit** unterscheidet sich erheblich zwischen dem linken und rechten Ventrikel. Ursache hierfür ist die sehr unterschiedliche Druckentwicklung beider Ventrikel am adulten Herzen. Die Anteile an der Druck-Volumen-Arbeit verteilen sich etwa im Verhältnis 7:1 zwischen dem links- und dem rechtsventrikulären Myokard. Dem entspricht der etwa 7-fach höhere mittlere Aortendruck im Vergleich zum mittleren Pulmonalarteriendruck, während die Schlagvolumina beider Ventrikel unter physiologischen Bedingungen im Mittel gleich sind.
- Die **Beschleunigungsarbeit** besteht aus einem Anteil zur Beschleunigung des Schlagvolumens und einem Anteil zur Erzeugung der Pulswelle während der Auswurfphase.

Die **Gesamtarbeit des Herzens** beträgt unter körperlichen Ruhebedingungen pro Herzschlag etwa 1,5 Nm. Hiervon entfallen etwa 75% auf die Druck-Volumen-Arbeit und auf die Arbeit zur Erzeugung der Pulswelle etwa 23%. Die Beschleunigungsarbeit für das Schlagvolumen ist mit 1–2% der Gesamtarbeit unter normalen physiologischen Bedingungen vernachlässigbar.

▪▪▪ Pathophysiologisch kommt der **Druck-Volumen-Arbeit** eine zunehmende Bedeutung bei der arteriellen Hypertonie zu. Hierbei steigt die Druck-Volumen-Arbeit proportional zum arteriellen Blutdruck.

Die für das Schlagvolumen aufgewendete **Beschleunigungsarbeit** kann bei bestimmten Herzklappenerkrankungen, wie der Aorteninsuffizienz, einen nennenswerten Anteil an der Gesamtarbeit erreichen. In diesem Fall führt der Blutrückstrom in den linken Ventrikel während der Diastole (Pendelblutvolumen) zu einer zusätzlichen Herzbelastung.

Der **mechanische Wirkungsgrad** des Herzmuskels (mechanische Arbeit/aufgewandte Energie) ist unter körperlichen Ruhebedingungen ca. 15%. Er ist von den Anteilen der Druck- bzw. Volumenarbeit abhängig. So nimmt der Energieumsatz bei Steigerung der Druckarbeit stärker zu als bei einer vergleichbaren Steigerung der Volumenarbeit.

Myokardfunktion und Sauerstoffverbrauch

Der Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels ist direkt proportional zum Energieverbrauch; er korreliert mit dem Druck-Frequenz-Produkt, der Kontraktilität und der Wandspannung.

Druck-Frequenz-Produkt. Die Druck-Volumen-Arbeit bezieht sich jeweils auf den einzelnen Herzschlag. Sie erlaubt daher noch keine Aussage über die vom Herzen erbrachte **Leistung.** Unter Leistung (P) wird der Quotient der verrichteten Arbeit (W) und der benötigten Zeit (t) verstanden (P = W/t). Die vom Herzen erbrachte Leistung kann aus dem **Produkt** von entwickeltem **Druck, Schlagvolumen** und **Herzfrequenz** abgeschätzt werden. Ein vereinfachter Parameter der Herzleistung, der unter klinischen Bedingungen verwendet wird, ist das **Druck-Frequenz-Produkt** (entwickelter systolischer Druck × Herzfrequenz), das mit dem myokardialen Sauerstoffverbrauch korreliert. Näherungsweise kann der systolische Ventrikeldruck aus dem arteriellen Blutdruck geschätzt werden.

Kontraktilität. Eine Korrelation des Sauerstoffumsatzes besteht weiterhin zur **Geschwindigkeit des Querbrückenzyklus**, weil ein wesentlicher Anteil des ATP-Umsatzes im Querbrückenzyklus des Aktomyosins erfolgt. Ein Maß für die Geschwindigkeit des Querbrückenzyklus (Kontraktilität) ist am intakten Herzen der maximale isovolumetrische Ventrikeldruckanstieg (dP/dt_{max}) (▶ Kap. 26.2). Zunahmen dieses Parameters korrelieren daher mit dem myokardialen Sauerstoffverbrauch.

Wandspannung. Zu unterscheiden ist die systolische von der diastolischen Wandspannung (▶ Kap. 26.2). Der myokardiale Sauerstoffverbrauch wird vorwiegend von der systolischen Wandspannung bestimmt, die diastolische Wandspannung beeinflusst insbesondere die Koronardurchblutung.

Homogenität. Den vorstehenden Überlegungen liegt die Vereinfachung zu Grunde, dass die Myokardfunktion der unterschiedlichen Herzabschnitte homogen erbracht wird. Dies ist vor allem unter bestimmten pathophysiologischen Bedingungen nicht gewährleistet. So treten bei der koronaren Herzkrankheit regionale Durchblutungseinschränkungen auf, die regionale Funktionsstörungen nach sich ziehen. Gleichzeitig weisen andere Herzmuskelareale eine kompensatorische Mehrarbeit auf.

In Kürze

Energieumsatz des Myokards

Ein wesentlicher Anteil des **Energieumsatzes des Herzmuskels** entfällt auf den **Querbrückenzyklus** und den **Ca^{2+}-Transport**. Das Lösen der Bindung zwischen Myosinkopf und Aktin erfordert die Spaltung von ATP. Weiterhin erfolgt der Rücktransport von Ca^{2+} in das sarkoplasmatische Retikulum mit einem primär aktiven Transportprozess, der ATP abhängig ist. Weiterer ATP-Bedarf besteht im Rahmen des **Strukturerhaltungsstoffwechsels**.

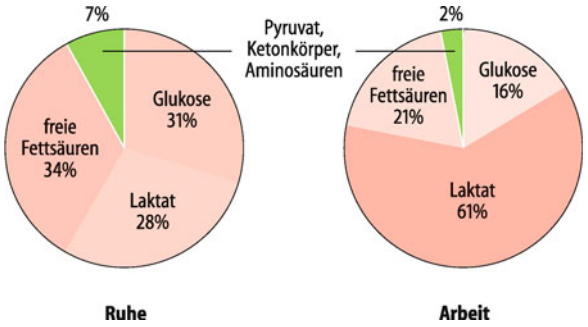
Die **Herzarbeit** bezieht sich auf den Energieumsatz pro Herzzyklus. Der Energieumsatz erlaubt die Verrichtung von Druck-Volumenarbeit (besonders hoch im linksventrikulären Myokard) und die Arbeit zur Beschleunigung der Pulswelle.

Die **Herzleistung** entspricht der pro Zeitintervall verrichteten Herzarbeit. Hier geht also die Herzfrequenz zusätzlich ein. Klinisch genutzte Parameter zur Abschätzung der Herzleistung sind das Druck-Frequenz-(Schlagvolumen-) Produkt, die Kontraktilität und die Wandspannung. Die Analyse dieser Parameter ist insbesondere wichtig für die Einstellung von Patienten im Rahmen einer Behandlung des Herz-Kreislaufsystems mit Pharmaka (z. B. β-Blocker, Ca^{2+}-Antagonisten).

27.2 Substrate und Stoffwechsel

Der Herzmuskel gewinnt seine Energie aus dem Abbau von Fettsäuren, Laktat und Glukose, wobei diese Substrate in großem Umfang gegeneinander austauschbar sind; für die Deckung des myokardialen Energiebedarfs ist Sauerstoff erforderlich.

Stoffwechselsubstrate. Die kontinuierlich verrichtete Herzarbeit erfordert auch unter körperlichen Ruhebedingungen eine kontinuierliche Substratzufuhr. Gegen die Schwankungen der Plasmaspiegel unterschiedlicher Substrate ist der Herzmuskel sehr gut abgesichert, da er je nach Angebot auf **Fettsäuren, Laktat** und **Glukose** zurückgreifen kann. Während diese Substrate unter körperlichen Ruhebedingungen mehr als 90% der Substratversorgung stellen, tragen Pyruvat, Ketonkörper und Aminosäuren weniger als 10% bei (◘ Abb. 27.1).



◘ **Abb. 27.1. Substratverbrauch des menschlichen Herzens bei körperlicher Ruhe und bei schwerer körperlicher Arbeit** (200 W, *steady state*). Die Substrataufnahme ist als prozentualer Anteil des betreffenden Substrates am Sauerstoffverbrauch des Herzens dargestellt

Die Bedeutung des **Laktats** nimmt unter körperlicher Belastung weiter zu, wenn der Skelettmuskel unter den Bedingungen einer relativen Durchblutungsbeschränkung anaerob arbeitet und vermehrt Laktat freisetzt. Da das gesunde Myokard auch bei schwerer körperlicher Arbeit eine adäquate Durchblutung aufweist und daher aerob arbeitet, wird hier Laktat weiterhin metabolisiert. So trägt der Herzmuskel unter körperlicher Arbeit zur **Regulation des Säure-Basen-Haushaltes** bei.

Stoffwechselwege. Wie in ◘ Abb. 27.2 dargestellt, werden aus den Substraten Fettsäuren, Laktat und Glukose Reduktionsäquivalente in Form von $NADH/H^+$ und $FADH_2$ gebildet. Diese werden unter aeroben Bedingungen im Rahmen der Atmungskette unter Verbrauch von Sauerstoff zu Oxidationswasser und NAD bzw. FAD umgewandelt. Im Gegenzug wird ADP zu ATP phosphoryliert. Quantitativ geringe zusätzliche Äquivalente energiereicher Phosphate (ATP, GTP) entstehen in der Glykolyse und im Zitratzyklus. Der Umsatz von ATP zu ADP ermöglicht auch die reversible Phosphorylierung von Kreatin. Kreatinphosphat steht dann über die Kreatinkinase-Reaktion zur Pufferung akuter Schwankungen im ATP-Spiegel zur Verfügung.

Umsatzraten. Der Myokardstoffwechsel gewährleistet eine ATP-Produktion von 20–30 µmol/min pro Gramm Herzmuskel unter körperlichen Ruhebedingungen. Dem entspricht ein Sauerstoffverbrauch von 4–5 µmol/min pro Gramm Herzmuskel (ca. 100 µl O_2/min × g). Der Sauerstoffverbrauch des gesamten Herzens (300 g) ist 25–30 ml/min, was 10% des Sauerstoffverbrauchs des Körpers (Herzmasse 0,5% der Körpermasse) entspricht. Der Sauerstoffverbrauch des Herzens erfolgt vorwiegend in den Kardiomyozyten, der Anteil der Endothel- und glatten Muskelzellen ist gering. Endothelzellen und glatte Muskelzellen können ihren Energiebedarf bei ausreichender Substratzufuhr auch anaerob decken.

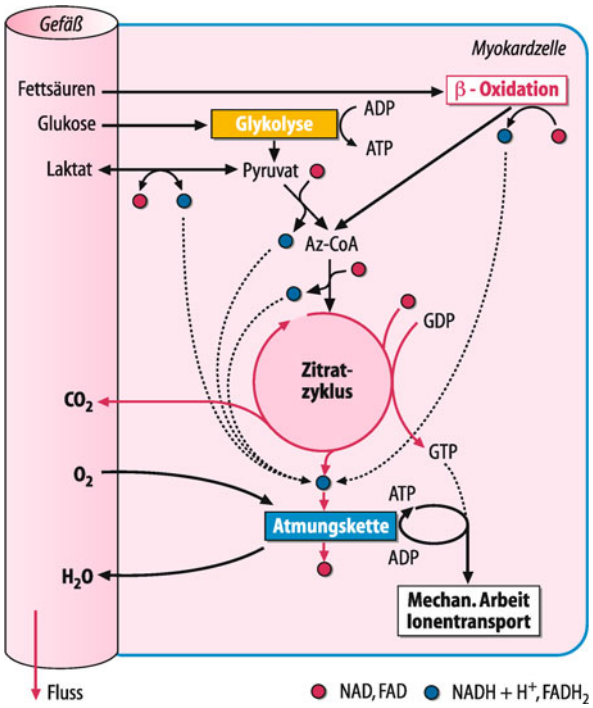


Abb. 27.2. Schematische Darstellung des Myokardstoffwechsels.
Az-CoA AzetylCoA

Aerobiose und Anaerobiose. Unter anaeroben Bedingungen wird der Umsatz der Reduktionsäquivalente in der Atmungskette reduziert, weil Sauerstoff nicht in ausreichender Menge zur Verfügung steht. Infolgedessen stauen sich die Reduktionsäquivalente $NADH/H^+$ und $FADH_2$ an. Dies hat u. a. Rückwirkung auf die Gleichgewichtsreaktion zwischen Laktat und Pyruvat (Abb. 27.2). Da Pyruvat auch unter anaeroben Bedingungen kontinuierlich über die Glykolyse aus Glukose bzw. Gykogen gebildet wird, entsteht im Herzmuskel bei Vorliegen hoher $NADH/H^+$-Konzentrationen Laktat. Eine **Nettolaktatbildung** (koronarvenöse > arterielle Laktatkonzentration) des Herzmuskels ist daher ein **Zeichen unzureichender Sauerstoffversorgung**.

Energiereserven und Durchblutung des Herzmuskels

Die ATP- und Sauerstoffreserven des Herzmuskels reichen nur für wenige Sekunden zum Erhalt einer uneingeschränkten kontraktilen Funktion.

Dem oben erwähnten hohen kontinuierlichen Umsatz von ATP und Sauerstoff stehen nur sehr begrenzte Reserven im Myokard gegenüber. Der ATP-Gehalt des Myokards beträgt ca. 5 µmol/g und der Kreatinphosphatgehalt ca. 7 µmol/g. Der Sauerstoffspeicher des Myokards (Hämoglobin und Myoglobin) kann mit etwa 0,4 µmol/g berechnet werden. Legt man einen ATP-Umsatz von 20–30 $\mu mol \times min^{-1} \times g^{-1}$ und einen Sauerstoffverbrauch von 4–5 $\mu mol \times min^{-1} \times g^{-1}$ zugrunde, dann beträgt die **Reservezeit des Myokards** bei Unterbrechung der Durchblutung **nur wenige Sekunden** bevor erhebliche funktionelle Konsequenzen auftreten (▶ Kap. 36.3). Die Zeitreserve bis zum Auftreten irreversibler Schäden **(Strukturerhaltungszeit)** ist deutlich länger (ca. 20 min), da das Myokard über eine Reihe endogener Mechanismen der Protektion verfügt. Nach 20 min normothermer kompletter Ischämie (Durchblutungsstopp) kommt es zur Herzmuskelnekrose (Herzinfarkt).

27.1. Ischämiesyndrome

Eine Ischämie entsteht als Folge einer Störung des Perfusionsangebotes im Verhältnis zum Perfusionsbedarf des Myokards. In diesem Zusammenhang können folgende Störungen auftreten:

- Besteht eine mäßige Unterperfusion, so wird die kontraktile Funktion innerhalb von Sekunden reduziert. Hierdurch sinkt der Sauerstoffbedarf und wird an die reduzierte Perfusion angepasst (hibernierendes Myokard). Besteht die mäßige Perfusionseinschränkung längerfristig (Wochen, Monate), so treten außerdem morphologische Veränderungen (Zellschwellung, Myofibrillenschwund, Glykogenablagerungen) auf. Ist die begleitende interstitielle Fibrose gering, so kann sich die Myokardfunktion aber nach einer erfolgreichen Revaskularisierung noch vollständig normalisieren.
- Kurzzeitige Ischämien im Bereich von 5–15 min führen auch nach Beendigung der Ischämie zu einer Funktionsreduktion im abhängigen Myokard, die über Stunden bis Tage bestehen bleibt (Stunning).
- Ein klinisch wichtiger Schutzmechanismus ist das *preconditioning*. Es handelt sich hierbei um eine Ischämietoleranzentwicklung, die durch kurzfristige Ischämien (2–5 min Dauer) ausgelöst wird. Während der transienten Ischämie werden u. a. Adenosin oder Bradykinin gebildet. Diese aktivieren rezeptorvermittelt komplexe Signalkaskaden, in die z. B. Proteinkinasen C, Tyrosinkinasen und MAP-Kinasen involviert sind. In der Folge wird wahrscheinlich das Öffnen von Permeabilitätsporen in der Mitochondrienmembran und hierdurch die Einleitung von Apoptose oder Zellnekrose verhindert.

In Kürze

Substrate und Stoffwechsel

Der Herzmuskel kann zur Deckung des **Energiebedarfs** variabel auf die unterschiedlichen Substratgruppen Fettsäuren, Laktat und Glukose zurückgreifen. Eine ausreichende Energieproduktion auf der Basis dieser Subtrate kann nur unter **aeroben** Bedingungen (oxidative Phyosphorylierung) erfolgen. Eine **Nettolaktatbildung** (koronarvenöse Konzentration höher als die arterielle) ist ein metabolisches Zeichen unzureichender Myokardoxigenation. Da die **Energie- und Sauerstoffreserven** des Myokards gering sind, sistiert bei Durchblutungsmangel (Ischämie) die kontraktile Funktion nach wenigen Sekunden. Hierdurch kann die Vitalität des Myokards erhalten werden, wenn eine Reperfusion innerhalb von etwa 20 min einsetzt.

27.3 Koronardurchblutung

Sauerstoffverbrauch und Koronardurchblutung

Der koronare Blutkreislauf weist eine hohe Sauerstoffextraktion (60–70%) auf; der Sauerstoffbedarf muss durch Anpassung der Durchblutung gedeckt werden.

Sauerstoffversorgung. Der Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}_{O_2}$) des Herzmuskels beträgt unter physiologischen Bedingungen ca. 100 µl × min^{-1} × g^{-1} Herzmuskel oder 10 ml/min pro 100 g (s. oben). Die Myokarddurchblutung ($\dot{Q}$) liegt im Mittel bei ca. 0,8 ml × min^{-1} × g^{-1} oder 80 ml/min pro 100 g. Da die arterielle Sauerstoffkonzentration ($[O_2]_a$) bei einem Hämoglobingehalt von 15 g/100 ml Blut ca. 20 ml O_2/100 ml Blut beträgt (▶ Kap. 34.2), liegt die Sauerstoffextraktion (E) bei etwa 63% ($\dot{V}_{O_2} = \dot{Q} \times [O_2]_a \times E$) (▶ Kap. 36.1). Die **Sauerstoffextraktion** des Herzens ist also bereits unter physiologischen Kontrollbedingungen weitgehend ausgeschöpft. Sie kann daher auch bei schwerer körperlicher Arbeit nur noch um etwa 20% zunehmen. Gleichzeitig kann aber die Koronardurchblutung etwa 5-fach ansteigen. Dies erlaubt einen etwa 6-fachen Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs bei schwerer körperlicher Arbeit. Einschränkungen der Durchblutungszunahme des Herzmuskels haben immer auch eine Einschränkung des maximalen myokardialen Sauerstoffverbrauchs und damit der Herzleistung zur Folge.

Koronarreserve. Eine Einschränkung der Dilatationsfähigkeit der Koronargefäße tritt im Rahmen der koronaren Herzkrankheit auf. Die Dilatationsfähigkeit wird klinisch anhand der Bestimmung der Koronarreserve beurteilt. Unter intravenöser Gabe eines stark koronardilatierenden Stoffes wie Adenosin erfolgt die nichtinvasive Messung der Koronardurchblutung (Methoden s. unten). An gesunden Koronargefäßen steigert die beschriebene Intervention bei unverändertem arteriellem Blutdruck die Durchblutung um den Faktor 3–4 (Koronarreserve 300–400%).

Myokardiale Kompression der Koronargefäße

Die Weite der Koronargefäße hängt vom Perfusionsdruck (intrakoronarer Druck) und vom Myokarddruck ab; die Kompression durch die myokardiale Kontraktion betrifft insbesondere subendokardiale Gefäße im linksventrikulären Myokard.

Myokardiale Kompression. Der sich kontrahierende Herzmuskel muss den intraventrikulären Druck für die Förderung des Schlagvolumens aufbringen. Wie oben erläutert (▶ Abschn. 27.1), unterscheiden sich die hierzu notwendigen Drücke im linken und rechten Ventrikel erheblich. Die linke Koronararterie (R. circumflexus und R. interventricularis anterior) versorgt vorzugsweise das linksventrikuläre Myokard, während die rechte Koronararterie vorzugsweise das rechtsventrikuläre Myokard versorgt (sog. Normalversorgungstyp).

Wegen der unterschiedlichen Druckverhältnisse kommt es zu einer unterschiedlich starken Beeinflussung der Myokarddurchblutung im links- und rechtsventrikulären Myokard im

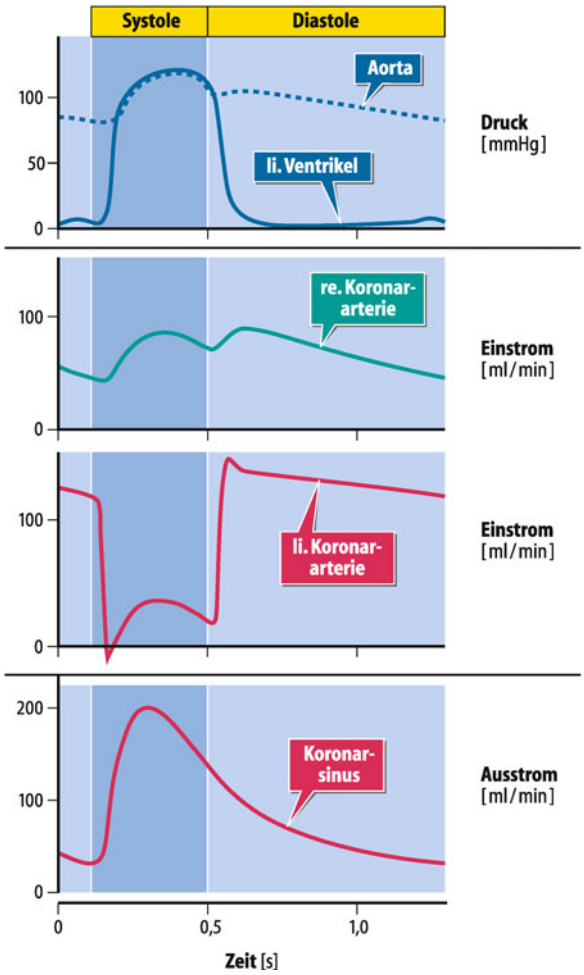


Abb. 27.3. Verhalten des koronaren Blutflusses und zeitliche Beziehung zu Systole, Diastole und zu den Druckverläufen im linken Ventrikel und in der Aorta

Verlauf des Herzzyklus (Abb. 27.3). Während der Blutfluss in der rechten Koronararterie weitgehend dem Verlauf des Aortendrucks entspricht, **bricht** der **Blutfluss** in der **linken Koronararterie** während der Ventrikelsystole **stark ein**, und kehrt sich in der Anspannungsphase sogar um (Blutrückstrom in die Aorta). Mit Einsetzen der Ventrikeldiastole steigt der Blutstrom in der linken Koronararterie wieder an. Parallel hierzu findet sich während der Systole im Koronarsinus, über den die gesamte Blutversorgung des linksventrikulären Myokards drainiert wird, eine Zunahme des Blutflusses. Diese Messungen zeigen:

- Das rechtsventrikuläre Myokard wird kontinuierlich durchblutet.
- Das linksventrikuläre Myokard wird vorzugsweise in der Diastole durchblutet.
- Das Blutvolumen im linksventrikulären Koronargefäßbett wird in der Systole »ausgequetscht«.

Transmurale Gradienten. Während der Druck im linken Ventrikel während der Auswurfphase ca. 120 mm Hg beträgt, liegt der Druck im Herzbeutel bei nur wenigen mm Hg. Analog hierzu ist der **systolische Myokarddruck in subendokardialen Schichten** ebenfalls im Bereich von 120 mm Hg, während derjenige in sub-

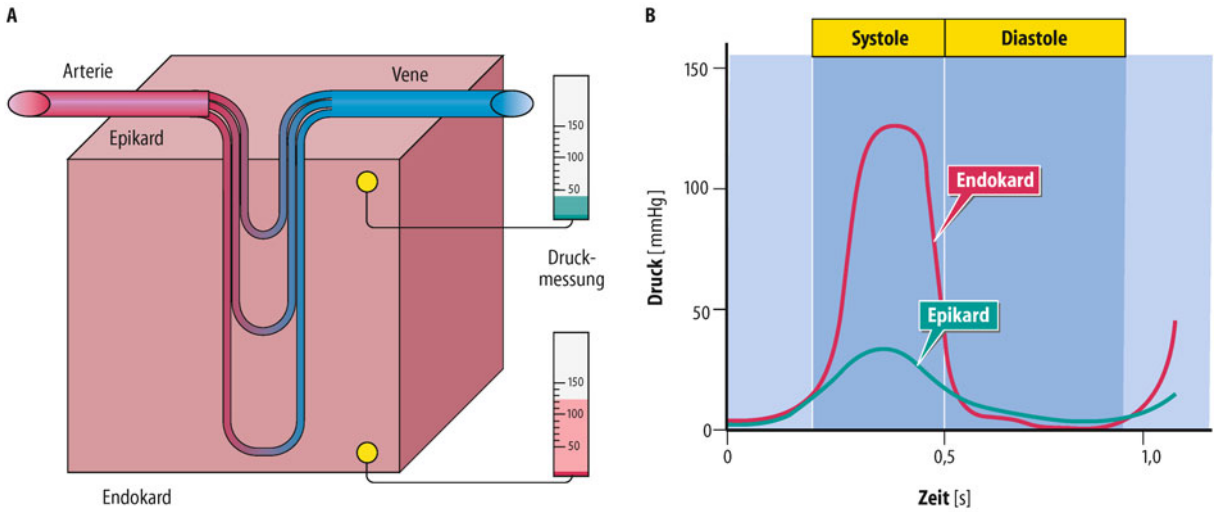


Abb. 27.4. Kompression intramyokardialer Gefäße. A Schematische Darstellung des Gefäßverlaufs und der myokardialen Druckmessung. **B** Zeitverlauf des Drucks im Subepi- und Subendokard

epikardialen Schichten gering ist (Abb. 27.4). Daher kommt die subendokardiale Durchblutung während der Systole zum Erliegen, während die subepikardiale Durchblutung ähnlich derjenigen des rechtsventrikulären Myokards nahezu kontinuierlich erfolgt. Die stärkere Durchblutungseinschränkung subendokardialer Schichten in der Systole wird aber in der Diastole mehr als ausgeglichen, sodass die mittlere Durchblutung im Subendokard diejenige im Subepikard leicht übertrifft (10%).

Myokardoxigenierung. Trotz der starken myokardialen Kompression ist die mittlere lokale Durchblutung des linksventrikulären Myokards unter physiologischen Bedingungen adäquat. Außerdem übertrifft die **arteriovenöse Sauerstoffdifferenz** in subendokardialen Schichten diejenige subepikardialer Schichten. Der höheren mittleren subendokardialen Durchblutung entspricht also ein etwas höherer **subendokardialer Sauerstoffverbrauch**. Gleichzeitig ist der mittlere Gewebspartialdruck von O_2 im Subendokard geringer als im Subepikard. Bestehen im Rahmen einer Koronarsklerose aber Einengungen der epikardialen Arteriensegmente, so ist weiter distal der intravaskuläre Druck reduziert (Druckabfall über Stenosen). Nun kann der hohe Myokarddruck über eine Kompression intramyokardialer Gefäßsegmente die Myokarddurchblutung stärker vermindern. Diese Ursache einer Ischämieentstehung ist typisch für das linksventrikuläre Myokard, wobei insbesondere die Innenschichten (subendokardiale Schichten) betroffen sind. In der Klinik spricht man von der **subendokardialen Ischämie**.

Tonusregulation an Koronargefäßen

Entscheidend für eine stets adäquate Blutversorgung des Herzmuskels ist die Tonusregulation der glatten Gefäßmuskelzellen; man unterscheidet übergeordnete von lokalen Regulationsmechanismen.

Gefäßtonus. Neben dem Blutdruck und der myokardialen Kompression bestimmt der Tonus der glatten Gefäßmuskelzellen die Koronardurchblutung. An gesunden Koronargefäßen wird die Steigerung der Myokarddurchblutung durch eine Vielzahl von durchblutungsaktiven Faktoren (neuronal, humoral, metabolisch, parakrin) effizient an den Sauerstoffverbrauch angepasst. Ausnahmen stellen Bedingungen dar, unter denen infolge genereller Vasodilatation (Abfall des peripheren Widerstandes) der Aortendruck so stark sinkt, dass der koronare Perfusionsdruck kritisch eingeschränkt wird. Unter den durchblutungswirksamen Mechanismen werden **übergeordnete** (nichtlokale) und vorwiegend **lokal wirksame Regulationsmechanismen** unterschieden.

Übergeordnete Mechanismen. Eine dominierende Bedeutung haben hier adrenerge Effekte. Die Koronargefäße weisen eine dichte sympathische Innervation auf. Wesentlicher Transmitter der efferenten sympathischen Nervendigungen ist das Noradrenalin, welches am glatten Gefäßmuskel auf **α- und β-adrenerge Rezeptoren** wirkt. Das ebenfalls an Koronargefäßen wirksame Adrenalin stammt quantitativ überwiegend aus dem Nebennierenmark und erreicht das Koronargefäßbett über die Blutbahn (**humoraler Mediator**). Im Vergleich zum Adrenalin hat Noradrenalin eine höhere Affinität für α-adrenerge Rezeptoren.

Cholinerge Koronardilatation. Es besteht eine nur spärliche Innervation der Koronargefäße mit cholinergen parasympathischen Fasern. Bei Konstanthaltung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs führt Vagusaktivierung zu einer Koronardilatation. Dieser Effekt ist über die Stimulation einer gesteigerten NO-Bildung im Endothel der Gefäße vermittelt. Auch intrakoronar appliziertes Azetylcholin führt zu einer Koronardilatation. Ist das Endothel hingegen funktionell geschädigt (z.B. fehlende NO-Bildung), so setzt sich die direkte Wirkung von Azetylcholin am glatten Muskel durch, die in einer Tonussteigerung und Vasokonstriktion besteht. Dieser Test wird unter klinischen Bedingungen im Katheterlabor zur Charakterisierung der Endothelfunktion eingesetzt.

27.2. Koronare Herzkrankheit

Pathophysiologie. Auf dem Boden einer endothelialen Funktionsstörung kommt es unter dem Einfluss lokaler hämodynamischer Faktoren zu einer fortschreitenden Entzündung der Gefäßwand der epikardialen Arteriensegmente mit kalzifizierenden Lipidablagerungen und Obstruktion des Gefäßlumens (stenosierende Koronarsklerose). Zusätzlich bestimmen lokale Thrombosen (Koronarthrombose) und Fehlregulationen des Gefäßtonus (Koronarspasmus) bei gestörter Endothelfunktion das klinische Bild. Eine häufige Folge der koronaren Herzkrankheit ist bei unzureichender Myokarddurchblutung eine Myokardnekrose (Myokardinfarkt). Diese Erkrankung stellt eine der häufigsten Ursachen für Invalidität und Tod in den Industrieländern dar.

Risikoindikatoren. Die Erkrankung tritt insbesondere im fortgeschrittenen Alter und bei Vorliegen verschiedener Risikoindikatoren wie Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, Hyperhomozysteinämie, arterieller Hypertonie und Rauchen auf. Es besteht außerdem eine genetische Disposition.

Lokale Mechanismen. Hierzu zählen metabolische, endothelabhängige und glattmuskuläre Mechanismen:

- **Metabolische Faktoren** der Gefäßtonuskontrolle sind wahrscheinlich der pO_2, der pCO_2, pH und das Adenosin, das Dephosphorylierungsprodukt der Adeninnukleotide.
- Zu den **endothelabhängigen Mechanismen** zählen insbesondere NO, ein chemisch nicht eindeutig charakterisierter endothelialer hyperpolarisierender Faktor (EDHF) und Prostaglandine (▶ Kap. 28.8). Die endothelabhängigen Mechanismen verstärken häufig eine primär metabolisch oder adrenerg ausgelöste Durchblutungssteigerung.
- Ein sehr wichtiger **glattmuskulärer Mechanismus** an Koronargefäßen ist die Autoregulation. Dehnung der Gefäßwand führt reaktiv zu einer Tonussteigerung, während eine Reduktion der Gefäßwanddehnung zu einer reaktiven Tonusreduktion führt. Der Autoregulation kommt eine wesentliche Bedeutung für die Stabilisierung der Koronardurchblutung in einem Perfusionsdruckbereich von etwa 60 bis 140 mm Hg zu.

Methoden. Die große klinische Bedeutung der Myokarddurchblutung und des Herzstoffwechsels haben zur Etablierung einer Reihe klinisch nutzbarer Messtechniken geführt. **Ultraschallsonden** können heute im Rahmen von **Herzkatheteruntersuchungen** in die Ostien der Koronargefäße eingeführt werden (intravaskulärer Ultraschall, IVUS) und gestatten die kontinuierliche Messung des Blutflusses.

▼

Für klinische Untersuchungen des Herzstoffwechsels und der Durchblutung haben nichtinvasive bildgebende Verfahren eine große Bedeutung erlangt. Hier sind insbesondere die **Single-Photon-Emission-Tomographie (SPECT)** und die **Positronenemissionstomographie (PET)** zu nennen (▶ Kap. 8.4).

Eine verengte Koronararterie kann häufig über eine **Ballondilatation** erweitert werden. Hierzu wird ein Katheter über eine periphere Arterie und retrograd über die Aorta in das verengte Koronargefäß eingeführt. Die Katheterspitze, an der sich ein kleiner Ballon befindet, wird in das verengte Gefäßlumen platziert. Durch Aufblasen des Ballons (8–12 bar Druck) wird das Segment aufgeweitet.

In Kürze

Koronardurchblutung

Der Koronarkreislauf ist bereits unter physiologischen Bedingungen durch eine **hohe Sauerstoffextraktion** gekennzeichnet (60–70%). Diese kann daher unter körperlicher Belastung nur noch geringfügig zunehmen (um ca. 20%). Die Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs wird daher quantitativ über die Steigerung der Koronardurchblutung gedeckt (Anstieg bei schwerer Arbeit etwa 5-fach).

Das Fehlen von Energiereserven, die basal hohe Sauerstoffextraktion und die Kompression intramuraler Gefäßsegmente während der Ventrikelsystole erfordern eine präzise **Regulation** der Koronardurchblutung. Diese geschieht über die Tonusregulation der glatten Gefäßmuskelzellen. Man unterscheidet übergeordnete Regulationsmechanismen (im Wesentlichen neuronale und humorale Mechanismen) und lokale Regulationsmechanismen (metabolische, endothelabhängige und glattmuskuläre Mechanismen). Die **Autoregulation** (glattmuskulärer Mechanismus) stabilisiert die Koronardurchblutung im Bereich arterieller Drücke von 60–140 mmHg.

Literatur

Beltrame JF, Crea F, Camici P (2008) Advances in coronary microvascular dysfunction. Heart, Lung and Circ 18: 19–27

Deussen A, Brand M, Pexa A, Weichsel J (2006) Metabolic coronary flow regulation – current concepts. Basic Res Cardiol 101: 453–464

Duncker DJ, Bache RJ (2008) Regulation of coronary blood flow during exercise. Physiol Rev 88: 1009–1086

Heusch G (2008) Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischemia: benefit from selective bradycardic agents. Br J Pharmacol 153: 1589–1601

Jafri MS, Dudycha SJ, O'Rourke B (2001) Cardiac energy metabolism: models of cellular respiration. Annu Rev Biomed Eng 3: 57–81

Rosano GM, Fini M, Caminiti G, Barbaro G (2008) Cardiac metabolism in myocardial ischemia. Curr Pharm Des 14: 2551–2562

Schäfer A, Bauersachs J (2008) Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis. Curr Vasc Pharmacol 6: 52–60

Kapitel 28
Kreislauf

Ralf Brandes, Rudi Busse †

28.1 Einführung und Strömungsmechanik – 573

28.2 Eigenschaften der Gefäßwände und arterielle Hämodynamik – 577

28.3 Niederdrucksystem – 582

28.4 Mikrozirkulation – 587

28.5 Nerval vermittelte Durchblutungsregulation – 593

28.6 Komponenten des basalen Gefäßtonus – 596

28.7 Modulation des Gefäßtonus durch zirkulierende Hormone und vasoaktive Peptide – 598

28.8 Das Endothel: zentraler Modulator vaskulärer Funktionen – 600

28.9 Synopsis der lokalen und systemischen Durchblutungsregulation – 607

28.10 Langfristige Regulationsmechanismen – 612

28.11 Anpassung des Kreislaufs an wechselnde Bedingungen – 615

28.12 Lungenkreislauf – 620

28.13 Spezielle Kreislaufabschnitte – 622

28.14 Messung von Kreislaufgrößen – 624

Literatur – 626

Einleitung

Der 58-jährige H.K. entwickelt im Laufe eines sehr stressigen Arbeitstages zunehmend Schmerzen hinter dem Brustbein, Unruhe, Aufgeregtheit, verschwommenes Sehen, Schwindel, Übelkeit und Atemnot. Der herbeigerufene Notarzt misst einen Blutdruck von 218/120 mmHg. Die Spiegelung des Augenhintergrunds ergibt frische Blutungen und eine gestaute Sehnervenpapille, die Urinuntersuchung eine leichte Eiweißausscheidung (Proteinurie). Es wird die Diagnose einer hypertensiven Krise gestellt, wobei die stressvermittelte Sympathikusaktivierung als Auslöser angesehen wird. Nach Gabe eines Kalziumkanalblockers (Nifedipin 5 mg oral), der zu einer Erweiterung der Widerstandsgefäße und damit zu einer Absenkung des Butdrucks führt, lassen die Beschwerden innerhalb von 30 Minuten rasch nach.

28.1 Einführung und Strömungsmechanik

Transportsystem Kreislauf

Der Blutkreislauf stellt ein rasch regulierbares, konvektives Transportsystem dar, das vor allem durch die Beförderung der Atemgase O_2 und CO_2 sowie den Transport von Nährstoffen und deren Metaboliten unabdingbar für die Aufrechterhaltung aller lebenswichtigen Funktionen ist.

Diffusion und Konvektion. Der Stofftransport durch Diffusion über größere Strecken ist ein sehr zeitaufwändiger Prozess. Da die für die Diffusion benötigte Zeit mit dem Quadrat der Diffusionsstrecke ansteigt, braucht z. B. ein Glukosemolekül für die Diffusion durch eine 1 µm dicke Kapillarwand 0,5 ms, für die Durchquerung einer 1 cm dicken Ventrikelwand jedoch mehr als 15 h. Konvektiver Transport hingegen, d. h. die Mitnahme von Teilchen durch die Moleküle eines strömenden Mediums, ermöglicht z. B. den Sauerstofftransport von der Lunge bis in die entferntesten Regionen des Körpers innerhalb von 20 s (Abb. 28.1). Aus diesem konvektiven Transport resultieren zahlreiche weitere Funktionen für den Blutkreislauf, die von lebenswichtiger Bedeutung sind, wie Stofftransport im Dienste des Wasser- und Salzhaushaltes, Beförderung von Hormonen, Zellen und Stoffen der Immunabwehr sowie Wärmetransport.

Aufbau des Kreislaufsystems. Der Blutkreislauf des Menschen besteht, wie in Abb. 28.2 schematisch dargestellt, aus einem in sich geschlossenen System von teils parallel, teils seriell geschalteten Blutgefäßen. Durch zwei funktionell hintereinander geschaltete Pumpen, den rechten und den linken Ventrikel, wird in diesem System ein genügend hohes Druckgefälle erzeugt, das eine gerichtete Blutströmung aufrechterhält. Die Umlaufgeschwindigkeit des Blutes ist dabei in Abstimmung mit den Bedürfnissen der Gewebe an die jeweils erforderlichen Transportraten der Atemgase O_2 und CO_2 angepasst.

Das Stromgebiet zwischen linkem Ventrikel und rechtem Vorhof, das durch die einzelnen Organstromgebiete eine mehrfache Parallelschaltung aufweist, bezeichnet man als **Körperkreislauf** oder »großen Kreislauf«. Entsprechend versteht man

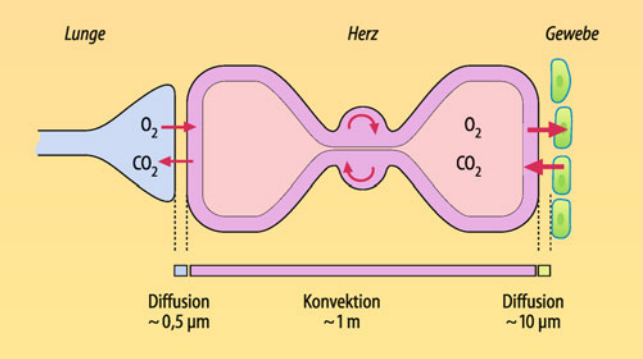


Abb. 28.1. Funktion des Kreislaufs als konvektives Transportsystem. Da Diffusion ein sehr langsamer Transportprozess ist, werden im Organismus weite Strecke über Konvektion überbrückt. In Bezug auf den Sauerstofftransport erfolgt Transport durch Diffusion im Kreislaufsystem daher nur über die dünne Alveolarmembran und von versorgenden Blutgefäßen, besonders den Kapillaren, zu den umliegenden Zellen. Die Transportkapazität zur Zielzelle wird daher entscheidend über das Herzminutenvolumen und die Kapillardichte begrenzt

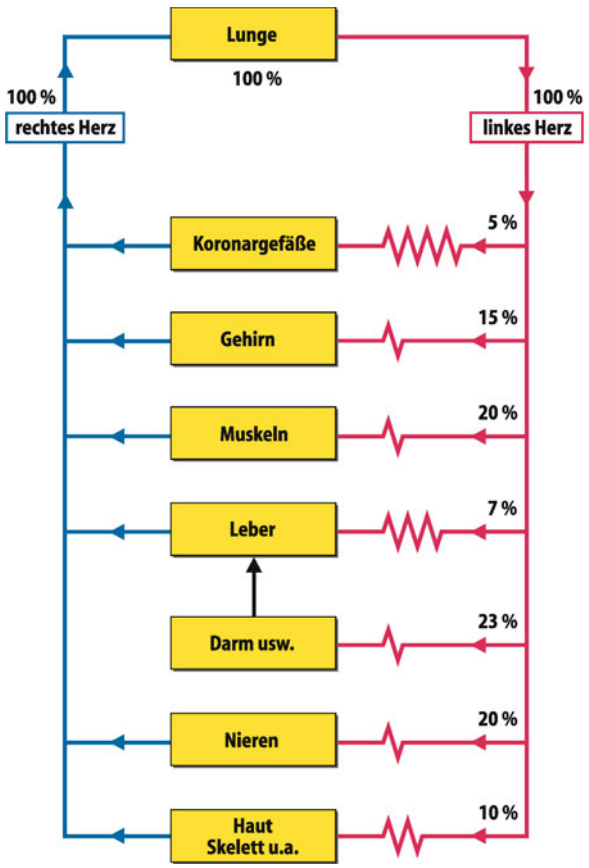


Abb. 28.2. Schema des Blutkreislaufes. Die Prozentzahlen geben die durch die verschiedenen Organgebiete fließenden Anteile des Herzzeitvolumens (HZV) während Körperruhe an. Die Verteilung des HZV auf die verschiedenen Organgebiete wird dabei von der Größe der regionalen Strömungswiderstände (symbolisiert durch die Länge der *gezackten Linie*) der einzelnen parallel geschalteten Organgebiete bestimmt

unter den Begriffen »kleiner Kreislauf« oder **Lungenkreislauf** das Gebiet der Lungenstrombahn. Morphologisch lassen sich in beiden Kreislaufabschnitten Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Venen als Gefäßtypen differenzieren. Funktionell liegt dabei eine Dreiteilung des Gefäßsystems vor: Arterien und Arteriolen müssen den hohen Drücken des arteriellen Systems standhalten, während die Kapillaren dem Stofftransport durch Diffusion ein möglichst geringes Hindernis entgegensetzen sollen. Die Venen und Venolen nehmen das zum Herzen zurücklaufende Blut auf und speichern es entsprechend einer Reservoirfunktion.

Körperkreislauf. Das vom linken Ventrikel in die **Aorta** ausgetriebene Blut strömt in die großen **Arterien**, die zu den verschiedenen Organgebieten abzweigen (◘ Abb. 28.2). Hier finden jeweils weitere Aufzweigungen dieser Arterien statt, sodass ihre Gesamtzahl ständig zunimmt und zugleich ihr Durchmesser immer geringer wird. Aus den kleinsten arteriellen Gefäßen, den **Arteriolen**, gehen unter weiterer Aufzweigung die **Kapillaren** ab, die ein dichtes Gefäßnetz an den Parenchymzellen der jeweiligen Gewebe bilden. In den Kapillaren, deren Wand nur noch aus einer einzigen Zellschicht, dem Endothel, besteht, finden die Austauschvorgänge zwischen dem Blut und dem interstitiellen Raum bzw. den Zellen des umgebenden Gewebes in beide Richtungen statt.

Von den Kapillaren gelangt das Blut in die **Venolen**, die sich dann zu kleinen **Venen** vereinigen. Durch weitere Zusammenschlüsse nimmt die Zahl der Venen ständig ab, der jeweilige Durchmesser jedoch zu. Die Venen münden schließlich als Vv. cavae superior und inferior in den rechten Vorhof. Portalsysteme nehmen dabei eine Sonderstellung ein, da in ihnen zwei Kapillarsysteme in Reihe geschaltet sind. Das Mesenterialsystem mit sequenzieller Durchblutung von Darm und Leber ist das größte Portalsystem des Körpers.

Organdurchblutung. Die Blutgefäße setzen mit abnehmendem Durchmesser dem Blut einen zunehmenden Strömungswiderstand entgegen. Die Gesamtsumme aller Widerstände ergibt den **totalen peripheren Widerstand** (TPR), der von dem aus dem Herzen gepumpten Blut überwunden werden muss. Da, gemessen am Gesamtquerschnitt, die größten Strömungswiderstände in den Arteriolen und kleinen Arterien liegen (»**Widerstandsgefäße**«), kommt es erst in diesem Bereich zu einem deutlichen Abfall des Blutdrucks. Dieser Mechanismus stellt sicher, dass in allen Bereichen des Körpers und in allen Organen ausreichend hohe Blutdrücke für eine suffiziente Durchblutung anliegen. Die Steuerung der Durchblutung erfolgt somit erst auf Organebene über die Regulation der Widerstandsgefäße durch nervale und lokale Mechanismen.

Lungenkreislauf. Prinzipiell weist das Lungengefäßsystem einen gleichartigen Aufbau wie das Körpergefäßsystem auf. Der rechte Ventrikel befördert das aus dem rechten Vorhof einströmende Blut in die **A. pulmonalis**, aus deren Verzweigungen kleine Lungenarterien, Arteriolen und Kapillaren hervorgehen. Über vier große Lungenvenen erreicht das Blut dann den linken Vorhof, und mit dem Übertritt in den linken Ventrikel ist der Kreislauf geschlossen.

Funktionell parallel geschaltet als Drainagesystem existiert noch das **Lymphgefäßsystem**, (▶ Abschn. 28.4) in dem Flüssigkeit aus dem interstitiellen Raum gesammelt und in das Blutgefäßsystem zurückgeleitet wird.

Grundlagen der Flüssigkeitsströmung in Gefäßen

! Die innere Reibung des strömenden Blutes erzeugt einen Strömungswiderstand, der sich aus dem Quotienten von treibender Druckdifferenz und Stromstärke ergibt.

Hämodynamische Grundgrößen. Wie jede Flüssigkeit besitzt auch das Blut eine innere Flüssigkeitsreibung und setzt daher einer Strömung einen Widerstand entgegen, der bedingt ist durch die Reibung aneinander vorbeigleitender Flüssigkeitsschichten. Zur Überwindung dieses Strömungswiderstandes ist eine Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende des durchströmten Gefäßes notwendig. Analog zum Ohm-Gesetz lässt sich die Beziehung zwischen **treibender Druckdifferenz** ΔP und **Stromstärke** I darstellen durch:

$$I = \frac{\Delta P}{R} \tag{1}$$

Gemäß Gl. (1) lässt sich der **Strömungswiderstand** R als Quotient von Druckdifferenz und Stromstärke berechnen. Die Stromstärke I ist dabei definiert als das durch einen Gefäßquerschnitt strömende Volumen ΔV pro Zeiteinheit (Δt):

$$I = \frac{\Delta V}{\Delta t} \tag{2}$$

Die **Strömungsgeschwindigkeit** v hingegen ist die Geschwindigkeit der einzelnen Flüssigkeitsteilchen, die i. Allg. in verschiedenen Entfernungen von der Gefäßachse verschieden groß ist. Bezeichnet man mit $\bar{v}$ die über einen Gefäßquerschnitt Q gemittelte Geschwindigkeit, so ist

$$I = \bar{v} \cdot Q \tag{3}$$

Nach der **Kontinuitätsbedingung** muss in einem aus verschieden weiten Röhren zusammengesetzten System – und damit auch im Gefäßsystem – die Stromstärke unabhängig vom Querschnitt der einzelnen Röhren in jedem beliebigen vollständigen Querschnitt immer konstant sein. Bei gleich bleibender Stromstärke verhält sich daher die **Strömungsgeschwindigkeit** in hintereinander geschalteten Gefäßabschnitten umgekehrt proportional zum Querschnitt des jeweiligen Teilabschnittes. Für den Kreislauf bedeutet dies bei einer ca. 800-fach größeren Gesamtquerschnittsfläche des Kapillargebietes im Vergleich zur Querschnittsfläche der Aorta eine 800-fach niedrigere mittlere Strömungsgeschwindigkeit in den Kapillaren als in der Aorta.

Strömungswiderstände im Gefäßsystem. Bei hintereinander geschalteten Gefäßen ergibt sich der Gesamtströmungswiderstand aus der Summe aller Einzelwiderstände. Bei parallel geschalteten Gefäßen, wie sie z. B. innerhalb von einzelnen Or-

ganen, ebenso aber auch bei der Aufteilung in die verschiedenen Organkreisläufe vorliegen, addieren sich dagegen die **Leitfähigkeiten**, d. h. die reziproken Werte der Widerstände:

$$1/R_{gesamt} = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3 \ldots \quad (4)$$

Aus Gl. (4) ist zu ersehen, dass der Gesamtströmungswiderstand von mehreren parallel geschalteten Gefäßen immer kleiner ist als der Widerstand jedes einzelnen Gefäßes.

Strömungsgesetze

Nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz ist der Strömungswiderstand in einem Gefäß umgekehrt proportional zur 4. Potenz des Gefäßradius.

Newton-Reibungsgesetz. Dieses Gesetz lässt sich folgendermaßen erläutern: Zwischen zwei Platten mit dem Abstand x befindet sich eine homogene Flüssigkeit. Um die obere Platte mit der Fläche F mit einer konstanten Geschwindigkeit v über die Flüssigkeit zu ziehen, ist die Kraft K erforderlich. Da die äußersten Flüssigkeitsschichten jeweils an den Platten haften, ist die Geschwindigkeit der an die obere Platte angrenzenden Schicht gleich v, die der Flüssigkeitsschicht, die an der unteren Platte angrenzt, gleich null. Infolge der Reibung zwischen den einzelnen Flüssigkeitsschichten stellt sich ein lineares Geschwindigkeitsgefälle (dv/dx) zwischen den beiden Platten ein (Abb. 28.3). Bezeichnet man den Quotienten K/F als **Schubspannung** τ *(shear stress, Tau)* und den **Geschwindigkeitsgradienten** dv/dx als γ *(shear rate, Gamma)*, so gilt für die Viskosität η (Eta) die Definitionsgleichung:

$$\eta = \frac{\tau}{\gamma} \quad (5)$$

Hagen-Poiseuille-Gesetz. In einem zylindrischen Gefäß sind bei **laminarer Strömung**, d. h. einer Strömung, bei der sich alle Flüssigkeitsteilchen parallel zur Gefäßachse bewegen, die Schichten gleicher Geschwindigkeit konzentrisch angeordnet. Die unmittelbar an die Gefäßwand angrenzende Schicht haftet an der Wand, während sich die zweite gegenüber der ersten, die dritte gegenüber der zweiten Schicht und so weiter, teleskopartig gegeneinander verschiebt, sodass ein **parabolisches Geschwindigkeitsprofil** mit einem Maximum der Geschwindigkeit im Axialstrom entsteht (Abb. 28.4).

Mithilfe des Newton-Reibungsgesetzes lässt sich für eine laminare und **stationäre, d. h. zeitlich konstante Strömung** in einem starren zylindrischen Gefäß eine Beziehung zwischen der Stromstärke und den sie bestimmenden Parametern herleiten (Hagen-Poiseuille-Gesetz):

$$I = \frac{r_i^4 \pi \Delta P}{8 \eta l} \quad (6)$$

Hierbei sind ΔP die Druckdifferenz, η (Eta) die Viskosität der Flüssigkeit, r_i der Innenradius und l die Länge des Gefäßes. Unter

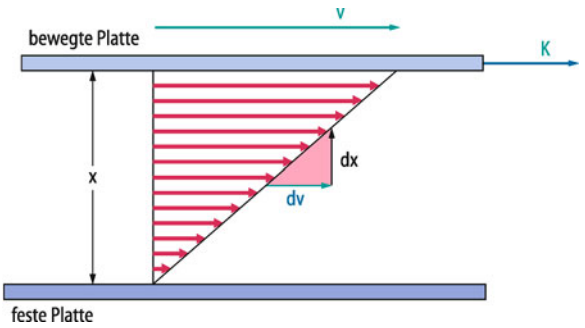


Abb. 28.3. Geschwindigkeitsverteilung in einer homogenen Flüssigkeit zwischen einer festen und einer bewegten Platte. Die Schubspannung ist die Kraft pro Fläche (K/F) die benötigt wird, die bewegte Platte mit einer konstanten Geschwindigkeit v über der Flüssigkeit zu bewegen

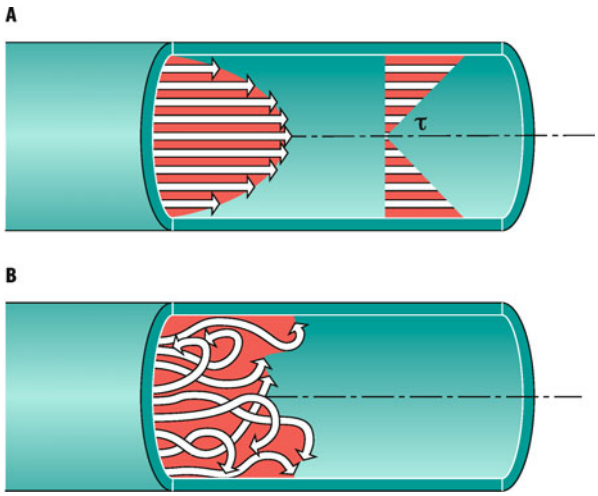


Abb. 28.4. Geschwindigkeitsprofile bei laminarer und turbulenter Strömung. A Parabelförmiges Geschwindigkeitsprofil bei stationärer laminarer Strömung in einem starren Rohr. Die Schubspannung (τ) nimmt linear vom Endothel bis hin zur zentralen Achse ab. **B** Bei turbulenter Strömung kommt es zu einer wirbeligen Vermischung der Flüssigkeitsteilchen aus den einzelnen Schichten. Dies hat eine deutliche Abflachung des Geschwindigkeitsprofils zur Folge

Heranziehung des Ohm-Gesetzes (Gl. 1) lässt sich hieraus der **Strömungswiderstand** bestimmen:

$$R = \frac{8 \eta l}{r_i^4 \pi} \quad (7)$$

Stromstärke und Strömungswiderstand ändern sich demnach direkt bzw. umgekehrt proportional zur **4. Potenz des Gefäßradius**.

Schubspannung – ein Stimulus für das Endothel. Aus Abb. 28.4 lässt sich unter Berücksichtigung von Gl. (7) entnehmen, dass die Schubspannung nicht über den gesamten Gefäßquerschnitt gleich ist. Vielmehr variiert sie (ebenso wie der Geschwindigkeitsgradient) linear zwischen einem Wert von null in der Gefäßmitte und einem Maximalwert an der Gefäßwand. Die als visköser Längszug *(viscous drag)* des strömenden Blutes an der Gefäßinnenwand, d. h. der luminalen Endothelzelloberfläche auftretende Wandschubspannung stellt dabei eine biologisch bedeutsame Größe dar. Die Wandschubspannung, welche mit der dritten Potenz zum Radius abnimmt, stimuliert die endotheliale Bildung und Freisetzung wichtiger an-

tiarteriosklerotischer Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin (PG I_2) (▶ Abschn. 28.8). Die vasoprotektiven Effekte von körperlichem Training an großen Leitungsarterien sind somit im Wesentlichen über die Zunahme der Wandschubspannung erklärbar. Umgekehrt finden sich an Stellen mit besonders niedriger Wandschubspannung, u. a. der Bifurkation der A. carotis und den Abgängen der Interkostalarterien, Prädilektionsstellen für die Entstehung der Arteriosklerose.

Strömungsbedingungen im Gefäßsystem

Das Hagen-Poiseuille-Gesetz gilt streng genommen nur für die stationäre, laminare Strömung einer homogenen Flüssigkeit in einem starren Gefäß.

Abweichungen vom Hagen-Poiseuille-Gesetz. In den meisten Gefäßen (Arterien, Arteriolen, Kapillaren und herznahen Venen) ist die **Strömung** nicht stationär, sondern **pulsierend**. Das Strömungsprofil weicht hierbei während des Pulszyklus stark von der Parabelform ab und der Strömungswiderstand ist größer als der Wert, der sich aus dem Hagen-Poiseuille-Gesetz errechnet. Hinzu kommt, dass selbst bei stationärer Strömung aufgrund der zahlreichen Aufzweigungen des Gefäßbaums keine Ausbildung eines parabelförmigen Strömungsprofils möglich ist. Schließlich stellt Blut eine Suspension korpuskulärer Teilchen in einer Flüssigkeit dar, ist also eine heterogene (Nicht-Newton-)Flüssigkeit. Die **Viskosität des Blutes** ist daher keine Konstante, sondern hängt auch von den **Strömungsbedingungen** ab.

Trotz dieser Einschränkungen ist das Hagen-Poiseuille-Gesetz für quantitative Abschätzungen in der Kreislaufphysiologie hilfreich. So liefert die Abhängigkeit des Strömungswiderstandes von der 4. Potenz des Radius die Erklärung dafür, dass der größte Teil des **Strömungswiderstandes** im Kreislauf im Bereich der **Arteriolen und Kapillaren** lokalisiert ist und dass bereits kleine Änderungen des Kontraktionszustandes der Arteriolen beträchtliche Änderungen des Widerstandes und damit der Durchblutung bewirken.

Laminare und turbulente Strömung. Unter bestimmten Bedingungen kann eine laminare Strömung in eine turbulente Strömung übergehen. Unter Abflachung des Strömungsprofils treten hierbei Wirbel auf, in denen sich die Flüssigkeitsteilchen nicht nur parallel, sondern auch quer zur Gefäßachse bewegen. Die bei laminarer Strömung bestehende lineare Beziehung zwischen Stromstärke und Druckdifferenz ist aufgehoben, da durch die **Wirbelbildung zusätzliche Energieverluste** in Form von Wärmebildung entstehen. Die Druckdifferenz ist dabei annähernd dem Quadrat der Stromstärke proportional (Abb. 28.4).

Der Übergang von einer laminaren in eine turbulente Strömung ist abhängig vom Innendurchmesser des Gefäßes ($2r_i$), von der über den Querschnitt gemittelten Geschwindigkeit ($\bar{v}$) sowie der Dichte (ρ) und der Viskosität der Flüssigkeit. In der dimensionslosen **Reynolds-Zahl** (Re) sind diese Größen zusammengefasst:

$$\mathrm{Re} = 2 r_i \bar{v} \frac{\rho}{\eta} \qquad (8)$$

Überschreitet die Reynolds-Zahl den **kritischen Wert** von 2.000–2.200, so geht die laminare in eine turbulente Strömung über. Dieser Wert wird in den proximalen Abschnitten der Aorta und A. pulmonalis während der Austreibungszeit weit überschritten, sodass hier kurzzeitig turbulente Strömungen entstehen. Bei erhöhten Strömungsgeschwindigkeiten (z. B. bei Gefäßstenosen) oder bei reduzierter Blutviskosität (z. B. bei schweren Anämien) kommt es auch in herzfernen Arterien zu **turbulenter Strömung**, die zu auskultierbaren **Strömungsgeräuschen** führen kann.

Scheinbare Viskosität

Die Viskosität des Blutes nimmt mit dem Hämatokrit zu und hängt zusätzlich von den Strömungsbedingungen ab.

Viskosität in großen Gefäßen. Wegen seiner Zusammensetzung aus Plasma und korpuskulären Bestandteilen ist Blut eine heterogene (Nicht-Newton-)Flüssigkeit und weist eine variable Viskosität auf. Diese sog. **scheinbare oder apparente Viskosität** hängt stark von der jeweiligen Menge der suspendierten Zellen ab, d. h. vom Hämatokrit sowie vom Proteingehalt des Plasmas. In großen Gefäßen liegt bei schneller Strömung und normalem Hämatokrit die Viskosität des Blutes bei etwa 3–4 mPa × s, die Viskosität des Plasmas beträgt dagegen nur 1,2 mPa × s und ist somit ähnlich dem Wert für Wasser (1,0 mPa × s bei 4°C).

Bei niedriger Strömungsgeschwindigkeit und entsprechend niedriger Schubspannung nimmt die Viskosität des Blutes stark zu. Die **Viskositätszunahme** bei **abnehmender Strömungsgeschwindigkeit** ist vor allem auf eine reversible **Aggregation der Erythrozyten** untereinander (Geldrollenform) zurückzuführen, die durch die reversible Vernetzung mit **hochmolekularen Plasmaproteinen** (Fibrinogen, α_2-Makroglobulin und andere) zustande kommt. Diese Aggregate bilden sich vor allem bei den verschiedenen Formen des Kreislaufschocks in den postkapillären Venolen und tragen hier zur Stagnation der Strömung und damit zur Minderperfusion der Mikrozirkulation bei.

Fluidität der Erythrozyten. Eine weitere Ursache für das anomale Fließverhalten des Blutes beruht auf der großen Verformbarkeit der Erythrozyten (Fluidität). Das Fließverhalten entspricht daher bei erhöhten Schubspannungen weniger dem einer Suspension starrer Korpuskeln in Flüssigkeit, sondern eher dem einer Emulsion, d. h. einer Aufschwemmung von Flüssigkeitströpfchen in Flüssigkeit. Mit steigender **Schubspannung** kommt es durch Orientierung und Verformung der Erythrozyten in der Strömung zu einer Abnahme des hydrodynamischen Störeffekts, den die suspendierten Erythrozyten auf die aneinander vorbeigleitenden Flüssigkeitsschichten ausüben, und damit zu einer **Abnahme der scheinbaren Viskosität**.

Fahraeus-Lindqvist-Effekt. Die hohe Fluidität der Erythrozyten ist auch die Ursache für ein weiteres Phänomen, das in Blutgefäßen mit einem Durchmesser von weniger als 300 µm zu beobachten ist: der **Axialmigration der Erythrozyten**. Diese werden

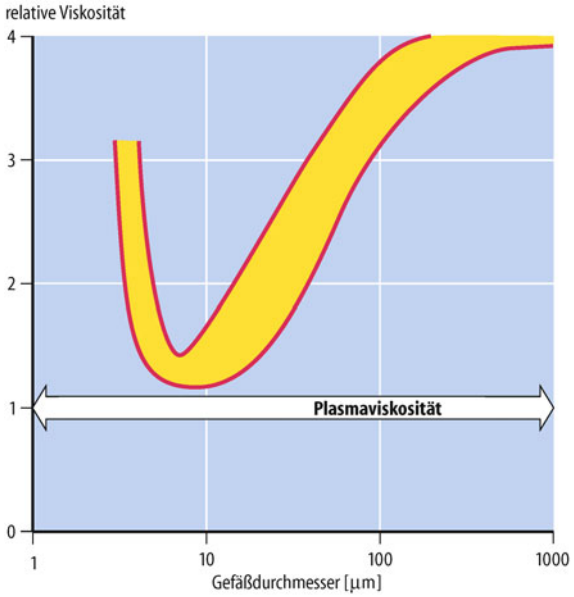


Abb. 28.5. Abhängigkeit der Viskosität des Blutes vom Gefäßdurchmesser. Mit fallendem Gefäßdurchmesser nimmt die Viskosität des Blutes (gelb markierter Bereich) ab und erreicht bei 4–10 µm Durchmesser ein Minimum (Fahraeus-Lindqvist-Effekt)

von der Randzone des durchströmten Gefäßes, in der hohe Geschwindigkeitsgradienten und Schubspannungen bestehen, durch Rotationsbewegungen zur Gefäßachse hin verschoben, wo die Scherung weit geringer ist. Hierdurch kommt es zur Ausbildung einer relativ **zellarmen Randzone**, die als niederviskös Gleitschicht der Fortbewegung der zentralen Zellsäule dient. Dieser Effekt führt mit weiter abnehmendem Durchmesser zu einer deutlichen Herabsetzung der scheinbaren Viskosität, bis bei Durchmessern von 5–10 µm die scheinbare Viskosität nur noch geringfügig größer ist als die Viskosität der zellfreien Flüssigkeit (Abb. 28.5). Die Erniedrigung der scheinbaren Viskosität des Blutes mit abnehmendem Gefäßdurchmesser wird als **Fahraeus-Lindqvist-Effekt** bezeichnet.

Auch in den Kapillaren, die von den Erythrozyten im »Gänsemarsch« passiert werden, kommt es durch extreme Formanpassung (Tropfenform, Fallschirmform) der Erythrozyten zur Ausbildung einer niederviskösen Plasmarandzone. Erst bei Gefäßdurchmessern unter 4 µm ist ein Ende der Erythrozytenverformbarkeit erreicht, sodass die scheinbare Viskosität steil ansteigt. Die Axialmigration der Erythrozyten ist auch der Grund dafür, dass der **Hämatokrit** nur einen **sehr geringen Einfluss** auf die **Viskosität in Gefäßen der Mikrozirkulation** und damit auch auf die Größe des peripheren Widerstandes hat.

In Kürze

Gesetzmäßigkeiten der Strömung im Gefäßsystem

Die **Stromstärke** ergibt sich aus der treibenden Druckdifferenz, dividiert durch den Strömungswiderstand.

Die **Kontinuitätsbedingung** beinhaltet, dass die mittlere Strömungsgeschwindigkeit umgekehrt proportional zum Gesamtquerschnitt ist.

Nach dem **Hagen-Poiseuille-Gesetz** ist der Strömungswiderstand direkt proportional zur Viskosität der strömenden Flüssigkeit und der Länge des Rohres sowie umgekehrt proportional zur 4. Potenz des Radius. Das Hagen-Poiseuille-Gesetz gilt nur für die stationäre laminare Strömung einer homogenen Flüssigkeit in einem starren Rohr und ist daher auf die Strömung des Blutes nur eingeschränkt anwendbar. Es erklärt jedoch, warum der Hauptströmungswiderstand in den Arteriolen lokalisiert ist.

Überschreitet die **Reynolds-Zahl** einen kritischen Wert von 2.000–2.200, so geht die laminare in eine turbulente Strömung über.

Scheinbare Viskosität

Die scheinbare Viskosität des strömenden Blutes beträgt in großen Gefäßen 3–4 mPa × s. Bei niedriger Strömungsgeschwindigkeit und geringer Schubspannung nimmt die scheinbare Viskosität stark zu, weil sich in diesem Fall reversible Erythrozytenaggregate bilden. In Blutgefäßen mit einem Durchmesser von weniger als 300 µm bewegen sich die Erythrozyten vor allem im Axialstrom. Aufgrund der dadurch entstehenden zellarmen Randzone nimmt die scheinbare Viskosität deutlich ab. Die Erniedrigung der scheinbaren Viskosität des Blutes mit abnehmendem Gefäßdurchmesser wird als **Fahraeus-Lindqvist-Effekt** bezeichnet.

28.2 Eigenschaften der Gefäßwände und arterielle Hämodynamik

Wandspannung in der Gefäßwand

Der dehnende transmurale Druck erzeugt in den Gefäßwänden eine tangentiale Wandspannung, d. h. eine Zugbelastung in Umfangsrichtung, die von den Strukturelementen der Gefäßwand getragen werden muss.

Transmuraler Druck. Der **Dehnungszustand** eines Gefäßes wird grundsätzlich durch den transmuralen Druck sowie die Dehnbarkeit des Gefäßes bestimmt. Der transmurale Druck (P_{tm}) stellt die Differenz zwischen dem intra- und dem extravasalen Druck dar ($P_{tm} = P_i - P_e$). Da in vielen Geweben der extravasale Druck (Gewebedruck) nur sehr gering ist, kann man ohne allzu großen Fehler in den meisten Arterien den intravasalen Druck mit dem transmuralen Druck gleichsetzen. Ausnahmen hiervon sind die Stromgebiete des Herzens bzw. des Skelettmuskels, wo sich während der Kontraktionen nicht unerhebliche Gewebedrücke entwickeln, sodass es hier zu einer Abnahme des Gefäßdurchmessers bzw. zu einem völligen Gefäßkollaps kommen kann. Auch in den Venen sowie in der Pulmonalstrombahn, die während des Atmungszyklus über den Alveolarraum beträchtlichen extravasalen Druckschwankungen ausgesetzt ist, wird die Größe des transmuralen Drucks – und damit die Füllung der Gefäße – entscheidend durch den extravasalen Druck mitbestimmt.

Tangentiale Wandspannung σ (Sigma). Durch den dehnenden transmuralen Druck wird in der Gefäßwand in Umfangsrichtung eine tangentiale Wandspannung erzeugt, die von der Größe des transmuralen Drucks P_{tm}, der Wanddicke h und dem Innenradius des Gefäßes r_i abhängt:

$$\sigma_t = \frac{P_{tm} \cdot r_i}{h} \tag{9}$$

■■■ Diese tangentiale Wandspannung, die letztendlich eine Zugbelastung der Wand in zirkumferenzieller Richtung darstellt, muss von den Strukturelementen der Gefäßwand getragen werden (vgl. dazu Wandspannung in einem Hohlkörper; ▶ Kap. 26.2). Bei einem gegebenen transmuralen Druck ist bei maximaler Dilatation die Wandspannung des Gefäßes am größten (Zunahme des Innenradius r_i und Abnahme der Wanddicke h bei Volumenkonstanz der Wand) und bei maximaler Kontraktion am kleinsten. Während bei maximaler Dilatation die Wandspannung von den passiven Strukturelementen (elastische und kollagene Fasern) der Wand getragen wird, muss bei maximal kontrahiertem Gefäß die glatte Gefäßmuskulatur die gesamte Wandspannung aktiv entwickeln und aufrechterhalten.

Volumenelastizitätskoeffizient und Compliance. Die elastischen Eigenschaften von Gefäßen lassen sich mithilfe des **Volumenelastizitätskoeffizienten** E' quantitativ erfassen. Dieser ist als das Verhältnis einer Druckänderung zu der entsprechenden Volumenänderung definiert:

$$E' = \frac{\Delta P}{\Delta V} \tag{10}$$

Die **Compliance** C (elastische Weitbarkeit) ist der Kehrwert von E' und wird klinisch zur Charakterisierung des Dehnungsverhaltens einzelner Gefäßabschnitte bzw. des gesamten Gefäßsystems herangezogen.

Der **Volumenelastizitätsmodul** κ ist definiert als das Verhältnis einer Druckänderung zu einer relativen Volumenänderung eines Gefäßabschnittes:

$$\kappa = \frac{\Delta P}{\Delta V} \cdot V = E' \cdot V \tag{11}$$

Die **Wellengeschwindigkeit** c der sich mit jedem Herzschlag über das Arteriensystem ausbreitenden Pulswelle (s. unten) errechnet sich aus dem Volumenelastizitätsmodul κ (Kappa) und der Massendichte ρ (Rho):

$$c = \sqrt{\frac{\kappa}{\rho}} \tag{12}$$

■■■ Gl. (12) entspricht grundsätzlich der von Newton für die Schallgeschwindigkeit abgeleiteten Formel. Ihre Bedeutung liegt darin, dass man aus Messungen der Pulswellengeschwindigkeit Rückschlüsse auf das elastische Verhalten der Arterien ziehen kann.

28.1. Gefäßaneurysmen

Symptome. Unter einem Aneurysma versteht man eine dauerhafte, umschriebene Erweiterung eines Blutgefäßes. Klinisch von Bedeutung ist die Manifestation von Aneurysmen vor allem im Bereich der thorakalen und abdominalen Aorta und der Hirnbasisarterien.

Ursachen. Die Erweiterung kann auf dem Boden einer Anlagestörung entstehen (sackförmige Aneurysmen der basalen Hirnarterien), Folge einer chronischen Entzündung der Gefäßwand sein (mykotisch oder bakteriell bedingt) oder sich als Folge einer angeborenen Schwäche des kollagenen Bindegewebes (Marfan-Syndrom) entwickeln. Die mit weitem Abstand wichtigste Ursache für die Entstehung von Aortenaneurysmen ist jedoch das Zusammenwirkung von Atherosklerose und Hypertonie: Die Verschlechterung der Diffusionsbedingungen, die durch die Verdickung der Intima während der Entwicklung der **Atherosklerose** auftritt, führt zu einer Unterversorgung der Media mit Sauerstoff und Nährstoffen. Die Folge ist eine Hypoxie-bedingte Degeneration der Media (u. a. »zystische Medianekrose Erdheim-Gsell«). Hinzu kommt die Aktivierung Matrix-abbauender Enzyme (Matrixmetalloproteasen) in den atherosklerotischen Plaques. Der Verlust der spannungstragenden Matrixelemente (elastische und kollagene Fasern) führt zu einer Instabilität der Gefäßwandstruktur, das Gefäß beginnt sich auszuweiten. Die nach dem **La-Place-Gesetz** während der Aussackung zunehmende Wandspannung beschleunigt diesen Prozess, sodass Aortenaneurysmen mit einem Durchmesser von mehr als 5 cm mit einem Risiko von 10% pro Jahr rupturieren, eine auch heute noch meistens tödlich verlaufende Komplikation.

Pulswellen

Der rhythmische Blutauswurf des Herzens erzeugt in der Aorta und der A. pulmonalis Pulswellen, die sich bis zu den Kapillaren hin fortpflanzen.

Entstehung von Pulswellen. Der Auswurf des Schlagvolumens in die Aorta führt zu einer **Beschleunigung des Blutes** und damit – aufgrund der Massenträgheit des Blutes – zu einem **Druckanstieg** im Anfangsteil der Aorta. Der Druckanstieg führt nun über eine Dehnung der elastischen Aortenwand zu einer lokalen **Querschnittserweiterung**, in der ein Teil des eingepumpten Volumens gespeichert wird. Diesem Mechanismus, der auch als **Windkesselfunktion** bezeichnet wird, ist es zu verdanken, dass der Druckanstieg während der Systole auch wesentlich kleiner als in einem starren Rohr ist: Es muss nicht die gesamte im Gefäßsystem enthaltene Blutsäule beschleunigt werden. Der sich zwischen dem ersten Segment und dem nächsten Segment ausbildende **Druckgradient** bewirkt nun seinerseits eine Beschleunigung und Weiterbewegung des gespeicherten Blutvolumens in das zweite Segment. In den nachfolgenden Segmenten wiederholen sich die geschilderten Vorgänge. Diese zur verein-

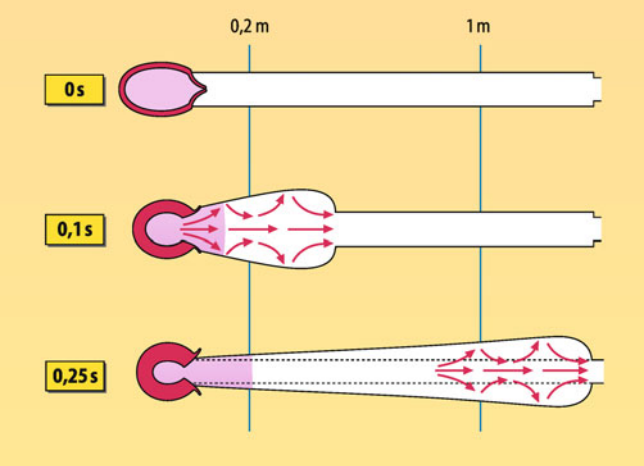


Abb. 28.6. Schematische Darstellung der Ausbreitung einer Pulswelle im Arteriensystem. Bei einer Systolendauer von 0,25 s hat die Pulswelle am Ende der Systole bereits das ganze arterielle Hauptrohr (bis zu den Fußarterien) durchlaufen. Das vom Ventrikel ausgeworfene Blut (rosafarbene Fläche) ist am Ende der Systole ca. 20 cm vom Herzen entfernt. Weitere Erklärung s. Text

fachten Beschreibung in eine schrittweise Abfolge zerlegten Ereignisse von Speicherung, Entspeicherung und Weiterströmen sind in Wirklichkeit simultane Phänomene, die sich kontinuierlich als Pulswellen mit einer bestimmten Geschwindigkeit über das Gefäßsystem hinweg fortpflanzen (Abb. 28.6). Die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Pulswelle (4–6 m/s in der Aorta) darf nicht mit der wesentlich niedrigeren Strömungsgeschwindigkeit (im Mittel 15–20 cm/s in der Aorta) des Blutes verwechselt werden.

Druck-, Strom- und Querschnittspuls. An jedem Ort, den die Pulswelle durchläuft, lassen sich drei zusammengehörige **Grundphänomene der Welle** beobachten: Druckpuls, Strompuls und Querschnittspuls (Volumenpuls) stellen die örtlich registrierbare Änderung des Wellendrucks, der Wellenströmung und des Gefäßquerschnitts dar. In einem System, in dem nur Pulswellen einer Laufrichtung auftreten, weisen die drei Pulsformen genau übereinstimmende Kurvenverläufe auf. Dies ist im Arteriensystem jedoch nie der Fall.

Wellenreflexionen

An Orten, an denen der Wellenwiderstand sich ändert, kommt es zur Reflexion der Pulswelle.

Wellenwiderstand. Das Verhältnis der Druckamplitude einer Welle ΔP zur Stromstärkeamplitude ΔI wird als Wellenwiderstand Z (Wellenimpedanz) bezeichnet.

Bedingt durch seitliche Abzweigungen, Änderungen von Gefäßquerschnitt, Wanddicke oder Elastizität ändert sich der Wellenwiderstand. In Richtung zu den peripheren Arterien steigt der Wellenwiderstand teilweise gleichmäßig, teilweise sprunghaft an, sodass an vielen Orten Wellenreflexionen entstehen. Hierbei kommt es zur Überlagerung der peripherwärts laufenden und der reflektierten herzwärts laufenden Wellen. Da sich bei Wellen entgegengesetzter Laufrichtung die **Wellendrücke addieren**, während sich die **Wellenstromstärken subtrahieren**, weisen **Druck- und Strompulse** im Arteriensystem einen **unterschiedlichen Kurvenverlauf** auf.

Der **periphere Strömungswiderstand** des Arteriensystems stellt für die Pulswelle einen räumlich verteilten Reflexionsort dar. Durch die positive Wellenreflexion in der Peripherie und die daraus resultierende fast zeitgleiche Überlagerung von ankommender und reflektierter Welle kommt es in den **peripheren Pulsen** zu einer **Zunahme der Druckpulsamplitude** und einer **Abnahme der Strompulsamplitude**. Diese Wellenüberlagerung sowie die Zunahme des Wellenwiderstands zur Peripherie hin, die eine Hochtransformation des Drucks bedingt, sind die Ursache für die **Überhöhung der systolischen Blutdruckgipfel** in den Beinarterien.

Strompulse

Beim Erwachsenen in körperlicher Ruhe erreicht der Strompuls in der Aorta eine Spitzenstromstärke von 500–600 ml/s.

Zentraler Strompuls. Der intermittierende Blutauswurf des linken Ventrikels führt in der Aorta zu Strompulsen. Bereits am Ende des ersten Drittels bzw. Viertels der Systole erreicht die Stromstärke ihren Maximalwert. Die etwa dreiecksförmige Kurvenfläche des Stromstärkenverlaufs über der Nulllinie entspricht dem Schlagvolumen des Herzens. Am Ende der Systole und damit am Ende des Strompulses kommt es zu einem kurzen Rückstrom in Richtung auf die sich schließende Aortenklappe. Diese rückläufige Strömung ist die Ursache für die in den **zentralen Druckpulsen** scharfmarkierte **Inzisur**. Beim Erwachsenen beträgt die maximale Strömungsgeschwindigkeit bei einer Spitzenstromstärke in der Aorta von etwa 500–600 ml/s und einem Aortenquerschnitt von 5 cm^2 (600:5) 120 cm/s. Die kritische Reynolds-Zahl ist damit wesentlich überschritten: Es herrscht Turbulenz und das Geschwindigkeitsprofil ist flach.

Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit liegt bei ca. 15–20 cm/s. Das vom Ventrikel ausgeworfene Blut hat sich also am Ende der Systole maximal 20 cm von der Aortenklappe fortbewegt, während die Pulswelle zu diesem Zeitpunkt bereits das gesamte Arteriensystem durchlaufen hat und reflektierte Wellen zum Herz zurückkehren. Die **Länge der Pulswelle** ist also **größer** als die größte **Entfernung** (Herz–Fuß) im Arteriensystem. Dies beinhaltet, dass gegen Ende der Systole alle Gefäße des Arteriensystems in unterschiedlichem Umfang durch die Pulswelle aufgedehnt sind und an der Speicherung teilnehmen (Abb. 28.6).

Periphere Strompulse. Die Strompulse in den peripheren Abschnitten des arteriellen Hauptrohrs (Aorta abdominalis, A. iliaca, A. femoralis und A. tibialis) sind durch eine **frühdiastolische Rückstromphase** und eine darauffolgende Phase der Vorwärtsströmung charakterisiert. Diese Phasen der Rückwärts- und Vorwärtsströmung sind bereits in der Aorta abdominalis deutlich erkennbar und erreichen in der A. femoralis ihre stärkste Ausprägung. Weiter distal nehmen die Amplituden der Rückwärtsströmung wieder ab, jedoch bleibt selbst in so peripheren Ge-

fäßen, wie der A. tibialis posterior, noch eine merkliche diastolische Rückstromphase bestehen (Abb. 28.8).

Druckpulse

Die Druckpulsamplitude beträgt in der Aorta ca. 40 mmHg. Sie ist auf den diastolischen Blutdruck aufgesetzt; die Inzisur markiert das Ende der Systole

Herznahe Druckpulse. Der niedrigste pulsatorische Druckwert am Ende der Diastole bzw. vor Beginn des systolischen Anstiegs wird als **diastolischer Blutdruck** bezeichnet, der in der Systole erreichte maximale Druckwert als **systolischer Blutdruck**. Beim gesunden jüngeren Erwachsenen beträgt der diastolische Druck in der Aorta ascendens ca. 80 mmHg, der systolische Druck ca. 120 mmHg. Die Differenz zwischen beiden ist die **Blutdruckamplitude**. Unter dem **mittleren Blutdruck (arteriellen Mitteldruck)** versteht man den Mittelwert des Drucks über eine bestimmte Zeitspanne, z. B. während eines ganzen Pulses oder einer Serie von Pulsen. Er wird durch **Integration** der Druckpulskurven über die Zeit bestimmt. Näherungsweise lässt sich der arterielle Mitteldruck (Pm) auch errechnen als P_{diast} + ⅓ Blutdruckamplitude.

Die Form der Druckpulse in der Aorta ascendens weicht bereits in der Systole in charakteristischer Weise von der dazugehörigen Stromstärkekurve ab (Abb. 28.7). Dies ist bedingt durch positiv-reflektierte Wellen, die sich schon kurz nach Beginn der Austreibungszeit auf den primären Druckpuls aufsetzen und so die Druckkurve überhöhen.

Herzferne Druckpulse. Die **Inzisur**, die in den Druckpulskurven der Aorta das Ende der Systole markiert, ist in Arm- und Beinarterien aufgrund der starken Dämpfung der höherfrequenten Wellenanteile nicht mehr erkennbar. Typisches Merkmal für die Druckpulse der Beinarterien ist die sog. **Dikrotie** (Doppelgipfeligkeit).

▪▪▪ Dieser zweite, durch reflektierte Wellen entstandene Gipfel ist in der A. femoralis meist nur schwach ausgeprägt. In den distalen Beinarterien, wie der A. tibialis posterior hingegen tritt die Dikrotie sehr deutlich in Erscheinung (Abb. 28.7).

Mit wachsender Entfernung vom Herzen kommt es durch Überlagerung von peripherwärts und reflektierten herzwärts laufenden Wellen zu einer **systolischen Amplitudenüberhöhung**, die bei jüngeren Erwachsenen zu einem Anstieg des systolischen Drucks von 120 mmHg im Aortenbogen bis auf 160 mmHg in der A. tibialis posterior führen kann. Ursache hierfür sind zum einen die Überlagerung von peripherwärts und reflektierten herzwärts laufenden Wellen sowie zum anderen die »Hochtransformierung« des Druckpulses durch den nach peripherwärts zunehmenden Wellenwiderstand.

Pulswellengeschwindigkeit. Wie oben erwähnt lassen sich aus der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswelle unter Berücksichtigung der Orts-, der Druck- sowie der Altersabhängigkeit Rückschlüsse auf das **elastische Verhalten von Arterien** ziehen. Mit zunehmender Entfernung vom Herzen steigt die **Pulswellengeschwindigkeit** an. Beim jugendlichen Menschen liegt sie in der Aorta zwischen 4–6 m/s, in der A. femoralis bei ca. 7 m/s und in der A. tibialis bei 9–10 m/s. Der Anstieg der **Pulswellengeschwindigkeit** in peripherer Richtung resultiert dabei zum einen aus der Zunahme des Elastizitätsmoduls, d. h. der geringen

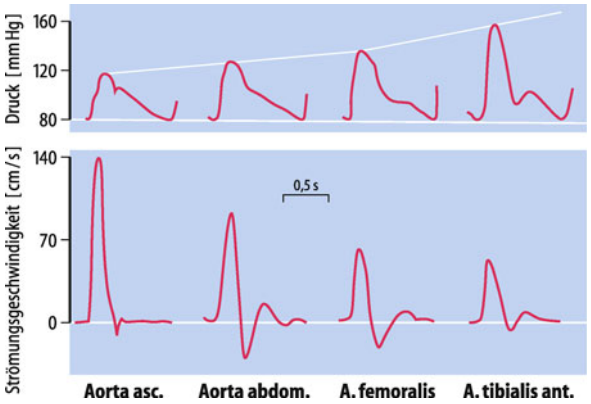


Abb. 28.7. Schema der Druck- und Strompulsformen entlang dem arteriellen Hauptrohr bei einem jüngeren Erwachsenen. Während die Amplitude der Druckpulswelle in Arterien zur Peripherie hin zunimmt, nimmt die Amplitude der Strömungsgeschwindigkeit ab

Dehnbarkeit beim Übergang von den elastischen auf die muskulären Arterien, zum anderen aus der Zunahme des Wanddicken-Radius-Verhältnisses in peripherer Richtung, das ebenfalls zu einer geringeren Dehnbarkeit und damit höheren Wellengeschwindigkeit beiträgt.

Auch mit zunehmendem mittlerem Blutdruck steigt die **Pulswellengeschwindigkeit** an, da mit wachsender Dehnung der Arterien der Elastizitätsmodul zunimmt. Pro 10 mmHg findet sich eine Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit zwischen 0,4–0,8 m/s. Änderungen der Pulswellengeschwindigkeit ergeben sich auch mit **zunehmendem Lebensalter**, hauptsächlich im Bereich der elastischen Arterien. Dieser Anstieg (in der Aorta von ca. 5 m/s beim 20-Jährigen auf ca. 9 m/s beim 70-Jährigen) beruht auf dem Altersumbau der Arterienwand, vor allem auf der Abnahme des elastischen und der Zunahme des kollagenen Gewebes.

Verteilung von Druck und Strömung im Gefäßsystem

Der größte Strömungswiderstand entfällt auf die terminalen Arterien und Arteriolen.

Druckabfall im Gefäßsystem. Entlang der Aorta sowie der großen und mittleren Arterien sinkt der mittlere Blutdruck aufgrund der niedrigen Strömungswiderstände nur geringfügig (um ca. 5–7 mmHg) ab. Erst in den kleinen Arterien beginnt der Druckabfall pro Längeneinheit, der – bei gegebener Stromstärke – dem Strömungswiderstand pro Längeneinheit proportional ist, deutlich größer zu werden und erreicht in den sog. **Widerstandsgefäßen** die größten Werte (Abb. 28.8). Zu den Widerstandsgefäßen sind hierbei die terminalen Arterien und die Arteriolen zu rechnen. Aufgrund der geringeren Parallelschaltung der Widerstandgefäße sowie ihrer größeren Länge im Vergleich zu den Kapillaren ist der Druckabfall hier weit mehr als doppelt so groß wie in den wesentlich englumigeren Kapillaren.

Durch **aktive Durchmesseränderung** dieser Gefäße lässt sich der **periphere Strömungswiderstand erheblich variieren**. So führt eine Vasokonstriktion der Widerstandsgefäße zu einem stärkeren Druckabfall in diesen Gefäßen und damit zu einer Er-

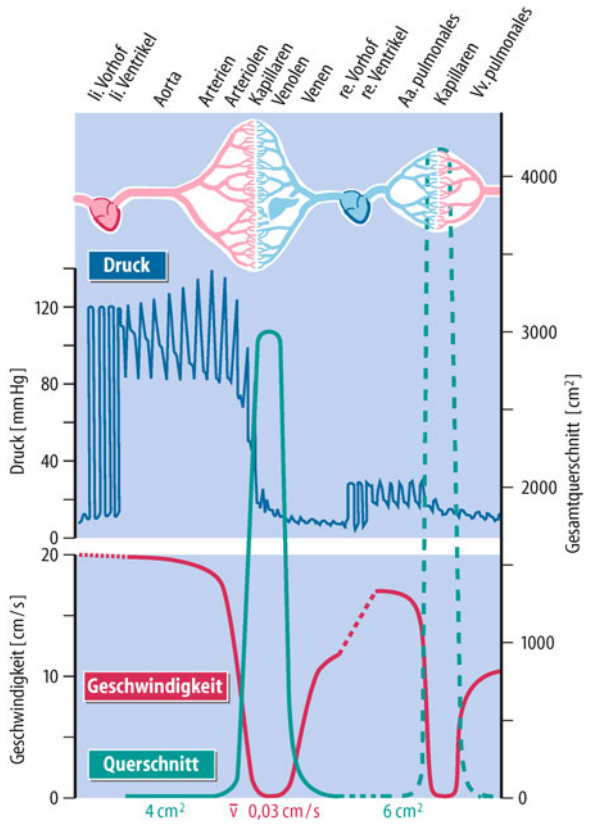


Abb. 28.8. Verteilung von Blutdruck, Gesamtquerschnitt und mittlerer Strömungsgeschwindigkeit im kardiovaskulären System. Schematisch dargestellt sind Blutdruck, Blutflussgeschwindigkeit und der Gesamtquerschnitt im Verlauf des Kreislaufsystems für den Körper-, wie auch den Lungenkreislauf. Der größte Gesamtquerschnitt findet sich dabei im Bereich der Venolen, weshalb hier die Strömungsgeschwindigkeit ihr Minimum erreicht

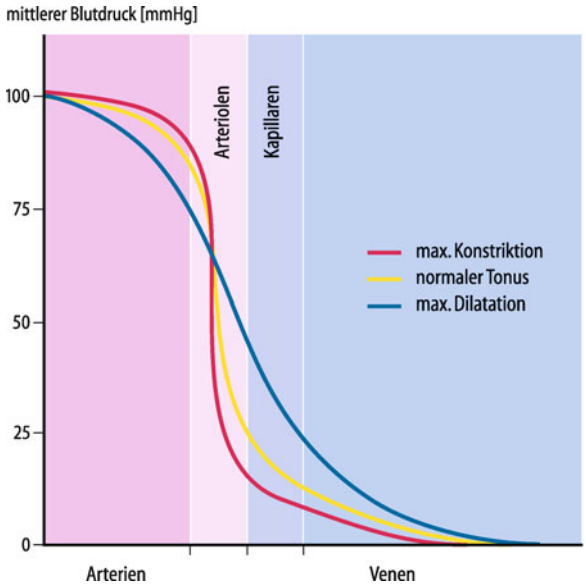


Abb. 28.9. Druckabfall im Gefäßsystem bei maximaler Vasodilatation bzw. Konstriktion der Widerstandsgefäße. Aufgrund des hohen Widerstands fällt der Blutdruck im Verlauf der Arteriolen stark ab. Bei einer Dilatation der Arteriolen verringert sich deren relativer Anteil am Gesamtwiderstand. Entsprechend des jetzt größeren Anteils von vorgeschalteten Arterien und nachgeschalteten Kapillaren am Gesamtwiderstand, verlagert sich die Blutdruckänderung teilweise in diese Regionen

niedrigung des Drucks in den Kapillaren. Umgekehrt geht eine Vasodilatation der Widerstandsgefäße mit einer Zunahme des Kapillardrucks einher (Abb. 28.9). Da die Größe des Filtrationsdrucks in der Mikrozirkulation entscheidend durch den Kapillardruck mitbestimmt wird (▶ Abschn. 28.4), ergibt sich hieraus eine deutlich gesteigerte Ultrafiltration von Plasma in der Mikrozirkulation. So ist z. B. die akute Zunahme des Oberschenkelumfangs nach intensivem Fahrradfahren Folge der erhöhten transkapillären Filtration in der arbeitenden Muskulatur, die wiederum aus der Vasodilatation der Widerstandsgefäße resultiert.

Totaler peripherer Widerstand. Die Gesamtheit der Strömungswiderstände aller Gefäßgebiete im Körperkreislauf ergibt den totalen peripheren Widerstand. Er errechnet sich als Quotient der arteriovenösen Druckdifferenz (Mitteldruck in der Aorta – Mitteldruck im rechten Vorhof) und des Herzminutenvolumens. Insgesamt tragen die terminalen Arterien und Arteriolen etwa 45–55%, die Kapillaren etwa 20–25% und die Venolen ca. 3–4% zum gesamten (totalen) peripheren Widerstand bei. Auf die mittleren und großen Venen entfallen ebenfalls nur ca. 3% des Gesamtwiderstandes.

Strömungsgeschwindigkeit. Wie oben dargestellt [Gl. (4)], ist die mittlere Strömungsgeschwindigkeit bei gegebener Stromstärke dem Gesamtquerschnitt umgekehrt proportional. Obwohl der höchste Verzweigungsgrad im Gefäßsystem in den Kapillaren vorliegt, ist aufgrund der größeren Durchmesser der **postkapillären Venolen** der **Gesamtquerschnitt** in diesem Gefäßgebiet am größten und damit die mittlere Strömungsgeschwindigkeit am niedrigsten. Bei einem geschätzten Gesamtquerschnitt von 0,3 m^2 und einem Herzzeitvolumen von 5,6 l/min resultiert daraus eine **mittlere Strömungsgeschwindigkeit** von ca. 0,03 cm/s (Abb. 28.8).

Systolischer und diastolischer Blutdruck. Die Beträge der einzelnen Blutdruckgrößen sind von unterschiedlichen Komponenten abhängig: Der **mittlere arterielle Blutdruck** (MAP) ergibt sich entsprechend des Ohm-Gesetzes aus dem Produkt von **Herzzeitvolumen** (HZV) und **totalem peripheren Widerstand** (TPR).

Der diskontinuierliche Blutauswurf aus dem Herzen bedingt, dass der aktuelle Blutdruck um diesen mittleren arteriellen Blutdruck schwankt, wobei die Amplitude dieses Druckpulses stark von der **Windkesselfunktion** (Compliance) von Aorta und großen Arterien abhängt. Ein Verlust an Compliance, wie er u. a. im Rahmen von physiologischen Alterungsprozessen auftreten kann, reduziert die Speicherkapazität des Windkessels und führt somit zu einer Zunahme des Druckpulses. Folge ist eine Steigerung des systolischen bei gleichzeitiger Abnahme des diastolischen Blutdrucks. Ein hohes **Schlagvolumen** und eine kurze Dauer der Systole steigern ebenfalls den **systolischen Blutdruck**, was sich eindrucksvoll unter dynamischer körperlicher Arbeit nachweisen lässt. Durch die gleichzeitige Senkung von peripherem Widerstand bei Steigerung des Herzzeitvolumens steigt dabei der mittlere arterielle Blutdruck nur gering an, der systolische Druck erreicht jedoch häufig Werte über 160 mmHg.

Während der Diastole sinkt der im Windkessel gespeicherte Druck kontinuierlich ab. Ausmaß und Geschwindigkeit der Abnahme hängt unter anderem vom peripheren Widerstand ab. Da bei geringer Herzfrequenz diese diastolische Abnahme des Blutdrucks dementsprechend länger stattfindet, finden sich hier häufiger niedrige diastolische Blutdruckwerte.

In Kürze

Gefäßelastizität und arterielle Hämodynamik

Der **transmurale Druck** stellt die Differenz zwischen dem intra- und dem extravasalen Druck dar. Die **tangentiale Wandspannung** wird bestimmt durch den transmuralen Druck, den Gefäßinnenradius und die Wanddicke. Der **Volumenelastizitätskoeffizient** E', der als Verhältnis einer Druckänderung zu der entsprechenden Volumenänderung definiert ist, stellt ein Maß für die elastischen Eigenschaften eines Gefäßes dar; sein Kehrwert, die Compliance C, kennzeichnet die elastische Weitbarkeit des Gefäßes.

Die drei Grundphänomene der **Pulswelle** sind dabei der Druckpuls, der Strompuls und der Querschnittspuls (Volumenpuls). Die Pulswelle wird an Orten, an denen sich der **Wellenwiderstand** ändert, reflektiert. Die Überlagerung der peripherwärts laufenden und der reflektierten Pulswellen sowie die herzferne Zunahme des Wellenwiderstands führen in der Peripherie des Arteriensystems zu einer Zunahme der Druckpulsamplitude und zu einer Abnahme der Strompulsamplitude. Die Pulswellengeschwindigkeit beträgt in der Aorta 4–6 m/s und nimmt infolge der abnehmenden Gefäßdehnbarkeit in den peripheren Arterien bis auf das Doppelte zu.

Die **Inzisur** markiert das Systolenende in der zentralen Druckpulskurve. Das Maximum des Druckpulses stellt den systolischen Blutdruck dar, das Minimum am Ende der Diastole den diastolischen Blutdruck. Beim gesunden Erwachsenen in körperlicher Ruhe betragen der systolische Blutdruck ca. 120 mmHg und der diastolische Blutdruck ca. 80 mmHg.

Die terminalen Arterien und Arteriolen sind mit 45–55% am peripheren Gesamtwiderstand beteiligt und werden als **Widerstandsgefäße** bezeichnet. Da der Gesamtquerschnitt im Gebiet der postkapillären Venolen am größten ist, ist hier die niedrigste mittlere Strömungsgeschwindigkeit.

28.3 Niederdrucksystem

Charakterisierung des Niederdrucksystems

Das Niederdrucksystem bildet eine funktionelle Einheit; es enthält nahezu 85% des gesamten Blutvolumens und weist eine etwa 200-mal größere Compliance als das arterielle System auf.

Definitionen. Man unterscheidet das Niederdrucksystem vom Hochdrucksystem:

- Der Begriff **»Niederdrucksystem«** ist funktionell definiert und umfasst alle Körpervenen, das rechte Herz, die Lungengefäße, den linken Vorhof und während der Diastole auch den linken Ventrikel. In diesen Kreislaufabschnitten übersteigt der mittlere Blutdruck normalerweise nicht den Wert von **20 mmHg**.
- Unter dem **»Hochdrucksystem«** fasst man den linken Ventrikel während der Systole sowie das arterielle System des Körperkreislaufs bis hin zu den Arteriolen zusammen. Hier liegt der mittlere Blutdruck zwischen 60 und 100 mmHg.

Während der mittlere Blutdruck im Arteriensystem primär ein hydrodynamisch erzeugter Druck ist, der sich aus dem Produkt von Herzminutenvolumen und peripherem Widerstand ergibt [s. Gl. (1)], trägt im Niederdrucksystem der hydrodynamisch erzeugte Druckanteil aufgrund der niedrigen Strömungswiderstände nur geringfügig zum mittleren Blutdruck bei. Dieser ist in erster Linie bei gegebener Gesamtcompliance (elastischer Weitbarkeit) eine **Funktion der Blutfüllung** des Niederdruckystems.

Da das Niederdrucksystem nahezu **85%** des gesamten **Blutvolumens** enthält und eine etwa 200-fach größere elastische Weitbarkeit als das arterielle System aufweist, müssen sich Volumenänderungen hauptsächlich im Niederdrucksystem auswirken. So werden bei akutem Entzug von 1 l Blut 5 ml dem arteriellen und 995 ml dem Niederdrucksystem entnommen.

Drücke im Niederdrucksystem. Bei horizontaler Körperlage herrscht in den extrathorakalen Venen ein flaches Druckgefälle in Richtung Thorax vor. Beträgt der Druck in den **postkapillären Venolen** noch zwischen 15–20 mmHg, so fällt er in den **kleinen Venen** auf 12–15 mmHg und in den **großen extrathorakalen Venen** (z. B. Vena cava inferior) auf 10–12 mmHg ab. Aufgrund des beträchtlichen Strömungswiderstandes, den der enge Gefäßhiatus des Zwerchfells für die Vena cava inferior bildet, kommt es unmittelbar oberhalb vom Durchtritt der Vena cava inferior durch das Zwerchfell zu einem relativ steilen Druckabfall auf ca. 5–6 mmHg. Im **rechten Vorhof** beträgt der mittlere Druck etwa 3–5 mmHg, wobei dieser Druckwert als zeitlicher Mittelwert bei Atemmittelstellung aufzufassen ist.

Als **zentralen Venendruck** bezeichnet man den mittleren Druck in den großen herznahen Körpervenen, der mit guter Annäherung dem Druck im rechten Vorhof gleichzusetzen ist. Zur Messung wird in der Klinik häufig ein mit steriler Salzlösung gefülltes Steigrohr verwendet, das mit einem zentral gelegten Venenkatheter verbunden ist. Die sich im Steigrohr einstellende Höhe der Flüssigkeitssäule gibt – bezogen auf die Herzhöhe – den zentralen Venendruck in cm H_2O an.

28.2. Arteriovenöse Shunts

Unter diesem Begriff werden Kurzschlussverbindungen zwischen dem arteriellen und venösen System verstanden. Sie können primärer Natur sein, wie kardiale Shunts (Vorhofseptum- und Ventrikelseptumdefekt) und der **persistierende Ductus arteriosus botalli**.

Häufig sind ärztlich angelegte (iatrogene) Shunts, z. B. für die Hämodialyse mit einer Verbindung von Vene und Ar- ▼

terie am Arm oder unbeabsichtigte Ausbildung einer **Fistel** zwischen Arterie und Vena femoralis nach Herzkatheteruntersuchungen.

Aufgrund des hohen Blutdruckgradienten kommt es am Shunt zu einem starken kontinuierlichen systolischen und diastolischen Blutfluss, der als lautes **Schwirren** palpiert und auskultiert werden kann. Der hohe Blutfluss induziert dabei ein *remodelling* in der Gefäßwand, bei dem der Gefäßradius langsam zunimmt und Blutflussraten von mehr als 1 l/min in peripheren Fisteln erreicht werden können. Ursächlich für das *remodelling* ist die hohe vaskuläre Schubspannung, durch die es u. a. zur endothelialen Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) und zur Sekretion von Enzymen kommt (u. a. **Matrixmetalloproteinasen**), die die bindegewebige Grundsubstanz der Blutgefäße abbauen.

Durch die Erhöhung des Blutdrucks distal der Fistel im venösen System kommt es zur chronisch venösen Insuffizienz mit perivaskulärer Fibrosierung und Sklerosierung. Shunts mit Durchblutungsraten von 1 l/min und mehr stellen darüber hinaus eine erhebliche Volumenbelastung des linken Herzens dar, die in eine Myokardinsuffizienz münden kann.

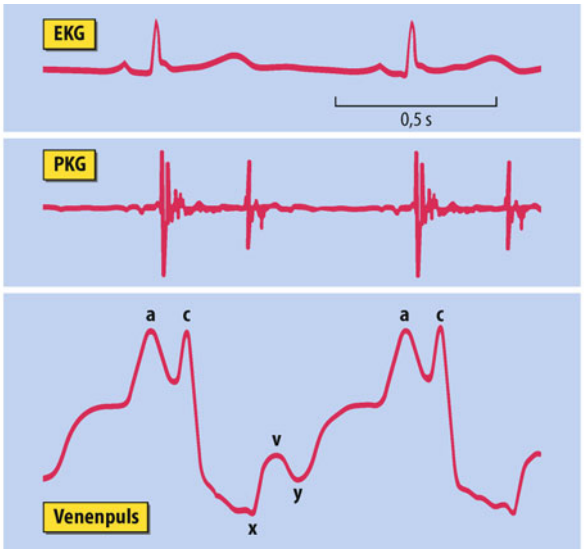
Einfluss der Herzaktion

Die Förderleistung des Herzens beeinflusst den zentralen Venendruck und bestimmt die Form des Venenpulses.

Statischer Blutdruck. Neben der Füllung und der elastischen Weitbarkeit des Niederdrucksystems bestimmt auch die Auswurfleistung des Herzens die Größe des zentralen Venendrucks. Dies wird deutlich bei einem akuten Stillstand des Herzens. Unter Verschiebung von Blut aus dem arteriellen System in das Niederdrucksystem stellt sich im gesamten Gefäßsystem ein sog. **statischer Blutdruck** oder **mittlerer Füllungsdruck** von etwa 6–7 mmHg ein. Dieser statische Blutdruck ist damit um ca. 2–4 mmHg höher als der zentrale Venendruck. Die Ursache hierfür liegt in der Förderleistung des Herzens, das pro Herzschlag einen Teil des im Kreislauf enthaltenen Blutvolumens, das Schlagvolumen, von der venösen auf die arterielle Seite transportiert. Aufgrund der großen Kapazität und elastischen Weitbarkeit des Niederdrucksystems wird der venöse Druck dabei nur minimal gesenkt (▶ Kap. 26).

Venenpuls. Die im Rhythmus der Herzaktion auftretenden Druck- und Durchmesserschwankungen in den herznahen Venen bezeichnet man als Venenpuls. Im Wesentlichen stellt dieser Venenpuls ein Abbild des **Druckverlaufs im rechten Vorhof** dar, jedoch mit einer durch die Laufzeit bis zum Registrierort bedingten Verzögerung.

Der Venenpuls wird am liegenden Menschen meist als Jugularispuls registriert. Die Pulskurven zeigen dabei folgende charakteristische Merkmale (◘ Abb. 28.10): Die **a-Welle** wird durch die Vorhofkontraktion hervorgerufen, während die **c-Welle** hauptsächlich durch die Vorwölbung der Trikuspidalklappe in den rechten Vorhof während der Anspannungsphase des Ventrikels entsteht. Die anschließende starke **Senkung bis zu einem**



◘ **Abb. 28.10. Simultane Registrierung von EKG, Phonokardiogramm (PKG) und Puls der V. jugularis externa am liegenden Menschen.** Die schematische Darstellung ermöglicht eine zeitliche Zuordnung des Jugularvenenpulses zur Herzaktion. Das dargestellte EKG ist in Ableitung II nach Einthover registriert. Das PKG-Mikrofon ist über dem Erbschen Punkt befestigt. Der Venenpuls wird mittels eines über der V. jugularis angebrachten Kraftaufnehmers registriert

Minimum (x) wird durch die Verschiebung der Ventilebene des Herzens während der Austreibungszeit ausgelöst. Während der Entspannung des Ventrikels steigt wegen der anfangs noch geschlossenen Atrioventrikularklappe der Druck im Vorhof zunächst relativ steil an, fällt aber nach Öffnung der Klappe infolge des Bluteinstroms in den Ventrikel vorübergehend wieder ab, sodass eine positive Welle, die **v-Welle**, mit nachfolgender **Senkung (y)** entsteht. Während der weiteren Ventrikelfüllung steigt der Druck allmählich bis zur nächsten a-Welle wieder an.

Dehnungsverhalten der Venen

Die Compliance der Venen hängt von ihrem Füllungszustand, dem transmuralen Druck und dem Venentonus ab.

Im Druckbereich um 0 mmHg sind die Venen kollabiert bzw. haben einen elliptischen Querschnitt. Da der Querschnitt einer kollabierten Vene annähernd die Form einer 8 annimmt, wobei sich zwar in einem mittleren Bereich gegenüberliegende Endothelflächen berühren, beiderseits hiervon jedoch noch ein Lumen offen bleibt, stellt der **Kollaps** kein entscheidendes **Hindernis für den venösen Rückstrom** dar. Bis zum Erreichen eines kreisförmigen Gefäßquerschnitts ist nur ein geringfügiger Druckzuwachs notwendig (◘ Abb. 28.11). Dies bedeutet, dass Venen schon bei niedrigem Druck relativ große Volumina aufnehmen können; sie werden daher auch als **Kapazitätsgefäße** bezeichnet.

Hat die Vene einen kreisrunden Querschnitt erreicht, erfolgt die weitere Dehnung bzw. Volumenaufnahme nur durch eine deutliche Druckerhöhung. Das passive Dehnungsverhalten, das sich durch den Wert der Compliance charakterisieren lässt, wird nun wie bei den Arterien durch die elastischen Eigenschaften, Anteil und Anordnung der drei wesentlichen Strukturelemente,

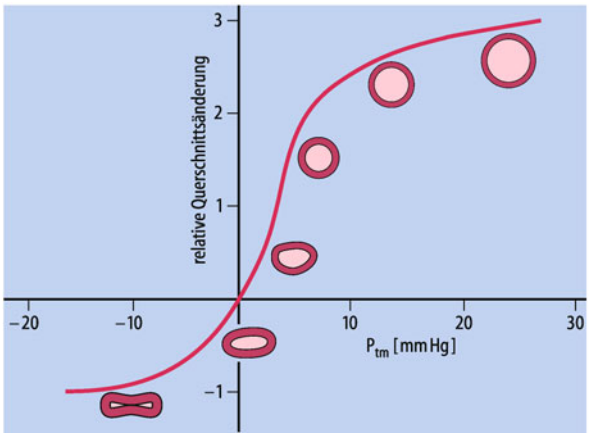


Abb. 28.11. Beziehung zwischen transmuralem Druck (P_{tm}) und den relativen Querschnittsänderungen eines Venensegmentes. Die Querschnittszunahme pro Druckeinheit ist im Druckbereich zwischen 0 und 10 mmHg, in dem der Übergang vom elliptischen zum kreisrunden Gefäßquerschnitt erfolgt, wesentlich größer als nach Erreichen des kreisrunden Querschnitts

d. h. der glatten Muskulatur sowie der elastischen und kollagenen Fasern, bestimmt. Die **aktive Spannungsentwicklung** in der glatten Gefäßmuskulatur kann dabei die Größe der **Compliance** erheblich beeinflussen: Je höher der glattmuskuläre Tonus, desto kleiner ist der Wert der Compliance.

Aus diesen Zusammenhängen wird deutlich, dass die Größe der venösen Compliance einen äußerst variablen Wert darstellt, der sehr stark vom **Füllungszustand des Niederdrucksystems**, dem vorherrschenden **transmuralen Druck** und dem **Venentonus** abhängt. Das hier dargestellte Dehnungsverhalten liefert auch die Voraussetzung für die große Blutvolumenverlagerung, die beim Übergang vom Liegen zum Stehen im Niederdrucksystem stattfindet und Auswirkungen auf das gesamte Kreislaufsystem hat.

Einfluss der Schwerkraft auf die Drücke im Gefäßsystem

Aufgrund der Erdgravitation treten in dem dreidimensional angeordneten Gefäßsystem hydrostatische Drücke auf; diese Drücke erreichen im Stehen ihre Maximalwerte und sind beim Liegenden praktisch vernachlässigbar.

Hydrostatische Indifferenzebene. Derjenige Ort im Gefäßsystem, dessen Druck und damit auch Gefäßquerschnitt bei Lagewechsel (Übergang vom Liegen zum Stehen und umgekehrt) sich nicht ändert, wird als hydrostatischer **Indifferenzpunkt** bzw. **-ebene** bezeichnet. Beim Menschen liegt die hydrostatische Indifferenzebene ca. 5–10 cm unterhalb des Zwerchfells und weist einen Druck von ca. 11 mmHg auf. Oberhalb dieser Ebene ist der Druck im Stehen niedriger als im Liegen, darunter höher. Die Lage der hydrostatischen Indifferenzebene oberhalb der Mitte des longitudinal sich erstreckenden Gefäßbaumes wird in erster Linie von den elastischen Eigenschaften des Niederdrucksystems bestimmt, das im kranialen Abschnitt eine größere Dehnbarkeit als im kaudalen aufweist.

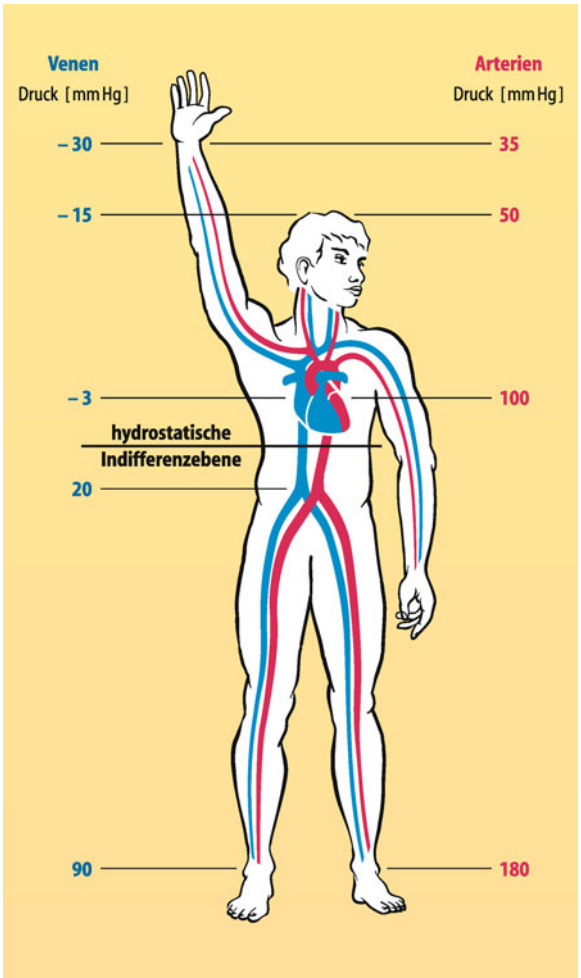


Abb. 28.12. Mittlere arterielle und venöse Drücke beim ruhig stehenden Menschen. Durch die Wirkung der Muskelpumpe sind die Drücke in den Beinvenen beim Gehen deutlich niedriger als beim ruhigen Stehen

Arterielle Drücke in Orthostase. Beim stehenden Erwachsenen (Orthostase) betragen die hydrostatischen Drücke in den Gefäßen des Fußes (ca. 115 cm unterhalb der hydrostatischen Indifferenzebene) rund 85 mmHg, sodass bei einem mittleren hydrodynamisch bedingten arteriellen Druck von 95 mmHg in den **Fußarterien** ein Druck von rund **180 mmHg** besteht. In den Arterien des Schädels (ca. 60 cm oberhalb der hydrostatischen Indifferenzebene) wird der arterielle Druck dagegen von 95 mmHg um rund 45 mmHg auf 50 mmHg reduziert (Abb. 28.12).

Venöse Drücke in Orthostase. Entsprechende hydrostatische Druckdifferenzen treten beim Übergang vom Liegen zum Stehen in den Venen auf, wobei vor allem der Druckanstieg in den Beinvenen bis auf 90 mmHg und die damit verbundene Aufdehnung der dünnwandigen Venen zu einer beträchtlichen **Volumenverlagerung** (von ca. 500 ml) in die **unteren Extremitäten** führt. In Höhe des Beckenkamms findet man im Stehen in der unteren Hohlvene einen Druck von fast 20 mmHg, in Höhe des **Zwerchfells** von etwa 4 mmHg und in Höhe des rechten Vorhofs von etwa −3 mmHg, also bereits einen Unterdruck. Der Druck in der oberen Hohlvene ist noch geringfügig niedriger. Trotz

dieses Unterdrucks sind die intrathorakalen Venen nicht kollabiert. In der Umgebung der intrathorakalen Gefäße herrscht, bedingt durch den elastischen Zug der Lunge, ebenfalls ein Unterdruck vor (–3 bis –5 mmHg), sodass der dehnende transmurale Druck positiv bleibt. In den **Venen des Halses** und des erhobenen Armes hingegen ist der **transmurale Druck negativ**, d. h. die Venen sind kollabiert. Die hieraus resultierende Erhöhung des venösen Strömungswiderstandes ist auch der Grund, weshalb der intravasale Druck im Sinus sagittalis weniger negativ ist als nach der Höhe des hydrostatischen Drucks zu erwarten wäre (Abb. 28.12).

Aufgrund der negativen intravasalen Drücke besteht bei iatrogener Eröffnung der Halsvenen (Anlegung eines zentralen Venenkatheters) bei Kopfhochlage die Gefahr des Ansaugens von Luft **(Luftembolie)**. Kopftieflagerung oder positive Druckbeatmung verhindert diese sehr ernste Komplikation.

▪▪▪ Die Tatsache, dass der intrathorakale Unterdruck über seine Sogwirkung den Kollaps der großen Venen im Thorax verhindert, ist in der Notfallmedizin von gewisser Bedeutung. Im Rahmen einer schweren Schocksymptomatik mit Kreislaufzentralisation kann es zum Kollaps aller erreichbaren extrathorakalen Venen kommen, sodass die Anlage eines Venenkatheters z. B. über die V. jugularis oder die Venen am Arm unmöglich wird. Anders als diese extrathorakalen Venen wird über den oben beschriebenen Mechanismus die V. subclavia, die innerhalb des Thoraxraums verläuft, immer »offen« bleiben und somit auch bei schwerer Zentralisation punktierbar sein.

28.3. Chronisch-venöse Insuffizienz und Varikosis

Pathophysiologie. Aufgrund des Gewichtes der Blutsäule lasten im Stehen auf den Venen des Beines Blutdrücke von bis zu 150 mmHg. Durch die **Muskelpumpe** und die hieraus resultierende Zunahme des venösen Rückstroms im Bein im Zusammenspiel mit den Venenklappen, die für eine Zerteilung (**Sequestrierung**) der auf dem Bein lastenden Blutsäule sorgen, kommt es zu einer Senkung des lokalen Blutdrucks. Anlagebedingt erweitern sich im Laufe des Lebens bei vielen Menschen die Venen, ein Vorgang der durch langes Stehen auf der Stelle (z. B. bei Verkäufern) und somit lang andauernder Exposition der Venen mit hohem Blutdruck, gefördert wird. Hat die Erweiterung der Venen ein Ausmaß erreicht, dass sich die Segel der Venenklappen nicht mehr berühren, kann die auf den Beinen lastende Blutsäule nicht mehr sequestriert werden. Einen ähnlichen Effekt haben lokale Entzündungen oder die Rekanalisationsvorgänge nach einem Verschluss der tiefen Beinvenen (**Thrombose**), bei denen es jeweils zur Zerstörung der Venenklappen kommt.

Folgen. Die Insuffizienz der Venenklappen führt über die chronische Erhöhung des venösen Blutdrucks im Bein zu einem schnellen Voranschreiten der **Ektasie** (Erweiterung) der Venen, was zum charakteristischen Bild der Krampfadern (**Varizen**) führt. Bedingt durch die Verlangsamung der Blutströmung in den varikösen Venen kann es zur spontanen Blutgerinnung kommen, die dann zur Entzündung der Vene führt (**Thrombophlebitis**). Eine zweite Folge des chronisch erhöhten venösen Blutdrucks ist die Erhöhung des kapillären Filtrationsdrucks mit kapillärer Ektasie. Die Auswärtsfiltration von Flüssigkeit ins Interstitium steigt an. Ist die Transportkapazität der Lymphwege erschöpft, kommt es zur Entstehung von Ödemen. Über die erweiterten postkapillären Venolen werden vermehrt Plasmaproteine und teilweise auch zelluläre Blutbestandteile in das Interstitium abgegeben. Die daraus folgenden Entzündungsvorgänge (**Kapillaritis alba**) haben eine langsame **Abnahme der Durchblutung** mit trophischen Störungen zur Folge. So führen bereits kleine Verletzungen in der Mikrozirkulation zu schlecht heilenden Gewebedefekten (**Ulcus cruris**, das sog. offene Bein). Zudem kommt es über eine verstärkte Bildung von Bindegewebe aus aktivierten Fibroblasten zu einer subkutanen Sklerosierung, die als Verhärtung der Haut imponiert.

Therapie. Wichtigstes therapeutisches Ziel bei der Behandlung der chronischen venösen Insuffizienz ist die Reduktion der transkapillären Extravasation und die Erhöhung des venösen Rückstroms, was durch **Kompressionstherapie** (z. B. mittels Kompressionsstrumpf) erreicht werden kann.

Venöser Rückstrom: Muskelpumpe

Neben dem vom linken Ventrikel erzeugten Druckgefälle liefert die Muskelpumpe den wichtigsten Beitrag zum venösen Rückstrom.

Ventilwirkung der Venenklappen. In den meisten kleinen und mittleren Venen des Körpers, so auch in den Beinvenen, befinden sich in regelmäßigen Abständen paarige, als Intimaduplikaturen angelegte **Venenklappen**, die einen peripherwärts gerichteten, venösen Reflux verhindern.

Beim stehenden Menschen wird durch die Venenklappen die Blutsäule segmental untergliedert (sequestriert), sodass der resultierende hydrostatische Druck in den Beinvenen wesentlich niedriger ist, als es der Gesamthöhe entspricht. Werden nun durch die **Kontraktion der Beinmuskulatur** die darin befindlichen Venen zusammengepresst, so kann das Blut aufgrund der **Ventilwirkung der Klappen** nur herzwärts strömen. Bei rhythmischer Aktivität der Skelettmuskulatur mit Kontraktion und Erschlaffung, wie sie z. B. beim Gehen auftritt, wird auf diese Weise Blut von Segment zu Segment zum Bauchraum hin gefördert. Der Druck in den peripheren Venenabschnitten nimmt hierdurch kurzfristig ab, steigt aber, da Blut aus den vorgelagerten Gefäßen in die entleerten Venen nachströmt, rasch wieder an, um nach der nächsten Kontraktion wieder abzusinken. Auf diese Weise stellt sich bei rhythmischer Muskeltätigkeit ein mittleres Druckniveau in den Fußvenen ein, das weit unterhalb des theoretisch zu erwarteten hydrostatischen Drucks liegt (Abb. 28.13).

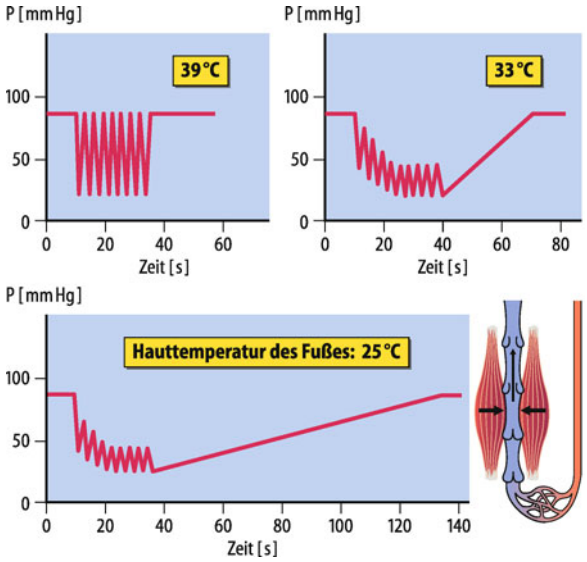


Abb. 28.13. Veränderung des Drucks in den Fußrückenvenen beim Stehen und Gehen. Bei jedem Schritt werden durch die Muskelkontraktion die Beinvenen ausgepresst. Beim folgenden Rückstrom des Blutes öffnen sich die Venenklappen und der Venendruck sinkt. Nach der Erschlaffung der Beinmuskeln steigt der Druck wieder an, da Blut von der arteriellen Seite nachströmt. Nach einigen Schritten stellt sich der Venendruck auf ein deutlich niedrigeres Niveau ein. Dieses Niveau ist u. a. von der Durchblutung abhängig, wie durch die thermoregulatorische Vasodilatation in der Abbildung angedeutet wird. (Mod. nach Henry u. Gauer 1950)

Venenklappen finden sich an der unteren Extremität nur in den **tiefen Venen** und den **Perforanzvenen**, nicht jedoch in den epifaszillen, **oberflächlichen Venen**, die auch nicht der Wirkung der Muskelpumpe ausgesetzt sind. Die durch die Muskelpumpe erzeugte Druckabnahme in den tiefen Venen leitet das Blut jedoch während der Bewegung aus den oberflächlichen Venen in die Tiefe ab. Die Klappen in den Perforanzvenen verhindern dabei den Rückstrom an die Oberfläche.

Ödembildung beim ruhigen Stehen. Beim ruhig stehenden Menschen kommt es durch das über das Kapillarbett einströmende Blut zu einer Auffüllung der Venen und damit zu einem **sukzessiven Auseinanderweichen der Venenklappen**, bis sich schließlich eine kontinuierliche Blutsäule von den Fußvenen bis zum rechten Herzen ausgebildet hat. Dieser hydrostatische Druck addiert sich zu dem strömungsbedingten Druck, sodass sich in den Fußvenen ein Druck von 90–100 mmHg einstellt. Hierdurch wird auch der Druck in den Kapillaren erhöht und damit das Gleichgewicht von kapillärer Filtration und Reabsorption in Richtung einer **verstärkten Filtration** verschoben. Dieser Mechanismus ist im Wesentlichen verantwortlich für die gehäuft auftretende Ödembildung in den unteren Extremitäten beim ruhigen Stehen bzw. bei hoher Umgebungstemperatur.

Venöser Rückstrom: Atmungspumpe und Ventilebenenmechanismus

Die durch die Atemtätigkeit ausgelösten intrathorakalen und intraabdominellen Druckschwankungen tragen ebenso wie der Ventilebenenmechanismus zum venösen Rückstrom bei.

Inspiratorische Förderung des venösen Rückstroms. Während der Inspiration kommt es durch die Steigerung des intrathorakalen Unterdrucks und die daraus resultierende Zunahme des transmuralen Drucks zu einer stärkeren Aufdehnung der intrathorakalen Gefäße. Die hieraus resultierende Abnahme des Drucks in den intrathorakalen Venen, dem rechten Vorhof und den Ventrikeln führt wiederum zu einer Zunahme des Bluteinstroms aus den extrathorakalen in die intrathorakalen Venen, den rechten Vorhof und den Ventrikel. Diese **inspiratorische Förderung des venösen Rückstroms** ist vor allem im Bereich der oberen Hohlvene wirksam. Andererseits nimmt während der Inspiration der **intraabdominelle Druck** infolge des Tiefertretens des Zwerchfells zu, wodurch der transmurale Druck und damit das gespeicherte Volumen der Abdominalvenen reduziert werden. Da ein retrograder Fluss in die unteren Extremitäten durch die Venenklappen verhindert wird, kommt es so zu einem verstärkten venösen Einstrom in den Thorax.

Analog zu den Wirkungen, die aus den atmungsbedingten intrathorakalen Druckschwankungen auf den venösen Rückstrom resultieren, kann auch die Erhöhung des intrapulmonalen Drucks bei **positiver Druckbeatmung** zu einer **Drosselung des venösen Rückstroms** durch Kompression der intrathorakalen Gefäße führen.

Valsalva-Pressdruckversuch Der Valsalva-Pressdruckversuch kann zur Überprüfung der Reaktivität des Pressorezeptorenreflexes genutzt werden. Dabei wird nach tiefer Inspiration bei geschlossenen Atemwegen die Exspirationsmuskulatur einschließlich der Bauchmuskeln stark angespannt. Die hierdurch ausgelösten intrathorakalen und intraabdominellen Drucksteigerungen (bis über 100 mmHg) heben den venösen Rückstrom weitgehend auf, das Schlagvolumen des rechten Ventrikels nimmt ab, und der Druck in den peripheren Venen steigt an. Auch der arterielle Blutdruck steigt vorübergehend stark an, da es durch die Kompression der Lungengefäße zu einer Steigerung des Schlagvolumens des linken Ventrikels kommt. Diese Drucksteigerung hält an, solange der Blutvorrat in der Lunge zur diastolischen Füllung des linken Ventrikels ausreicht. Dann sinkt der arterielle Druck wegen des unzureichenden venösen Rückstroms deutlich ab. Starke Schwindelgefühle bis hin zur Synkope (Ohnmacht) sind möglich bei Patienten mit Störungen des vegetativen Nervensystems.

Ventilebenenmechanismus. Schließlich trägt auch die rhythmische Verschiebung der Ventilebene des Herzens, die in jeder Austreibungsphase eine Druckerniedrigung im rechten Vorhof und in angrenzenden Teilen der Hohlvenen erzeugt, zur Förderung des venösen Rückstromes bei.

28.4. Thrombose

Wenn es innerhalb von Blutgefäßen zur Blutgerinnung und Gerinselbildung kommt, wird dies als **Thrombose** bezeichnet.

Bereits Virchow beschrieb die drei wichtigsten prothrombotischen Faktoren: **Gefäßwandschaden**, **Verlangsamung des Blutflusses**, **Gerinnungsstörung** (**Virchow'sche Trias**), wobei je nach Stromgebiet unterschiedliche Risikofaktoren dominieren: Arterielle Thrombosen entstehen nach **Endothelverletzung** und Einbringung von thrombogenen ▼

Materials in das Lumen (z. B. Koronarthrombose bei Einriss einer atheromatösen Plaque), während venösen Thrombosen häufiger primäre Störungen des Gerinnungssystems zugrunde liegen (Protein C- oder S- Mangel), sowie die Verlangsamung des Blutflusses bei **Immobilisierung** (Bettruhe, Gips, Flugreise).

Arterielle Thrombosen in Form eines Myokardinfarktes (akutes Koronarsyndrom) sowie Schlaganfalls (Thrombose in Zerebralarterien) sind in der Bundesrepublik Deutschland mit ca. 50% der Todesfälle die häufigste Todesursache.

In Kürze

Niederdrucksystem

Das Niederdrucksystem umfasst die Körpervenen, das rechte Herz, die Lungengefäße, den linken Vorhof und den linken Ventrikel während der Diastole. Der mittlere Druck in den großen herznahen Venen (»**zentraler Venendruck**«) kann annähernd dem Druck im rechten Vorhof gleichgesetzt werden. Er beträgt beim Liegenden 3–5 mmHg. Maßgebend für die Größe des zentralen Venendrucks sind die Füllung und die elastische Weitbarkeit des Venensystems sowie die Herzaktion.

Die Form des Venenpulses in den herznahen Venen ist im Wesentlichen ein Abbild des pulsatorischen Druckverlaufs im rechten Vorhof.

Orthostase

In aufrechter Körperposition (Orthostase) bildet sich im Gefäßsystem ein hydrostatischer Druckgradient aus, wobei die auf den Fußvenen lastende Blutsäule einen hydrostatischen Druck von 85 mmHg erzeugt, während der zentrale Venendruck auf etwa –3 mmHg abfällt. Die Venen im Thoraxraum werden hierbei wegen des noch stärkeren intrathorakalen Unterdrucks offen gehalten; dagegen führt der **negative hydrostatische Druck** im Halsbereich zu einem **Kollaps der Venen**. Die **hydrostatische Indifferenzebene**, in der sich der venöse Druck (von etwa 11 mmHg) bei einem Positionswechsel vom Liegen zum Stehen nicht ändert, liegt 5–10 cm unterhalb des Zwerchfells.

Venöser Rückstrom

Bei Kontraktion der Beinmuskulatur wird das Blut in den Venen herzwärts befördert, wobei die Ventilwirkung der Venenklappen einen Reflux verhindert (**Muskelpumpe**). Die Abnahme des intrathorakalen Drucks bei der Inspiration führt zu einer Aufdehnung der intrathorakalen Venen und damit zu einer Zunahme des Blutstroms in den Thorax. Die Verlagerung der Ventilebene des Herzens in der Austreibungsphase bewirkt eine Druckabnahme im rechten Vorhof, wodurch ein **Sogeffekt** auf das Blut in den herznahen Venen ausgeübt wird.

28.4 Mikrozirkulation

Aufbau der terminalen Strombahn

Unter Ruhebedingungen beträgt die Austauschfläche der Kapillaren und postkapillären Venolen des menschlichen Körpers etwa 300 m^2, bei maximaler Durchblutung etwa 1.000 m^2.

Der Stoffaustausch zwischen dem intravasalen Kompartiment und dem Gewebe, der letztlich die entscheidende und funktionell wichtigste Aufgabe des Kreislaufsystems darstellt, erfolgt in der **terminalen Strombahn**. Hierunter versteht man primär das Austauschgebiet der Kapillaren und postkapillären Venolen. Im Folgenden wird vereinfachend meist nur von Kapillaren gesprochen. Der Begriff **Mikrozirkulation** ist generell weiter gefasst und schließt zusätzlich mit ein:

- die durchblutungssteuernden Arteriolen,
- die Venolen,
- das Drainagesystem der blind im Gewebe endenden terminalen Lymphgefäße.

Angepasst an seine spezifischen Bedürfnisse weist jedes Organ eine charakteristische Architektur der terminalen Strombahn auf. Grundsätzlich lassen sich jedoch trotz uneinheitlicher Terminologie die folgenden Gefäßtypen unterscheiden (Abb. 28.14).

Arteriolen. Arteriolen (Innendurchmesser: 40–80 µm) haben ein charakteristisches **Wanddicken-Radius-Verhältnis** von etwa 1:1; ihre Media besteht aus 1–2 Lagen nahezu zirkulär verlaufender glatter Muskulatur. Die aus den Arteriolen abzweigenden **Metarteriolen** (Innendurchmesser: 8–20 µm) weisen eine lückenhafte Schicht glatter Muskelzellen auf. Gemeinsam mit ihrer direkten kapillären Fortsetzung bilden sie die sog. Hauptstrombahn (*preferential channels*), mit einem direkten Anschluss an die postkapillären Venolen.

Kapillaren. Die echten Kapillaren bestehen nur noch aus einer Endothelzellschicht, umgeben von einer Basalmembran. In einigen Geweben findet man am Ursprungsort der Kapillaren einen Ring glatter Muskulatur, den sog. **präkapillären Sphinkter**, der eine weitgehende Drosselung der Kapillarströmung bewirken kann.

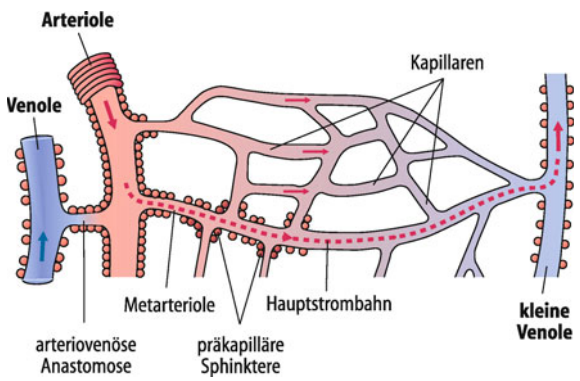


Abb. 28.14. Schematische Darstellung der terminalen Strombahn. Glatte Muskelfasern (*Kreise* an der Gefäßwand) finden sich noch im Anfangsteil der Metarteriolen sowie als präkapilläre Sphinktere am Abgang der Kapillaren aus den Metarteriolen. Postkapilläre Venolen, die aus dem Zusammenfluss mehrerer venöser Kapillaren entstehen, sind in dem Schema nicht berücksichtigt

Postkapilläre Venolen. Die postkapillären Venolen (Innendurchmesser: 8–30 µm) entstehen aus dem Zusammenschluss mehrerer venöser Kapillaren. Ihre Wand besteht aus Endothel, Basalmembran, kollagenen Fasern sowie einer Umhüllung mit **Perizyten** (Rouget-Zellen), die kontraktile Elemente enthalten. Erst die **Venolen** mit einem Innendurchmesser zwischen 30–50 µm enthalten wieder zunehmend glatte Muskelzellen in ihrer Wand.

Arteriovenöse Anastomosen. Arteriovenöse Anastomosen sind **Kurzschlussverbindungen** zwischen Arteriolen und Venolen, die sich vor allem in der Haut von Finger- und Zehenspitzen, Nase und Ohrläppchen sowie in der Lunge finden. Schon bei geringer konstriktorischer Aktivität werden sie vollständig verschlossen.

Kenndaten des Kapillarbettes. Der Durchmesser von durchströmten Kapillaren liegt zwischen 4 und 8 µm, deren Länge zwischen 0,5 und 1 mm. Bei einer mittleren Strömungsgeschwindigkeit von 0,2–1 mm/s ergibt sich daraus eine mittlere Verweildauer für eine Substanz in den Kapillaren von 0,5–5 s.

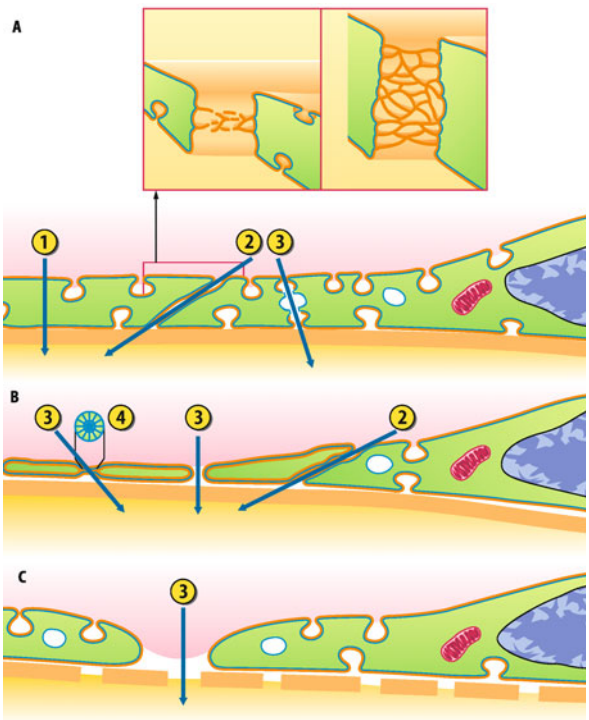


Abb. 28.15. Schematische Darstellung der wichtigsten Kapillartypen sowie der grundsätzlichen Wege für die Stoffpassage durch das Endothel. A Kontinuierlicher Typ, B fenestrierter Typ, C diskontinuierlicher Typ (mit lückenhafter Basalmembran). *(1)* Passageweg durch transzelluläre Diffusion (lipidlösliche Stoffe), *(2)* parazellulärer Passageweg durch Interzellularfugen (wasserlösliche Stoffe), *(3)* Passageweg durch transendotheliale zelluläre Kanäle, große Poren und Spalten; *(4)* perforiertes Diaphragma in der Aufsicht. Das Diaphragma, das die Poren der fenestrierten Kapillaren überdeckt, erscheint in der Aufsicht wie ein Wagenrad mit einer zentralen Achse und 12–14 breiten Speichen. *Einsatzfigur:* Schematische Darstellung über den Aufbau der *tight junctions* zwischen den Kapillarendothelzellen vom kontinuierlichen Typ. In den meisten Kapillaren vom kontinuierlichen Typ, so z. B. den Herzmuskelkapillaren *(links)* besteht ein parazellulärer Diffusionsweg sowohl durch die offenen Stellen zwischen den Haftsträngen der *tight junctions* als auch durch die Lücken innerhalb der Stränge selbst. Hirnkapillaren *(rechts)* dagegen weisen eine viel größere Zahl an Haftsträngen auf, in denen sich auch keine Lücken finden. Diese Kapillaren sind daher in Bezug auf parazelluläre Diffusion weitgehend impermeabel

Die Gesamtzahl der Kapillaren eines Menschen wird etwa auf 30–40 Mrd. veranschlagt. Durch die physiologische Vasomotion, d. h. die spontan-rhythmischen Kontraktionen der Arteriolen, treten jedoch erhebliche Schwankungen der Kapillardurchblutung auf und die funktionelle Kapillardichte ist durchschnittlich etwa nur ein Drittel der morphologischen Kapillardichte. Unter Ruhebedingungen kann man daher von etwa 8–10 Mrd. durchströmter Kapillaren beim Menschen ausgehen. Hieraus lässt sich bei einem mittleren Kapillardurchmesser von 7 µm ein **Gesamtquerschnitt** von **0,2–0,4 m²** ermitteln, d. h. ungefähr das 500- bis 800-fache des Querschnitts der Aorta ascendens. Die **effektive Austauschfläche** beträgt in Ruhe etwa **300 m²**, die gesamte mobilisierbare Austauschfläche des menschlichen Organismus dürfte etwa 1.000 m² betragen. Die **Kapillardichte** in den einzelnen Organkreisläufen ist recht unterschiedlich. In der Skelettmuskulatur liegt sie zwischen 100 und 1.000 pro mm², in Gehirn, Myokard und Nieren bei 2.500–4.000 pro mm².

Typen des Kapillarendothels

Nach ihrer Ultrastruktur unterscheidet man Kapillaren vom kontinuierlichen, fenestrierten und diskontinuierlichen Typ.

Kapillaren vom kontinuierlichen Typ. Dieser Kapillartyp findet sich im Herz- und Skelettmuskel, der Haut, dem Binde- und Fettgewebe, der Lunge und im ZNS. Die **Interzellularspalten**, deren Fläche etwa 0,1–0,3% der gesamten Kapillaroberfläche beträgt, stellen den Hauptpassageweg für Wasser, Glukose, Harnstoff und andere lipidunlösliche Moleküle bis zur Größe von Plasmaproteinen dar.

Die *tight junctions* (▶ Kap. 3.2), zwischen den Endothelzellen weisen einen **mittleren Porenradius** von 4–5 nm auf. In Hirnkapillaren sind diese Verbindungsleisten zahlreicher und komplexer strukturiert (Abb. 28.15). Sie bilden das morphologische Substrat für die äußerst niedrige Permeabilität der Hirnkapillaren (**Blut-Hirn-Schranke**).

28.5. Diabetische Mikroangiopathie

Pathophysiologie. Diese Erkrankung ist eine häufige Spätkomplikation eines Diabetes mellitus nach Jahren schlechter Blutzuckereinstellung. Abhängig vom Ausmaß und der Dauer der Hyperglykämie kommt es zu einer **nichtenzymatischen Glykierung** von Proteinen des Serums, der korpuskulären Blutbestandteile (z. B. Hämoglobin) und der Gefäßwandzellen. Dieser Prozess, bei dem es zur Ausbildung einer Schiff-Base zwischen der Glukose und der ε-Aminogruppe des Lysins kommt, ist zunächst reversibel. Über Wochen und Monate laufen dann stabilisierende Prozesse ab, an deren Ende irreversibel quervernetzte Proteine stehen. Die Glykierung des Hämoglobins wird diagnostisch genutzt (▶ Kap. 21.4).

Folgen. In der Mikrozirkulation aktivieren die Endprodukte der fortgeschrittenen Glykierung (AGE; ***advanced glycation***

▼

endproducts) u. a. über spezifische Rezeptoren glatte Muskelzellen, worauf diese matrixverdauende Enzyme freisetzen. Daneben lagern sich glykierte Proteine an prädisponierten Stellen ab (**diabetisches Amyloid**). Im Rahmen dieser Prozesse kommt es zum Aufquellen der vaskulären Basalmembran und zur Verlegung des Lumens von Arteriolen. Die Folge sind Durchblutungsstörungen in der Mikrozirkulation, u. a. in den Füßen (bei erhaltenen Fußpulsen), aber auch des Herzens, der Glomeruli (**diabetische Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson**) und der Netzhaut (**diabetische Retinopathie**). Durch den Verlust der Blutversorgung von peripheren Nerven entwickelt sich bei 50% der Diabetiker innerhalb von 10 Jahren eine sensomotorische **Polyneuropathie**, mit Ausfall der Oberflächensensibilität, der Reflexe und Entwicklung von Parästhesien *(burning feet)*. 30% aller Erblindungen und 30% aller dialysepflichtigen Niereninsuffizienzen in Europa sind Folge der diabetischen Mikroangiopathie.

Fenestrierte Kapillaren. Fenestrierte Kapillaren sind etwa 100- bis 1.000-fach permeabler für Wasser und kleine hydrophile Moleküle als die meisten Kapillaren vom kontinuierlichen Typ. Sie finden sich in Geweben, die auf den Austausch von Flüssigkeit spezialisiert sind, so z. B. in den Glomeruli der Niere, in exokrinen Drüsen, in der Darmschleimhaut, in den Plexus des Ziliarkörpers sowie in den Plexus choroidei, aber auch in endokrinen Drüsen. Das Endothel weist **intrazelluläre Poren** (Fenestrae) mit einer Weite von 50–60 nm auf, die z. T. mit einer **perforierten Membran** (Diaphragma) überdeckt sind (◘ Abb. 28.15). Die Basalmembran ist bei diesem Kapillartyp noch vollständig erhalten. Trotz der Fenestrierung sind diese Kapillaren für Makromoleküle nur bedingt durchlässig. Für Moleküle einer Größe von mehr als 2.000 Dalton ist die Permeabilität eingeschränkt, Moleküle größer ca. 60.000 Dalton können den kapillären Filter fenestrierter Kapillaren nicht im nennenswerten Umfang überwinden (molekulare Siebfunktion).

Diskontinuierliche Kapillaren. Bei diesem Kapillartyp (Sinusoidkapillaren) sind **inter- und** intrazelluläre **Lücken** von 0,1–1 µm Breite vorhanden, die auch die Basalmembran miteinschließen (◘ Abb. 28.15). Kapillaren vom diskontinuierlichen Typ finden sich in den Sinusoiden von Leber, Milz und Knochenmark und gestatten nicht nur den Durchtritt von Proteinen und anderen Makromolekülen, sondern auch von korpuskulären Elementen.

28.6. Kaposi-Sarkom

Das Kaposi-Sarkom ist die häufigste **Neoplasie** (Neubildung) bei Aids *(acquired immune deficiency syndrome)*.

Ursachen. Das Kaposi-Sarkom beruht auf einer malignen Transformation von dermalen **mikrovaskulären Endothelzellen**, die invasiv wachsende angiomatöse Tumoren bilden. Der Erkrankung liegt eine Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 (HHV-8) zugrunde. Das onkogene (krebsauslösende) Potenzial dieser häufigen Viren zeigt sich jedoch nur bei Patienten mit Immunsuppression, z. B. nach Organtransplantation oder HIV-Infektion.

HHV-8 kodiert Gene, welche die Zellproliferation und die Migration stimulieren (angiogenes Potenzial) sowie die Apoptose unterdrücken. Die massive Reprogrammierung des endothelialen Transkriptoms durch das Virus liefert dabei einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung der charakteristischen nodulären Kaposi-Sarkom-Läsionen.

Symptome. Aufgrund ihrer endothelialen Herkunft sind die tumorös-vaskulären Strukturen der Kaposi-Sarkome häufig mit Blut gefüllt, welches die typisch dunkelblaue Farbe dieser Neubildungen erklärt. Die multifokal auftretenden Tumoren finden sich im Darm und an Schleimhäuten und vor allem bei Aids-Erkrankten auch an den Extremitäten.

Therapie. Besonders wichtig bei der Therapie ist eine Steigerung der Immunabwehr, darüber hinaus zeigt sich ein gutes Ansprechen auf Chemotherapeutika.

Stoffaustausch

Der Stoffaustausch zwischen Blut und interstitiellem Raum erfolgt hauptsächlich durch Diffusion.

Lipidlösliche Stoffe. Lipidlösliche Stoffe, zu denen auch die Atemgase O_2 und CO_2 gehören, können transzellulär, d. h. durch die Plasmamembranen der Endothelzellen diffundieren; damit steht ihnen die **gesamte Endothelfläche** der Kapillaren und postkapillären Venolen zur Verfügung. Die Transportrate dieser Stoffe wird daher nicht von ihrer Diffusionsgeschwindigkeit, sondern dem konvektiven Transport, d. h. von der Kapillardurchblutung, begrenzt **(durchblutungslimitierter Austausch)**. Die Austauschrate, d. h. die pro Zeiteinheit transportierte Menge steigt dabei annähernd linear mit steigender Durchblutung an (◘ Abb. 28.16).

Wasserlösliche Stoffe. Die Diffusion wasserlöslicher Stoffe, einschließlich des Wassers selbst, ist auf die Passagewege durch **Poren und Interzellularspalten** beschränkt. Für den gesamten Organismus wird der **kapilläre Wasseraustausch**, der auf diesem Wege erreicht wird, auf ca. 55 l/min, d. h. ca. 80.000 l/Tag veranschlagt. Der durch Diffusion erfolgende Stoffaustausch ist dabei weitgehend ausgeglichen, d. h. die Zahl der aus dem Blut in das Interstitium diffundierenden Moleküle ist ebenso groß wie die in umgekehrter Richtung diffundierende Menge.

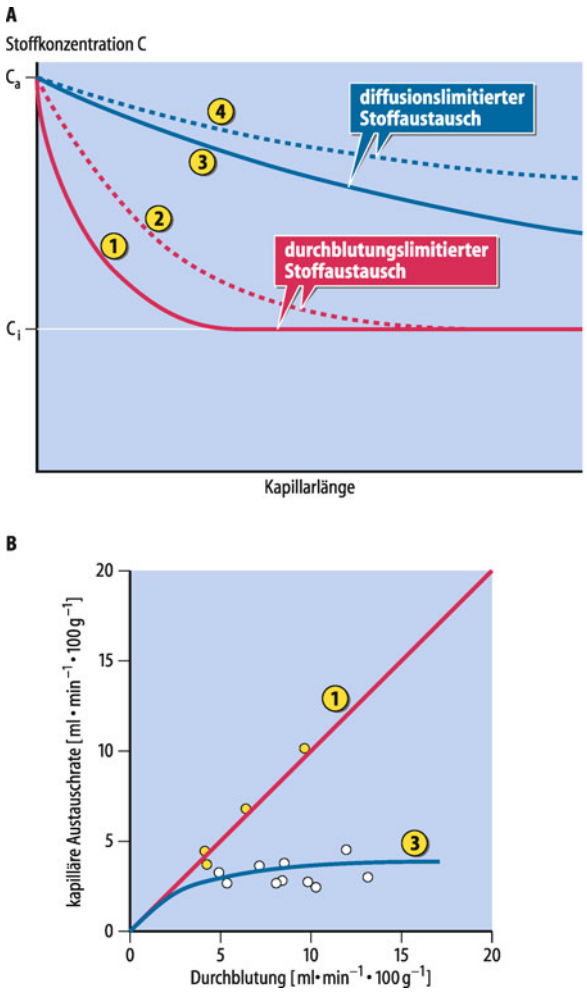


Abb. 28.16. Plasmakonzentrationen diffusibler Substanzen während der Passage entlang der Kapillare (A) sowie Beziehung zwischen Durchblutung und kapillärer Austauschrate (B). A Bei hoher Permeabilität der Kapillarwand für die Substanz wird ein Gleichgewicht der Plasmakonzentration mit der des Interstitiums vor dem Ende der Kapillare erreicht *(1)*. Bei Erhöhung der Durchblutung nehmen auch distalere Kapillarabschnitte am Austausch teil *(2)*: Die Größe der Durchblutung bestimmt den Stoffaustausch (durchblutungslimitierter Stoffaustausch). Ist die Kapillarwand dagegen nur wenig für den Stoff permeabel, so ist die Konzentration am Ende der Kapillare noch nicht im Gleichgewicht mit der Konzentration im Interstitium *(3)*. Eine Erhöhung der Durchblutung begrenzt nun die Zeit für die Diffusion, sodass die Extraktion fällt und die venöse Konzentration ansteigt *(4)*. Der Effekt der erhöhten Durchblutung wird dadurch wieder aufgehoben und die kapilläre Austauschrate bleibt weitgehend konstant (diffusionslimitierter Austausch). C_a Konzentration am Anfang der Kapillare; C_i Konzentration im Interstitium. B Beziehung zwischen Durchblutung und kapillärer Austauschrate für einen durchblutungslimitierten und einen diffusionslimitierten Stoff bei normalem Gefäßtonus in der Skelettmuskulatur

Abweichungen im Sinne eines **Nettoflux** treten bei Stoffen auf, die im Gewebe verbraucht werden. So verbleiben etwa 400 g Glukose im Gewebe bei einem Austausch von 20.000 g pro Tag.

Hydrostatische und kolloidosmotische Drücke

Die hydrostatischen und die kolloidosmotischen Drücke in den Kapillaren und im Interstitium bestimmen maßgebend Größe und Richtung des Flüssigkeitsaustausches.

Filtration und Reabsorption. Der Flüssigkeitsaustausch zwischen intravaskulärem und interstitiellem Raum erfolgt durch Filtration und Reabsorption über die Kapillarwand mit ihren porösen Interzellularfugen. Da der intrakapilläre Druck in der Regel höher ist als der hydrostatische Druck im Interstitium, muss entsprechend dieser Druckdifferenz, die dem transmuralen Druck entspricht, eine Strömung von Flüssigkeit aus den Kapillaren in das Interstitium erfolgen. Dieser Auswärtsfiltration ist eine Einwärtsfiltration (Reabsorption) entgegengerichtet, deren Größe sich aus der Differenz der kolloidosmotischen Drücke des Blutplasmas und des Interstitiums ergibt.

Druckwerte im Blutplasma und Interstitium. Der kolloidosmotische Druck des **Blutplasmas**, der im Wesentlichen durch die Plasmaproteine hervorgerufen ist, beträgt normalerweise **25 mmHg**. Der Eiweißgehalt der interstitiellen Flüssigkeit ist zwar deutlich niedriger als der des Blutplasmas, jedoch treten in den einzelnen Organkreisläufen erhebliche Unterschiede auf. Der kolloidosmotische Druck des **Interstitiums** ist also keine vernachlässigbare Größe und kann beträchtlich die absorptiven Fluxe in das Plasma reduzieren. Als mittlere Eiweißkonzentration des Interstitiums im Gesamtorganismus können 20–30 g/l angenommen werden, mit einem **kolloidosmotischen Druck von 5–8 mmHg**.

Für den **hydrostatischen Druck im Interstitium** werden für viele Gewebe Werte um 0 bzw. leicht negativ (+3 bis –2 mmHg) als normal angesehen. Angesichts des kontinuierlichen Zustroms von kapillärem Ultrafiltrat lässt sich dies am ehesten erklären über den Flüssigkeitssog, der von den Lymphkapillaren ausgehend in das Gewebe ausgeübt wird. Positive Drücke finden sich in Organen, die von bindegewebigen bzw. knöchernen Kapseln umschlossen sind (Niere, Herz, Gelenke, Gehirn).

Effektiver Filtrationsdruck

Der effektive Filtrationsdruck bestimmt den Flüssigkeitstransport durch die Kapillarwand.

Starling-Gleichung. Aus der Differenz der hydrostatischen (ΔP) und der kolloidosmotischen Drücke ($\Delta\pi$) zwischen Kapillarinnenraum und interstitiellem Raum ergibt sich der effektive Filtrationsdruck (P_{eff}):

$$P_{eff} = \Delta P - \Delta\pi = (P_C - P_{IS}) - (\pi_{PL} - \pi_{IS}) \quad (13)$$

Unter Einbeziehung des **Filtrationskoeffizienten** (K_f), der das Produkt aus hydraulischer Leitfähigkeit der Kapillarwand und Austauschfläche angibt, lässt sich das pro Zeiteinheit filtrierte Volumen (J_v) angeben:

$$J_v = K_f \cdot P_{eff} = K_f (\Delta P - \Delta\pi) \quad (14)$$

Diese Beziehung wird als **Starling-Gleichung** bezeichnet, wobei J_v bei Filtration positiv, bei Reabsorption negativ ist. Der Filtrationskoeffizient der Kapillaren in der Niere ist um den Faktor 1.000 und im Darm ca. um den Faktor 100 höher als im Herzen, der Skelettmuskulatur und der Lunge; derjenige der Hirnkapillaren wiederum ist um das 1.000-fache niedriger als in der Skelettmuskulatur.

Filtrationsbilanz. Für die Flüssigkeitsbewegung zwischen Kapillaren und interstitiellem Raum ergibt sich aus den oben genann-

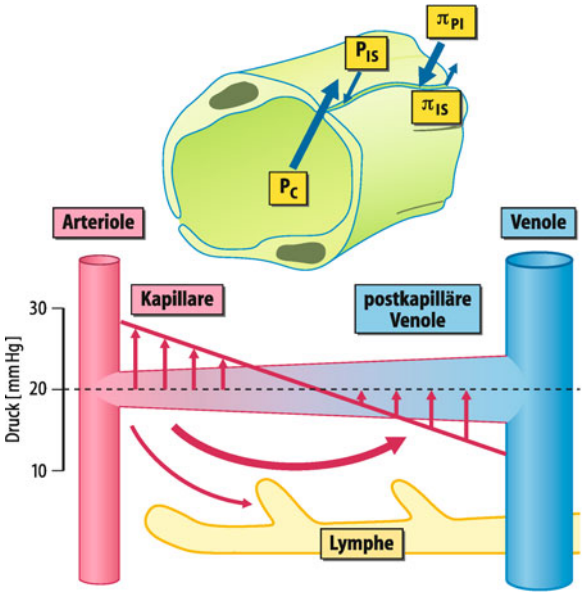


Abb. 28.17. Schematische Darstellung von Filtration und Reabsorption an einer idealisierten Kapillare. Die *schräge durchgezogene Linie* stellt den Verlauf des transmuralen Drucks ($P_C - P_{IS}$) entlang der Kapillare dar. Die gestrichelte Linie stellt die Differenz der kolloidosmotischen Drücke von Blutplasma p_{pl} und interstitieller Flüssigkeit p_{IS} dar. p_{pl} und p_{IS} sind vereinfachend über die gesamte Kapillarlänge als konstant angenommen. Die *Pfeile* entsprechen den effektiven Filtrationsdrücken. *Einsatzfigur:* Treibende Kräfte für den Flüssigkeitsaustausch über die Kapillarmembran. P_C Blutdruck in der Kapillare; p_{IS} Druck im Interstitium; π_{pl} kolloidosmotischer Druck des Plasma; π_{IS} kolloidosmotischer Druck im interstitiellen Raum

ten Werten folgende Bilanz: Für den **arteriellen Schenkel der Kapillare** ist der transmurale Druck (ΔP) größer als die Differenz zwischen dem kolloidosmotischen Druck des Plasmas und dem der interstitiellen Flüssigkeit, sodass in diesem Abschnitt eine **Auswärtsbewegung** von Wasser und porengängigen Molekülen erfolgt. Da der Druck in der Kapillare aufgrund des hohen Strömungwiderstandes vom arteriellen zum venösen Schenkel um etwa 10 mmHg und mehr abfällt (Abb. 28.17), damit die Größe der kolloidosmotischen Druckdifferenz erreicht **(Filtrationsgleichgewicht)** und sogar unterschreitet, ergibt sich am Ende des **venösen Schenkels** ein effektiver Filtrationsdruck, der von außen nach innen gerichtet ist: Wasser tritt gemeinsam mit den darin gelösten Kristalloiden in die Kapillaren ein **(Reabsorption)**.

Lymphfluss und Vasomotion. Eine für Ruhebedingungen geltende, überschlägige quantitative Betrachtung ergibt, dass im Organismus die Reabsorption in der Regel etwas kleiner ist als die Filtration. In den arteriellen Abschnitten der Kapillaren werden ca. 0,5% des durchfließenden Plasmavolumens abfiltriert, d. h. ca. 14 ml/min (20 l/Tag). Hiervon werden jedoch nur etwa 90% in den venösen Abschnitten reabsorbiert. Die restlichen 10% (ca. 2 l/Tag) werden über die **Lymphgefäße** aus dem interstitiellen Raum abtransportiert.

Das mithilfe der Lymphdrainage aufrechterhaltene Gleichgewicht zwischen kapillärer Filtration und Reabsorption kann grundsätzlich durch alle in Gl. (13) genannten Faktoren beeinflusst werden. Der physiologischen Variation des kapillären transmuralen Drucks durch die rhythmischen Kontraktionen der vorgeschalteten Arteriolen **(Vasomotion)** dürfte dabei die größte Bedeutung für eine Verschiebung des Verhältnisses Filtration zu Reabsorption zukommen. **Vasodilatation** führt über Erhöhung des transmuralen Druckes zu einer **Zunahme der Filtration, Vasokonstriktion** durch Abnahme des transmuralen Kapillardrucks zu einer **Zunahme der Reabsorption**.

Ödeme

Ödeme sind pathologische Flüssigkeitsansammlungen im Interstitium, die verschiedene Ursachen haben können.

Unter »Ödem« versteht man eine pathologische Flüssigkeitsansammlung im Interstitium. Als Ursache hierfür kommen in Betracht:

- **Erhöhung des kapillären Filtrationsdrucks**. Diesem Effekt liegt entweder eine Dilatation der vorgeschalteten Arteriole oder eine Erhöhung des venösen Drucks zugrunde. Zur Dilatation der Arteriole kommt es im Rahmen von metabolischen Anpassungen (Muskelaktivität) oder der Thermoregulation. Eine Steigerung des Drucks in den Venen entsteht bei venösen Abflussstörungen. Diese können, wie die chronisch venöse Insuffizienz, lokale Ursachen haben oder durch einen Rückstau, wie bei der Herzinsuffizienz (kardiales Ödem), bedingt sein.
- **Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks**. Beispiel: ernährungsbedingter Eiweißmangel **(Hungerödem)**; renale Proteinverluste bei Glomerulonephritis mit nephrotischem Syndrom **(renales Ödem)**.
- **Gesteigerte Durchlässigkeit der Kapillarwand**. Beispiel: entzündliches Ödem. Unter Einwirkung lokaler Mediatoren (Histamin, Bradykinin und Zytokine) kommt es zur Formänderung und Retraktion des Kapillarendothels und damit zur Ausbildung größerer interzellulärer Lücken, die den Durchtritt von Leukozyten, aber auch von Plasmaproteinen gestatten. Die Bildung eines **proteinreichen Ödems** aufgrund erhöhter Kapillarpermeabilität stellt ein **Kardinalsymptom der akuten Entzündung** und der akuten allergischen Reaktion dar.
- **Störung des Lymphabflusses**. Beispiele: kongenitale Lymphabflussstörungen; Verlegung der Lymphgefäße nach einer Operation oder Strahlentherapie.

Zytotoxisches Ödem. Dieser Form der Gewebeschwellung liegt nicht eine interstitielle Flüssigkeitsansammlung, sondern eine Zellschwellung, u. a. im Rahmen von Zellverletzungen und Zellnekrosen zugrunde. Bei Gewebeverletzungen oder Durchblutungsstörungen kommt es zum intrazellulären Anstieg der Natriumkonzentration, entweder durch gesteigerten Einstrom in die Zelle oder eine verminderte Pumpleistung der Na^+/K^+-ATPase bei Energiemangel. Extrazelluläres Wasser strömt entsprechend der gesteigerten intrazellulären Natriumkonzentration per Osmose in die Zelle ein, die darauf anschwillt. Die Gewebeschwellung beim zyotoxischen Ödem ist immer dann von besonderer Bedeutung, wenn die Umgebungsbedingungen aufgrund einer Ummantelung mit Faszien (**Compartment-Syndrom**) oder wie in der Schädelhöhle (**Hirnödem**) eine freie Expansion des verletzen Gewebes verhindern. Da das Gewebe unter diesen Bedingungen nicht frei anschwellen kann, kommt es zum Anstieg des interstitiellen Drucks und somit zur Kompression der versorgenden Blutgefäße. Die Gewebeunterversorgung (Ischämie) wird verstärkt, was zu vermehrtem Gewebeuntergang und somit Verstärkung des zytotoxischen Ödems führt.

Lymphgefäßsystem

Über die Lymphgefäße wird die abfiltrierte interstitielle Flüssigkeit in das venöse System zurücktransportiert, nachdem sie die Lymphknoten, die eine Sieb- und Abwehrfunktion ausüben, passiert hat.

Das Lymphgefäßsystem dient nicht nur dem Flüssigkeitstransport, sondern in erster Linie der Rückführung von Eiweiß und anderen Stoffen aus dem interstitiellen Raum in das Blut, für die der Übertritt aus den Kapillaren in das Interstitium eine Einbahnstraße darstellt.

Aufbau des Lymphsystems. Die **Lymphkapillaren**, die als engmaschiges Netzwerk nahezu alle Gewebe durchsetzen, sind an ihrem gewebeseitigen Ende geschlossen. Ihre aus Endothelzellen bestehende Wand ist hochgradig durchlässig für alle in der interstitiellen Flüssigkeit vorhandenen Stoffe. Die Lymphkapillaren sammeln sich zu größeren Lymphgefäßen, in die **Lymphknoten** eingebaut sind. Die Lymphknoten bilden Lymphozyten und haben die Aufgabe, über phagozytierende Zellen die Einschwemmung schädlicher Substanzen aus den Geweben in das Blut zu verhindern und der Ausbreitung von Infektionen entgegenzuwirken. So deutet die Anschwellung von Lymphknoten oft auf eine Infektion in dem regional zugehörigen Gewebe hin. Die **postnodale Lymphe** hat eine höhere Eiweißkonzentration als die **pränodale Lymphe** (Absorption von Wasser in die Kapillaren der Lymphknoten) und enthält reife Lymphozyten.

Aufnahme und Transport der Lymphe. Die Aufnahme der interstitiellen Flüssigkeit in die Lymphgefäße erfolgt über Spalten zwischen den Lymphendothelzellen. Der erforderliche Druckgradient vom Interstitium in die Lymphkapillaren wird dabei durch die Entleerung der distalen Lymphkapillarabschnitte (Kontraktion der Lymphgefäße) erzeugt (Abb. 28.18). Im weiteren Verlauf der Lymphbahn wird der Lymphtransport durch die **rhythmischen Kontraktionen** (10–15/min) der mit glatter Muskulatur ausgestatteten Lymphgefäße bewirkt. Zahlreiche Klappen, ähnlich den Venenklappen, gestatten ausschließlich eine Strömung in Richtung zu den Venen. Von großer Bedeutung für die Lymphströmung sind auch alle von außen auf die Lymphgänge wirkenden wechselnden **Kompressionskräfte**, vor allem diejenigen, die durch Kontraktionen der Skelettmuskulatur hervorgerufen werden (analog zur Wirkung der Muskelpumpe bei den Venen). Die Lymphstromstärke kann dadurch bei Muskelarbeit auf das 15-fache der Ruhewerte gesteigert werden.

Zusammensetzung der Lymphe. Die Zusammensetzung der pränodalen Lymphe gleicht grundsätzlich derjenigen der interstitiellen Flüssigkeit. Der Eiweißgehalt der Lymphe ist regional jedoch sehr verschieden. Im Bereich des Magen-Darm-Kanals übernehmen die Lymphgefäße auch den Abtransport von absorbierten Stoffen, insbesondere von Fetten. Der durchschnittliche **Eiweißgehalt der Sammellymphe** im Ductus thoracicus beträgt 3–4%. Da alle durch die Kapillarwand in das Interstitium gelangten Eiweißkörper auch in der Lymphe vorhanden sind, darunter auch Fibrinogen, ist die Lymphe gerinnungsfähig. Unter Normalbedingungen beträgt die **Lymphproduktion** ca. 2–3 l/Tag, kann aber bei hoher Auswärtsfiltration auf das 20- bis 100-fache ansteigen.

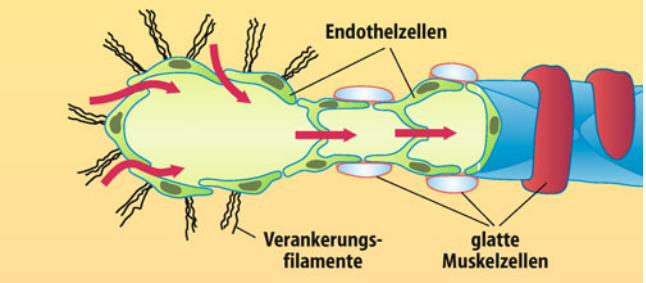


Abb. 28.18. Gerichtete Strömung in Lymphkapillaren durch Ventilmechanismen. Die dachziegelförmige Überlappung der Lymphendothelzellen erleichtert den Eintritt der interstitiellen Flüssigkeit und verhindert den Rückstrom ins Interstitium. Die Endothelklappen in den Lymphgefäßen sorgen ähnlich den Klappen in den Venen für eine herzwärts gerichtete Strömung

In Kürze

Mikrozirkulation

Unter terminaler Strombahn versteht man das Austauschgebiet der Kapillaren und postkapillären Venolen. Der Begriff Mikrozirkulation ist weiter gefasst und schließt die durchblutungssteuernden Arteriolen, die Venolen und das Drainagesystem der blind im Gewebe endenden terminalen Lymphgefäße.

Stoffaustausch

Lipidlösliche Stoffe werden durch Diffusion über die gesamte Endothelfläche der Kapillaren und postkapillären Venolen ausgetauscht. Der diffusible Transport von **Wasser** und **wasserlöslichen kleinen Molekülen** wie Glukose, ist auf die Passagewege der Poren und Interzellularspalten beschränkt. Für Makromoleküle bilden die Poren ein graduelles Diffusionshindernis (**Konzept der molekularen Siebung**). Beim **Flüssigkeitsaustausch** in den Kapillaren bewirkt die hydrostatische Druckdifferenz zwischen Kapillare und Interstitium (ΔP) eine Auswärtsfiltration, die kolloidosmotische Druckdifferenz zwischen Blutplasma und interstitieller Flüssigkeit ($\Delta\pi$) eine Einwärtsfiltration (Reabsorption). Der **effektive Filtrationsdruck** ergibt sich aus $\Delta P - \Delta\pi$. Im arteriellen Schenkel der Kapillaren überwiegt die Auswärtsfiltration, im venösen Schenkel die Reabsorption. Im gesamten Organismus werden etwa 20 l/Tag filtriert, aber nur 18 l/Tag reabsorbiert; der Rest wird über die Lymphgefäße abtransportiert.

Lymphgefäßsystem

Die abfiltrierte interstitielle Flüssigkeit wird in die Lymphkapillaren aufgenommen und durch rhythmische Kontraktionen der glatten Muskulatur der größeren Lymphgefäße zum venösen System zurücktransportiert, wobei zahlreiche Klappen den Rückfluss verhindern. Die eingeschalteten Lymphknoten dienen als Filter und verhindern das Einschwemmen schädlicher Substanzen in das Blut. Die Lymphe enthält etwa 3–4% Proteine und intestinal aufgenommene Lipide. Sie ist aufgrund ihres Fibrinogengehaltes gerinnungsfähig.

28.5 Nerval vermittelte Durchblutungsregulation

Gefäßtonus

Für den Ruhetonus der Gefäße sind der basale und der neurogene Tonus maßgebend.

Definition. Die aktiv gehaltene Spannung, die in einem Gefäßsegment isometrisch von der glatten Muskulatur entwickelt wird, bezeichnet man als **Gefäßtonus**. Diese Spannung steht im Gleichgewicht mit der aufdehnenden Kraft, die durch den Blutdruck geliefert wird [s. Gl. (8)]. Neben dieser Haltefunktion besitzt die glatte Gefäßmuskulatur durch ihre kontraktile Aktivität die Funktion eines Stellglieds für die Durchblutungsregulation.

Normalerweise stehen Blutgefäße ständig unter einem bestimmten Tonus, d. h. es ist immer eine gewisse Vasokonstriktion vorhanden, die man als **Ruhetonus** bezeichnet. Dieser Ruhetonus setzt sich aus zwei Komponenten zusammen.

- Die Grundkomponente ist der **basale Tonus (Basistonus)**, der durch lokale Einflüsse zustande kommt, die ihren Ursprung in der Gefäßwand selbst oder in der unmittelbaren Umgebung haben.
- Dieser Basistonus wird in nahezu allen Organstromgebieten (Ausnahme: Plazenta und Umbilikalgefäße) durch vasokonstriktorisch wirksame Impulse **sympathisch-adrenerger Nervenfasern** (▶ Kap. 20.2), welche die Blutgefäße umgeben, verstärkt. So findet sich in den verschiedenen Organen immer ein unterschiedlich stark ausgeprägter **nerval vermittelter Tonus**.

Organe mit ständig hohen, aber sich nur relativ gering ändernden Durchblutungsanforderungen (z. B. Gehirn und Niere) zeigen nur einen sehr schwachen sympathisch-adrenerg vermittelten Gefäßtonus, Gefäßgebiete mit stark wechselnden Durchblutungsanforderungen (Skelettmuskulatur, Gastrointestinaltrakt, Leber und Haut) hingegen weisen einen deutlichen symphatischen Ruhetonus auf. Auch der Basistonus ist in den einzelnen Organstromgebieten verschieden stark ausgeprägt. Er ist niedrig in den Hautgefäßen und im Splanchnikusgebiet, höher in der Skelettmuskulatur und besonders hoch im Gehirn.

Größe der Durchblutung. Die jeweilige **Ruhedurchblutung** eines einzelnen Organs ergibt sich grundsätzlich aus dem Strömungswiderstand des Organs, der zum einen von der speziellen Gefäßarchitektur, zum anderen von der Höhe des Ruhetonus bestimmt wird. Die Höhe des Ruhetonus ist dabei entscheidend für das Ausmaß der maximal möglichen Durchblutungssteigerung: je höher der Gefäßtonus, d. h. die »Vorkontraktion«, desto größer das vasodilatatorische Potenzial.

In den einzelnen Organkreisläufen sind die maximal möglichen Durchblutungssteigerungen verschieden stark ausgeprägt (Abb. 28.19). Hierbei treten in den Gefäßgebieten mit stark wechselnden funktionellen Anforderungen die relativ größten Durchblutungsänderungen auf. Demgegenüber wird die Durchblutung von lebenswichtigen Organen wie Gehirn und Nieren mit ständig hohen, aber weniger stark wechselnden Anforderungen durch spezielle Regulationsmechanismen weitgehend konstant gehalten.

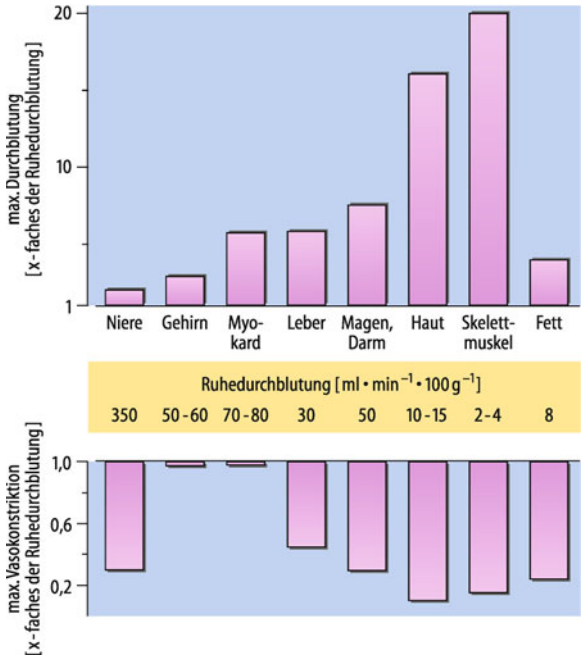


Abb. 28.19. Durchblutungswerte in den verschiedenen Organen unter Ruhebedingungen, sowie bei maximaler Vasodilatation bzw. Vasokonstriktion. Die Werte beziehen sich auf einen erwachsenen Menschen mit 70 kg Körpergewicht. Eine gleichzeitige maximale Durchblutung aller Organstromgebiete würde ein Herzzeitvolumen von 40 l/min erfordern. Dies überschreitet bei weitem die Auswurfleistung des Herzens

Sympathisch-adrenerge vasokonstriktorische Fasern

Die vasomotorische Steuerung erfolgt überwiegend durch sympathisch-adrenerge vasokonstriktorische Neurone.

Die sympathischen Fasern, welche die Blutgefäße innervieren, verlaufen in den arteriellen Gefäßen an der Grenze zwischen Adventitia und Media. In den Venen durchsetzen die Fasern auch die tieferen Schichten der Media. Die **Innervationsdichte** nimmt in der Regel zu den Kapillaren hin ab und ist auf der venösen Seite deutlich schwächer als in den arteriellen Gefäßen (Abb. 28.20). Die terminalen Nervenfasern weisen zahlreiche **Varikositäten** (Erweiterungen) auf, die mit der Plasmamembran der glatten Gefäßmuskulatur **variable synapsenähnliche Strukturen** ausbilden (▶ Kap. 20.1).

Annähernd 80% des während der Erregung eines Vasokonstriktorneurons freigesetzten **Noradrenalins** wird wieder aktiv in die Varikositäten aufgenommen. Der Rest wird in den glatten Muskelzellen durch die Katechol-O-methyl-transferase und die Monoaminoxidase abgebaut oder über das Kapillarblut abtransportiert. Bei verstärkter sympathischer Aktivität steigt daher der ins Kapillarblut diffundierte Anteil an, sodass die **Plasmakonzentration von Noradrenalin** als ein indirektes Maß der efferenten sympathischen Impulsaktivität genommen werden kann. So finden sich bei starker körperlicher Arbeit als Aus-

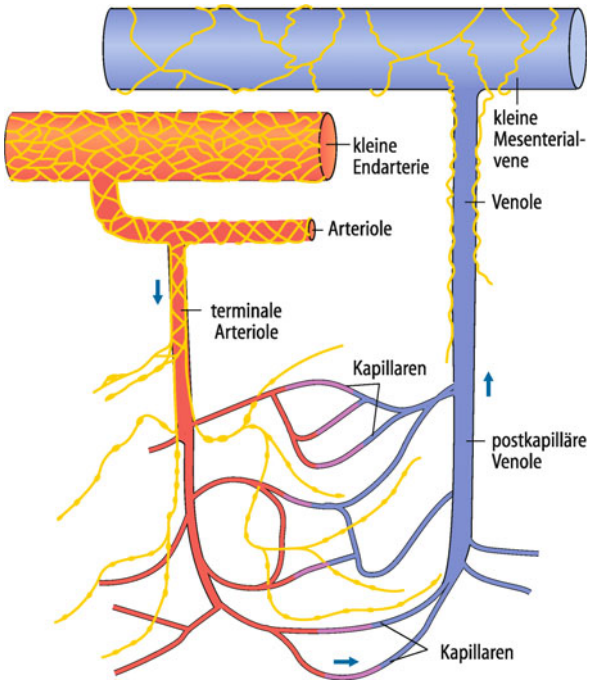


Abb. 28.20. Verteilung und Innervationsdichte der sympathisch-adrenergen Nervengeflechte in der Mesenterialstrombahn der Ratte. Bis hinein in die terminalen Arteriolen ist der arterielle Schenkel des Gefäßsystems von einem dichten sympathischen Nervengeflecht umgeben. Dieses findet sich, wenn auch mit geringerer Dichte, auch auf der venösen Seite. Über die Freisetzung von Noradrenalin aus Varikositäten dieses Plexus werden die Blutgefäße nerval tonisiert

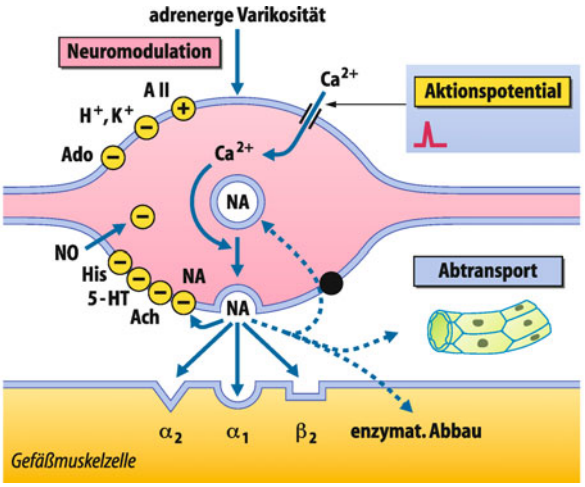


Abb. 28.21. Präsynaptische Modulation der Noradrenalinfreisetzung sowie Mechanismen der Noradrenalininaktivierung in der Gefäßwand. *NA* Noradrenalin; *ACh* Azetylcholin; *5-HT* Serotonin; *His* Histamin; *Ado* Adenosin; *AII* Angiotensin II; *NO* Stickstoffmonoxid; α_1 α_1-Adrenozeptor; α_2 α_2-Adrenozeptor; β_2 β_2-Adrenozeptor; – Hemmung; + Förderung der Noradrenalinfreisetzung

druck einer verstärkten sympathischen Aktivierung Anstiege der Noradrenalinkonzentration im Plasma um das 10- bis 20-fache des Ruhewertes.

Die Entladungsfrequenz der sympathisch-konstriktorischen Fasern beträgt in Ruhe 1–2 Impulse/s und führt bereits bei 8–10 Impulsen/s zu maximaler Vasokonstriktion. Die Menge an Noradrenalin, die aus den Vesikeln freigesetzt wird, hängt dabei nicht nur von der Frequenz der Aktionspotenziale ab, sondern wird auch durch eine Reihe von Substanzen sowie lokalchemischen Einflüssen erheblich moduliert (Abb. 28.21). So hemmt Noradrenalin selbst über **präsynaptische α_2-Adrenozeptoren** seine weitere Freisetzung. Inhibitorisch wirksam sind des Weiteren H^+-Ionen, K^+-Ionen, Adenosin, Azetylcholin, Histamin, Serotonin und Prostaglandin E_1. Angiotensin II hingegen fördert die Noradrenalinfreisetzung aus den Vesikeln und erhöht die Syntheserate dieses Vasokonstriktors (▶ Kap. 20.3 und 28.7).

28.7. Raynaud-Syndrom

Symptome. Das Raynaud-Syndrom stellt eine relativ häufige **funktionelle Durchblutungsstörung** dar (3% der Bevölkerung), die häufiger junge Frauen betrifft (60–80% der Fälle). Hierbei kommt es zu anfallsartigen Spasmen der Finger- oder Zehenarterien mit schmerzhafter Unterbrechung der Durchblutung. Das Syndrom ist klinisch mit Migräneattacken, Prinzmetal-Angina (Koronarspasmen) und pulmonaler Hypertonie assoziiert. Ein klassischer Raynaud-Anfall, der wenige Minuten bis mehrere Stunden andauern kann, zeigt einen phasenartigen Verlauf, bei dem es zu charakteristischen Hautverfärbungen kommt (Trikolore):

- Initiale **Blässe** als Folge der gedrosselten Durchblutung, gefolgt von
- **Zyanose** (bläuliche Verfärbung) durch desoxygeniertes Blut in den dilatierten, hypoxischen Gefäßen der Haut,
- **Rötung** als Folge der reaktiven Hyperämie.

▼

Primäres und sekundäres Raynaud-Syndrom. Man unterscheidet zwei Formen des Raynaud-Syndroms:

- Beim **primären Raynaud-Syndrom** treten diese arteriellen Spasmen nach Kälteexposition oder emotionaler Belastung auf.
- Das etwas seltenere **sekundäre Raynaud-Phänomen** tritt als Begleiterscheinungen teilweise sehr unterschiedlicher Grunderkrankungen, wie Kollagenosen (insbesondere Sklerodermie), Vaskulitiden oder lokalen degenerativen Prozessen (Vibrationsschäden, Karpaltunnelsyndrom, Sudeck-Dystrophie) auf. Ein sekundäres Raynaud-Phänomen kann darüber hinaus durch vasoaktive Pharmaka ausgelöst werden, wie Mutterkornalkaloide (Ergotamin), abschwellende Nasentropfen, Nikotin und β-adrenerge Blocker. Da sie die Symptomatik verschlechtern können, sind diese Pharmaka auch beim primären Raynaud-Syndrom kontraindiziert.

Ursachen. Der Pathomechanismus, der für diese überschießenden vasokonstriktorischen Reaktionen verantwortlich ist, ist noch weitgehend unklar. Zweifellos spielt aber eine veränderte endotheliale Autakoidproduktion im Zusammenwirken mit einer erhöhten glattmuskulären Reaktivität eine wesentliche Rolle.

Therapie. Die Therapie des primären Raynaud-Syndroms kann bei fehlender Ätiologie nur symptomatisch sein: Neben Ca^{2+}-Antagonisten (Nifedipin) kommen α-adrenerge Blocker (Prazosin) zum Einsatz. Die Therapie des sekundären Raynaud-Phänomens konzentriert sich neben einer symptomatischen Therapie auf die Behandlung der Grunderkrankung.

Sympathikogene Durchblutungsregulation

Die tonische Aktivität der sympathisch-konstriktorischen Fasern bestimmt zu wesentlichen Teilen den peripheren Widerstand in den verschiedenen Organen.

Bedeutung für den Gesamtkreislauf. Die Applikation von ganglienblockierenden Pharmaka oder komplette Spinalanästhesie führt zu einer massiven Vasodilatation und einem Abfall des mittleren Blutdrucks auf 50–60 mmHg.

Auch nach operativer Durchtrennung von sympathischen Nerven **(Sympathektomie)** tritt in den denervierten Gebieten eine Vasodilatation auf, wobei die neue Gefäßweite vornehmlich vom Basistonus bestimmt wird. Einige Tage nach der Sympathektomie beginnt jedoch der Tonus wieder anzusteigen und kann nach einigen Wochen praktisch wieder die ursprünglichen Werte erreichen, obwohl eine Regeneration der Fasern noch nicht erfolgt ist. Dieser Effekt beruht auf einer Zunahme des basalen Tonus und entsteht wahrscheinlich durch eine nach der Denervierung entstehende Hypersensibilität der Gefäßmuskulatur gegenüber Katecholaminen und anderen lokal produzierten oder zirkulierenden vasoaktiven Stoffen mit entsprechenden Steigerungen der muskulären Spontanaktivität.

Eine **Vasodilatation**, ausgelöst durch Absenkung der tonischen Aktivität der sympathisch-konstriktorischen Fasern, stellt des Weiteren einen wesentlichen **Teil des Barorezeptorenreflexes** (▶ Abschn. 28.9) dar, mit dem der Organismus kurzfristig den arteriellen Blutdruck stabilisiert. Auch die Steigerung der Hautdurchblutung im Dienste der **Thermoregulation** (▶ Kap. 39.4) ist ein Beispiel für eine Vasodilatation, die durch eine Abnahme der sympathisch-adrenergen vasokonstriktorischen Aktivität ausgelöst wird.

Bedeutung für die verschiedenen Organe. Ein Anstieg der Aktivität der sympathisch-konstriktorischen Nerven löst in dem betroffenen Organstromgebiet eine Reihe kurz- bis mittelfristigen Wirkungen aus. Die nerval vermittelte Konstriktion der terminalen Arterien und Arteriolen führt zu einer Erhöhung des regionalen Strömungswiderstandes und damit zu einer **Abnahme der Durchblutung**. Dies lässt sich an der Haut und der Skelettmuskulatur am deutlichsten demonstrieren, weniger ausgeprägt, aber doch effektiv an den Nieren und der Intestinalstrombahn, während im Koronarsystem, im Gehirn und in der Lunge bei Aktivierung sympathisch-adrenerger Neurone keine physiologisch relevanten Durchblutungsänderungen wahrnehmbar sind (◘ Abb. 28.19).

Eine starke Vasokonstriktion in präkapillären Widerstandsgefäßen kann des Weiteren über die Erniedrigung des Kapillardrucks zu beträchtlichen **Verschiebungen von Flüssigkeit** aus dem extravasalen in den intravasalen Raum führen, insbesondere in Geweben mit einem hohen interstitiellen Flüssigkeitsdepot (z. B. Skelettmuskel).

Nerval vermittelte Vasodilatationen

Eine Vasodilatation kann durch Aktivierung parasympathisch-cholinerger Neurone sowie über den Axonreflex ausgelöst werden.

Parasympathisch-cholinerge vasodilatatorische Fasern. Im Gegensatz zu den sympathisch-adrenergen Nerven zeigen die cholinergen Fasern keine tonische Grundaktivität. Eine funktionell bedeutsame parasympathisch-cholinerge Innervation von Gefäßen ist bisher nur an den **Genitalorganen**, an den kleinen **Piaarterien** des Gehirns und den **Koronararterien** nachgewiesen.

▪▪▪ Die in Speicheldrüsen sowie den Drüsen des Gastrointestinaltraktes durch Reizung parasympathisch-cholinerger Fasern ausgelöste Dilatation ist durch Stickstoffmonoxid (NO) vermittelt (wahrscheinlich identisch mit dem sog. **nichtadrenergen, nichtcholinergen (NANC-)Transmitter)**. So führt Stimulation der postganglionären parasympathischen Fasern zur Bildung und Freisetzung von NO aus den terminalen Nervenendigungen. Die für die **Erektion** des Penis entscheidende arterioläre Dilatation u. a. der Aa. helicinae am Eingang der Corpora cavernosa wird vollständig über **NO kontrolliert**.

Axonreflex. Bei mechanischer oder chemischer Reizung der Haut, z. B. im Rahmen von Verletzungen, können lokale vasodilatatorische Reaktionen auftreten, die durch Reizung **afferenter nozizeptiver C-Fasern** ausgelöst werden (▶ Kap. 15.2). Dabei werden vor allem die beiden Neuropeptide, **Substanz P** und das ***calcitonin-gene related peptide*** **(CGRP)** ausgeschüttet. Der Axonreflex spielt eine wichtige Rolle für die Ausbildung einer initialen Hyperämie (Erythembildung) und Hyperpermeabilität (Ödembildung) nach Gewebereizung.

In Kürze

Nerval vermittelte Durchblutungsregulation
Blutgefäße stehen ständig unter einem bestimmten Tonus, den man als **Ruhetonus** bezeichnet. Dieser setzt sich aus dem Basaltonus und dem nerval (**sympathisch-adrenerg**) vermittelten Tonus zusammen.

Sympathisch-adrenerg vermittelte Durchblutungsregulation
Die Ruhedurchblutung der einzelnen Organstromgebiete variiert. Das aus den Varikositäten der sympathischen Nervenendigungen freigesetzte Noradrenalin wird zu annä-
▼

hernd 80% wieder aktiv aufgenommen, der Rest enzymatisch abgebaut oder mit dem Kapillarblut abtransportiert. Die sympathisch ausgelöste Konstriktion der kleinen terminalen Arterien und Arteriolen ist besonders stark in der Haut und Skelettmuskulatur, weniger stark in den Nieren und am Intestinaltrakt ausgeprägt, während im Myokard, im Gehirn und in der Lunge bei Sympathikusaktivierung keine wesentliche Durchblutungsänderung eintritt.

Vasodilatatorische Nerven
Parasympathische cholinerge Fasern senken den Tonus der Genitalgefäße, Piaarterien und Koronararterien. Die durch Aktivierung dieser Fasern ausgelöste Dilatation kommt überwiegend auf indirektem Wege, durch Bildung und Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aus den terminalen Nervenendigungen, zustande. So wird die für die Erektion des Penis entscheidende Dilatation der Arteriolen der Corpora cavernosa vollständig über NO kontrolliert.

VI

28.6 Komponenten des basalen Gefäßtonus

Basaler Gefäßtonus

Das Ruhemembranpotenzial glatter Muskelzellen liegt mit –40 bis –60 mV nahe an der Schwelle der spannungsabhängigen Ca^{2+}-Kanäle. Änderungen des Ruhemembranpotenzials beeinflussen daher maßgeblich die intrazelluläre Ca^{2+}-Kontraktion und somit den Kontraktionszustand.

Ca^{2+}-Konzentration und basaler Gefäßtonus. Der basale Gefäßtonus setzt sich zusammen aus dem myogenen Tonus und der durch Gewebemetabolite ausgelösten Aktivität der glatten Gefäßmuskelzellen. Aufgrund der Abhängigkeit der Myosinleichtkettenkinase von Ca^{2+}-Calmodulin hat die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration einen wichtigen Einfluss auf den Kontraktionszustand von Blutgefäßen. Das Membranpotenzial von glatten Muskelzellen liegt mit –40 bis –60 mV nahe am Schwellenpotenzial **spannungsabhängiger Ca^{2+}-Kanäle** (VOCC), weshalb es einen bedeutenden Einfluss auf den Ca^{2+}-Einstrom und somit auch auf die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration hat. Änderungen des Membranpotenzials, wie sie u. a. durch Öffnung von **K^+-Kanälen** hervorgerufen werden, schlagen sich somit direkt in einer Ca^{2+}-vermittelten Änderung des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur nieder. Neben dem Membranpotenzial wird die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration durch Ca^{2+}-Einstrom über rezeptoraktivierte Kationenkanäle und die agonistenstimulierte Ca^{2+}-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum beeinflusst. Verschiedene Faktoren, die den basalen Gefäßtonus modulieren, beeinflussen darüber hinaus die Ca^{2+}-Sensitivität, ein Prozess der vornehmlich über die Änderung der Aktivität der Myosinleichtekettenphosphatase vermittelt wird (▶ Kap. 6).

Myogener Tonus

An der Ausbildung des basalen Gefäßtonus ist in vielen Gefäßgebieten der myogene Tonus wesentlich beteiligt; er beruht auf der Aktivierung von Kontraktionsmechanismen durch eine druckinduzierte Dehnung der Gefäßwand.

Mechanismus der myogenen Antwort. Die Erhöhung des transmuralen Drucks führt in den terminalen Arterien und Arteriolen der meisten Gefäßgebiete zu einer Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur (Bayliss-Effekt; »myogene Antwort«). Durch diese **dehnungsinduzierte Kontraktion**, die den Grundmechanismus für die **Autoregulation der Organdurchblutung** darstellt, kann in vielen Organen, vor allem in den Nieren und im Gehirn, die Durchblutung bei Blutdruckänderungen weitgehend konstant gehalten werden.

Die **myogene Antwort** sorgt bei Orthostase, die mit einer Erhöhung des arteriellen Drucks in den Beingefäßen um 80–90 mmHg einhergeht, für eine weitgehende Konstanthaltung des kapillären Filtrationsdrucks und beugt so der Entstehung von Ödemen vor.

Myogene Antwort. Die molekularen Mechanismen, die zur Ausbildung der myogenen Antwort beitragen, sind nicht vollständig verstanden. Nach mechanischer Stimulation der Zelle durch Dehnung kommt es zu einer schnellen Depolarisation mit anschließender Öffnung von spannungsabhängigen Ca^{2+}-Kanälen (VOCC). Bei der folgenden Kontraktion spielen neben dem direkten, Ca^{2+}-vermittelten Tonusanstieg auch unterschiedliche Ca^{2+}-sensitisierende Mechanismen (▶ Kap.6.7) eine Rolle. Zu diesen gehören u. a. Sphingosin-1-Phosphat, reaktive Sauerstoffspezies und Arachidonsäuremetabolite, wie 20-Hydroxyeicosatetraensäure (20-HETE). Der Mechanosensor, der die initiale Depolarisation auslöst, ist nach wie vor nicht identifiziert. Neben verschiedenen nicht-selektiven Kationenkanälen der TRP-Familie, die teilweise direkt oder indirekt über G-Protein gekoppelte Mechanismen und intrazelluläre Signaltransduktionseignisse aktiviert werden, wurde auch eine Beteiligung anderer Strukturen wie K_{2P}-Kanälen (TREK-1 und TRAAK), ENaC-Kanälen und Cl_{Ca}-Kanälen beschrieben.

Gewebemetabolite

Eine Reihe von Stoffwechselprodukten, die im Gewebe bereits unter Ruhebedingungen und vermehrt während verstärkter Tätigkeit der Organe anfallen, wirken vasodilatierend.

Metabolische Vasodilatation. Das Ausmaß der durch Stoffwechselprodukte ausgelösten Dilatation ist von der Menge der gebildeten Metabolite und diese wiederum von der Stoffwechselrate des jeweiligen Gewebes abhängig. Daher ergibt sich für viele Organe, wie Herz, Skelettmuskel und Gehirn, eine enge, weitgehend **lineare Beziehung** zwischen **Energieumsatz** (gemessen als Sauerstoffverbrauch) und **Durchblutung**.

Grundsätzlich lokal vasodilatatorisch wirken:

- Erhöhung des CO_2-Partialdrucks bzw. der H^+-Konzentration,
- Erhöhung der extrazellulären K^+-Konzentration und der Gewebeosmolarität,
- Herabsetzung des arteriolären O_2-Partialdrucks (mit Ausnahme der Pulmonalgefäße).

In einigen Organen (Herz, Skelettmuskel, Gehirn) ist das beim zellulären Abbau von ATP gebildete **Adenosin** ein wichtiger metabolischer Vasodilatator. Zum einen hat es über einen A_{2A}-Adenosinrezeptor an der glatten Gefäßmuskulatur eine direkte relaxierende Wirkung, zum anderen hemmt es die Freisetzung von Noradrenalin aus den präsynaptischen Varikositäten (◘ Abb. 28.21).

Die relative Bedeutung dieser Faktoren variiert von Organ zu Organ, wobei prinzipiell mehrere Faktoren gemeinsam mit den nervalen und endothelialen Faktoren (s. unten) den effektiven Gefäßtonus bestimmen.

Ionale Wirkungen. Mäßige Erhöhung der extrazellulären K^+-Konzentrationen bis 12 mmol/l führen über eine **Aktivierung einwärts gleichrichtender K^+-Kanäle** zu einer Zunahme der K^+-Leitfähigkeit der glatten Gefäßmuskulatur und damit zu einer Hyperpolarisation. Des Weiteren steigert die Erhöhung der extrazellulären K^+-Konzentration die Umsatzrate der elektrogenen Na^+-K^+-Pumpe in der glatten Muskulatur, ein Mechanismus, der ebenfalls eine Membranhyperpolarisation und damit eine Vasodilatation zur Folge hat. **Höhere extrazelluläre K^+-Konzentrationen** (20 mmol/l) führen jedoch durch die Reduktion des transmembranären K^+-Gradienten zu einer Membrandepolarisation und damit zu einer Kontraktion.

Die vasodilatierende Wirkung einer **H^+-Erhöhung**, die sich vor allem deutlich an zerebralen Gefäßen nachweisen lässt, ist ebenfalls durch eine Hyperpolarisation der glatten Muskelzellen und somit den Schluss spannungsabhängiger Ca^{2+}-Kanäle bedingt.

Hypoxie. Die vasodilatierende Wirkung eines erniedrigten arteriolären O_2-Partialdrucks (Hypoxie) beruht u. a. auf der Freisetzung der Vasodilatatoren **Stickstoffmonoxid** (NO) und **Prostazyklin** (PGI_2) aus dem Endothel, die bei Absenkung des P_{O_2} auf ≤50 mmHg verstärkt gebildet werden. Darüber hinaus wird NO unter hypoxischen Bedingungen hämoglobinkatalysiert aus Nitrit oder aus S-nitrosierten Proteinen freigesetzt. Aufgrund der hohen Diffusionsfähigkeit von O_2 kann bereits eine beträchtliche Menge von O_2 durch die Wand der Arteriolen diffundieren. In Organen mit hoher O_2-Ausschöpfung (Herz, arbeitende Skelettmuskulatur) werden daher in den Arteriolen O_2-Partialdruckwerte erreicht (P_{O_2} 30–40 mmHg), die zu einer verstärkten Bildung von NO und PGI_2 führen.

Autakoide

! An der lokalen Regulation des Gefäßtonus bzw. der Durchblutung sind auch sog. Autakoide beteiligt; dies sind körpereigene vasoaktive Substanzen mit parakrinen Wirkungen.

Die Bezeichnung »Autakoid« stellt ein aus dem Griechischen hergeleitetes Kunstwort (griech. »autos« = selbst, »akos« = Heilmittel) dar, unter der man eine Reihe körpereigener, chemisch heterogener, vasoaktiver Substanzen zusammenfasst, die para- bzw. autokrine Effekte haben **(Gewebehormone)**. Hierzu gehören Histamin, Serotonin, Angiotensin II, Bradykinin, Kallidin, die Gruppe der Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene, der plättchenaktivierende Faktor *(platelet-activating factor)* und schließlich auch die im Endothel gebildeten vasoaktiven Substanzen. Einige dieser Autakoide spielen jedoch für die Durchblutungsregulation unter physiologischen Bedingungen nur eine untergeordnete Rolle und sind verantwortlich für spezielle lokale Reaktionen während entzündlicher Prozesse und bei der Blutstillung.

Histamin. Histamin wird aus den Granula der Mastzellen und basophilen Granulozyten bei Gewebeschädigung, Entzündungen und allergischen Reaktionen freigesetzt. Über den H_1-Rezeptor wirkt Histamin grundsätzlich als Konstriktor von glatten Muskelzellen. In Blutgefäßen kommt es aber über die Stimulation **endothelialer H_1-Rezeptoren** zur NO-Freisetzung aus dem Endothel und aufgrund der großen Potenz von NO zur **Vasodilatation.** Histamin steigert darüber hinaus die **Kapillarpermeabilität** durch Retraktion der Kapillarendothelzellen. Die **Ödementstehung** unter Histamin ist Folge der gesteigerten Kapillarpermeabilität und der erhöhten Durchblutung.

Serotonin. Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) wird aus den Granula von Thrombozyten bei deren Aktivierung sezerniert. Serotonin ist darüber hinaus auch in größeren Mengen in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes (mehr als 90% der gesamten Serotoninmenge des Organismus) sowie im Pinealorgan nachzuweisen. Schließlich ist Serotonin ein Neurotransmitter im ZNS. Die vasomotorischen Effekte von Serotonin sind – ähnlich denen von Azetylcholin, Histamin und ATP – heterogen und abhängig von der Anzahl und Verteilung von 5-HT-Rezeptoren am Endothel und der glatten Gefäßmuskulatur. So lassen sich mit Serotonin an einer Reihe von **Arterien mit intaktem Endothel** bei luminaler Applikation **Dilatationen** auslösen, während Serotonin an **Arterien mit geschädigtem Endothel** bzw. bei Applikation von der adventitiellen Seite über glattmuskuläre Rezeptoren **Kontraktionen** auslöst.

Eikosanoide. Eikosanoide sind Derivate der Arachidonsäure (▶ Kap. 2.6). Hierzu gehören die Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene und die Epoxide der Arachidonsäure. Die meisten Verbindungen dieser Substanzgruppen, die z. T. im Endothel, z. T. auch in der glatten Muskulatur synthetisiert werden, sind vasoaktiv. Das hauptsächlich im Endothel gebildete **Prostaglandin I_2 (Prostazyklin)** führt an nahezu allen Gefäßen zu einer **Dilatation**. Dilatatorisch wirken auch die **Prostaglandine E_1, E_2** und **D_2**, während **Prostaglandin F_{2a}** sowie das hauptsächlich in Thrombozyten gebildete **Thromboxan A_2 vasokonstriktorisch** wirksam sind.

Leukotriene (A_4, B_4, C_4, D_4) sind wichtige Mediatoren der entzündlichen Reaktion mit großer chemotaktischer Aktivität. Sie sind beteiligt an der Adhäsion von Leukozyten an das Endothel sowie an der Ausbildung endothelialer Lücken in den Venolen (1.000-fach potenter als Histamin). Darüber hinaus sind die Leukotriene LTC_4 und LTD_4 starke Konstriktoren der Gefäß- und Bronchialmuskulatur.

28.8. Karzinoidsyndrom

Karzinoide sind die häufigsten Tumoren des neuroendokrinen Systems und kommen meistens im Gastrointestinaltrakt vor. Mehr als die Hälfte aller Karzinoide finden sich im Appendix vermiformis und sind dort fast immer gutartig. Karzinoide des restlichen Verdauungstraktes hingegen metastasieren früh.

Unter dem Begriff **Karzinoidsyndrom** werden klinische Symptome zusammengefasst, die aus der Sekretion humoral aktiver Peptide und biogener Amine aus dem Tumor resultieren und deren wichtigster Vertreter **Serotonin** ist. Zum Karzinoidsyndrom kommt es besonders bei duodenalen und jejunalen Karzinoiden und bei Lebermetastasen.

Symptome. Das Syndrom beinhaltet die **Trias** aus **Hautrötung** (*flush*, plötzlich livide Verfärbung von Gesicht, Hals und des thorakalen Bereichs), Steigerung der intestinalen Motilität (**Durchfall**) und **Endokardfibrose**, seltener auch Hypotonie, Bronchospasmus und Teleangiektasien (Erweiterung oberflächlicher Hautgefäße). Hypotonie und *flush* sind Folge der Serotonin-bedingten, endothelabhängigen Vasodilatation, während die Stimulation von Fibroblasten durch Serotonin zur Bindegewebsproduktion (Fibrosierung von Herzklappen und Retroperitoneum) führt.

VI

In Kürze

Komponenten des Basaltonus

Lokal gebildete Faktoren und Mechanismen in der Gefäßwand sind für die Ausbildung eines basalen Gefäßtonus verantwortlich.

Die Erhöhung des transmuralen Drucks führt in terminalen Arterien und Arteriolen zu einer Kontraktion der Gefäßmuskulatur (**Bayliss-Effekt**). Diese myogene Antwort stellt als Grundmechanismus der Autoregulation in vielen Organen eine weitgehende Unabhängigkeit der Durchblutung vom arteriellen Druck sicher. Bei **Stoffwechselsteigerungen** (Zunahme von P_{CO_2}, $[H^+]$, $[K^+]$ und Abnahme von P_{O_2} sowie verstärktem Anfall von Adenosin) kommt es zu einer Vasodilatation.

Der Gefäßtonus wird dabei über das **Membranpotenzial** der glatten Muskelzellen, welches die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration beeinflusst, reguliert. **Ca^{2+}-sensitisierende Mechanismen** und die rezeptorvermittelte Ca^{2+}-Freisetzung sowie der Einstrom von Ca^{2+} über nicht-selektive Kationenkanäle regulieren ebenfalls den basalen Gefäßtonus.

28.7 Modulation des Gefäßtonus durch zirkulierende Hormone und vasoaktive Peptide

Katecholamine

Die im Blut zirkulierenden Hormone des Nebennierenmarks beeinflussen den Tonus der peripheren Gefäße.

Plasmaspiegel der Katecholamine. Die Katecholamine **Adrenalin und Noradrenalin** werden im Verhältnis 4:1 aus dem Nebennierenmark sezerniert, während die Konzentration im Plasma hierzu invers sind (Adrenalin : Noradrenalin = ca. 1:5). Der höhere Plasmaspiegel von Noradrenalin ist die Folge des bereits beschriebenen Abtransports von Noradrenalin *(spillage)* von den tonisch aktiven sympathischen Nervenendigungen der Gefäßwand in das Blut (Abb. 28.21).

Adrenalin und Noradrenalin (▶ Kap. 20.2) führen bei **hohen Konzentrationen** zu einer **Vasokonstriktion** aller Gefäße. Dies ist bedingt durch die Erregung von α_1- und α_2-Adrenozeptoren an der glatten Muskulatur. Als Ausnahme von der Regel, dass Katecholamine eine Vasokonstriktion induzieren, löst **Adrenalin in niedrigen Konzentrationen** in drei Geweben, nämlich in der Skelettmuskulatur, im Myokard und in der Leber, **Dilatationen** aus. Dies ist durch die reiche Ausstattung dieser Gefäßgebiete mit β-Adrenozeptoren sowie durch die hohe **Affinität von Adrenalin für β-Adrenozeptoren** bedingt. Nach Blockade der β-Adrenozeptoren löst Adrenalin auch in der Skelettmuskulatur über die α-Adrenozeptoren eine Vasokonstriktion aus. **Noradrenalin** hingegen führt **immer** zu einer **Vasokonstriktion** aufgrund seiner höheren Affinität zu α-Adrenozeptoren. Da die Skelettmuskulatur mit ca. 20% einen beträchtlichen Anteil des Herzzeitvolumens beansprucht, werden die unterschiedlichen Effekte von Adrenalin und Noradrenalin bei intravenöser Infusion auch an der Gesamtreaktion des Kreislaufs deutlich. So führt intravenöse **Infusion von Noradrenalin** zu einer generalisierten Vasokonstriktion und damit zu einem **Blutdruckanstieg**. Die **Infusion von Adrenalin** hingegen erniedrigt den **peripheren Widerstand** geringfügig, da die Vasodilatation in der Skelettmuskulatur die Vasokonstriktion in den anderen Gefäßgebieten vollständig kompensiert.

Angiotensin II und Adiuretin

Zirkulierendes Angiotensin II und Adiuretin sind vor allem unter pathophysiologischen Bedingungen starke Modulatoren des Gefäßtonus.

Angiotensin II. Zirkulierendes Angiotensin II kann über eine Reihe von Mechanismen zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen (Abb. 28.22), wobei die Verstärkung der sympathisch-adrenerg vermittelten Vasokonstriktion und somit die Effekte dieses Peptidhormons auf das ZNS von besonderer Bedeutung sind. Die direkte vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin II findet sich im physiologischen Konzentrationsbereich fast ausschließlich in Blutgefäßen der Niere. Somit ist der blut-

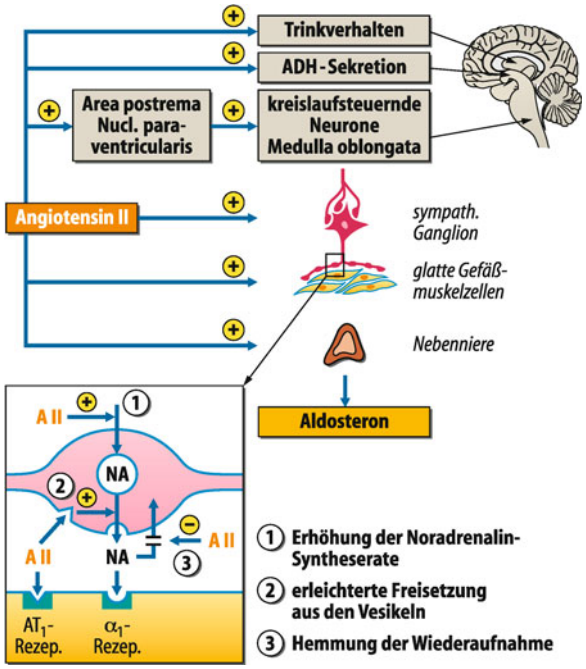


Abb. 28.22. Darstellung der zentralen und peripheren Mechanismen, durch die Angiotensin II das Kreislaufsystem beeinflusst. Neben einer direkten vasokonstriktorischen Komponente hat Angiotensin II (*A II*), u. a. über Interaktionen mit Noradrenalin (*NA*) und zentrale Mechanismen indirekte blutdrucksteigernde Eigenschaften

drucksteigernde Effekt von Angiotensin II weitgehend indirekter Natur.

Die Wirkung von Angiotensin II (▶ Kap. 29.9) erfolgt im Wesentlichen über zwei Rezeptorsubtypen, den **AT_1-** und den **AT_2-Rezeptor** (die Subskriptnummern sind nicht zu verwechseln mit den Peptiden, die mit römischen Ziffern bezeichnet werden). Beide Rezeptoren haben eine starke Affinität für Angiotensin II und praktisch keine für Angiotensin I. Antagonisten für den AT_1-Rezeptor, über den die meisten der kardiovaskulär relevanten Effekte von Angiotensin II vermittelt werden, sind wichtige Therapeutika bei Herz-Kreislauferkrankungen.

▪▪▪ Über den AT_1-Rezeptor löst Angiotensin II in Konzentrationen, die unterhalb der Schwelle für vasomotorische Reaktionen liegen, trophische Wirkungen aus. So kommt es am Myokard wie auch an Gefäßen im Zusammenwirken mit anderen Wachstumsfaktoren zu einer **Hypertrophie der kontraktilen Zellen** sowie zu einer **verstärkten Synthese von Proteinen der extrazellulären Matrix (**Fibrose**)**. Diese Wirkungen erklären die zentrale Rolle von Angiotensin II in der Pathogenese chronischer kardiovaskulärer Erkrankungen (Hypertonie, Atherosklerose, Herzinsuffizienz).

Adiuretin (ADH, Vasopressin). Unter physiologischen Bedingungen und somit bei niedrigen ADH-Plasmakonzentrationen sind die Wirkungen dieses Peptidhormons vornehmlich über den hochaffinien V_2-Rezeptor des Sammelrohrepithels der Niere vermittelt. **Vasokonstriktorische Effekte** von Adiuretin, das auch als Vasopressin (AVP = Arginin-Vasopressin) bezeichnet wird, zeigen sich nur bei **starkem Blutverlust** (hämorrhagischer Schock) und treten somit unter physiologischen Bedingungen nicht auf. Anders als die Blutgefäße des Hochdrucksystems reagieren **Hirn- und Koronargefäße** auf Vasopressin mit einer endothelvermittelten **Vasodilatation**, da Vasopressin in diesen Gefäßen über einen endothelialen V_1-Rezeptor die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) stimuliert. Dieser Mechanismus trägt bei Blutverlust und hämorrhagischem Schock zur Umverteilung des Herzzeitvolumens zugunsten des Gehirns und Herzens bei.

Natriuretische Peptide

Aus den Myozyten der Vorhöfe, dem Endothel und Zellen des ZNS werden Peptide mit vasodilatatorischen und natriuretischen Eigenschaften freigesetzt.

Familie der natriuretischen Peptide. Hierzu gehören das atriale natriuretische Peptid (**ANP**, Atriopeptin, A-Typ natriuretisches Peptid; 28 Aminosäuren), das natriuretische Peptid vom B-Typ (**BNP**, *brain natriuretic peptide*, 32 Aminosäuren) sowie das natriuretische Peptid vom C-Typ (**CNP**, 26 Aminosäuren). Das in den distalen Tubuluszellen der Niere gebildete und ins Tubuluslumen sezernierte **Urodilatin** wird den natriuretischen Peptiden vom A-Typ zugeordnet und dürfte als intrarenales, parakrin wirksames Peptid zur Kontrolle der Wasserhomöostase und Natriurese beitragen.

Stimulatoren und Rezeptoren. ANP und BNP werden nach Dehnung der Vorhöfe (Volumenexpansion, Erhöhung des zentralvenösen Drucks) aus den Vorhofmyozyten freigesetzt. Natriuretische Peptide wirken über plasmamembranständige Rezeptoren mit intrazellulärer Guanylylzyklaseaktivität. Eine Steigerung der Plasmaspiegel dieser Hormone führt somit an Zellen mit entsprechendem Rezeptorbesatz zum Anstieg der intrazellulären cGMP-Konzentration. Die **ANP-Freisetzung** bei erhöhten zentralvenösen Drücken bedingt über diesen Mechanismus die Dilatation peripherer Venen und somit eine Blutverlagerung von zentral nach peripher. Eine ANP-vermittelte Vasodilatation der Nierengefäße führt zum Auswaschen des osmotischen Gradienten und trägt so zur Diurese bei. Die Halbwertszeit der natriuretischen Peptide beträgt nur wenige Minuten, da sie durch das Enzym **neutrale Endopeptidase** (NEP) gespalten bzw. über rezeptorvermittelte Aufnahme aus dem Blut geklärt werden.

▪▪▪ Bei chronischer, hämodynamischer Überlastung des Herzens sezerniert auch das ventrikuläre Myokard ANP und BNP, bzw. deren Vorläufer proANP und proBNP. Der Plasmaspiegel von **NT-proBNP,** welches bei der Abspaltung von BNP aus proBNP entsteht und eine lange Plasmahalbwertszeit hat, wird derzeit klinisch als diagnostischer und prognostischer Marker bei **chronischer Herzinsuffizienz** eingesetzt.

CNP ist ein von Endothelzellen sezerniertes Peptid mit potenten vasodilatatorischen Eigenschaften. Im Gegensatz zu ANP und BNP ist CNP nur minimal natriuretisch wirksam und hemmt nicht das Renin-Angiotensin-System. Insgesamt wirkt CNP, das nur sehr niedrige Plasmaspiegel aufweist, mehr auto- und parakrin, während ANP und BNP als zirkulierende Hormone angesehen werden können.

28.9. Phäochromozytom

Pathologie. Phäochromozytome sind überwiegend gutartige Tumoren (nur etwa 10% der Tumoren sind maligne) des Nebennierenmarks und der sympathischen Ganglien, die vom chromaffinen Gewebe der Neuralleiste abstammen. Die Tumoren produzieren kontinuierlich oder schubweise Adrenalin und Noradrenalin, wobei die klinische Symptomatik der Erkrankung wesentlich von dem Verhältnis der beiden sezernierten Katecholamine bestimmt wird und damit sehr variabel sein kann.

Symptome. Bei überwiegender Sekretion von Noradrenalin sind Phäochromozytome eine seltene Ursache der Hypertonie (0,1–0,2% aller Patienten mit arterieller Hypertonie), die bei mehr als der Hälfte der Patienten in einer anfallsartigen Form (paroxysmale Hypertonie) auftritt. Leitsymptome sind Kopfschmerzen, Schwitzen, Herzklopfen und innere Unruhe.

Dominiert die Adrenalinsekretion, so steht die Tachykardie, Gewichtsabnahme und oft ein Diabetes mellitus im Vordergrund. Bei Patienten mit Neurofibromatose (Morbus Recklinghausen) findet sich eine signifikante Häufung (ca. 10%) mit einem Phäochromozytom, ebenso bei der von Hippel-Lindau-Erkrankung (Gendefekt auf Chromosom 3, Hämangioblastom der Netzhaut und des Kleinhirns).

Diagnose. Richtungsweisend ist eine autonome Katecholaminüberproduktion, die durch Bestimmung der Katecholamine und deren Abbauprodukte (Vanillinmandelsäure) im Urin nachgewiesen werden kann.

Therapie. Primär chirurgisch, nach Vorbereitung der Patienten mit einer Kombination von α- und β-adrenergen Blockern.

▪▪▪ **Adrenomedullin.** Humanes Adrenomedullin ist ein aus 52 Aminosäuren bestehendes Peptid, das ursprünglich aus dem Nebennierenmark (NNM) isoliert wurde. Adrenomedullin wird in verschiedenen Zelltypen bzw. Geweben (Herz, Niere, Gehirn) synthetisiert, wobei die wichtigsten Quellen Endothelzellen, glatte Muskelzellen und Mesangialzellen sind. Humorale und mechanische Faktoren stimulieren Synthese und Sekretion von Adrenomedullin, u. a. Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide, Angiotensin II, Zytokine sowie die Wandschubspannung. Aufgrund seiner Homologie zum **calcitonin gene-related peptide** (CGRP) wird ein Teil der zellulären Effekte von Adrenomedullin über den **CGRP-Rezeptor** vermittelt. Zusätzlich existieren jedoch spezifische Rezeptoren, die zu einer Aktivierung der **Adenylylzyklase** sowie der **Phospholipase C** führen.

Adrenomedullin ist ein potenter Vasodilatator. Seine Wirkung wird dabei über eine verstärkte endotheliale **NO-Produktion** sowie eine direkte, glattmuskulär induzierte cAMP-Erhöhung ausgelöst. In der Niere induziert Adrenomedullin, trotz Abnahme des mittleren Blutdrucks, ausgeprägte **vasodilatatorische** sowie starke **natriuretische** Antworten. Da beim gesunden Menschen die zirkulierenden Plasmaspiegel von Adrenomedullin sehr niedrig sind, kann man in erster Näherung Adrenomedullin als lokales auto- bzw. **parakrin wirkendes vasoaktives Peptid** betrachten. Adrenomedullin ist aber unter pathophysiologischen Bedingungen auch ein zirkulierendes Hormon. So gehen verschiedene kardiorenale Erkrankungen, wie Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz, chronisches Nierenversagen, aber auch akute Zustände, wie septischer Schock und Myokardinfarkt mit einer Erhöhung des Adrenomedullinspiegels einher.

In Kürze

Tonusmodulation durch zirkulierende Hormone und vasoaktive Peptide

Zirkulierende Hormone verschiedener endokriner Systeme beeinflussen den Tonus der peripheren Gefäße, wobei Katecholaminen eine besonders große Bedeutung zukommt: Die Plasmaspiegel von **Adrenalin** und **Noradrenalin**, die unter Ruhebedingungen 0,1–0,5 bzw. 0,5–3 nmol/l betragen, steigen bei körperlicher Arbeit bis auf 5 bzw. 10 nmol/l an. Beide Hormone haben, vermittelt über α_1-Adrenozeptoren, vasokonstriktorische Effekte. Adrenalin, das auch eine starke Affinität zu β-Adrenozeptoren besitzt, bewirkt allerdings in physiologischen Konzentrationen eine Vasodilatation in der Skelettmuskulatur, im Myokard und in der Leber.

Neben blutdrucksteigernden Effekten, die großenteils über indirekte Mechanismen im ZNS und in der Niere vermittel sind, hat **Angiotensin II** auch trophische Wirkungen (Proliferation, verstärkte Synthese von Matrixproteinen) in der Gefäßwand.

Adiuretin (Vasopressin) löst in den meisten peripheren Gefäßen (jedoch nicht in den Hirn- und Koronargefäßen) eine starke Konstriktion aus.

Atriales natriuretisches Peptid (ANP) und **BNP** werden bei Dehnung aus Vorhofmyozyten freigesetzt und bewirken u. a. eine Vasodilatation, eine Reduktion des Blutdrucks sowie des Blutvolumens.

28.8 Das Endothel: zentraler Modulator vaskulärer Funktionen

Endothelvermittelte Tonusmodulation

Über die Bildung und Freisetzung vasoaktiver Autakoide sowie über die Aktivierung/Inaktivierung von im Blut zirkulierender vasoaktiver Substanzen stellt das Endothel einen zentralen Modulator des lokalen Gefäßtonus dar.

Metabolisierung und Aufnahme vasoaktiver Substanzen. In diese Kategorie gehören der aktive Transport biogener Amine wie **Serotonin** und **Noradrenalin** ins Endothel und die nachfolgende oxidative Desaminierung. Je nach Organstromgebiet finden sich dabei Klärraten für eine einzelne Passage zwischen 20–60%. Auch der Metabolismus der im Blut zirkulierenden vasoaktiven **Adeninnukleotide (ATP, ADP)**, die hauptsächlich aus Thrombozyten stammen, erfolgt über das Endothel. Über eine Kaskade von Ektonukleotidasen, die an der luminalen Endothelzelloberfläche lokalisiert sind, wird ATP über ADP und AMP zu **Adenosin** abgebaut, das dann über einen Carrier-abhängigen Mechanismus ins Endothel aufgenommen und zum überwiegenden Teil zu ATP rephosphoryliert wird. Das ***angiotensin-converting enzyme*** (ACE) stellt ein weiteres endotheliales Ektoenzym dar, das sich unter Ruhebedingungen vornehmlich im Endothel von Lunge, Fettgewebe und der Niere findet. ACE ist identisch mit der **Kininase II** und damit auch verant-

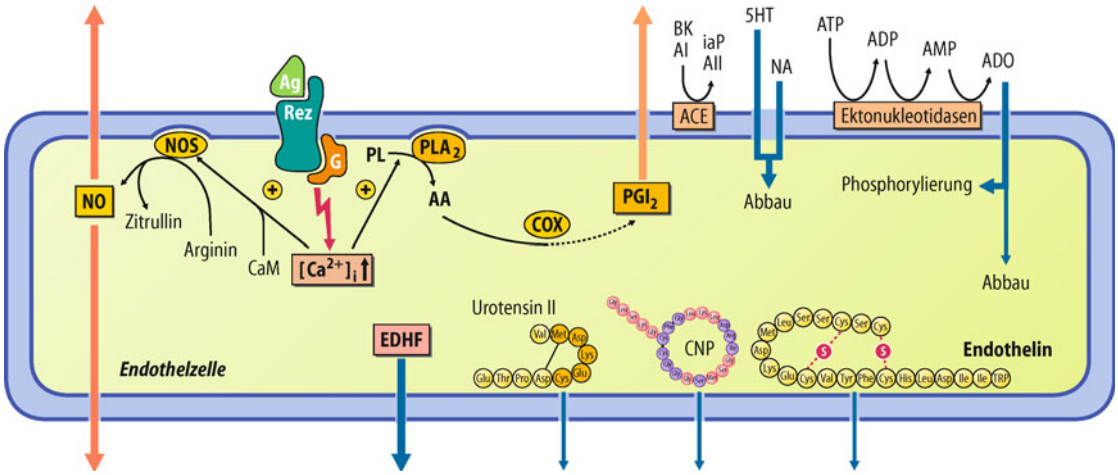


Abb. 28.23. Übersicht über die wichtigsten vasomotorischen Funktionen des Endothels. *AI* Angiotensin I; *AII* Angiotensin II; *Bk* Bradykinin; *iaP* vasoinaktive Peptide; *ACE angiotensin converting enzyme*; *Ado* Adenosin; *5-HT* Serotonin; *NA* Noradrenalin; *COX* Zyklooxygenase; *PL* Phospholipide; *PLA_2* Phospholipase A_2; *AA* Arachidonsäure; *CaM* Calmodulin; *NOS* NO-Synthase; *Ag* Agonist; *Rez* Rezeptor; *G* G-Protein. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde die Signaltransduktionskaskade nicht dargestellt, die zur Erhöhung der freien intrazellulären Kalziumkonzentration ($[Ca^{2+}]_i$) führt (Freisetzung aus intrazellulären Speichern und transmembranärer Einstrom)

wortlich für die proteolytische **Inaktivierung von Bradykinin**, einem der stärksten endothelabhängigen Vasodilatatoren (Abb. 28.23).

Bildung und Freisetzung vasoaktiver Autakoide. Dies stellt das funktionell bedeutendere Prinzip der endothelialen Tonusmodulation dar. Die wichtigsten vom Endothel synthetisierten Autakoide sind der ***endothelium-derived relaxing factor*** (EDRF), der identisch ist mit **Stickstoffmonoxid** (NO), **Prostazyklin** (PGI_2), der **Endothelium-derived hyperpolarizing Factor** (EDHF), das dilatatorisch wirkende Peptid **CNP** sowie die stark vasokonstriktorisch wirkenden Peptide **Endothelin-1** und **Urotensin II**. Die meisten dieser vasoaktiven Autakoide sind gleichzeitig Wachstumsmodulatoren und sind damit an der Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase beteiligt (Tab. 28.1).

Tab. 28.1. Endotheliale Faktoren, die an der Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase beteiligt sind

Vasoaktive Faktoren	NO Prostazyklin EDHF C-natriuretisches Peptid Endothelin-1 Endoperoxide (PGH_2) Angiotensin II Urotensin II
Hämostatische und fibrinolytische Faktoren	Tissue Plasminogen Aktivator (tPA) Thrombomodulin Plasminogenaktivator Inhibitor-1 (PAI-1) *Tissue*-Faktor Von-Willebrand-Faktor
Wachstumsmodulatoren	NO Prostazyklin EDHF C-natriuretisches Peptid Endothelin-1 Angiotensin II Urotensin II
Entzündungsmodulatoren	Chemokine (MCP-1) Adhäsionsmoleküle (VCAM-1, ICAM-1, Selektine) Zytokine (TNF-α, Interleukin 1, 16 und 18)

Regulation der endothelialen NO-Bildung

Endothelzellen exprimieren konstitutiv eine NO-Synthase, deren Aktivität über Ca^{2+}/Calmodulin sowie Phosphorylierung reguliert wird.

Basale NO-Bildung. Die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO), eines hochdiffusiblen Gases, erfolgt im Endothel über eine konstitutiv exprimierte **endotheliale NO-Synthase (eNOS)**. Dieses Enzym, das über die Bindung von Ca^{2+}/Calmodulin aktiviert wird, bildet aus der Aminosäure **L-Arginin** unter Abspaltung von L-Citrullin NO. Die Ca^{2+}/Calmodulin-Abhängigkeit der eNOS-Aktivierung beinhaltet, dass alle rezeptorabhängigen und -unabhängigen Agonisten, welche die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration in Endothelzellen erhöhen (z. B. Azetylcholin, Bradykinin, Histamin, Thrombin, Substanz P), eine Steigerung der NO-Bildung induzieren. Die Aktivität des Enzyms wird des Weiteren entscheidend über dessen Phosphorylierung geregelt. Mehrere Proteinkinasen sind hierfür verantwortlich, wobei physiologisch die Kinasen am wichtigsten sind, die durch mechanische Stimulation des Endothels kontinuierlich aktiviert werden.

Bereits unter Ruhebedingungen kommt es in nahezu allen Gefäßen zu einer **kontinuierlichen basalen NO-Freisetzung** aus dem Endothel und damit zur Abschwächung der sympathisch-adrenerg vermittelten Konstriktion. Verschiedene, ständig auf das Endothel einwirkende physikalische Einflüsse verstärken

diese basale NO-Freisetzung. Hierzu zählen die durch das strömende Blut an der Endothelzelloberfläche erzeugte **Wandschubspannung** *(viscous drag)*, die durch die Herzaktion induzierten **pulsatorischen Dehnungs- und Entdehnungszyklen**, die **mechanische Deformation der Gefäße** in der kontrahierenden Skelettmuskulatur und im Herzen sowie die **Absenkung des arteriolären O_2-Partialdrucks**.

Schubspannungsabhängige NO-Bildung. Die strömungsinduzierte NO-Bildung tritt an großen, v. a. aber an kleinen widerstandsbestimmenden Arterien und Arteriolen auf. Ihre physiologische Bedeutung liegt bei erhöhtem Durchblutungsbedarf der Gewebe in der **Anpassung der Leitfähigkeit** dieser vorgeschalteten Gefäßabschnitte, die nicht von der metabolisch induzierten Vasodilatation in der Mikrozirkulation erfasst werden. Auf diese Weise lässt sich bei gegebenem Perfusionsdruck die volle Durchblutungsreserve eines Organs ausschöpfen (Abb. 28.9), was bei alleiniger metabolischer Dilatation der terminalen Widerstandsgefäße nicht möglich wäre. Da die Schubspannung an der Endothelzelloberfläche in einem durchströmten Gefäß umgekehrt proportional zur 3. Potenz des Radius ist, ergibt sich des Weiteren, dass eine **Vasokonstriktion** ebenfalls zu einer **verstärkten NO-Freisetzung** führen kann. Dies bedeutet, dass myogen oder neurogen induzierte Vasokonstriktionen in den zuführenden Arterien selbst bei geringfügig abnehmender Durchblutung durch die verstärkt einsetzende schubspannungsinduzierte NO-Freisetzung stark abgeschwächt werden (Abb. 28.24). Auf diese Weise werden die sympathisch-adrenerg vermittelten Konstriktionen, die bei Muskelarbeit in der Mikrozirkulation durch die metabolisch induzierte Dilatation völlig überspielt werden, auch in den vorgeschalteten Gefäßen weitgehend aufgehoben. Eine **Hemmung der Noradrenalinfreisetzung** aus den präjunktionalen Varikositäten durch die erhöhte NO-Bildung trägt noch zu der Abschwächung der neurogenen Konstriktion bei (Abb. 28.21).

Entsprechende Wechselwirkungen lassen sich auch bei der myogenen Antwort beobachten. So finden sich in verschiedenen Stromgebieten bei Hemmung der NO-Bildung verstärkte myogene Antworten.

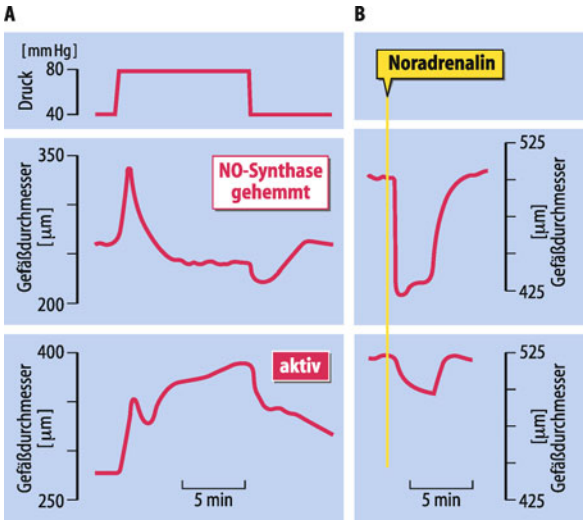


Abb. 28.24. Effekt der schubspannungsinduzierten NO-Bildung auf die myogene sowie auf die Noradrenalin-induzierte Vasokonstriktion in perfundierten terminalen Mesenterialarterien. A Die sprunghafte Erhöhung des transmuralen Drucks führt in einem perfundierten Gefäß ohne NO-Produktion (NO-Synthase gehemmt) ausschließlich zu einer myogenen Antwort: Nach vorübergehender druckpassiver Durchmesserzunahme kommt es zu einer Vasokonstriktion mit einer Durchmesserabnahme bis unter den Ausgangswert. In dem Gefäß mit aktiver NO-Synthase ist durch die ständige schubspannungsabhängige NO-Produktion die myogene konstriktorische Reaktivität so reduziert, dass nur noch die druckpassive Durchmesserzunahme in Erscheinung tritt. **B** Nach Hemmung der NO-Synthase ist die Noradrenalin-induzierte Kontraktion wesentlich stärker als bei aktiver NO-Synthase. Dies erklärt sich durch den Wegfall der NO-vermittelten dilatatorischen Komponente

Wirkungsmechanismus und Effekte von NO

Die relaxierende Wirkung von NO an der glatten Gefäßmuskulatur kommt über die Aktivierung der löslichen Guanylylzyklase zustande.

Effekte am Gefäß. Die Bindung von NO an das zweiwertige Eisen der hämhaltigen Untereinheit der Guanylylzyklase führt zu einer Konformationsänderung des benachbarten katalytischen Zentrums und damit zu einer Steigerung der Konversionsrate von GTP zu cGMP. Der Anstieg des intrazellulären cGMP führt zu einer Aktivierung von cGMP-abhängigen Proteinkinasen (PKG oder cGK), die wiederum die molekularen Mechanismen in Gang setzen, die über die Absenkung des intrazellulären Kalziums in der glatten Muskulatur zur Relaxation führen. cGMP kann darüber hinaus direkt Ionenkanäle aktivieren. Neben der Aktivierung der löslichen Guanylylzyklase, die der wichtigste Rezeptor für NO ist, kann dieses Radikal auch Effekte über Reaktion mit anderen eisenhaltigen Enzymen oder über S-Nitrosierungsreaktionen vermitteln.

Einige der **NO freisetzenden Vasodilatatoren**, z. B. Serotonin, Azetylcholin, Thrombin und ATP lösen bei direktem Kontakt mit der **glatten Muskulatur** über ihre jeweiligen glattmuskulär lokalisierten Rezeptoren **Kontraktionen** aus. Die vasomotorische Antwort eines Gefäßes auf diese Agonisten stellt also immer einen Nettoeffekt von endothelabhängiger Dilatation (schubspannungs- und agonisteninduziert) und direkt glattmuskulär vermittelter Konstriktion dar. Bei funktionellen Störungen des Endothels (z. B. bei Hypercholesterinämie, Diabetes, Arteriosklerose), die mit einer reduzierten NO-Verfügbarkeit einhergehen, kommt es zu einem Übergewicht der konstriktorischen Reaktionen.

Induzierbare NO-Synthase. Verschiedene Zellen, z. B. Makrophagen, Mesangialzellen, Kardiomyozyten und glatte Muskelzellen, exprimieren nach Stimulation mit Bakteriengiften (Endotoxin) sowie Zytokinen (Interleukin-1, TNF-α, und γ-Interferon) eine **induzierbare NO-Synthase**. Dieses Isoenzym unterliegt keiner Ca^{2+}-abhängigen Regulation, vielmehr wird die produzierte NO-Menge, die um das 1.000-fache höher liegen kann als beim konstitutiven Enzym, im Wesentlichen über die vorhandene Enzymmenge gesteuert. In so hohen Konzentrationen entfaltet NO zytotoxische Wirkungen u. a. durch Komplexierung von Eisen-Schwefel-Verbindungen im aktiven Zentrum von Enzymen, die für den Energiehaushalt der Zellen essenziell sind. Die Expression der induzierbaren NO-Synthase in der Gefäßwand (glatte Muskulatur und Makrophagen) ist auch die Ursache für die exzessive Vasodilatation und den therapeutisch schwer beherrschbaren Blutdruckabfall bei **septischem Schock**.

Konsequenzen reduzierter NO-Verfügbarkeit Bei einer Reihe von kardiovaskulären Störungen (Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Diabetes) steht die Reduktion von biologisch verfügbarem NO im Vordergrund, die als ein frühes, klinisch fassbares Korrelat der **Atherosklerose** angesehen werden kann. Die Abnahme von biologisch verfügbarem NO geht einher mit einer Zunahme der **Thrombozytenaktivierung**. Die hierbei freigesetzten Thrombozyteninhaltsstoffe (PDGF, EGF, TGFβ, Serotonin und Thromboxan A2) lösen nicht nur direkt an der glatten Gefäßmuskulatur eine **Vasokonstriktion** aus, sondern stimulieren auch **Wachstumsprozesse** in der Gefäßwand, die zu den initialen Ereignissen bei der Entwicklung der Atherosklerose gehören (Abb. 28.25). Hinzu kommt, dass die Expression verschiedener vaskulärer Genprodukte, die an der Entwicklung der Atherosklerose beteiligt sind, durch NO gehemmt wird. So verhindert NO die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB, der die Expression der Adhäsionsmoleküle E-Selectin, P-Selectin und VCAM-1 kontrolliert, sowie des Chemokins CCL2 (früher monocyte chemoattractant protein-1), das in entscheidendem Ausmaß die **Einwanderung von Monozyten** in die Gefäßwand kontrolliert. Die Abnahme der intravaskulären NO-Konzentration geht somit mit einer Abnahme dieses protektiven, anti-atherosklerotischen Prinzips einher.

Endotheline und Urotensin

Endothelin-1 ist ein potenter Vasokonstriktor, der im Endothel gebildet wird; Urotensin wird ebenfalls im Endothel gebildet und hat ein ähnliches Wirkungsprofil (Konstriktion, Proliferation) wie Endothelin-1.

Endotheline. Die Endotheline (ET) sind eine ubiquitäre Familie von Peptiden (ET-1, ET-2, ET-3; jeweils 21 Aminosäuren), die in Endothelzellen, aber auch in neuronalen, epithelialen und intestinalen Zellen gebildet werden. Im Endothel wird im Wesentlichen ET-1 synthetisiert. ET-1 ist ein potenter Vasokonstriktor, induziert aber auch starke proliferative Effekte, die über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, lokalisiert auf der glatten Gefäßmuskulatur, (ET_A- und ET_B-Rezeptor) vermittelt werden. Die ET-1-induzierte, glattmuskuläre Kontraktion resultiert aus einem lang anhaltenden, transmembranären Ca^{2+}-Einstrom über nichtselektive Kationenkanäle sowie eine Aktivierung des **Rho/Rho-Kinase-Signalwegs**. Auch wenn ET-1 keine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung des Blutdrucks spielt, so lässt sich doch mithilfe von ET-1-Rezeptorantagonisten zeigen, dass ET-1 einen Beitrag zur Höhe des basalen Gefäßtonus liefert. An gesunden Probanden induziert die kurzdauernde, systemische Infusion eines ET-1-Rezeptorantagonisten, der beide Rezeptoren blockiert, einen signifikanten Blutdruckabfall sowie eine Abnahme des peripheren Widerstandes. Trotz seiner vasokonstriktorischen Wirkung spielt Endothelin keine wesentliche Rolle für die Entwicklung der Hypertonie.

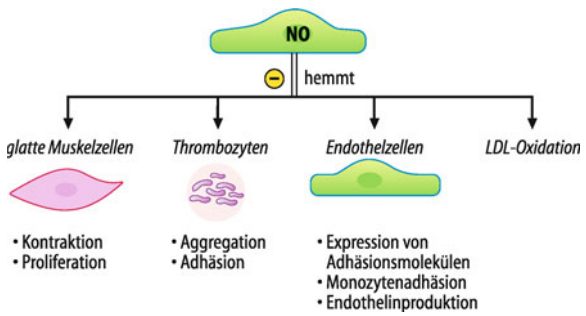


Abb. 28.25. Protektive Effekte von NO im Gefäßsystem. Stickstoffmonoxid (NO) vermittelt eine Vielzahl an Effekten, die der Entstehung von vaskulären Erkrankungen, besonders der Arteriosklerose und dem plötzlichen Gefäßverschluss entgegenwirken. Unter anderem hemmt es die Oxidation von Low Density Lipoprotein (LDL)

Urotensin II. Urotensin II ist ein zyklisches Undekapeptid, das ein weitgehend identisches Wirkungsprofil (Vasoaktivität, Proliferation der glatten Muskelzellen und kardiales *remodelling*) aufweist wie ET-1. Urotensin II wird im arteriellen Endothel, aber auch in Makrophagen, motorischen Neuronen des Rückenmarks und Zellen endokriner Organe gebildet.

Bei chronischer Herzinsuffizienz, Zustand nach Myokardinfarkt und **pulmonaler Hypertonie** kommt es zu einer starken Zunahme der Expression von Urotensin II und seiner Rezeptoren. Auch in **atherosklerotischen Plaques** findet sich verstärkt Urotensin II. Seine pathophysiologische Rolle ist dabei nicht nur in einer verstärkten Vasokonstriktion zu sehen, sondern, ähnlich wie ET-1, auch in vaskulären und myokardialen *remodelling*-Prozessen.

Enzymatische Quellen vaskulärer Sauerstoffradikale

Sauerstoffradikale limitieren die biologischen Effekte von NO und aktivieren das Endothel.

Enzymatische Quellen der Sauerstoffradikalproduktion. Die Menge an biologisch verfügbarem NO in der Gefäßwand wird bestimmt durch die Aktivität der NO-Synthase und deren Expressionsniveau sowie die lokale Produktion von Sauerstoffradikalen, vor allem **Superoxidanionen** (O_2^-). NO reagiert mit sehr hoher Geschwindigkeit mit O_2^- unter Bildung von Peroxynitrit, einem der stärksten Oxidationsmittel im Organismus. Sauerstoffradikale werden von einer Vielzahl an Systemen gebildet. Neben Mitochondrien gehören hierzu u. a. Xanthinoxidase, Zytochrom-P450-Monoxygenasen, Zyklooxygenasen, Lipoxygenasen und Monoaminooxygenasen sowie unter bestimmten pathophysiologischen Bedingungen sogar auch die NO-Synthase. Die wichtigsten Enzyme für die Produktion von Sauerstoffradikalen sind jedoch **NADPH-Oxidasen der Nox-Familie.** Die Isoform **Nox2** vermittelt in Leukozyten die O_2^--Produktion, die über den Zwischenschritt H_2O_2 nach Katalyse durch **Myeloperoxidase** hypochlorige Säure (HClO) entstehen lässt. Über derartige Mechanismen leisten Nox-Proteine einen Beitrag zur **Immunabwehr**. Nox1, Nox2 und Nox4, die im kardiovaskulären System exprimiert sind, tragen dabei nicht nur zur Zellaktivierung durch Risikofaktoren und Hormone bei. Die Nox-abhängige Radikalproduktion spielt auch eine wichtige Rolle in der **Signaltransduktion** von Zellen. Im Körper existieren vielfältige **antioxidative Systeme**. Obwohl sich O_2^- in wässriger Lösung auch ohne enzymatische Einwirkung in O_2 und H_2O_2 umwandelt, wird diese Reaktion durch Superoxiddismutasen um mehr als das 20.000-fache beschleunigt (Abb. 28.26).

28.10. Endotheliale Dysfunktion

Pathologie und Ursachen. Das Endothel besitzt antiatherosklerotische Eigenschaften, u. a. hemmt es über die Produktion von NO und Prostazyklin die Thrombozytenaggregation und Leukozytenadhäsion sowie die Proliferation glatter Muskelzellen und reduziert den Gefäßtonus. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen und Diabetes mellitus, ebenso wie manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen (u. a. Herzinsuffizienz, Myokardischämie) und Entzündungsvorgänge aktivieren das Endothel, was substanzielle **Veränderungen der endothelialen Eigenschaften** zur Folge hat. Dieser als endotheliale Dysfunktion bezeichnete Zustand geht mit einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von endothelialem NO einher, hauptsächlich als Folge einer Zunahme der vaskulären Sauerstoffradikalproduktion. Die endotheliale Dysfunktion ist charakterisiert durch eine Einschränkung bzw. den Verlust der **endothelvermittelten Vasodilatation**.

Diagnose. Klinisch wird die endotheliale Dysfunktion über die Abnahme der endothelvermittelten Vasodilatation diagnostiziert. Diese Größe kann über die Erfassung des endothelabhängigen Anteils der Unterarm- bzw. Koronardurchblutung mithilfe plethysmographischer Verfahren bzw. Ultraschalltechniken ermittelt werden, wobei die Freisetzung von NO am Endothel über zwei Wege gesteigert wird: Infusion von Agonisten wie Azetylcholin oder Steigerung der Wandschubspannung durch Erzeugung einer reaktiven Hyperämie.

Folgen. Ein dysfunktionales Endothel verliert seine vasoprotektiven Eigenschaften und leistet der Entstehung der Atherosklerose, u. a. durch die Expression und Freisetzung von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen, Vorschub. Die endotheliale Dysfunktion ist daher ein **unabhängiger Prädiktor** für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, wie **Myokardinfarkt** und **Herztod**.

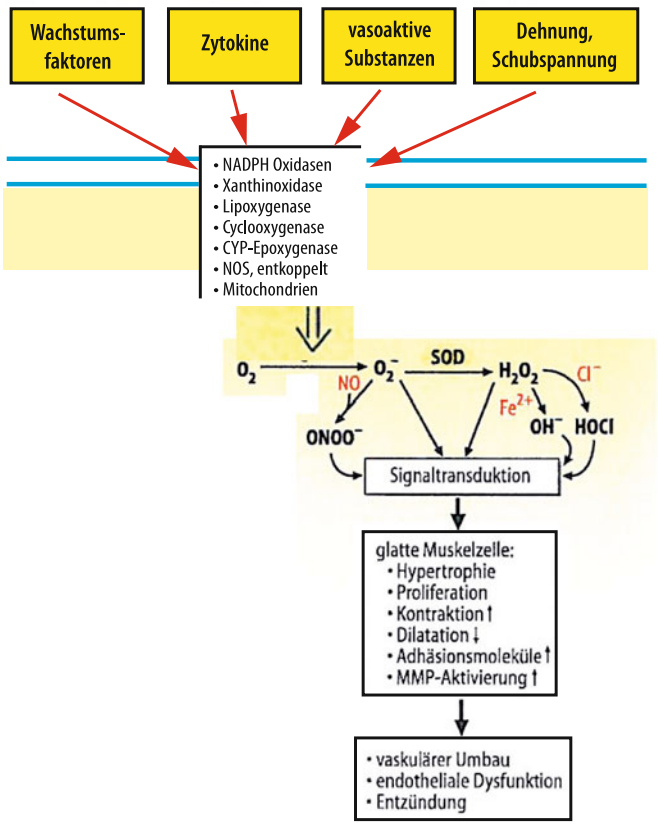


Abb. 28.26. Bildung von Sauerstoffradikalen in vaskulären Zellen. Verschiedene Systeme in der Zelle sind zur Produktion von Superoxidanionen (O_2^-) befähigt. O_2^- inaktiviert NO oder wird durch Superoxiddismutasen (SOD) in H_2O_2 umgewandelt. Die verschiedenen reaktiven Sauerstoffspezies aktivieren zahlreiche, die vaskuläre Funktion regulierende Signalwege. So führt eine verstärkte Bildung von Sauerstoffradikalen zu einem gesteigerten Wachstum glatter Gefäßmuskelzellen, zu einer Zunahme des Gefäßtonus und zu entzündlichen Reaktionen. Diese Prozesse wiederum tragen zum vaskulären Umbau und endothelialer Dysfunktion bei. ↓ vermindert; ↑ verstärkt; *MMP* Matrix-Metalloproteinase

28.11. Atherosklerose

Symptome Unter Atherosklerose versteht man eine langsam fortschreitende **entzündliche Erkrankung der Arterienwand**, in deren Verlauf es zu einer fokalen Verdickung der Intima mit einer Akkumulation von Lipiden und lipidspeichernden Makrophagen (Schaumzellen) sowie der ausgeprägten Bildung einer kollagenreichen Bindegewebematrix kommt (atherosklerotischer Plaque). Die Erkrankung manifestiert sich vor allem an Prädilektionsstellen mit hämodynamischen Besonderheiten (Abzweigungen, Totwasserzonen, Krümmungen). Hierzu gehören die Bauchaorta, die Koronararterien, die A. carotis interna und die A. femoralis.

Ursachen und Pathologie Die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion auf dem Boden z. B. einer arteriellen Hypertonie, einer Hypercholesterinämie und/oder eines Diabetes stellt in der Regel das primäre Ereignis bei der Entwicklung der Atherosklerose dar. Monozyten wandern über und durch das aktivierte Endothel in die Gefäßwand ein und transformieren unter dem Einfluss von Zytokinen und Wachstumsfaktoren zu Makrophagen. Über spezielle Rezeptoren (*scavenger*-Rezeptoren) nehmen diese Zellen nun große Mengen an Lipoproteinen (vor allem **oxidiertes LDL**) auf und werden hierdurch zu sog. »Schaumzellen«. Zusammen mit eingewanderten Lymphozyten und extrazellulär deponiertem Cholesterin (freigesetzt aus nekrotischen Zellen) bilden sie zunächst die bereits bei Jugendlichen nachweisbaren *fatty streaks*, gelbliche subintimale Lipidablagerungen, aus denen sich dann im Laufe von Jahren ein Lipidkern entwickelt (Atherom).

Unter dem Einfluss von Chemokinen und Wachstumsfaktoren (z. B. *platelet-derived growth factor*), freigesetzt aus ▼

Makrophagen, Endothelzellen und Thrombozyten, kommt es des Weiteren zur Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Media in den subintimalen Raum und nachfolgender Proliferation. Diese glatten Muskelzellen synthetisieren und sezernieren Proteoglykane, Elastin und Kollagen und sind verantwortlich für die **Ausbildung einer fibrösen Plaquekappe**. Als Folge der Plaquebildung kann es zu einer Lumeneinengung und damit zu einer Drosselung der Durchblutung kommen (▶ Box 27.2. Koronare Herzkrankheit). Prognostisch bedeutsamer als der durch den Plaque hervorgerufene Stenosierungsgrad sind jedoch der Aufbau und die Zusammensetzung des Plaques, die entscheidend bestimmen, ob ein Plaque stabil bleibt oder rupturiert. Die Ruptur stellt ein dramatisches Ereignis dar, bei dem es durch Thrombusbildung zum Gefäßverschluss (Infarkt) kommen kann. Charakteristisch für instabile rupturgefährdete Plaques sind vor allem ein großer Lipidkern (mehr als 40% des Plaquevolumens), eine dünne, fibröse Plaquekappe sowie die lokale Entzündung.

Angiogenese

Unter dem Begriff Angiogenese versteht man den Prozess von Wachstum und Umstrukturierung eines primitiven kapillären in ein komplexes reifes Gefäßnetzwerk.

Begriffe. Die Angiogenese hat eine zentrale Funktion bei der Embryonalentwicklung. Im ausgereiften Organismus stellt sie einen Sonderfall dar, so z. B. im Rahmen der Proliferation des Endometriums während des Menstruationszyklus oder bei der Wundheilung. Angiogenese spielt auch eine wichtige Rolle beim Wachstum von Tumoren, von Fettgewebe, bei der Atherosklerose sowie bei der Entwicklung der diabetischen Retinopathie. Zur Angiogenese gehört der Vorgang der Aussprossung kapillarähnlicher Strukturen aus existierenden postkapillaren Venulen sowie die Bildung neuer Kapillaren durch Einwachsen periendothelialer Zellen **(Intussuszeption)** bzw. transendothelialer Zellbrücken in vorhandene Kapillaren.

Unter **Vaskulogenese** versteht man hingegen die Bildung von Blutgefäßen durch Differenzierung von Vorläuferzellen zu Endothelzellen mit der nachfolgenden Ausbildung eines primitiven vaskulären Netzwerks, ein Vorgang, der vornehmlich während der Embryonalentwicklung stattfindet.

Der Begriff **Arteriogenese** umfasst die Reifung von Gefäßen, die einhergeht mit einer Rekrutierung und longitudinalen Migration von glatten Muskelzellen entlang der Gefäßwand. Einen pathophysiologischen Sonderfall der Arteriogenese im adulten Organismus stellt die exzessive Größenzunahme (bis um das 20-fache) von ursprünglich **rudimentären Kollateralen zu funktionsfähigen Arterien** in der Skelettmuskulatur bzw. im Herzen bei Verschluss der zuführenden Arterie dar.

Phasen der Angiogenese. Angiogenese beinhaltet einen komplexen mehrstufigen Prozess, in dessen Ablauf engmaschig kontrollierte Interaktionen zwischen den vaskulären Zellen und der extrazellulären Matrix stattfinden. Obwohl Endothelzellen die entscheidenden Zellen für die initialen Schritte der Angiogenese darstellen, sind an dem weiteren Ablauf der Gefäßneubildung auch glatte Muskelzellen, Perizyten und Fibroblasten beteiligt.

Unter normalen Bedingungen weisen Endothelzellen nur sehr geringe Replikationsraten (weniger als 0,01%) auf. Angiogene Stimuli aktivieren die Endothelzellen und führen zu einer rasch einsetzenden Proliferation. Die Phase der **Aktivierung**, des **Aussprossens** in kapillarähnliche Strukturen und der **Differenzierung** lässt sich dabei grob schematisch gliedern:

- Zunahme der venulären Permeabilität einhergehend mit extravaskulären Fibrinablagerungen,
- Freisetzung von Proteasen aus dem Endothel,
- Abbau der Basalmembran und der das Gefäß umgebenden extrazellulären Matrix,
- Endothelzellmigration,
- Endothelzellproliferation sowie Ausbildung eines Kapillarlumens,
- Anastomosierung der neu gebildeten Kapillaren, Beginn der Durchblutung,
- Entwicklung der Wandstruktur, Rekrutierung und Differenzierung von glatten Muskelzellen und Perizyten.

Die initiale Erhöhung der Gefäßpermeabilität ist im Wesentlichen Folge einer Aktivierung der Endothelzellen durch VEGF. Diese Aktivierung ist des Weiteren assoziiert mit einer verstärkten NO-Produktion und Vasodilatation der Widerstandsgefäße (Abb. 28.27).

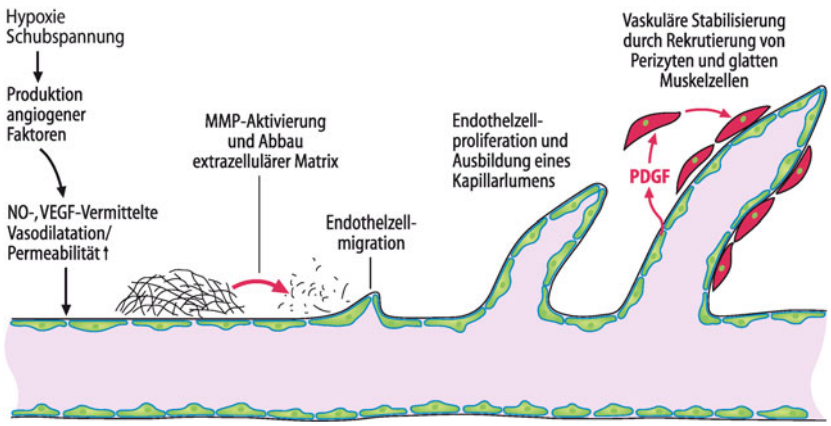


Abb. 28.27. Schematische Darstellung der Teilschritte der Angiogenese. Im letzten Schritt der Gefäßneubildung führt die Freisetzung von PDGF aus Endothelzellen zur Rekrutierung von Perizyten und glatten Muskelzellen, die die Stabilisierung der neu gebildeten Gefäße bewirken. Weitere Einzelheiten s. Text. *PDGF platelet-derived growth factor*; *VEGF vascular endothelial growth factor*, *MMP* Matrix-Metalloproteinase

■■■ ***Angiogenic switch.*** Das Einwandern der Zellen in das Gewebe setzt den lokalen Abbau der Basalmembran und der umgebenden extrazellulären Matrix voraus. Die wesentlichen hieran beteiligten Proteasen sind **Serinproteasen** der Plasminogenaktivator-Familie (tPA, uPA) und **Matrixmetalloproteasen**. Im Rahmen der Proteolyse der extrazellulären Matrix kommt es auch zur Freisetzung bzw. Aktivierung einer Reihe von **Heparin-bindenden endothelialen Wachstumsfaktoren** (bFGF, VEGF, IGF-1) und Chemokinen. Letztlich erfolgt die Steuerung und Regulation der Angiogenese über eine Vielzahl von auto- und parakrin wirksamen Molekülen mit positiver oder negativer regulatorischer Aktivität sowie lokalen metabolischen Stimuli (**Hypoxie**, Hypoglykämie). Die Initiierung dieses Prozesses stellt dabei ein relativ diskretes, zeitlich begrenztes Ereignis dar, der sog. angiogenic switch, ausgelöst durch eine Verschiebung der Balance zwischen pro- und antiangiogenen Modulatoren zugunsten der angiogenen Stimuli.

Gefäßspezifische Wachstumsfaktoren

VI

Die Familie des *vascular endothelial growth factor* (VEGF) bildet zusammen mit den dazugehörigen Rezeptoren das wesentliche Element für die Regulation der Angiogenese.

VEGF. Bislang wurden fünf Gene für die VEGF-Proteinfamilie identifiziert (VEGF-A bis -E), von denen VEGF-A der wichtigste Vertreter ist. Die Expression dieses Wachstumsfaktors wird durch eine Vielzahl von u. a. auch entzündlichen Faktoren stimuliert. Von zentraler Bedeutung ist jedoch die **Hypoxie-vermittelte Expression** über den hypoxieinduzierbaren Transkriptionsfaktor (**HIF**). HIF ist ein Dimer aus den beiden Proteinen HIF-1α und HIF-1β/ARNT. Unter normalen Bedingungen wird HIF-1α kontinuierlich in einer sauerstoffabhängigen Reaktion durch **Prolylhydroxylasen** markiert, anschließend **ubiquitiniert** und kontinuierlich über das **Proteasom** abgebaut. Fehlt Sauerstoff so entfällt dieser Abbau und HIF-1α kann zusammen mit HIF-1β/ARNT im Zellkern die Expression hypoxieinduzierbarer Gene, wie VEGF-A oder in der Niere Erythropoietin steigern.

■■■ VEGF wirkt über drei unterschiedliche **Rezeptoren** (**VEGFR-1**, früher Flt-1; **VEGFR-2**, früher Flk-1/KDR, **VEGFR-3**, früher Flt-4) mit Tyrosinkinaseaktivität (▶ Kap. 2.5). Während VEGFR-1 und -2 überwiegend am vaskulären Endothel exprimiert sind und hier die Vielzahl der Effekte der VEGF-Familie, speziell der VEGF-A-Isoformen vermitteln, ist **VEGFR-3** hauptsächlich am **lymphatischen Endothel** nachzuweisen. So führt z. B. eine Mutation des VEGFR-3, dessen wesentlicher Ligand VEGF-C ist, zu massiven Störungen im lymphatischen System (**hereditäres Lymphödem**).

Die große biologische Bedeutung von VEGF in der Embryonalentwicklung wird unterstrichen durch den Befund, dass bereits die **Ausschaltung eines Allels** des VEGF-Gens **letal** ist.

Angiopoietine. Die zweite Familie von endothelspezifischen Wachstumsfaktoren stellen die Angiopoietine **(Ang-1, -2, -3, -4)** dar, die vornehmlich über den **Tie2-Rezeptor** stimulatorische bzw. inhibitorische Effekte auf die Vaskulogenese und Angiogenese ausüben. Ang-1 und -2 sind Glykoproteine, die mit ähnlicher Affinität an Tie2 binden, wobei Ang-2 als der natürliche Antagonist von Ang-1 wirkt (ein analoges agonistisch-antagonistisches Muster zeigt sich bei Ang-4 und Ang-3). Während Ang-1 hauptsächlich in peri-endothelialen Zellen, einschließlich glatten Muskelzellen exprimiert wird, wird **Ang-2** im Wesentlichen in **Endothelzellen** von Geweben mit **starker vaskulärer Remodellierung** exprimiert, wie Ovar, Uterus und Plazenta. Ähnlich wie die Gendeletion von VEGF führt auch die Ausschaltung von Tie2 in der Maus zu einem nicht lebensfähigen Phänotyp mit massiven Abnormitäten der vaskulären Morphogenese und Hämatopoese.

■■■ Während der VEGF-Signalweg eine Reihe verschiedener Prozesse bei der Gefäßentwicklung kontrolliert, beginnend von der Vaskulogenese bis zur nachfolgenden Expansion des Gefäßnetzwerks, scheint die **Funktion des Ang/Tie2-Signalweges** mehr auf spätere Stadien der Gefäßentwicklung begrenzt zu sein, wie **Reifung und Remodellierung des Netzwerks**, wobei auch hier gegenläufige Effekte der beiden Liganden Ang-1 und Ang-2 zu beobachten sind.

28.12. Tumorangiogenese

Pathologie. Die Angiogenese gehört zu den essenziellen Vorgängen, die sowohl das Wachstum als auch die Metastasierung von Tumoren bestimmen. Um sich zu vermehren, müssen Tumorzellen, wie auch andere Zellen, über das Gefäßsystem mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden. Die Begrenzung des diffusiven Transports auf sehr kurze Distanzen bedeutet, dass Tumoren ab einer bestimmten Größe (ca. 2 mm^3 Volumen) zur weiteren Proliferation ein Netzwerk aus versorgenden Blutgefäßen benötigen. Diese **Gefäßbildung** kann über Sprossung bzw. intussuszeptives Wachstum bereits bestehender Gefäße geschehen. Ein entscheidender Mechanismus ist hierbei die verstärkte Bildung **angiogener Faktoren**, wie die der VEGF- und Angiopoietin-Familie, durch die Tumorzellen, welche vor allem über die auftretende Hypoxie vermittelt wird.

Therapie. Als ein neuartiger Therapieansatz in der Behandlung von Tumoren wird derzeit die Hemmung von angiogenen Faktoren und deren Rezeptoren bzw. die Stimulation endogener Angiogeneseinhibitoren erprobt.

In Kürze

Das Endothel, ein zentraler Modulator vaskulärer Funktionen

Das Endothel moduliert die Konzentrationen der im Blut zirkulierenden vasoaktiven Substanzen und ist an der Regulation des Gefäßtonus durch Bildung und Freisetzung vasoaktiver Autakoide beteiligt: Die wichtigste Rolle spielt hierbei **Stickstoffmonoxid** (NO), das schubspannungsabhängig freigesetzt wird und eine Dilatation der kleinen Arterien und Arteriolen bewirkt. Dadurch wird die myogen oder neurogen ausgelöste Vasokonstriktion abgeschwächt.

Bei Schädigung des Endothels wird **Endothelin-1**, ein potentes vasokonstriktorisches Peptid aus dem Endothel freigesetzt. Endothelzellen und glatten Muskelzellen bilden **Sauerstoffradikale** die in niedrigen Konzentrationen als intrazelluläre Signalmoleküle wirken und über die Aktivierung ▼

bzw. Hemmung von Enzymen und Transkriptionsfaktoren eine Vielzahl vaskulärer Signalkaskaden stimulieren.

Unter **Angiogenese** versteht man den streng regulierten Prozess der Aussprossung kapillarähnlicher Strukturen aus existierenden postkapillären Venolen sowie den Prozess der Umstrukturierung eines primitiven kapillären in ein reifes Gefäßnetzwerk. Die Familie des VEGF, eines endothelspezifischen Wachstumsfaktors, bildet zusammen mit den dazugehörigen Rezeptoren ein regulatorisches Grundelement für die Angiogenese.

28.9 Synopsis der lokalen und systemischen Durchblutungsregulation

Lokale Mechanismen

Die Anpassung der regionalen Durchblutung an den Bedarf erfolgt über ein Zusammenspiel neurogener, myogener, humoraler, lokal-chemischer und endothelialer Mechanismen.

NO als Koordinator. Bei der Gesamtbetrachtung aller Faktoren, die bei der lokalen Durchblutungsregulation eine Rolle spielen, ist von Bedeutung, dass die einzelnen Gefäßabschnitte der Mikrozirkulation unterschiedliche Sensitivitäten gegenüber den verschiedenen Faktoren aufweisen (Abb. 28.28). Durch die **schubspannungsabhängige NO-Freisetzung** kann sich die in den terminalen Arteriolen metabolisch induzierte Dilatation stromaufwärts bis in die großen Arteriolen und terminalen Arterien ausbreiten **(aszendierende Dilatation)**. Beispiele für das z. T. synergistische, z. T. antagonistische Zusammenwirken dieser lokalen Mechanismen auf den Gefäßtonus sind die **Autoregulation** von Organstromgebieten, die **funktionelle Hyperämie** und die **reaktive Hyperämie**.

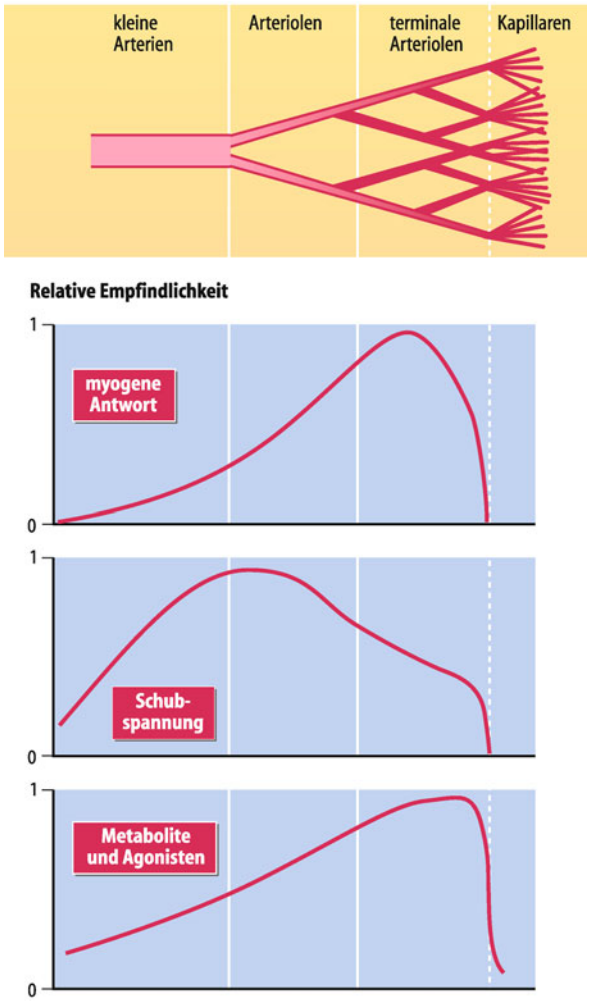


Abb. 28.28. Verteilung der Empfindlichkeit eines arteriellen Netzwerkes (Koronarsystem) gegenüber Einflüssen. Alle Antworten sind auf ihr Maximum normiert. Während schubspannungsinduzierte Effekte besonders in Leitungsgefäßen und kleinen Arterien vorkommen, dominieren bei der Tonusregulation von Arteriolen und terminalen Arteriolen myogene Mechanismen, lokale Metabolite und Gewebshormone

Autoregulation. Den Grundmechanismus für die Autoregulation liefert die **myogene Antwort**. Hierbei kommt es mit steigendem transmuralem Druck zu einer myogen bedingten Kontraktion, die so stark ist, dass die Durchblutung in einem weiten Druckbereich konstant bleibt. Außerhalb dieses Druckbereichs findet man ein mehr oder weniger ausgeprägtes druckpassives Dehnungsverhalten der Gefäße. Das Phänomen der Autoregulation lässt sich, vor allem in der Niere, dem Gehirn, dem Herz, der Skelettmuskulatur und dem Intestinaltrakt beobachten (Abb. 28.29). Grundsätzlich ist die Autoregulation auch nach Ausschaltung der vasomotorischen Nerven erhalten, jedoch auf einem höheren Durchblutungsniveau. Umgekehrt zeigt sich bei starker Sympathikusaktivierung eine entsprechende (abszissenparallele) Verschiebung der Plateauphase der **Druck-Stromstärke-Beziehung** zu niedrigeren Werten. Die Grenzen des autoregulatorischen Bereichs wie auch das Ausmaß der Durchblutungskonstanz sind in den einzelnen Organen unterschiedlich (Abb. 28.29).

Das einzige Organ, in dem **keine Autoregulation** auftritt, ist die **Lunge**. Mit ansteigendem Perfusionsdruck kommt es in den stark dehnbaren Lungengefäßen zu einer Durchmesserzunahme und damit zu einem überproportionalen Anstieg der Stromstärke (Abb. 28.29).

▪▪▪ **»Kritischer Verschlussdruck«.** Wie aus Abb. 28.29 ersichtlich, würden die extrapolierten Verlängerungen der Druck-Stromstärke-Kurven nicht durch den Nullpunkt des Koordinatensystems laufen, sondern würden die Druckabszisse bei einem positiven Druckwert schneiden. Der für diese Druckwerte in der Literatur geprägte Begriff des »kritischen Verschlussdrucks« *(critical closing pressure)* ist jedoch mehr als fraglich. Wahrscheinlich sind rheologische Faktoren wie z. B. **Erhöhung der scheinbaren Viskosität** des Blutes bei stark abnehmender Schubspannung für den **Strömungsstillstand** bei Druckwerten oberhalb null verantwortlich.

Funktionelle (metabolische) Hyperämie. Eine weitgehend **lineare Beziehung** zwischen der Größe der **Stoffwechselaktivität** und der **Durchblutung** findet sich vor allem in Organen mit stark wechselnder metabolischer Aktivität wie Herz, Skelettmuskel und exokrinen Drüsen. Diese funktionelle Hyperämie resultiert aus der Dominanz der lokal-chemischen dilatatorischen Einflüsse über die

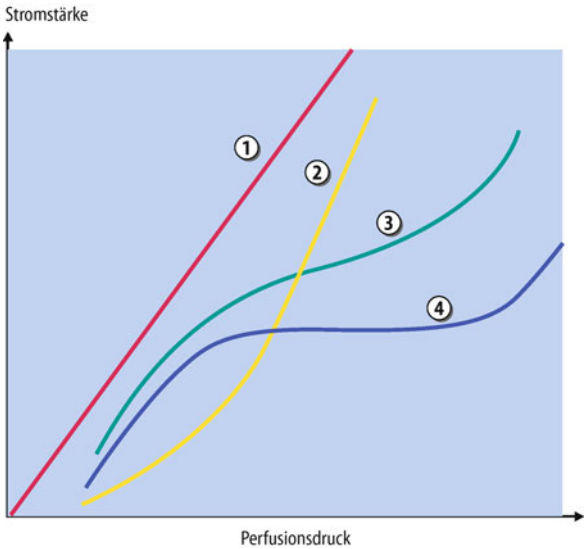


Abb. 28.29. Druck-Stromstärke-Beziehungen. *(1)* Für ein starres Rohr, *(2)* ein druckpassiv dehnbares Gefäßsystem (z. B. Lunge,) sowie zwei autoregulierende Gefäßsysteme [z. B. Herz *(3)*, Niere *(4)*]. Nur in dem starren Rohr ergibt sich eine Proportionalität zwischen Druck und Stromstärke

myogenen und neurogenen konstriktorischen Effekte. Zu der **Aufhebung des neurogen vermittelten Tonus** tragen die **lokal-chemischen Mediatoren** nicht nur direkt durch ihre Effekte an der glatten Muskulatur bei, sondern auch indirekt über die **Hemmung der Noradrenalinfreisetzung** aus den sympathischen Varikositäten. An den terminalen Arterien und größeren Arteriolen, die nicht mehr metabolisch kontrolliert werden, **antagonisiert** zusätzlich die **schubspannungsabhängige NO-Freisetzung** die neurogen vermittelte Konstriktion.

Reaktive Hyperämie. Nach vorübergehender **Unterbrechung der Blutzufuhr** lässt sich in allen Geweben eine reaktive **(postischämische) Hyperämie** auslösen. Das Maximum dieser reaktiven Durchblutungssteigerung wie auch die Dauer ist dabei abhängig von der Dauer des Gefäßverschlusses sowie der Stoffwechselaktivität des betroffenen Gewebes. An der Ausbildung der reaktiven Hyperämie sind **myogene, metabolische** und **endotheliale Komponenten** beteiligt. Durch den Abfall des transmuralen Drucks während des Durchblutungsstopps kommt es zu einem Verlust des myogenen Tonus und damit nach Wiedereröffnung der Strombahn zu einer Dilatation. Dieser Mechanismus spielt vor allem bei kürzeren Ischämien (< 30 s) eine wichtige Rolle. Hinzu kommen bei längeren Ischämien die **Akkumulation von vasoaktiven Metaboliten** und ein **Abfall des P_{O2}**. Die myogen-metabolisch induzierte Dilatation wird nach Wiedereröffnung des zuführenden Gefäßes durch die schubspannungsabhängige NO-Freisetzung noch erheblich verstärkt.

Aufgaben der systemischen Kreislaufregulation

Die wechselnden, z. T. miteinander konkurrierenden Durchblutungsanforderungen der einzelnen Organe erfordern eine übergeordnete Kreislaufregulation, deren wichtigste Aufgabe die Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks ist.

Die **Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdrucks** (arterieller Blutdruck) für alle Organe stellt die wichtigste Aufgabe der allgemeinen Kreislaufregulation dar. Da der mittlere Blutdruck in den großen Arterien gleich dem Produkt aus totalem peripherem Widerstand und Herzzeitvolumen ist, können **Abnahmen des totalen peripheren Widerstandes** durch **Steigerungen des Herzzeitvolumens** in weiten Grenzen ausgeglichen werden und umgekehrt. Abnahmen des totalen peripheren Widerstandes, die aufgrund eines Mehrbedarfs in einzelnen Organstromgebieten ausgelöst werden, können aber auch durch vasokonstriktorische Reaktionen in anderen Stromgebieten mehr oder weniger vollständig kompensiert werden.

Gefäßkapazität und Blutvolumen. Weitere wichtige Anpassungen betreffen das Verhältnis zwischen Gefäßkapazität und Blutvolumen. Stärkere Änderungen der Gefäßkapazität werden durch vasomotorische Reaktionen der Kapazitätsgefäße ausgelöst, vor allem im Bereich der Splanchnikusvenen, während die Größe des Blutvolumens sowohl durch die kapilläre Filtration-Reabsorptions-Rate als auch durch die renale Flüssigkeitsausscheidung in Relation zur Flüssigkeitsaufnahme bestimmt wird.

Die verschiedenen Anpassungsvorgänge lassen sich je nach Wirkungseintritt und Dauer in **kurzfristige** bzw. **langfristige Regulationsmechanismen** einteilen.

Pressorezeptoren

Pressorezeptoren (Barorezeptoren) im arteriellen Gefäßsystem dienen als Messfühler eines Regelkreises, über den der mittlere arterielle Blutdruck durch Anpassung von Herzzeitvolumen und totalem peripheren Widerstand konstant gehalten wird.

Vasomotorische Reflexe und Reaktionen. Zu den kurzfristigen Regulationsmechanismen gehören:

- die Pressorezeptorenreflexe (Baro-Reflex),
- die von den arteriellen Chemorezeptoren ausgelösten Kreislaufeffekte,
- die Ischämiereaktion des ZNS (Cushing-Reflex).

Als gemeinsames Merkmal zeigen diese Mechanismen einen schnellen, innerhalb von wenigen Sekunden erfolgenden Wirkungseintritt. Die Intensität der Reaktionen ist stark, sie schwächt sich jedoch im Verlauf von wenigen Tagen entweder vollständig (Pressorezeptoren) oder teilweise (Chemorezeptoren, Ischämiereaktion des ZNS) ab. Die nerval vermittelten vasomotorischen Effekte werden durch hormonale Einflüsse ergänzt, an denen neben Adrenalin und Noradrenalin das verzögert wirkende Adiuretin (ADH) und Angiotensin II beteiligt sind.

Lokalisation der arteriellen Pressorezeptoren. An der Grenze zwischen Adventitia und Media der großen thorakalen und zervikalen Arterien findet man zahlreiche buschartig verflochtene Nervenfasern mit Rezeptoren in Form ovaler, innerlich lamellierter Endorgane. Diese sog. Presso- oder Barorezeptoren werden durch **Dehnung der Gefäßwände** in Abhängigkeit von der Größe des transmuralen Drucks erregt. Die funktionell wichtigs-

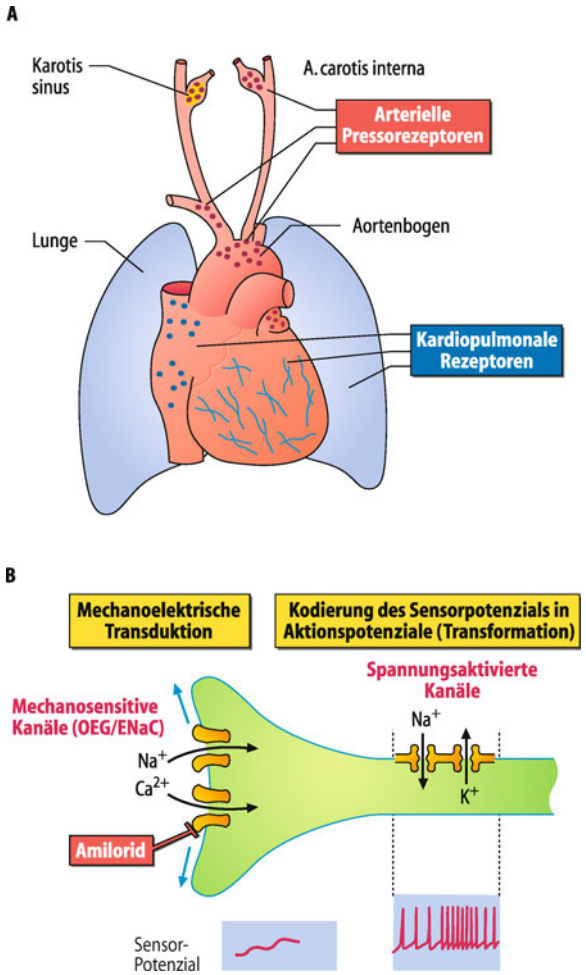


Abb. 28.30. Übersicht über die Lokalisation der arteriellen und kardiopulmonalen Presso-(Dehnungs-)Rezeptoren (A) sowie Modell der Mechanotransduktion an den Barorezeptorendigungen (B). Die dehnungsempfindlichen Kanäle gehören zur Familie der epithelialen Na^+-Kanäle (*ENaC*; Degenerin-Familie: *DEG*) und sind durch Amilorid hemmbar

ten Pressorezeptorenareale liegen im Aortenbogen und Karotissinus (Abb. 28.30).

Druck-Impuls-Charakteristik der arteriellen Pressorezeptoren. Bei **stationären** Dehnungsdrücken reagieren die Pressorezeptoren mit **kontinuierlichen Impulsentladungen**. Mit steigendem Druck kommt es zu einem Anstieg der Summenimpulsfrequenz bis zu einem Sättigungswert, der unter statischen Bedingungen bei Drücken über 160 mmHg und unter dynamischen (pulsatorischen) Bedingungen bereits bei 140 mmHg erreicht wird. Aufgrund ihres **Proportional-Differenzial-(PD-)Verhaltens** reagieren die Pressorezeptoren auf Druckschwankungen in den Arterien mit **rhythmischen Impulsmustern**, bei denen sich die Frequenz umso stärker ändert, je größer die Amplitude und/oder der Quotient $\Delta P/\Delta t$ sind (Abb. 28.31). Die Pressorezeptoren liefern somit nicht nur Informationen über den mittleren arteriellen Druck, sondern zugleich auch über die **Größe der Druckamplitude, die Steilheit des Druckanstiegs** und die **Herzfrequenz**.

Pressorezeptorenreflex und seine funktionelle Bedeutung

Durch reflektorisch ausgelöste Änderungen des peripheren Widerstandes und des Herzzeitvolumens wird bei akuten Abweichungen des arteriellen Drucks eine schnelle Wiederannäherung an den Ausgangsdruckwert erreicht.

Regelkreis der kurzfristigen Blutdruckregulation. Die afferenten Impulse der Pressorezeptoren werden im Nucl. tractus solitarii auf Neurone umgeschaltet, die ihrerseits eine Population von Interneuronen in der **kaudalen ventrolateralen Medulla** erregen. Diese Neurone wiederum hemmen die für die Sympathikusaktivierung verantwortlichen Neurone in der **rostralen ventrolateralen Medulla** (▶ Kap. 20.6). Sie stellen also das **negativ rückgekoppelte Schaltelement** in dem Regelkreis der Blutdruckregulation dar. Vom Nucleus tractus solitarii erfolgt auch eine Weiterleitung der Pressorezeptoren-Impulsaktivität über polysynaptische Wege zu den im Nucleus ambiguus gelegenen präganglionären Neuronen des N. vagus.

Aufgrund der Entladungscharakteristik der Pressorezeptoren sind diese hemmenden Einflüsse bereits bei normalen Blutdruckwerten wirksam. Die arteriellen Pressorezeptoren üben damit die Funktion eines **Blutdruckzüglers** aus. Bei verstärkter Erregung der Pressorezeptoren aufgrund einer arteriellen Drucksteigerung werden die postganglionären **sympathischen** Efferenzen zum Herzen und zu den Gefäßen **gehemmt**, während die **parasympathischen** Nerven zum Herzen **erregt** werden. Im Bereich der **Widerstandsgefäße** kommt es durch die Abnahme des sympathisch-adrenerg vermittelten Gefäßtonus zu einer **Abnahme des totalen peripheren Widerstandes**, im Bereich der **Kapazitätsgefäße** zu einer **Zunahme der Kapazität**. Beide Vorgänge führen direkt bzw. indirekt (über Abnahme des zentralen Venendrucks mit entsprechenden Rückwirkungen auf das Schlagvolumen) zur **Senkung des arteriellen Drucks** (Abb. 28.31). Dieser Effekt wird durch die gleichzeitige **Abnahme des Herzzeitvolumens** (Senkung der Herzfrequenz und der Kontraktionskraft) weiter verstärkt. Bei verminderter Erregung der Pressorezeptoren aufgrund einer arteriellen Drucksenkung laufen entgegengesetzte Reaktionen mit dem Ergebnis ab, dass der arterielle Druck wieder ansteigt (Abb. 28.32).

Homöostatische Selbststeuerung des Kreislaufs. Der **»stabilisierende« Einfluss** der von den arteriellen Pressorezeptoren ausgehenden reflektorischen Anpassungsvorgänge zeigt sich deutlich in der Häufigkeitsverteilung der über 24 h gemessenen Blutdruckwerte (Abb. 28.33). Bei intakten Karotissinusnerven findet sich ein Maximum im Bereich des normalen mittleren Drucks von 100 mmHg. Nach Ausschaltung der Pressorezeptoren durch Denervierung streuen die Werte dagegen in einem weiten Bereich. Der mittlere Blutdruck nach Denervierung weicht jedoch nur wenig von dem mittleren Blutdruck unter Normalbedingungen ab. Die zusätzliche Ausschaltung der Afferenzen aus Vorhöfen, Kammern (s. unten) und Lunge führt hingegen zu einer dauerhaften Erhöhung des mittleren arteriellen Drucks (Abb. 28.33). Dies erklärt sich aus dem Wegfall der tonischen Hemmung der Sympathikusaktivität, die über diese **kardiopulmonalen Afferenzen** vermittelt wird.

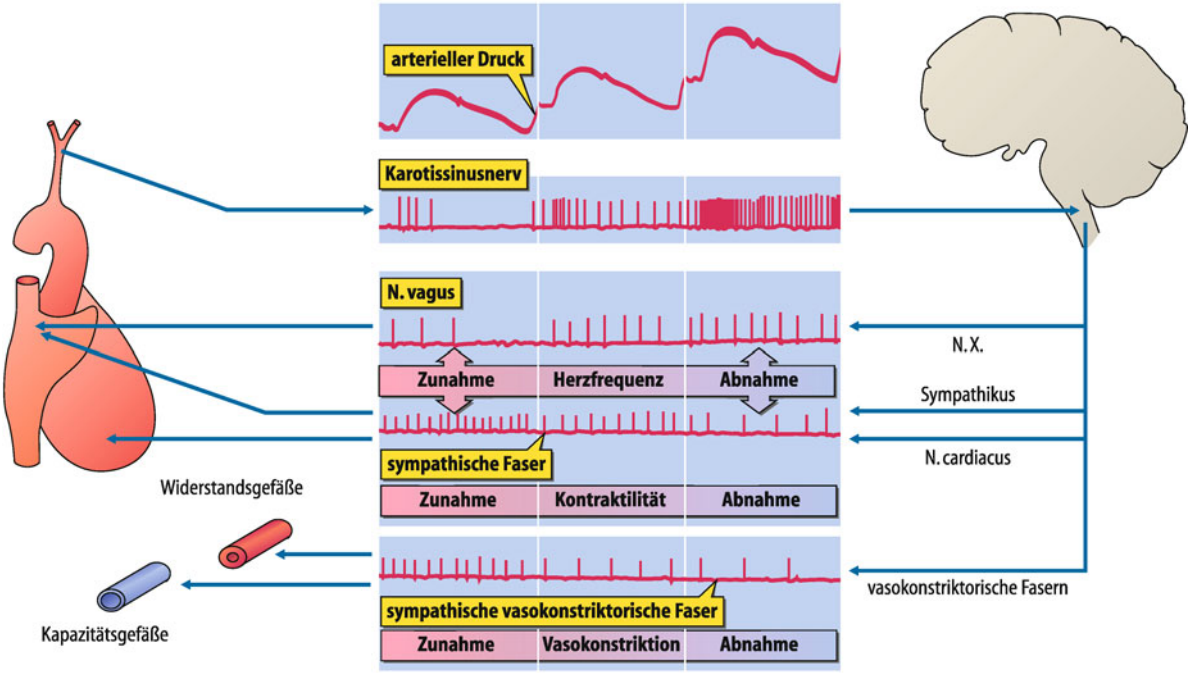


Abb. 28.31. Reflektorische Reaktionen bei veränderter Erregung der Pressorezeptoren im Karotissinus. Bei Senkung des arteriellen Drucks nimmt die Erregung der Pressorezeptoren ab. Die reflektorisch gesteigerte Aktivität der sympathischen vasokonstriktorischen und kardialen Fasern löst eine Zunahme des peripheren Widerstandes und der Herzfrequenz aus, sodass der Blutdruck wieder ansteigt. Bei erhöhtem arteriellem Druck treten entgegengesetzte Reaktionen auf. Weitere Einzelheiten s. Text

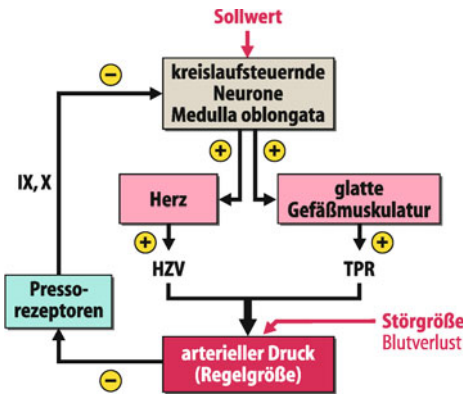


Abb. 28.32. Blockschema der Blutdruckregelung durch die arteriellen Pressorezeptoren bei Blutdruckabfall. Die Zeichen + und – bedeuten Zunahme und Abnahme der Impulsfrequenz sowie der mechanischen Wirkung. *HZV* Herzzeitvolumen; *TPR* totaler peripherer Widerstand

Rezeptoradaption Bei experimentell erzeugter **Blutdruckerhöhung** adaptieren sich die arteriellen Pressorezeptoren unter Beibehaltung ihrer vollen Funktion im Verlauf von Stunden bis Tagen an das erhöhte Druckniveau. Aufgrund dieses sog. **Resetting** werden therapeutische Drucksenkungen durch die blutdruckstabilisierenden Effekte vermindert, und der Selbststeuerungsmechanismus trägt durch die Fixierung der erhöhten Druckwerte zur Ausbildung weiterer pathologischer Veränderungen bei.

Eine verstärkte Erregung der Pressorezeptoren durch **Druck oder Schlag auf den Karotissinus** von außen löst ebenfalls Absenkungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz aus. Bei älteren Menschen mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen kann dabei ein vorübergehender Herzstillstand (ca. 4–6 s) mit Bewusstseinsverlust auftreten (**Karotissinussyndrom**). Bei anfallsweise auftretenden Herzfrequenzsteigerungen (**paroxysmale Tachykardie**) ist es andererseits u. U. möglich, durch ein- oder doppelseitigen Druck auf den Karotissinus die Herzfrequenz zu normalisieren.

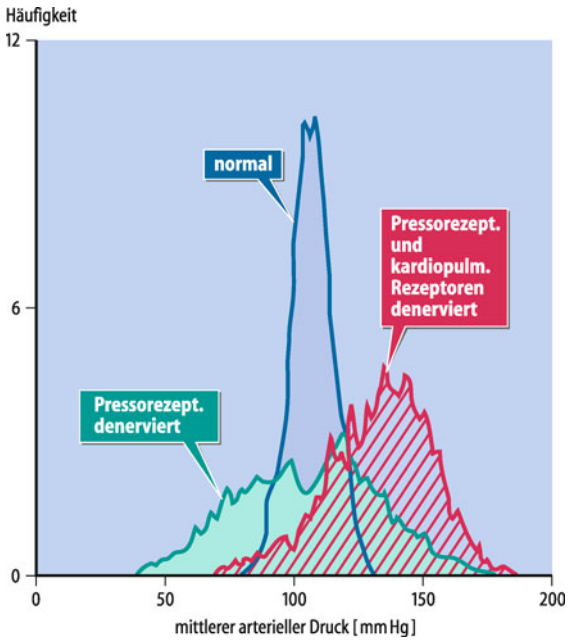


Abb. 28.33. Häufigkeitsverteilung des mittleren Blutdrucks über 24 h. Messungen an einem Hund mit intakten Pressorezeptoren *(normal)*, mehrere Wochen nach Denervierung der arteriellen Pressorezeptoren *(Pressorezept. denerviert)* sowie nach Denervierung der Pressorezeptoren und der Rezeptoren aus den Vorhöfen, Kammern und der Lunge *(Pressorezept. + kardiopulm. Rezept. denerviert)*. (Nach Cowley et al. 1973 und Persson et al. 1988)

Einflüsse der arteriellen Pressorezeptoren auf das Blutvolumen. Durch die reflektorisch ausgelösten vasomotorischen Reaktionen im Bereich der prä- und postkapillären Gefäßabschnitte kommt es zwangsläufig auch zu Änderungen des **effektiven transmuralen Kapillardrucks** mit entsprechenden Rückwirkungen auf das kapilläre Filtrations-Reabsorptions-Gleichgewicht. Aufgrund dieser Effekte können vor allem in der Skelettmuskulatur mit ihrer großen Kapillaroberfläche und einem stark variablen interstitiellen Volumen relativ schnell erhebliche Flüssigkeitsmengen zwischen intravasalem und interstitiellem Raum ausgetauscht werden. Bei schwerer Muskelarbeit kann daher das **Plasmavolumen** durch die **präkapilläre Dilatation** in 15–20 min um 10–15% abnehmen.

Einfluss kardialer Dehnungsrezeptoren und arterieller Chemorezeptoren

Kardiale Mechanorezeptoren und arterielle Chemorezeptoren beeinflussen den arteriellen Blutdruck.

Sensorische Innervation des Herzens. Die Vorhöfe und Kammern des Herzens sind reichhaltig sensorisch innerviert. **Chemorezeptive Afferenzen** des Herzens antworten auf lokale Metabolite und Hormone wie K^+, Azidose, Adenosin und Bradykinin. Sympathische chemorezeptive Sinne sind somit für die Auslösung des **Angia pectoris-Schmerzes** bei Mangeldurchblutung des Herzens verantwortlich. **Mechanorezeptive Afferenzen** am Herzen liefern dagegen Informationen über das zentrale Blutvolumen und den Druck in den Vorhöfen und Kammern an das Kreislaufzentrum. In der Gesamtsumme haben diese Nerven einen, dem Baroreflex vergleichbaren, tonisch-hemmenden Effekt auf den Sympathikus und reduzieren daher die Herzfrequenz und den peripheren Widerstand.

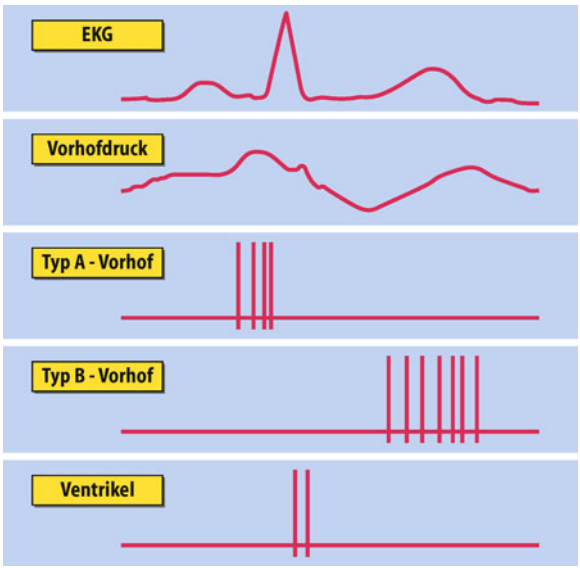
▪▪▪ Eine starke, direkte pharmakologische Stimulation der sensorischen Herznerven durch die intrakoronare Infusion von Serotonin oder Veratridin, einem Alkaloid, führt zu einer ausgeprägten Hemmung des Sympathikus und zur Aktivierung des Vagus. Die rasch einsetzende Hypotonie mit Bradykardie und Atemstillstand wird auch als **Bezold-Jarisch-Effekt** bezeichnet.

Vorhofrezeptoren. In beiden Vorhöfen finden sich zwei funktionell wichtige Typen von **Dehnungsrezeptoren**:

- Die A-Rezeptoren entladen während der Vorhofkontraktion,
- die B-Rezeptoren dagegen während der späten Ventrikelsystole bzw. beim Anstieg des Vorhofdrucks zur v-Welle (◘ Abb. 28.34).

Die afferenten Impulse der Vorhofrezeptoren verlaufen in sensiblen Fasern des N. vagus zu den kreislaufsteuernden Neuronen des Nucleus tractus solitarii und anderen Strukturen des ZNS.

Einflüsse der Vorhofrezeptoren auf den Blutdruck und die Herzfunktion. Eine Erregung von **A-Rezeptoren** steigert selektiv die Aktivität des sympathischen Systems ohne die sonst beobachtete Reduktion des Parasympathikus. Eine rasche Erhöhung des Drucks im Vorhof, u. a. bei Lageänderungen oder Infusion größerer Volumina steigert über diesen Mechanismus die Herzfrequenz und senkt so den zentralen Venendruck.



◘ **Abb. 28.34. Aktivität von Vorhofrezeptoren sowie eines Ventrikelrezeptors in Beziehung zum EKG und Druck im linken Vorhof**

Bei isolierter Erregung der **B-Rezeptoren** treten ähnliche Effekte wie bei Erregung der arteriellen Pressorezeptoren auf, wobei eine besonders **starke Vasodilatation** der Nierengefäße hervorgerufen wird. Diese Rezeptoren steigern somit über die Erhöhung der Nierendurchblutung die **renale Flüssigkeitsausscheidung**. Die Hemmung der renalen Sympathikusaktivität bei Erregung der B-Rezeptoren führt des Weiteren zu einer Abnahme der Reninfreisetzung und somit zu einer verminderten Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (s. unten), das für die langfristige Volumenregulation von entscheidender Bedeutung ist.

Die Vorhofrezeptoren nehmen zusammen mit den Rezeptoren an der Einmündung der Hohlvenen in den rechten Vorhof bei der **Regulation des intravasalen Volumens** insofern eine Sonderstellung ein, als sie durch ihre Lokalisation den Füllungszustand des Niederdrucksystems und die Dynamik der Ventrikelfüllung optimal erfassen können und zugleich sehr empfindlich reagieren. So beeinflussen bereits geringe Volumenschwankungen diese Rezeptoren, deren afferente Impulse auch die **osmoregulatorischen Strukturen** im Hypothalamus erreichen, von denen die **ADH-Sekretion** gesteuert wird (Gauer-Henry-Reflex).

▪▪▪ Als **Bainbridge-Effekt** wird die Tachykardie nach rascher Infusion größerer Flüssigkeitsmengen bezeichnet. Dem Phänomen liegt wahrscheinlich neben einer Aktivierung von Vorhofrezeptoren vom Typ A eine mechanische Reizung der Schrittmacherzellen des Vorhofs zugrunde.

Ventrikelrezeptoren. In den Ventrikeln sind in geringer Zahl ebenfalls Dehnungsrezeptoren mit vagalen Afferenzen vorhanden. Sie werden nur während der isovolumetrischen Kontraktion erregt (◘ Abb. 28.34). Diese Rezeptoren sollen unter normalen Bedingungen die **negativ chronotropen vagalen Einflüsse** auf die Herzfrequenz aufrechterhalten, bei extremer Dehnung der Ventrikel jedoch eine reflektorische Bradykardie und Vasodilatation auslösen.

Einflüsse von arteriellen Chemorezeptoren. Die Kreislaufwirkungen der Chemorezeptoren im Glomus caroticum bzw. aorticum sind keine echten propriozeptiven Regulationsvorgänge, da adäquate Reize für ihre Erregung die Abnahme des O_2-Partialdrucks (und Zunahmen des CO_2- Partialdrucks bzw. der H^+-Konzentration) sind. Die afferenten Impulse der Chemorezeptoren stimulieren nicht nur die Atmung (▶ Kap. 33.3), sondern auch die sympathoexzitatorischen Neurone in der ventrolateralen Medulla oblongata; so kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens (▶ Kap. 26.3, ▶ Kap. 40.4).

Ischämiereaktion des ZNS. Bei einer unzureichenden Versorgung des Gehirns infolge einer Abnahme des arteriellen Drucks, bei arterieller Hypoxie oder bei Störungen der Hirndurchblutung aufgrund von Gefäßerkrankungen, Hirntumoren u. a. kommt es über die Erregung medullärer sympathoexzitatorischer Neurone zu **vasokonstriktorischen Reaktionen** und damit zu **Blutdrucksteigerungen** (Cushing-Reflex). Die Intensität der Reaktionen hängt vom Ausmaß der Versorgungsstörung ab. Der arterielle Druck kann dabei auf Werte von 250 mmHg und mehr ansteigen.

In Kürze

Zusammenspiel der lokalen Regulationsmechanismen
Die Anpassung der regionalen Durchblutung an den Bedarf erfolgt über ein Zusammenspiel verschiedener Mechanismen: Die **myogene Reaktion** der Widerstandsgefäße liefert die Grundlage für die Autoregulation der Organdurchblutung. Die **funktionelle Hyperämie** resultiert aus der Dominanz der lokal-chemischen über die neurogenen Einflüsse. Eine **reaktive Hyperämie** tritt nach vorübergehender Unterbrechung der Blutzufuhr auf.

Regulation des Gesamtkreislaufes
Unter Kreislaufregulation versteht man alle Kontrollvorgänge, die den normalen Ablauf der Kreislauffunktion unter Ruhebedingungen sowie unter wechselnden Anforderungen, wie körperliche Leistung oder thermische Belastung, gewährleisten. Dazu tragen verschiedene Mechanismen bei:

Der **Pressorezeptorenreflex** stellt einen geschlossenen Regelkreis dar, über den kurzfristig der mittlere arterielle Blutdruck konstant gehalten wird. So kommt es bei akutem Blutdruckanstieg über die Abnahme des peripheren Widerstandes und des Herzzeitvolumens zur Rückführung des Blutdrucks auf den Ausgangswert.

An der kurzfristigen Kreislaufregulation sind auch **Dehnungsrezeptoren** in beiden Vorhöfen des Herzens beteiligt. Bei verstärkter Entladung dieser Rezeptoren kommt es zu einer Hemmung der ADH-Sekretion (**Gauer-Henry-Reflex**) und je nach Rezeptortyp zu Tachykardie oder dem Pressorezeptorenreflex vergleichbaren Effekten.

Die Erregung der arteriellen **Chemorezeptoren** bei Hypoxie führt zu einem Anstieg der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens. Eine Mangeldurchblutung des Gehirns erzeugt über die Erregung sympathoexzitatorischer Neurone eine vasokonstriktorische Reaktion und einen starken Blutdruckanstieg (**Ischämiereaktion der ZNS**).

28.10 Langfristige Regulationsmechanismen

Grundmechanismen der Volumenregulation

Die langfristige Regulation des arteriellen Blutdrucks erfolgt vor allem durch Anpassung des Blutvolumens an die jeweilige Kreislaufsituation.

Anpassung der Kapazität an das intravasale Volumen. Diese Anpassung erfolgt in erster Linie durch die bereits dargestellten vasomotorischen Reaktionen sowie das Renin-Angiotensin-System. Des Weiteren findet eine Anpassung des intravasalen Volumens an die Kapazität auch durch den **transkapillären Flüssigkeitsaustausch** (▶ Abschn. 28.4) statt, der aber nur Flüssigkeitsverschiebungen zwischen intravasalem und interstitiellem Volumen zulässt und damit nur begrenzt wirksam ist.

Quantitative Änderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens sind dagegen unter normalen Bedingungen nur durch Verschiebungen des Gleichgewichtes zwischen **Nettoflüssigkeitsaufnahme**, d. h. der oral aufgenommenen Flüssigkeit, abzüglich aller auf anderen Wegen mit Ausnahme der Nieren abgegebenen Mengen, und **renaler Flüssigkeitsausscheidung** zu erzielen. Die Regulation des extrazellulären Volumens durch das **renale Volumenregulationssystem** ist daher nicht nur für einen ausgeglichenen Wasser- und Elektrolythaushalt, sondern auch für die normale Kreislauffunktion äußerst wichtig.

Renales Volumenregulationssystem. Ein **Anstieg des arteriellen Blutdrucks** führt zu einer erhöhten renalen Flüssigkeitsausscheidung (Abb. 28.35). Bei gleichbleibender Flüssigkeits- und Salzaufnahme nehmen hierdurch das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen und damit auch das Blutvolumen ab. Das kleinere Blutvolumen bewirkt eine Abnahme des mittleren Füllungsdrucks und damit des Herzzeitvolumens. Das kleinere Herzzeitvolumen führt zu Senkungen des Blutdrucks im Sinne einer Rückkehr auf die Ausgangswerte. **Senkungen des Blutdrucks** lösen entgegengesetzte Reaktionen aus, d. h. die renale Flüssigkeitsausscheidung nimmt ab, das Blutvolumen wird vergrößert, der Füllungsdruck sowie das Herzzeitvolumen nehmen zu, und der Blutdruck steigt wieder an.

Die Sensitivität dieses renalen Kontrollsystems, das den arteriellen Blutdruck nur langsam (über mehrere Tage) wieder zur Norm zurückbringt, wird über nervale und hormonelle Einflüsse moduliert, die an der Niere und an der glatten Gefäßmuskulatur angreifen (Abb. 28.35).

Beziehungen zwischen Blutdruck und renaler Flüssigkeitsausscheidung. Die Wirksamkeit der Blutdruckregulation in diesem System ist abhängig vom Verhältnis der Blutdruckänderungen zu den damit induzierten Änderungen der renalen Flüssigkeitsausscheidung. Dies wird über die **Druckdiurese** erreicht. Die Druckdiurese beinhaltet eine Zunahme der Urinausscheidung trotz einer im Bereich der Autoregulation konstanten Nierendurchblutung und einer konstanten glomerulären Filtrationsrate. Hierfür ist wahrscheinlich eine **druckabhängige Steigerung** der **Nierenmarkdurchblutung** verantwortlich, die ein **nur sehr geringes autoregulatives Verhalten** zeigt. Der steile Ver-

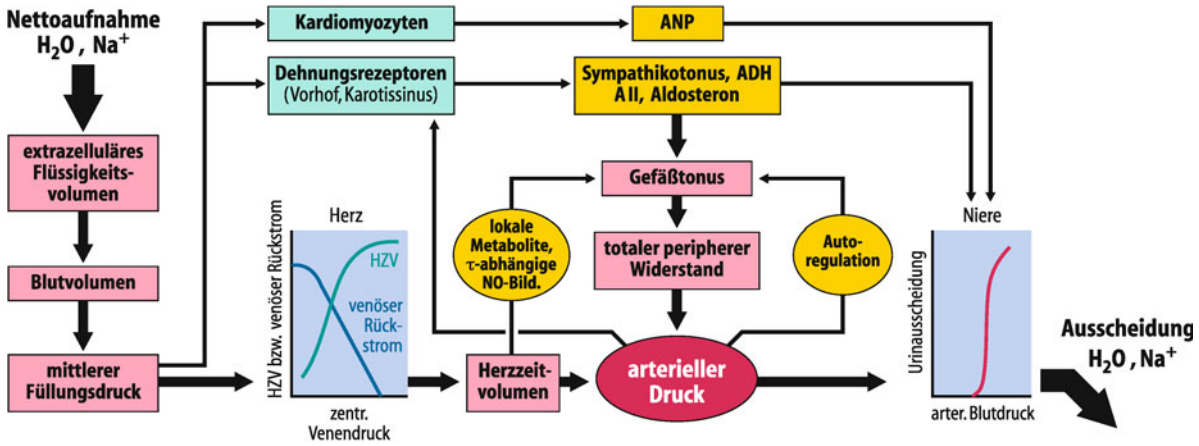


Abb. 28.35. Blockschema des renalen Volumenregulationssystems zur langfristigen Regulation des Blutdrucks. AII: Angiotensin II

lauf der sog. **Urinausscheidungskurve** oberhalb des »normalen« Mitteldrucks von 100 mmHg (Abb. 28.35) bedeutet, dass bereits sehr kleine Erhöhungen des arteriellen Drucks mit erheblichen Zunahmen der renalen Flüssigkeitsausscheidung verbunden sind. Bei Drücken unterhalb des »Normalwertes« sinkt dagegen die Flüssigkeitsausscheidung immer mehr ab und sistiert schließlich völlig. Als Folge dieser starken Änderungen der renalen Flüssigkeitsausscheidung treten entsprechende Änderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens auf, die über die oben genannten Vorgänge den arteriellen Druck auf die Ausgangswerte zurückführen.

Feinabstimmung der Volumenregulation

An der Optimierung der Volumenregulation sind das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Adiuretin und natriuretische Peptide beteiligt.

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Jede Form einer **renalen Minderdurchblutung**, gleichgültig ob sie auf einer systemischen Blutdrucksenkung oder lokalen vasokonstriktorischen Reaktion bzw. pathologischen Veränderungen der Nierengefäße beruht, löst eine vermehrte Reninfreisetzung aus dem juxtaglomerulären Apparat der Niere aus. Eine gesteigerte Aktivität der sympathischen Nierennerven, wie sie als Folge einer verminderten Erregung der Vorhofrezeptoren und arteriellen Pressorezeptoren bei Abnahme des intravasalen Volumens auftritt, führt ebenfalls zu einer Erhöhung der Reninfreisetzung. Diese Freisetzung kann entweder direkt über die β-adrenerge Innervation der juxtaglomerulären Zellen oder indirekt über die α-adrenerg vermittelte Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen ausgelöst werden.

▪▪▪ Neben den bereits beschriebenen akuten vaskulären Effekten (▶ Abschn. 28.7) greift Angiotensin II durch Stimulierung der ADH-Freisetzung und des Trinkverhaltens auch in die langfristige Regulation des Blutvolumens ein. Diese Stimulierung erfolgt über eine Aktivierung von Neuronen im **Subfornikalorgan** und im **Organum vasculosum laminae terminalis**. Darüber hinaus stimuliert zirkulierendes Angiotensin II in Konzentrationen, die nur geringe vaskuläre Effekte auslösen, Neurone im Bereich der **Area postrema**, die wiederum efferente Verbindungen zu den sympathoexzitatorischen Neuronen in der rostralen ventrolateralen Medulla besitzen. Auf diese Weise mindert zirkulierendes Angiotensin II die Empfindlichkeit des Barorezeptorenreflexes, d. h. die Abnahme der Herzfrequenz und der Sympathikusaktivität bei einem Druckanstieg. Diese direkte Beeinflussung von Neuronen im ZNS durch im Blut zirkulierende Substanzen ist möglich im Bereich der **zirkumventrikulären Organe**. Dies sind Strukturen des Hirngefäßsystems, bei denen die Blut-Hirn-Schranke nicht ausgebildet ist und fenestrierte Kapillaren vorliegen. Hierzu gehören die oben genannten Areale.

Angiotensin II ist des Weiteren der stärkste Stimulus der **Aldosteronsekretion**. In allen Fällen, in denen der Renin-Angiotensin-Mechanismus aktiviert wird, nimmt auch die Aldosteronkonzentration im Blut zu.

▪▪▪ Die Aldosteronwirkungen auf den Kreislauf setzen nach Stunden ein und sind erst nach einigen Tagen voll ausgeprägt. Eine vermehrte Aldosteronproduktion (**Hyperaldosteronismus**) bei bestimmten Erkrankungen der Nebennierenrinde) führt zu einer vermehrten Wasser- und Salzretention sowie zu Blutdrucksteigerungen (Hypertonie), eine verminderte Aldosteronsekretion dagegen zu Blutdrucksenkungen (Hypotonie).

Adiuretin (ADH). Änderungen der Plasmaosmolalität, die über hypothalamische Osmorezeptoren detektiert werden, lösen die ADH-Freisetzung aus den Terminalen der Neurohypophyse aus. Des Weiteren wird die ADH-Sekretion durch die Dehnungsrezeptoren der Vorhöfe (und die arteriellen Barorezeptoren) moduliert. **Zunahmen des Blutvolumens** führen über die verstärkte Erregung der Vorhofrezeptoren im Verlauf von 10–20 min zu einer **Hemmung der ADH-Freisetzung**, sodass die renale Flüssigkeitsausscheidung ansteigt. **Abnahmen des Blutvolumens** bewirken dagegen durch die verminderte Erregung der Vorhofrezeptoren eine **verstärkte ADH-Freisetzung** und damit eine Einschränkung der renalen Flüssigkeitsausscheidung. Die Urinausscheidungskurve (Abb. 28.35) wird unter ADH-Einwirkung stark abgeflacht. Dieser bei akuten Änderungen des intravasalen Volumens auftretende **volumenregulatorische Reflex** wird auch als **Gauer-Henry-Reflex** bezeichnet.

Natriuretische Peptide. Zirkulierendes ANP und BNP hemmen in den hypothalamusnahen zirkumventrikulären Organen die **zentralen Effekte von Angiotensin II** (ADH-Freisetzung, gesteigertes Trinkverhalten, Blutdruckanstieg). Die zirku-

lierenden natriuretischen Peptide sind sozusagen, ähnlich wie zirkulierendes Angiotensin II, **humorale Afferenzen**, die hypothalamische Neurone in ihrer Aktivität modulieren können. Die natriuretischen Peptide sind dabei im Wesentlichen **Gegenspieler des Angiotensin II**.

Renales Kallikrein-Kinin-System Kinine, vor allem das Nonapeptid Bradykinin, werden in der Niere unter Einwirkung der Serinprotease Kallikrein, die in den distalen Tubuluszellen lokalisiert ist, aus dem im Plasma zirkulierenden Kininogen gebildet. Bradykinin löst massive Steigerungen der Nierendurchblutung sowie der Wasser- und Salzausscheidung durch Hemmung der tubulären Reabsorption aus.

Zentralnervöse Steuerung

An der zentralen Kontrolle des Kreislaufs sind in erster Linie Neurone in der Medulla oblongata beteiligt; die übergeordnete Steuerung und Koordination erfolgt durch den Hypothalamus.

Medulla oblongata. In der Formatio reticularis der **Medulla oblongata** und den **bulbären Abschnitten der Pons** liegen mehrere Populationen kreislaufsteuernder Neurone, von denen unter Ruhebedingungen ein normaler mittlerer Blutdruck aufrechterhalten werden kann. Die tonische Aktivität der sympathischen präganglionären Neurone im Seitenhorn des Rückenmarks wird dabei im Wesentlichen von den kreislaufsteuernden Neuronen in der rostralen ventrolateralen Medulla oblongata vermittelt (Abb. 28.36), die über einen polysynaptischen Weg durch die Aktivität von Neuronen im Nucleus tractus solitarii gehemmt werden. Alle anderen Zuströme aktivieren diese Neurone in der ventrolateralen Medulla. Hierzu gehören spinale Afferenzen von Mechanorezeptoren und Nozizeptoren, von arteriellen Chemorezeptoren, sowie Afferenzen von den eng benachbarten medullären respiratorischen Neuronen und aus höheren Abschnitten des ZNS.

Hypothalamische Einflüsse. Bereits unter Ruhebedingungen beeinflusst der Hypothalamus die tonische Aktivität der medullären kreislaufsteuernden Neurone (Abb. 28.36). Darüber hinaus gehen vom Hypothalamus komplexe vegetative Allgemeinreaktionen aus, die in Form von fixen Programmen der Selbsterhaltung des Individuums und der Art dienen (▶ Kap. 20.9). So sind Reizungen der **hinteren Hypothalamusabschnitte** mit einer Aktivierung des sympathischen adrenergen Systems verbunden. Das dabei ausgelöste Verhaltensmuster entspricht einem allgemeinen **Alarmzustand** *(defence reaction)*. Im Gegensatz dazu gehen von den **vorderen Hypothalamusabschnitten** dämpfende Wirkungen auf das Kreislaufsystem aus (▶ Kap. 20.9).

Kortikale Einflüsse. In der Hirnrinde finden sich zahlreiche Gebiete, von denen bei Reizung Herz- und Gefäßreaktionen ausgelöst werden.

Die bei Reizung der **motorischen Rindenfelder** ausgelösten kardiovaskulären Reaktionen entsprechen dabei, mit Ausnahme der affektiven Komponente, einer Alarmreaktion. Hierbei können **lokale Durchblutungssteigerungen in der Skelettmuskulatur** von kortikalen Arealen ausgehen, deren Reizung Kontraktionen der entsprechenden Muskeln verursacht, d. h. vegetative Begleitreaktionen entstehen zusammen mit motorischen Bewegungsmustern im Kortex in Form einer **zentralen Mitinnervation**. Diese Umstellungen werden als **Erwartungs- oder Startreaktionen** bezeichnet und treten vor einer beabsichtigten Leistung auf. Sie sind Ausdruck einer Abstimmung zwischen vegetativ gesteuerter Kreislaufleistung und somatomotorischer Muskelleistung.

Die Leistungen der vegetativen spinalen Reflexmotorik auf das Kreislaufsystem sind in ▶ Kap. 20.9 beschrieben.

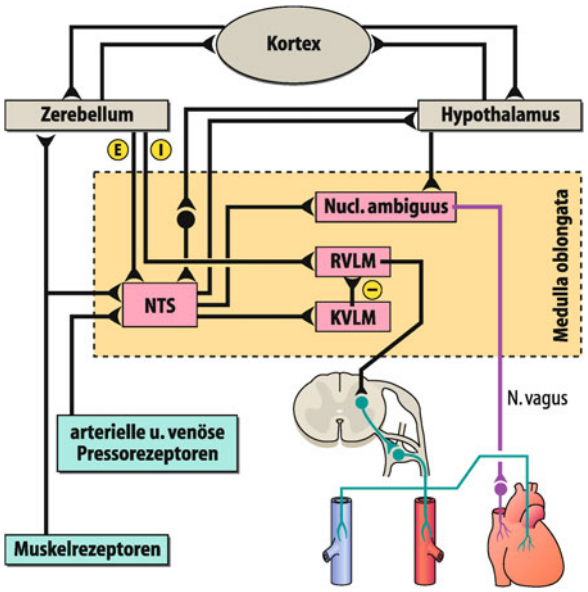


Abb. 28.36. Schematische Darstellung der wichtigsten afferenten und efferenten Verbindungen der medullären kreislaufsteuernden Kerngebiete. *RVLM* rostrale ventrolaterale Medulla; *KVLM* kaudale ventrolaterale Medulla; *NTS* Nucleus tractus solitarii; *E, I* exzitatorische bzw. inhibitorische Projektionen

In Kürze

Langfristige Regulationsmechanismen

Die langfristige Regulation des arteriellen Blutdrucks erfolgt über verschiedene Mechanismen:

Die **Anpassung des Blutvolumens** an die Gefäßkapazität stellt das wesentliche Prinzip für die langfristige Regulation des arteriellen Blutdrucks dar. Dies wird über eine Kontrolle der renalen Flüssigkeitsausscheidung erreicht. Eine Zunahme des Blutdrucks führt zu einer verstärkten renalen Flüssigkeitsausscheidung und damit zu einer Abnahme des Blutvolumens und nachfolgend des Herzzeitvolumens. Hierdurch kommt es zu einer Abnahme des arteriellen Blutdrucks. Eine Senkung des Blutdrucks führt zu entgegengesetzten Reaktionen.

Am **renalen Volumenregulationssystem** sind neben den sympathischen Nierennerven eine Reihe humoraler Systeme und Hormone beteiligt. Hierzu gehören vor allem das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, das Adiuretin, die natriuretischen Peptide und das renale Kallikrein-Kinin-System. ▼

Zentralnervöse Steuerung

Die zentrale Kontrolle des Kreislaufs wird primär über kreislaufsteuernde Neurone in der Medulla oblongata ausgeübt. Von sympathoexzitatorischen Neuronen in der rostralen **ventrolateralen Medulla oblongata** (RVLM) wird dabei die kontinuierliche Grundaktivität für die präganglionären sympathischen Neurone im Seitenhorn des Rückenmarks geliefert. Afferenzen von den Pressorezeptoren hemmen diese Neurone in der RVLM.

Umgekehrt aktivieren die über den Nucleus tractus solitarii von den Pressorezeptoren kommenden Afferenzen die präganglionären parasympathischen Neurone im Nucleus ambiguus, die das Herz innervieren.

Vom Hypothalamus werden bei **Alarmzuständen** und Abwehrsituationen kardiovaskuläre Reaktionen (verstärkte Muskeldurchblutung, Anstieg des Herzzeitvolumens und des Blutdrucks) ausgelöst, die Teil eines komplexen Reaktionsmusters mit motorischen und hormonellen Komponenten darstellen, das im Hypothalamus integriert wird.

Durch »**zentrale Mitinnervation**« der kreislaufsteuernden Neurone werden von der Hirnrinde Erwartungs- und Startreaktionen initiiert, die der Umstellung des Kreislaufs auf die zu erwartende Leistung dienen.

28.11 Anpassung des Kreislaufs an wechselnde Bedingungen

Physiologie des Blutdrucks

Der arterielle Blutdruck hängt von Alter, Geschlecht, genetischen Faktoren, Ernährungszustand sowie Umwelteinflüssen ab und steigt in physischen und psychischen Belastungssituationen an.

Normwerte, Altersabhängigkeit. Bei der Beurteilung des diagnostisch wichtigen **Ruheblutdrucks** müssen Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, genetische Faktoren, Ernährungszustand und Umwelteinflüsse berücksichtigt werden. Die Blutdruckwerte von repräsentativen Bevölkerungsgruppen ordnen sich dabei nach ihrer Häufigkeit in einer Gauß-Verteilungskurve mit einer diskreten Schiefe zu erhöhten Blutdruckwerten. Bei gesunden Erwachsenen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr liegt der Häufigkeitsgipfel für den **systolischen Druck bei 120 mmHg**, für den **diastolischen Druck bei 80 mmHg**. Die weitaus überwiegende Zahl aller Werte liegt zwischen 100 und 150 mmHg für den systolischen und zwischen 60 und 90 mmHg für den diastolischen Druck. Mit zunehmendem Alter treten relativ stärkere Steigerungen des systolischen als des diastolischen Drucks auf (Abb. 28.37). Diese Effekte beruhen im Wesentlichen auf Elastizitätsverlusten der Arterien. Frauen zeigen im Alter bis zu 50 Jahren durchschnittlich niedrigere, im Alter über 50 dagegen etwas höhere Blutdruckwerte als Männer der gleichen Altersstufen.

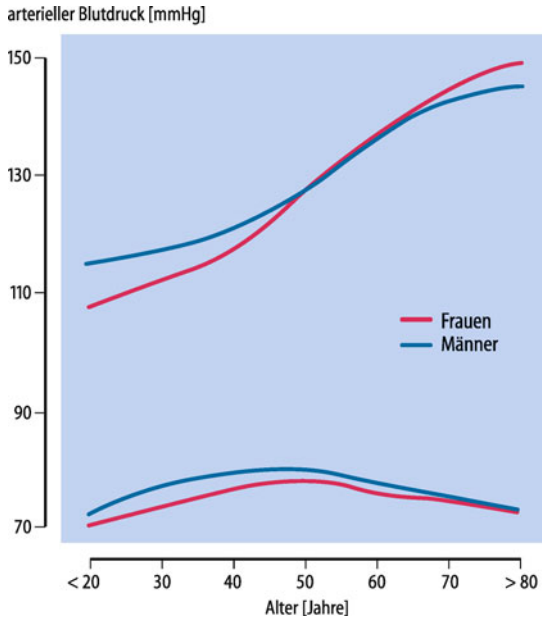


Abb. 28.37. Systolischer und diastolischer Blutdruck in Abhängigkeit vom Lebensalter. *Blaue Linien:* Männer; *rote Linien:* Frauen. (Nach Staessen et al. 1990)

Blutdruckrhythmik. Bei fortlaufender Messung des Blutdrucks sind außer den **Druckpulsen**, die als **Blutdruckschwankungen I. Ordnung** bezeichnet werden, langsamere rhythmische Schwankungen des mittleren Blutdrucks nachweisbar. Die Blutdruckschwankungen **II. Ordnung** stehen im **Zusammenhang mit der Atmung**. Bei normaler Atemfrequenz (12–16/min) fällt die Inspiration mit einem leichten Abfall, die Exspiration mit einem leichten Anstieg des mittleren Blutdrucks zusammen. Diese Wellen werden teilweise durch eine zentrale Kopplung von Atmung und Herzfrequenz über die respiratorischen und kreislaufsteuernden Neurone in der Medulla oblongata ausgelöst (»**respiratorische Arrhythmie« des Herzens**). Teilweise sind sie jedoch auch mechanisch bedingt durch die im Rhythmus der Atmung auftretenden Druck- und Kapazitätsschwankungen in den Lungengefäßen mit ihren Einflüssen auf das Schlagvolumen des linken Ventrikels. Die Blutdruckschwankungen **III. Ordnung** haben dagegen eine Periodendauer von 6–20 s und länger. Ihre Frequenz steht dabei häufig in einem ganzzahligen Verhältnis zur Atemfrequenz. Sie werden wahrscheinlich durch Schwankungen des Sympathikotonus am Herzen und an den peripheren Gefäßen ausgelöst.

Der Blutdruck weist außerdem – ähnlich wie die Herzfrequenz und zahlreiche andere Größen – eine **endogene zirkadiane Periodik** auf, die durch äußere Zeitgeber auf einen 24-Stunden-Rhythmus mit Maximalwerten gegen 15 und Minimalwerten gegen 3 Uhr Ortszeit synchronisiert wird.

Akute Blutdruckänderungen. Im normalen täglichen Leben wird der individuelle arterielle Druck zusätzlich durch Umwelteinflüsse, physische oder psychische Faktoren mehr oder weniger stark beeinflusst. Allgemein gilt, dass erhöhte Aktivität des sympathischen Systems mit Steigerungen, verminderte Aktivität dagegen mit Senkungen des Blutdrucks verbunden sind.

Ein klassisches Beispiel für akute Blutdrucksteigerungen im Rahmen einer psychogenen Alarmreaktion ist der sog. **Erwartungshochdruck**, der nicht nur vor Prüfungen oder Wettkämpfen, sondern auch bei der ersten ärztlichen Untersuchung usw. auftritt. Der Blutdruck kann dabei Werte erreichen, die denen bei mittelschwerer Arbeit entsprechen.

■■■ Bei psychischem Stress, Schreck und Erwartungsangst (z. B. vor einer Blutentnahme) kann es jedoch auch zu einem starken Blutdruckabfall bis hin zur Ohnmacht kommen (**vagovagale Synkope**). Diese Reaktion, die mit einer Bradykardie und einer Dilatation der Muskelgefäße einhergeht, wird wahrscheinlich vom Gyrus cinguli des limbischen Systems ausgelöst und ist bei einigen Tierspezies als **Totstellreflex** noch deutlicher ausgeprägt.

Pathophysiologie des Blutdrucks

Liegen die Blutdruckwerte bei wiederholten Messungen oberhalb des Normbereichs spricht man von arterieller Hypertonie.

Hypertonieformen. Entgegen früherer Auffassung, den Anstieg des Blutdrucks mit steigendem Lebensalter (100 mmHg + Lebensalter) als normal zu betrachten, gelten heute nach den Kriterien der WHO für alle Altersstufen identische Blutdruckgrenzwerte. Eine leichte arterielle **Hypertonie** (Schweregrad 1) liegt vor, wenn der **systolische Druck** dauerhaft höher als **140 mmHg**, und der **diastolische** höher als **90 mmHg** ist; bei Werten ≥ 160/100 mmHg spricht man von einer mittelschweren (Schweregrad 2) und bei Werten > 180/110 mmHg von einer schweren Hypertonie (Schweregrad 3).

In der Klinik werden die Hypertonien überwiegend nach ätiologischen Gesichtspunkten in primär essenzielle und sekundär symptomatische Hypertonien unterteilt.

Die **primär essenzielle Hypertonie** (ca. 90% aller Hypertonien) stellt ein multifaktoriell bedingtes Leiden dar, an deren Auslösung genetische Faktoren beteiligt sind. Als mögliche ätiologische Faktoren werden u. a. eine Erhöhung der intrazellulären Natriumkonzentration, eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems sowie psychosoziale Faktoren diskutiert.

Bei den übrigen 10% der Fälle handelt es sich um sog. **sekundäre symptomatische Hypertonien**. Davon beruhen rund 7% auf **Erkrankungen des Nierenparenchyms** oder der **Nierengefäße** (renale Hypertonien) im Zusammenhang mit akuten glomerulären bzw. renovaskulären Erkrankungen, chronischen Nierenerkrankungen mit Parenchymschrumpfung und anderen Nierenerkrankungen. Bei etwa 3% liegen **endokrine Störungen** vor (Phäochromozytom, Cushing-Syndrom, Hyperthyreose, Akromegalie u. a.), und der Rest beruht bis auf wenige Ausnahmen auf **kardiovaskulären Erkrankungen** (Aortenklappeninsuffizienz, Aortenisthmusstenose u. a.).

■■■ **Folgen der chronischen Hypertonie.** Eine chronische Erhöhung des Blutdrucks kann eine Vielzahl an kardiovaskulären Erkrankungen nach sich ziehen: Auf der Basis einer vermehrten Bildung von Bindegewebe kommt es zu Vernarbungsreaktionen in der Niere. Die hohe Wandspannung am Herzen führt besonders subendokardial zur Mangeldurchblutung; es besteht die Gefahr des langsamen Untergangs von_Herzmuskelgewebe und der Entwicklung einer hypertensiven Kardiomyopathie. Die bedeutendste Folgeerkrankung der Hypertonie ist jedoch der hämorrhagische Schlaganfall nach Ruptur einer gehirnversorgenden Arterie. Hypertonie ist hierdurch der wichtigste Risikofaktor für den Apoplex. Die Inzidenz dieser Erkrankung, die fast immer zu lebenslanger Behinderung oder dem Tod führt, ist bei Hypertonikern um das 3- bis 5-fache gesteigert.

28.13. Genetische Ursachen der arteriellen Hypertonie

Eine individuelle genetische Disposition und äußere Einflüsse tragen zu etwa gleichen Teilen zur Entstehung des Bluthochdrucks bei, wobei in den meisten Fällen polygene Faktoren in der Wechselwirkung mit äußeren Einflüssen pathogenetisch bedeutsam sind. Monogene Defekte auf der Basis von Mutationen einzelner Gene, die entsprechend der Mendel'schen Gesetze vererbt werden, sind dagegen seltene Ursachen der Hypertonie.

Monogene Defekte. Zu dieser Gruppe gehören u. a. die Glukokortikoid-empfindliche Hypertonie und das Liddle-Syndrom (Pseudoaldosteronismus, autosomal-dominante Vererbung). Bei Letzterem finden sich Mutationen im epithelialen Natriumkanal (ENaC), die über eine gesteigerte Kanalaktivität zur renalen Natriumretention führen. Die mit Hypokaliämie und supprimiertem Renin- und Aldosteronspiegel einhergehende, schwere Hypertonie lässt sich weitgehend durch Amilorid, einen Inhibitor des Natriumkanals, korrigieren.

Polygene Faktoren. Anders als bei monogenen Defekten sind einzelne polygene Faktoren allein nicht in der Lage, eine Hypertonie auszulösen. Vielmehr bedarf es des Zusammentreffens verschiedener genetischer Faktoren, die dann permissiv für die Entstehung der Erkrankung sind. Aufgrund der komplexen Interaktionen und Regulationsvorgänge in den an der Blutdruckregulation beteiligten Organen (Gehirn, Herz, Gefäße, Niere, Nebenniere, Schilddrüse) ist bei einer Vielzahl (mehr als 270) von Kandidatengenen eine Rolle in der Entstehung der Hypertonie möglich, aber nicht zwingend. Während monogenetische Defekte grundsätzlich mit offensichtlichen Veränderungen des Genproduktes einhergehen, – es ist entweder defekt, nicht voll funktionsfähig oder wird nicht exprimiert – liegen bei diesen Kandidatengenen grundsätzlich nur Genpolymorphismen vor, die diskrete Effekte auf die Expression oder Funktion des Zielproteins haben. Kopplungsanalysen solcher Polymorphismen mit dem Auftreten der Hypertoniehäufigkeit ermöglichen es nachzuweisen, ob einzelne Polymorphismen mit einer erhöhten Inzidenz von Hypertonie assoziiert sind, ohne jedoch einen kausalen Zusammenhang aufzudecken. Solche Assoziationen sind u. a. für Gene aus dem Renin-Angiotensin-System (Angiotensinogen, AT_1- und AT_2-Rezeptoren), dem Kallikrein-Kinin-System und der NO-Synthase nachgewiesen.

Orthostase

Der Wechsel vom Liegen zum Stehen (Orthostase) führt zu einer Umverteilung des Blutvolumens und konsekutiv zu einer Aktivierung kreislaufregulatorischer Mechanismen.

Passive Wirkungen. Durch die hydrostatisch bedingten Druckänderungen beim Übergang vom Liegen zum Stehen (Orthosta-

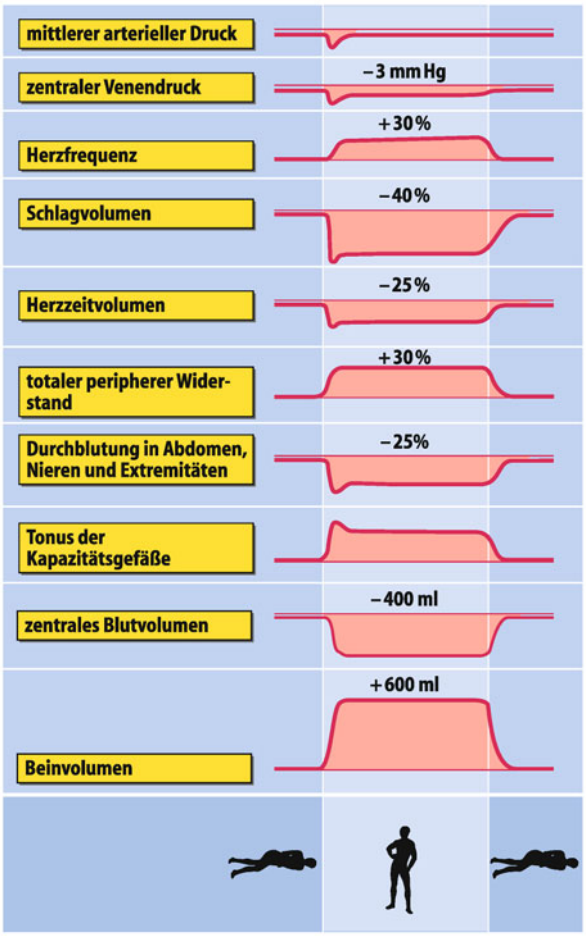


Abb. 28.38. Veränderungen verschiedener kardiovaskulärer Parameter beim Übergang vom Liegen zum Stehen. Die Zahlenangaben stellen Durchschnittswerte dar, die erhebliche individuelle Abweichungen aufweisen können

se) kommt es kurzfristig in den Kapazitätsgefäßen der Beine zu einer Zunahme von 400–600 ml Blut, das den intrathorakalen Gefäßabschnitten fehlt. Hierdurch bedingt nehmen venöser Rückstrom, zentraler Venendruck, Schlagvolumen und systolischer Blutdruck vorübergehend ab.

Aktive Anpassungsvorgänge. Ein Ausgleich der passiv ausgelösten Änderungen erfolgt durch aktive Anpassungsvorgänge, die über die arteriellen **Pressorezeptoren** und die **Dehnungsrezeptoren** in den intrathorakalen Gefäßabschnitten ausgelöst werden. Für die Kreislaufregulation bei Lagewechsel ist die Lokalisation der Pressorezeptoren im Aortenbogen und Karotissinus insofern bedeutungsvoll, als ihre Erregung im Stehen infolge der **hydrostatisch bedingten Druckabnahme** zusätzlich reduziert wird, sodass allein dadurch bereits regulatorische Reaktionen ausgelöst werden.

Vasomotorische und kardiale Reaktionen. An den vasokonstriktorischen Reaktionen bei Orthostase sind die Widerstandsgefäße der Skelettmuskulatur, der Haut, der Nieren sowie des Splanchnikusgebietes beteiligt, sodass die Durchblutung in diesen Stromgebieten abnimmt und der totale periphere Widerstand ansteigt (Abb. 28.38).

Als Ergebnis der Zunahme des totalen peripheren Widerstandes kehrt der **mittlere arterielle Druck** wieder in den Bereich der Ausgangswerte zurück. Die kompensatorische Abnahme der Gefäßkapazität trägt dazu bei, dass der **zentrale Venendruck** nur wenig gesenkt bleibt. Die Herzfrequenz steigt, kann allerdings die Verminderung des Schlagvolumens nicht voll ausgleichen, sodass das Herzzeitvolumen kleiner wird.

▪▪▪ Die hydrostatischen Effekte auf die Gefäße im Bereich der unteren Extremitäten können durch die Funktion der Muskelpumpe abgeschwächt werden. Trotzdem überwiegt die **Auswärtsfiltration**, sodass bei längerer Orthostase das Plasmavolumen ab- und das interstitielle Flüssigkeitsvolumen in den Beinen zunimmt.

Orthostatische Synkope. Bei manchen Menschen, die häufig auch **hypotone Blutdruckwerte** aufweisen, reichen diese Anpassungsvorgänge nicht zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Kreislauffunktion aus, sodass der Blutdruck stärker absinkt und als Folge einer zerebralen Minderdurchblutung subjektive Beschwerden wie Schwindel, Sehstörungen oder sogar ein Bewusstseinsverlust auftreten können (**orthostatische Regulationsstörungen** bzw. **orthostatische Synkope** oder **Kollaps**).

▪▪▪ **Orthostatische Belastungsprüfung.** Die Kreislaufregulation bei Lagewechsel kann als klinischer Test verwendet werden, bei dem Herzfrequenz und Blutdruck in bestimmten Zeitabständen im Liegen und im Stehen gemessen werden. Für die Beurteilung der Kreislaufreaktion bei Orthostase wird dabei meist das **Verhalten des diastolischen Drucks** als entscheidendes Kriterium herangezogen.

Bei **normaler Kreislauffunktion** steigt nach 10-minütiger Orthostase der diastolische Druck um nicht mehr als 5 mmHg an, der systolische Druck zeigt Abweichungen von weniger als ±5%. Die Herzfrequenz zeigt durchschnittliche Steigerungen bis zu 30% und das Schlagvolumen nimmt bis zu 40% ab (Abb. 28.38).

28.14. Hypotonie

Bei **systolischen Blutdruckwerten** unter 100 mmHg liegt eine Hypotonie vor, die ätiologisch klassifiziert werden kann. Sie kann auf Abnahme des Herzzeitvolumens oder des totalen peripheren Widerstandes bzw. beider Parameter beruhen.

Die **primär essenzielle Hypotonie** findet sich gehäuft bei jugendlichen Frauen mit leptosomem Habitus und gesteigerter Aktivität des sympathischen Systems. Körperliche Inaktivität und Stress sind fördernde Faktoren.

Sekundäre symptomatische Hypotonien sind meist Folge von endokrinen Störungen (Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypophysenvorderlappeninsuffizienz) und kardiovaskulärer Erkrankungen (Aortenstenose, Herzinsuffizienz).

Bei der **hypotonen Kreislaufregulationsstörung** und **orthostatischen Hypotonie** manifestiert sich die Störung erst unter Belastung, sodass der Ruheblutdruck in der Regel unverändert ist oder sogar erhöht sein kann. Die Erkrankungen sind gekennzeichnet durch das Fehlen einer adäquaten Vasokonstriktion und Herzfrequenzanstieg nach

▼

Übergang vom Liegen zum Stehen. Man unterscheidet primäre Formen wie das relativ seltene Krankheitsbild der idiopathischen orthostatischen Hypotonie (Shy-Drager-Syndrom), das auf einem Untergang postganglionärer sympathischer Neurone beruht, von sekundären Formen, bei denen das vegetative Nervensystem aufgrund einer anderen Grunderkrankung (z. B. Diabetes mellitus) geschädigt ist. Formen der orthostatischen Hypotonie lassen sich mithilfe des **Schellong-Tests** und **Kipptisch-Untersuchungen** differenzieren, bei denen Blutdruck und Herzfrequenz beim Übergang vom Liegen zum Stehen jeweils über einen längeren Zeitraum erfasst werden.

Kreislauffunktion bei körperlicher Arbeit

Bei körperlicher Arbeit kommt es zur Mehrdurchblutung der arbeitenden Muskulatur und zu einer sympathisch-adrenerg vermittelten kollateralen Vasokonstriktion.

O_2-Verbrauch und Durchblutung. Die Kreislaufanpassung bei körperlicher Arbeit stellt eine der wichtigsten integrativen Aufgaben der Kreislaufregulation dar. Hierbei kommt es mit steigendem **O_2-Verbrauch** zu einer nahezu **linearen Zunahme der Herzfrequenz** und damit des Herzzeitvolumens (Abb. 28.39). Dieser Zunahme des Herzzeitvolumens sind allerdings durch die schließlich unzureichende Ventrikelfüllung bei hoher Herzfrequenz Grenzen gesetzt. Bei gesunden, nicht oder mäßig trainierten Erwachsenen überschreitet die Zunahme des Herzzeitvolumens während Muskelarbeit nur selten 25 l/min.

Sympathikusaktivierung und zentrale Mitinnervation. Kennzeichnend schon vor Beginn der Arbeit ist eine allgemeine Erhöhung des Sympathikotonus und eine Hemmung des in Ruhe überwiegenden Parasympathikotonus. Da jede motorische Aktivierung von einer sympathischen Aktivierung begleitet ist (zentrale Mitinnervation), kommt es während der gesamten Dauer der körperlichen Arbeit zu einer zentral vermittelten Erhöhung des Sympathikotonus. Die neurogene Vasokonstriktion, die durch die Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark noch verstärkt wird **(kollaterale Vasokonstriktion)**, betrifft alle Organe mit Ausnahme der arbeitenden Skelettmuskulatur, des Gehirns, des Herzens und der Haut.

Verteilung des Herzzeitvolumens. Die Gesamtdurchblutung in der Skelettmuskulatur steigt bei schwerster Muskelarbeit etwa um das 20-fache an (Abb. 28.39). Da jedoch bei keiner körperlichen Arbeit alle Muskeln gleichzeitig aktiviert sind (z. B. Armmuskulatur beim Radfahren), ist davon auszugehen, dass in den maximal arbeitenden Muskeln die tatsächlichen Durchblutungssteigerungen noch wesentlich größer sind (ca. das 40-fache). Diese exzessive Durchblutungssteigerung ist nur möglich, weil die dilatierend wirkenden lokal-chemischen, metabolischen und endothelialen Einflüsse in der Lage sind, die sympathisch-adrenerg vermittelte Vasokonstriktion in der arbeitenden Muskulatur vollständig aufzuheben.

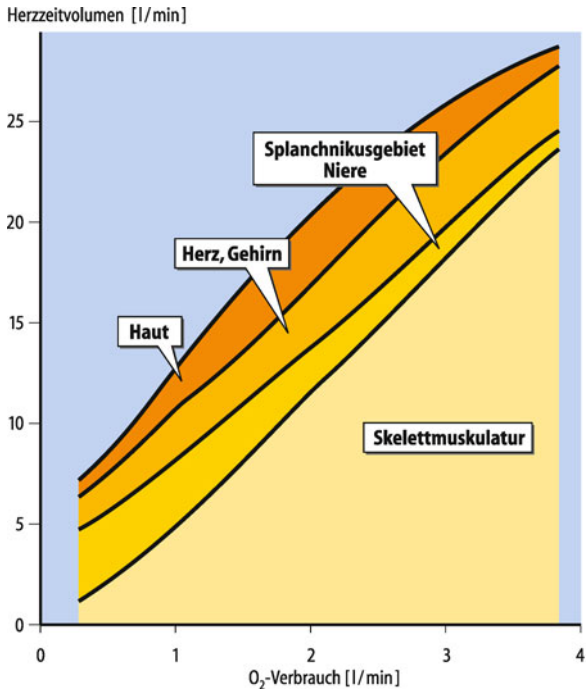


Abb. 28.39. Organdurchblutung und Herzzeitvolumen als Funktion des O_2-Verbrauchs. Die Durchblutung der Organe ist in dieser Darstellung aufsummiert, so dass neben den Werten des einzelnen Organs (jeweils individuelle Farbe), die Gesamtdurchblutung, die dem Herzzeitvolumen entspricht, abgelesen werden kann

Die Hautdurchblutung zeigt hingegen bei leichter bis submaximaler Arbeit einen biphasischen Verlauf. Nach starken initialen Abnahmen kommt es im weiteren Verlauf aus thermoregulatorischen Gründen wieder zu einer Durchblutungszunahme. Bei maximaler Arbeit bleiben diese Effekte jedoch aus.

Der **arterielle Mitteldruck** steigt bei körperlicher Arbeit an, da das Herzzeitvolumen relativ stärker zunimmt als der periphere Widerstand abnimmt. Hierdurch wird der Mitteldruck in einen Bereich geringerer elastischer Weitbarkeit der Arterien verschoben, was zu einer Zunahme der Druckamplitude führt. Im Allgemeinen nimmt bei **dynamischer körperlicher Arbeit** der diastolische Blutdruck nur geringfügig zu oder fällt sogar ab, während der systolische Druck um 60 mmHg oder mehr ansteigen kann. Bei **statischer Haltearbeit** (z. B. Gewichtheben) kommt es hingegen zu deutlichen Anstiegen des diastolischen Drucks (30 mmHg und mehr).

Thermische Belastung

Bei thermischer Belastung wird die Kreislaufsituation durch Veränderungen der Hautdurchblutung bestimmt.

Wärmebelastung. Bei hoher Wärmebelastung (▶ Kap. 39.4) ist die Gesamtdurchblutung der Haut mit 6–7 l/min ca. 20-mal größer als unter thermoindifferenten Bedingungen. Gleichzeitig wird der Tonus der Kapazitätsgefäße der Haut reduziert. Die Verlagerung von Blutvolumen aus den intrathorakalen Gefäßen in die subpapillären Venenplexus der Haut zusammen mit der starken Widerstandsabnahme stellt dabei eine erhebliche Belastung

für die Kreislaufregulation dar. Es kommt zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens sowie einer kompensatorischen Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet, der Niere und der Skelettmuskulatur. So können bei Umgebungstemperaturen um 44°C und hoher Luftfeuchte (über 85%) Steigerungen des Herzzeitvolumens bis 15 l/min und Abnahmen des diastolischen Drucks um mehr als 40 mmHg auftreten, die vor allem in Orthostase und/oder bei körperlicher Arbeit zu einem **Hitzekollaps** führen.

Kältebelastung. In kalter Umgebung treten entgegengesetzte Reaktionen auf, d. h. Konstriktionen der Widerstands- und Kapazitätsgefäße der Haut sowie eine Abnahme von Herzfrequenz und Herzzeitvolumen. Starke Kaltreize lösen überschießende Blutdruckreaktionen aus. Dieses Verhalten wird diagnostisch als ***»cold pressure test«*** (Eintauchen einer Hand in Eiswasser und Messung des Blutdrucks) zur Prüfung der Reagibilität der sympathischen Gefäßinnervation verwendet. »Kreislauflabile« Menschen und Patienten mit einem Phäochromozytom reagieren darauf oft mit überschießenden Blutdrucksteigerungen.

Kreislaufschock

Der Kreislaufschock ist die Folge einer Minderdurchblutung lebenswichtiger Organe, z. B. aufgrund eines akuten Pumpversagens des Herzens, eines Volumenverlustes oder einer Abnahme des peripheren Widerstandes.

Unter der Bezeichnung Kreislaufschock werden Zustände zusammengefasst, in denen es zu einem Missverhältnis zwischen dem Durchblutungsbedarf der Organe und dem vorhandenen Herzzeitvolumen kommt. Aufgrund der resultierenden Störung der Mikrozirkulation und damit der inadäquaten Gewebeperfusion wird beim Schock die Funktion lebenswichtiger Organe nachhaltig beeinträchtigt (Multiorganversagen). Hinsichtlich ihres Entstehens unterscheidet man verschiedene Schockformen (Tab. 28.2).

Volumenmangelschock als Beispiel. Bei einem **Blutverlust von mehr als 25–30%** mit entsprechendem Blutdruckabfall kommt es zunächst über den Pressorezeptorenreflex zu einer allgemeinen **Aktivierung des Sympathikus**. Die Folgen sind – neben einer Steigerung der Herzfrequenz – vor allem eine periphere Vasokonstriktion, sodass die Durchblutung der Körperperipherie zugunsten der lebenswichtigen Organe (Gehirn, Herz, Lunge) weitgehend eingeschränkt wird **(Zentralisation)**.

Gleichzeitig setzen volumenregulatorische Reaktionen ein. Aufgrund der Konstriktion der Widerstandsgefäße und der Abnahme des venösen Drucks sinkt der Kapillardruck ab, sodass vermehrt Flüssigkeit aus dem interstitiellen Raum in die Kapillaren übertritt. Auf diese Weise wird das intravasale Volumen wieder erhöht, während interstitielles (und intrazelluläres) Flüssigkeitsvolumen abnehmen **(»Autotransfusion«)**.

▪▪▪ Bei Blutverlusten von 500 ml sind beim Erwachsenen bereits nach 15–30 min 80–100% der Plasmaverluste durch interstitielle Flüssigkeit ersetzt. Bei größeren Blutverlusten dauert die Normalisierung des Plasmavolumens 12–72 h, in denen die durch den initialen Einstrom von Albumin aus extrazellulären Gebieten entstandenen und nicht gedeckten Proteinverluste durch vermehrte Synthese wieder ausgeglichen werden.

Sofern bei weiterem Blutverlust oder längerer Schockdauer keine Behandlung einsetzt, kann das Stadium der Zentralisaton nicht mehr aufrechterhalten werden. Infolge zerebralen Sauerstoffmangels nimmt die Sympathikusaktivität ab, sodass der **Parasympathikotonus** überwiegt. Gleichzeitig sammeln sich in den schlecht durchbluteten Organen **gefäßdilatierende Metabolite** an, sodass die zunächst bestehende Arteriolenkonstriktion aufgehoben wird. Diese Weitstellung der Arteriolen führt – bei erhaltener Konstriktion der Venolen – zu einer Reduktion der Strömung in der Mikrozirkulation. Der venöse Rückfluss nimmt ab und der Blutdruck fällt weiter ab (Stadium der **Dezentralisation**).

Die mangelhafte Durchblutung einzelner Organe führt einerseits zu Gewebeschäden **(Gewebenekrosen)**, andererseits über die Aktivierung des Endothels zu einer Steigerung der Kapillarpermeabilität und damit zu einem verstärkten Flüssigkeitsaustritt. Die Viskosität des Blutes nimmt zu und die Erythrozyten aggregieren **(Sludge)**, bis schließlich der Blutstrom infolge intravasaler Gerinnung **(Thrombosierung)** sistiert. Der ursprünglich noch reversible Schock ist in ein irreversibles Stadium übergegangen.

Tab. 28.2. Entstehungsmechanismen und Ursachen des Schocks

Schockform	Bedingt durch	Infolge von zum Beispiel
Hypovolämischer Schock (Volumenmangelschock)	Verminderung des venösen Rückstroms	Blutverlusten, Plasmaverlusten
Kardiogener Schock	Versagen des linken Ventrikels, Verminderung der linksventrikulären Füllung	Herzinfarkt, Verlegung der Lungenstrombahn
Septischer Schock	Periphere Vasodilatation mit Blutverteilungsstörungen	Infektion mit gramnegativen Bakterien, Endotoxinämie
Anaphylaktischer Schock	Periphere Vasodilatation mit Blutverteilungsstörungen	Anaphylaktischen Reaktionen
Neurogener Schock	Tonusverlust der Widerstands- und Kapazitätsgefäße	Läsionen oder Erkrankungen des ZNS

In Kürze

Altersabhängigkeit und Normwerte des Blutdrucks

Der **systolische Blutdruck**, der beim 20-Jährigen ca. 120 mmHg beträgt, steigt im Mittel bei gesunden Probanden bis zum 70. Lebensjahr um 20–30 mmHg an, während der **diastolische Blutdruck** annähernd konstant bei 80 mmHg bleibt.

Die Zunahme des Sympathikotonus bei bevorstehender Belastungssituation führt häufig zu einem Anstieg des Blutdrucks (**Erwartungshochdruck**). Starke Emotionen können jedoch auch einen plötzlichen Blutdruckabfall bis hin zur Ohnmacht auslösen. Man unterscheidet folgende Abweichungen von den Normwerten: Ein arterieller Hochdruck (**Hypertonie**) liegt vor, wenn beim Erwachsenen der Blutdruck dauerhaft höher als 140/90 mmHg ist; von einer Hypotonie spricht man bei systolischen Werten unter 100 mmHg.

Anpassung des Kreislaufs an akute Belastung

Der Kreislauf reagiert auf wechselnde Belastungen: Beim Übergang vom Liegen zum Stehen (**Orthostase**) werden 400–600 ml Blut aus den intrathorakalen Gefäßen in die Beine verlagert. Die Abnahme des zentralen Blutvolumens und nachfolgend des linksventrikulären Schlagvolumens (um ca. 40%) führt über die Aktivierung des Sympathikus zur Konstriktion der Widerstands- und Kapazitätsgefäße sowie zur Zunahme der Herzfrequenz. Trotz Reduktion des Herzzeitvolumens (um etwa 25%) bleibt der mittlere Blutdruck infolge des stark erhöhten peripheren Widerstands bei Lagewechsel praktisch unverändert.

Bei **körperlicher Arbeit** wird, trotz allgemeiner Sympathikusaktivierung, durch die lokalen dilatatorischen Mechanismen eine Mehrdurchblutung der arbeitenden Muskulatur ausgelöst. In der ruhenden Muskulatur, im Splanchnikusgebiet und in der Niere kommt es jedoch zu einer kollateralen Vasokonstriktion. Da das Herzzeitvolumen in noch stärkerem Maße zunimmt, als der totale periphere Widerstand abnimmt, steigt der mittlere Blutdruck an.

Blutverlust und Kreislaufschock

Nach einem **Blutverlust** kommt es infolge der reduzierten Füllung des Gefäßsystems zu einer Abnahme des venösen Rückstroms und damit des Schlagvolumens. Durch Sympathikusaktivierung (Vasokonstriktion und Zunahme der Herzfrequenz) wird der arterielle Blutdruck weitgehend konstant gehalten.

Ein **Kreislaufschock** tritt ein, wenn infolge akuter Minderdurchblutung die Funktion lebenswichtiger Organe nachhaltig gestört ist. Bei einem hypovolämischen Schock (**Volumenmangelschock**) führt eine allgemeine Aktivierung des Sympathikus zunächst zu einer Umverteilung der Perfusion zugunsten lebenswichtiger Organe (**Zentralisation**).

28.12 Lungenkreislauf

Anatomische und funktionelle Charakteristika der Lungenstrombahn

Im Lungengefäßsystem sind der Gesamtströmungswiderstand und damit die Drücke erheblich kleiner als im Körpergefäßsystem.

Besonderheiten der Lungenstrombahn. Diese ergeben sich aus der Hauptaufgabe der Lunge, der Arterialisierung des venösen Blutes. Die Lunge besitzt eine doppelte Blutversorgung. Die Bronchialgefäße entstammen dem Körperkreislauf und erfüllen nutritive Aufgaben. Ein Teil des Blutes aus den Bronchialvenen gelangt dabei nicht, entsprechend dem allgemeinen Kreislaufschema, über Venen des Körperkreislaufs in den rechten Ventrikel, sondern fließt direkt durch Pulmonalvenen in den linken Vorhof. Das Herzzeitvolumen des linken Ventrikels ist daher etwa um 1% größer als das des rechten Ventrikels.

Morphologie. Im **Lungengefäßsystem** sind die arteriellen und venösen Gefäßabschnitte wesentlich kürzer und dünnwandiger und die Durchmesser größer als in den entsprechenden Abschnitten des Körpergefäßsystems. Insgesamt besitzen die Pulmonalgefäße nur einen geringen Anteil an glatter Muskulatur. Typische Arteriolen mit einer muskelreichen Media wie im Körpergefäßsystem sind hier nicht vorhanden.

Die Lungenkapillaren haben einen Durchmesser von ca. 8 mm und bilden aufgrund von zahlreichen Anastomosen ein dichtes Netz um die Lungenalveolen. Ihre Länge kann nur als sog. »**funktionelle Länge**« aus der Topographie der Kapillaren zu den Lungenalveolen bestimmt werden, sie liegt bei ca. 350 µm und entspricht etwa dem halben Umfang einer Alveole. Da die **Pulmonalkapillaren** im Gegensatz zu den Kapillaren des Körperkreislaufs nicht in nennenswertem Umfang von einem mechanisch stützenden Interstitium umgeben sind, besitzen sie eine sehr **große elastische Weitbarkeit**. Hauptsächlich hieraus resultiert das ausgeprägte **druckpassive Durchblutungsverhalten** der Lungenstrombahn (s. unten).

Schichtenströmung im Kapillarnetzwerk. Insgesamt stellt das Kapillarbett der Lunge einen mit Endothel ausgekleideten **spaltförmigen Raum** mit eingelagerten (endothelialen) **Stützpfeilern** dar (Abb. 28.40). Die Strömung in diesem Netzwerk lässt sich dabei besser als eine **Schichtenströmung** *(sheet flow)* beschreiben und analysieren denn als eine Röhrenströmung gemäß dem Hagen-Poiseuille-Gesetz. Die Größe der Kapillaroberfläche beträgt unter Ruhebedingungen ca. 70 m^2 und kann durch Einbeziehung von nicht durchbluteten Gefäßgebieten bei schwerer Arbeit auf über 100 m^2 vergrößert werden. Obwohl diese Fläche nur ein Drittel bis ein Zehntel der Kapillaroberfläche des Körpergefäßsystems beträgt, ist der Gasaustausch aufgrund der wesentlich kürzeren pulmonalen Diffusionsstrecken (0,2–1 µm) ebenso effektiv wie in der systemischen Mikrozirkulation, in der wesentlich größere Diffusionsstrecken (Skelettmuskulatur 30 µm, Herzmuskel 10 µm) überwunden werden müssen.

Drücke in den Lungengefäßen. Aus den genannten mikrozirkulatorischen Besonderheiten resultiert ein Strömungswiderstand des Lungengefäßsystems, der etwa nur ein Zehntel des Widerstandes im Körperkreislauf beträgt. Entsprechend sind die

Drücke im Lungenkreislauf wesentlich kleiner als im Körperkreislauf.

Da der kolloidosmotische Druck des Plasmas wesentlich größer ist als der Blutdruck in den Lungenkapillaren, findet normalerweise in der Lunge keine Auswärtsfiltration, sondern nur eine Einwärtsfiltration statt. Bei starker Erhöhung des Pulmonalkapillardrucks (z. B. bei akutem Versagen des linken Ventrikels) kann es jedoch zu einer Auswärtsfiltration kommen, bei der auch Flüssigkeit in die Alveolen austritt (»Lungenödem«).

In der **A. pulmonalis** beträgt der systolische Druck ca. 20–25 mmHg, der diastolische Druck ca. 9–12 mmHg und der **mittlere Druck** ca. **14 mmHg** (Abb. 28.9). Im Bereich der Lungenkapillaren liegen mittlere Drücke von ca. 7 mmHg und im linken Vorhof von annähernd 6 mmHg vor. Unter normalen Bedingungen sind in den Lungenkapillaren noch Druckpulsationen von 3–5 mmHg vorhanden, die sich mit abnehmender Amplitude bis zum linken Vorhof fortsetzen.

Lageabhängigkeit der Lungenperfusion

Die regionale Durchblutung der Lungengefäße weist lageabhängige Inhomogenitäten auf; das zentrale Blutvolumen ist ein Sofortdepot für die Füllung des linken Ventrikels bei Arbeit.

Hydrostatische Einflüsse. Aufgrund der niedrigen intravasalen Drücke ist die Durchblutung der Lunge von hydrostatischen Einflüssen wesentlich stärker abhängig als die der Stromgebiete des Körperkreislaufs. So werden in den apikalen Gebieten der Lunge, die beim erwachsenen Menschen ca. 15 cm über dem Ursprung der A. pulmonalis liegen, bei aufrechter Körperhaltung die Gefäße gerade noch zum Zeitpunkt der systolischen Druckspitze perfundiert, während sie in der Diastole kollabiert sind.

Dieser **diastolische Gefäßkollaps** kommt durch den negativen transmuralen Druck zustande: Der intravasale Druck (dynamischer Blutdruck – hydrostatische Komponente) ist während der Diastole kleiner als der intraalveoläre Druck während der Exspiration. Die **apikale Durchblutung** beträgt nur etwa **ein Zehntel der Durchblutung** an der **Lungenbasis**. In der mittleren herznahen sowie der unteren Zone sind die intravasalen Drücke während des gesamten Herzzyklus größer als die intraalveolären Drücke während der Exspiration. Die Durchblutung nimmt dabei, entsprechend dem ansteigenden intravasalen Druck, von oben nach unten zu. Eine Beeinflussung der Durchblutung durch den intraalveolären Druck ist in den weit geöffneten Gefäßen der unteren Zone praktisch nicht feststellbar (Abb. 28.40).

Bei **körperlicher Arbeit** kommt es trotz beträchtlicher Zunahmen des Herzzeitvolumens aufgrund der großen elastischen Weitbarkeit der Lungenstrombahn nur zu einem **relativ geringen Druckanstieg** in der **A. pulmonalis**. Dieser Druckanstieg ist jedoch ausreichend, um die **apikalen Lungenabschnitte homogen** zu **perfundieren**. Bei diesem Vorgang, der auch als **Rekrutierung** bezeichnet wird, kommt es zwangsläufig auch zu einer Zunahme der Kapillaraustauschfläche.

Intrathorakale Gefäße als Depotgefäße. Aufgrund der großen Dehnbarkeit der Lungengefäße können durch relativ geringe Änderungen des transmuralen Drucks kurzfristig bis zu 50% des mittleren Gesamtvolumens von 500 ml vom Lungenkreislauf aufgenommen oder abgegeben werden. Zusammen mit dem diastolischen Volumen des linken Herzens bildet das Volumen des Lungenkreislaufs das sog. **zentrale Blutvolumen** (650–750 ml). Aus diesem schnell mobilisierbaren »**Sofortdepot**« können z. B. bei akuten Steigerungen der Auswurfleistung des linken Ventrikels rund 300 ml zur Deckung des Mehrbedarfs abgegeben werden. Diese Effekte tragen dazu bei, ein mögliches Missverhältnis zwischen der Förderleistung der Ventrikel auszugleichen, bis sich aufgrund von Steigerungen des venösen Rückstroms auch das Schlagvolumen des rechten Ventrikels an die höhere Leistung anpassen kann.

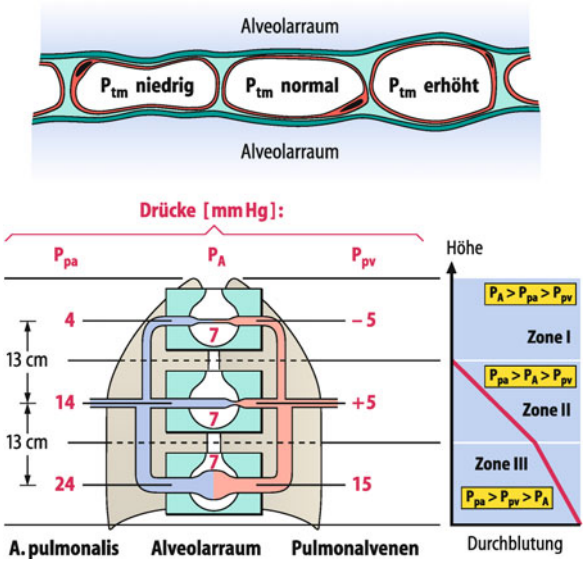


Abb. 28.40. Schematische Darstellung der pulmonalen Kapillarspalten sowie des vertikalen Perfusionsgradienten in der Lunge beim aufrechten Stehen. *Oben:* Querschnitt durch Kapillarspalten bei unterschiedlichen transmuralen Drücken (P_{tm}). Aufgrund dieser Bauweise hat das pulmonale Kapillarbett eine wesentlich größere elastische Weitbarkeit als die Kapillaren anderer Stromgebiete. *Unten:* Die drei Zonen der Durchblutung in der Lunge

Regulation der Lungendurchblutung

Die nervöse Regulation der Lungendurchblutung ist gering; eine alveoläre Hypoxie kann jedoch zu deutlichen Vasokonstriktionen und damit zu einer Erhöhung des lokalen Strömungswiderstandes führen.

Sympathische Innervation. Die Lungengefäße werden von sympathischen vasokonstriktorischen Fasern reichlich innerviert. Unter Ruhebedingungen sind die sympathischen vasokonstriktorischen Einflüsse jedoch sehr gering, die Gefäße dementsprechend nur schwach tonisiert. Eine verstärkte **Sympathikusaktivierung** löst aber aufgrund der großen Kapazität relativ große **Volumenänderungen** mit einer entsprechenden **Zunahme der Füllung des linken Vorhofs** und Ventrikels bei nur geringen Zunahmen des Strömungswiderstandes aus.

Euler-Liljestrand-Mechanismus. Bei niedrigen alveolären O_2-Partialdrücken (unter 60 mmHg) treten lokale vasokonstriktorische Reaktionen in den Lungengefäßen auf, an denen offenbar

sowohl die kleinen prä- als auch die postkapillären Gefäße beteiligt sind. Die lokale Durchblutung wird dadurch der regionalen Ventilation angepasst (▶ Kap. 32.5). Die zellulären Mechanismen, die dieser **hypoxischen Vasokonstriktion** zugrunde liegen, sind weitgehend noch nicht verstanden. Neben einem Anstieg der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration, der über spannungsgesteuerte L-Typ Ca^{2+}-Kanäle, vor allem aber über nicht selektive Kationenkanäle der TRP-Familie vermittelt wird, scheint auch die Hemmung von K^+-Kanälen am Euler-Liljestrand-Mechanismus beteiligt zu sein.

▪▪▪ Bei länger dauerndem Aufenthalt in Höhen von 4.000 m und mehr (z. B. in hochgelegenen Siedlungen der Anden) kommt es aufgrund des niedrigen O_2-Partialdrucks der atmosphärischen Luft zu einer globalen Vasokonstriktion der Lunge. Die Folge ist ein leichter bis mittelschwerer **pulmonaler Hochdruck** mit einer deutlichen Hypertrophie der glatten Muskulatur der Pulmonalgefäße, der jedoch bei Rückkehr in Siedlungen auf Meereshöhe reversibel ist.

VI

In Kürze

Lungenkreislauf

In der **A. pulmonalis** beträgt der **systolische Druck ca. 20–25 mmHg**, der **diastolische Druck ca. 9–12 mmHg** und der **mittlere Druck ca. 14 mmHg**. Dies erklärt sich aus dem niedrigen Strömungswiderstand des Lungengefäßsystems, der nur knapp 10% des Gesamtwiderstandes im Körperkreislauf beträgt.

Der Druck in den **Lungenvenen** beträgt ca. **7 mmHg**, im **linken Vorhof** ca. **6 mmHg**.

Die regionale **Lungenperfusion** ist von den jeweiligen hydrostatischen Drücken und damit von der Körperposition abhängig. Aufgrund ihrer großen Compliance können Lungengefäße ein beträchtliches Blutvolumen (im Mittel etwa 500 ml) aufnehmen.

Das **zentrale Blutvolumen**, bestehend aus dem Volumen der Lungengefäße und dem diastolischen Volumen des linken Herzens, stellt ein Sofortdepot dar, aus dem der Mehrbedarf für den Auswurf des linken Ventrikels bei gesteigerter Leistung kurzfristig gedeckt werden kann.

Bei Abnahme des alveolären O_2-Partialdrucks kommt es zu einer lokalen Vasokonstriktion und Abnahme der Durchblutung in den betroffenen prä- und postkapillären Lungengefäßen. Diese **hypoxische pulmonale Vasokonstriktion** wird auch als **Euler-Liljestrand-Mechanismus** bezeichnet.

28.13 Spezielle Kreislaufabschnitte

Gehirn

Die Hirndurchblutung wird im Wesentlichen durch metabolische Faktoren kontrolliert. Hypokapnie führt am Gehirn zur Einschränkung der Durchblutung.

Zunahmen des CO_2-Partialdrucks lösen über die Bildung von H^+-Ionen an der zerebralen Zirkulation eine starke vasodilatatorische Reaktion aus, wobei eine Verdoppelung des P_{CO_2} annähernd eine Verdoppelung der Durchblutung bewirkt. Die nervalen Symptome der **Hyperventilation** (Schwindel, Bewusstseinstrübung etc.) stehen andererseits im Zusammenhang mit einer hypokapnisch bedingten Einschränkung der Gehirndurchblutung. Bei generalisierten Krämpfen mit extremer neuronaler Aktivität können Steigerungen der Gesamtdurchblutung bis auf das 3-fache der Ruhedurchblutung auftreten. Starke Zunahmen lassen sich auch regional bei intensiver Aktivität einzelner Hirngebiete beobachten, die Größe der Gesamtdurchblutung wird dadurch jedoch nicht wesentlich beeinflusst. An diesen Durchblutungssteigerungen ist nicht nur die Erhöhung der interstitiellen K^+-Konzentration, die als Folge gesteigerter neuronaler Aktivität (z. B. von 3 auf 10 mmol/l) auftritt, beteiligt, sondern auch das aus Neuronen freigesetzte NO sowie Adenosin.

Die stark ausgeprägte **Autoregulation** trägt dazu bei, dass die Gehirndurchblutung unabhängig von Änderungen des hydrostatischen Drucks bei Lagewechsel annähernd konstant bleibt.

Die intrazerebralen Arterien und Arteriolen weisen nur eine geringe sympathische Innervation auf. So hat die autonome Innervation der Gehirngefäße nur einen mäßigen Einfluss auf die Gehirndurchblutung (◘ Abb. 28.19).

Skelettmuskel

Bei schwerster körperlicher Arbeit kann die Durchblutung der Skelettmuskulatur auf das 20-fache des Ruhewertes ansteigen.

Grundsätzlich dominieren im Skelettmuskel bei körperlicher Arbeit **metabolisch bedingte dilatatorische Reaktionen** über die sympathisch-adrenerg vermittelte Konstriktion. Bei maximaler Arbeit kann es dadurch zu 15- bis 20-facher Steigerung der Ruhedurchblutung kommen (◘ Abb. 28.19, ◘ Abb. 28.39). Während der einzelnen Kontraktion werden die Gefäße im arbeitenden Muskel mechanisch komprimiert. Bei Dauerkontraktion von weniger als 50% der maximal möglichen Stärke nimmt allerdings die Durchblutung nach initialer Drosselung wieder zu und stellt sich auf ein über den Ausgangswerten liegendes Niveau ein. In der Erschlaffungsphase tritt eine vorübergehende weitere Steigerung ein **(reaktive Hyperämie)**. Bei stärkeren isometrischen Kontraktionen sinkt die Durchblutung in Relation zur Intensität unter die Ausgangswerte und kann bei starken Kontraktionen sogar sistieren. In diesen Fällen ist die reaktive Hyperämie in der Erschlaffungsphase entsprechend stärker ausgeprägt.

Bei **rhythmischer Muskelarbeit** treten analog dazu Abnahmen der Durchblutung während der Kontraktion und Zunahmen während der Erschlaffung auf, wobei die mittlere Durchblutung allerdings immer über den Ausgangswerten liegt. Diese Unterschiede machen es verständlich, dass **dynamische Muskelarbeit** mit einem ständigen Wechsel von Kontraktion und Erschlaffung nicht so schnell wie **statische Muskelarbeit** zu einer **Ermüdung des Muskels** führt.

Haut

Die vor allem im Dienste der Thermoregulation stehende Hautdurchblutung ist sehr variabel; die Regulation der Durchblutung erfolgt hier primär über den Sympathikus.

Regulation der Hautdurchblutung. In den distalen akralen Hautgebieten (Hand, Fuß, Ohr, Nase) finden sich zahlreiche **sympathische vasokonstriktorische Fasern**, die bereits unter thermoindifferenten Bedingungen eine relativ große tonische Aktivität entfalten. **Dilatatorische Reaktionen** beruhen daher auf einer **zentralen Hemmung dieser Aktivität**. Im Gegensatz dazu werden in den proximalen Abschnitten der Extremitäten sowie der Haut des Rumpfes dilatatorische Reaktionen überwiegend indirekt durch Freisetzung von Bradykinin im Zusammenhang mit einer Erregung von cholinergen sudomotorischen Fasern ausgelöst.

Aufgrund der großen Kapazität des subpapillären Venenplexus (ca. 1.500 ml) können durch venomotorische Reaktionen größere Mengen Blut von der Haut aufgenommen oder abgegeben werden, sodass die Hautgefäße auch wichtige Funktionen als Blutdepot wahrnehmen.

Thermische Belastung. Bei Hitzebelastung steigt die Gesamtdurchblutung auf 3 l/min, unter extremen Bedingungen auf noch höhere Werte an. Das Ausmaß der Durchblutungsänderungen zeigt erhebliche regionale Differenzen. Die größten Änderungen treten im Bereich der akralen Extremitätenabschnitte auf. So kann die Durchblutung der Finger je nach Umgebungstemperatur um das 100- bis 150-fache variieren.

Die Durchblutungssteigerungen in warmer Umgebung werden an den Extremitäten z. T. durch eine Eröffnung der zahlreichen sympathisch innervierten **arteriovenösen Anastomosen** ausgelöst. Diese Form der Durchblutung erlaubt nicht nur aufgrund der großen Wärmeleitung des Gewebes eine wirkungsvolle Wärmeabgabe an die Haut, sondern verhindert auch ungünstige Einflüsse einer nicht nutritiven Mehrdurchblutung auf das zelluläre Milieu (Abnahmen des P_{CO_2}).

Fetaler Kreislauf

Charakteristisch für den fetalen Kreislauf sind die weitgehende Parallelschaltung beider Ventrikel und die stark reduzierte Lungendurchblutung.

Aus der Plazenta fließt das (unvollständig mit O_2 gesättigte) fetale Blut durch die V. umbilicalis in der Nabelschnur zum größten Teil über den **Ductus venosus Arantii** in die V. cava inferior und vermischt sich mit dem entsättigten Blut aus der unteren Körperhälfte (Abb. 28.41). Ein geringerer Teil gelangt über den linken Ast der Pfortader in die Leber und über die Vv. hepaticae in die V. cava inferior. Das Mischblut der V. cava inferior strömt mit einer O_2-Sättigung von 60–65% zum rechten Vorhof und wird fast vollständig durch das **Foramen ovale** in den linken Vorhof geleitet. Durch den linken Ventrikel erfolgt der Weitertransport in die Aorta und die Verteilung auf den Körperkreislauf.

Das Blut der V. cava superior gelangt vorwiegend über den rechten Vorhof und rechten Ventrikel in den Truncus pulmonalis. Hier ist wegen des großen Strömungswiderstandes in den kollabierten Lungengefäßen der Druck etwas höher als in der Aorta, sodass das Blut zum größten Teil (ca. 75% des rechtsventrikulären Auswurfvolumens) durch den **Ductus arteriosus Botalli** in die Aorta strömt und nur ein kleinerer Teil (ca. 25%) durch das Kapillargebiet der Lungen über die Lungenvenen zum linken Vorhof zurückfließt. Aufgrund der Einmündung des Ductus arteriosus in die Aorta distal vom Abgang der Arterien für den Kopf und die oberen Extremitäten werden diese Abschnitte mit dem höher O_2-gesättigten Blut aus dem linken Ventrikel versorgt. Aus den beiden Aa. umbilicales, die aus den Aa. iliacae abgehen, strömt ein Teil des Blutes über die Nabelschnur in die Plazenta zurück, der andere Teil in die unteren Körperregionen. Durch das Foramen ovale sowie den Ductus arteriosus sind die **beiden Ventrikel** weitgehend **parallel geschaltet**, wobei das Zeitvolumen des linken Ventrikels größer ist (55% des gesamten Herzzeitvolumens) als das des rechten (45%). Die Förderleistung des Doppelventrikels beträgt ca. 200–300 ml/kg × min, von denen etwa 60% durch die Plazenta und 40% durch den Körper fließen. Der **fetale arterielle Blutdruck** liegt am Ende der Gravidität bei 50–60 mmHg, die **Herzfrequenz** bei 140–160/min.

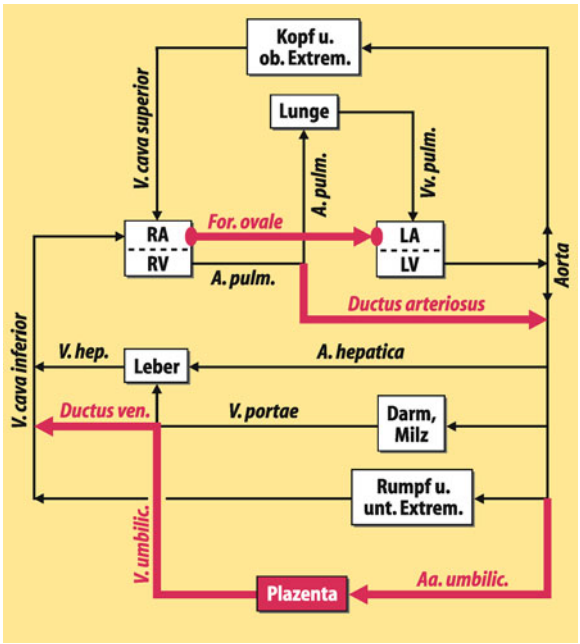


Abb. 28.41. Schema des fetalen Kreislaufs. *RA* rechter Vorhof, *RV* rechter Ventrikel, LA linker Vorhof, *LV* linker Ventrikel, *A. hep.* Arteria hepatica, *Ductus ven.* Ductus venosus

Transitorischer Kreislauf des Neugeborenen

Die Geburt führt zu einer grundlegenden Umstellung des Kreislaufs: Die beiden vorher weitgehend parallel geschalteten Ventrikel sind jetzt funktionell in Serie angeordnet.

Peri- und postnatale Anpassung. Durch Abbinden der Nabelschnur kommt die Blutströmung in den **Nabelschnurgefäßen** zum **Stillstand**. Da vorher ein beträchtlicher Teil des Zeitvolumens beider Ventrikel durch die Aa. umbilicales geflossen war, ist nun der periphere Widerstand erhöht, und der Aortendruck steigt an. Wegen des Wegfalls der Plazenta nimmt der CO_2-Partialdruck im Blut zu, die respiratorischen Neurone in der Medulla oblongata werden erregt, und die Lungenatmung setzt ein. Mit

der **Entfaltung der Lungen sinkt der Strömungswiderstand** im Lungenkreislauf stark ab. Hierdurch kommt es zu einer erheblichen Zunahme der Stromstärke in der A. pulmonalis bei gleichzeitiger Druckabnahme. Dies führt zur Umkehrung des Druckgefälles zwischen A. pulmonalis und Aorta und zur **Strömungsumkehr im Ductus arteriosus**. Auch das Druckgefälle zwischen rechtem und linkem Vorhof kehrt sich um, da wegen des Wegfalls des Blutrückflusses aus der Plazenta der Druck im rechten Vorhof sinkt, während der Druck im linken Vorhof wegen des stärkeren Zuflusses aus der Lunge steigt. Hierdurch wird die »Klappe« des Foramen ovale zugedrückt. Der Ductus venosus verschließt sich durch die Kontraktion der glatten Muskulatur.

Die Umbildung des Kreislaufs nach der Geburt, die letztendlich zu der Differenzierung in ein Hoch- und ein Niederdrucksystem führt, vollzieht sich verhältnismäßig langsam, sodass man von einem **»transitorischen Kreislauf des Neugeborenen«** spricht. Dieser transitorische Kreislauf nimmt eine Zwischenstellung zwischen dem Kreislauf des Fetus und dem des Kindes bzw. Erwachsenen ein und ist durch folgende Vorgänge gekennzeichnet:

- Innerhalb der ersten 3 Stunden nach der Geburt verschließt sich der Ductus venosus zunächst funktionell und obliteriert dann innerhalb eines Monats.
- Der **Verschluss des Foramen ovale** beginnt etwa 1 Stunde nach der Geburt und setzt sich in den darauf folgenden Tagen fort. Eine völlige Verwachsung wird erst nach einigen Jahren erreicht. Bei 20–30% aller Menschen bleibt eine kleine Öffnung im Vorhofseptum bestehen.

Verschluss des Ductus arteriosus. Der Ductus arteriosus beginnt sich etwa 1 Stunde nach der Geburt durch Kontraktion der glatten Muskulatur langsam zu verengen (Abnahme der Bildung vasodilatatorischer Prostaglandine bei ansteigendem arteriellen pO_2). Zunächst ist die Strömungsrichtung dieselbe wie beim Fetus. Mit sinkendem Druck in der A. pulmonalis und steigendem Druck in der Aorta kommt es dann zur Strömungsumkehr im Ductus arteriosus (extrakardialer Links-rechts-Shunt). Die Pulmonalgefäße werden dabei nicht nur vom rechten Ventrikel, sondern über die Aorta auch vom linken Ventrikel gespeist. Nach einigen Stunden bis zu wenigen Tagen ist der völlige funktionelle **Verschluss des Ductus arteriosus** eingetreten. Die Zeitvolumina beider Ventrikel sind dann gleich groß. Der morphologische Verschluss des Ductus arteriosus wird in den meisten Fällen bis zum Ende des 1. Lebensjahres erreicht.

Persistierende fetale Verbindungen. Unter den angeborenen Herzfehlern sind der offene **Ductus arteriosus Botalli** sowie das **offene Foramen ovale** mit einem Anteil von je 15–20% vertreten. Die damit verbundene Beeinträchtigung der Kreislauffunktion (beim offenen Ductus arteriosus gelangen u. U. mehr als 50% des erhöhten Schlagvolumens des linken Ventrikels in den Lungenkreislauf, während beim offenen Foramen ovale meist erhöhte Volumenleistungen des rechten Ventrikels vorliegen) macht operative Korrekturen der Defekte erforderlich.

In Kürze

Spezielle Kreislaufabschnitte

Die **Hirndurchblutung** wird bei Lagewechsel durch eine stark ausgeprägte Autoregulation konstant gehalten und wird bei Anstieg des CO_2-Partialdrucks – wahrscheinlich über eine CO_2-bedingte pH-Änderung – gesteigert.

Die Dilatation der **Skelettmuskelgefäße** bei Muskelarbeit wird durch lokal-metabolische und endotheliale Faktoren ausgelöst, wobei rhythmische Kontraktionen durchblutungsfördernd wirken.

Die **Hautdurchblutung** steht vor allem im Dienste der Thermoregulation; eine Durchblutungssteigerung erfolgt im Bereich der Akren durch zentrale Hemmung der sympathischen Aktivität.

Im **fetalen Kreislauf** sind die beiden Ventrikel über das Foramen ovale sowie den Ductus arteriosus weitgehend parallel geschaltet. Nach der Geburt kommt es infolge der veränderten Drucksituation und der CO_2-Anreicherung im Blut zum Einsetzen der Lungenatmung und zu einer zunächst transitorischen, danach permanenten Umstellung des Kreislaufs.

28.14 Messung von Kreislaufgrößen

Direkte und indirekte Blutdruckmessung

In Praxis und Klinik wird der arterielle Blutdruck überwiegend mit der indirekten Methode nach Riva-Rocci bestimmt.

Direkte Blutdruckmessung. Zur Messung und Registrierung des Blutdrucks dienen Manometer. Von **direkter Messung** spricht man, wenn das Manometer mit dem Blut in offener Verbindung steht. Hierbei wird entweder eine Kanüle in das Blutgefäß eingeführt und mit dem außerhalb des Körpers befindlichen Manometer verbunden, oder es wird ein sog. **Katheterspitzenmanometer** direkt in das Gefäß eingeschoben.

Indirekte Blutdruckmessung nach Riva-Rocci. Die Messung erfolgt meist an dem in Herzhöhe gelagerten Oberarm des liegenden oder sitzenden Patienten. Eine Hohlmanschette wird um den Oberarm gelegt. Mithilfe einer Pumpe und eines Nadelventils kann der Druck in der Manschette verändert und kontinuierlich an einem seitenständig angeschlossenen Quecksilber- oder Membranmanometer abgelesen werden.

Bei der **auskultatorischen Methode** (nach Korotkow) werden systolischer und diastolischer Druck durch charakteristische Geräuschphänomene bestimmt, die distal von der Manschette mit einem Stethoskop über der A. brachialis in der Ellenbeuge abgehört werden (Abb. 28.42). Zur Messung des arteriellen Drucks wird der Manschettendruck zunächst schnell auf Werte gebracht, die über dem erwarteten systolischen Druck liegen. Die A. brachialis wird dadurch vollständig komprimiert, sodass die Blutströmung unterbrochen ist. Anschließend wird der Druck durch Öffnen des Ventils langsam reduziert. In dem Augenblick, in dem der **systolische Druck** unterschritten wird, tritt bei jedem Puls ein kurzes scharfes Geräusch **(Korotkow-Geräusch)** auf, das durch den Einstrom von Blut bei vorübergehender Aufhebung der Gefäßkompression während des Druckgipfels entsteht. Bei

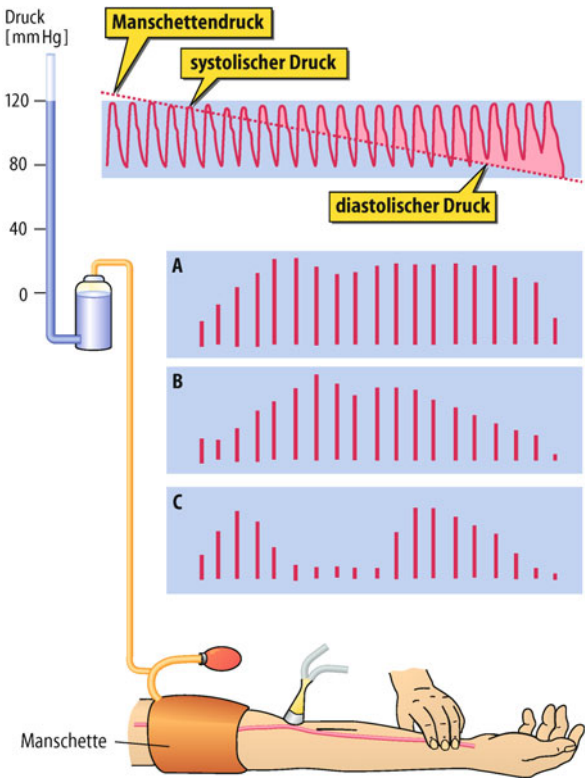


Abb. 28.42. Messung des Blutdrucks am Menschen nach dem Prinzip von Riva-Rocci. Schematische Darstellung der häufigsten akustischen Phänomene (Korotkow-Geräusche) bei der auskultatorischen Methode. Einzelheiten s. Text

weiter abnehmendem Manschettendruck werden die Geräusche zunächst lauter und bleiben dann entweder auf einem konstanten Niveau (Abb. 28.42 A) oder werden wieder etwas leiser (Abb. 28.42 B). In einigen Fällen tritt nach initialer Zunahme der Lautstärke eine vorübergehende Abnahme, die sog. **auskultatorische Lücke** (Abb. 28.42 C), mit anschließender erneuter Zunahme auf. Der **diastolische Druck** ist erreicht, wenn bei weiteren Abnahmen des Manschettendrucks die Geräusche plötzlich dumpfer und schnell leiser werden.

▪▪▪ **Korotkow-Geräusche** Die Korotkow-Geräusche entstehen durch turbulente Strömung, die sich als Folge der erhöhten Strömungsgeschwindigkeit im Bereich der Einengung der A. brachialis im Manschettenbereich entwickelt. Bei Manschettendrücken etwas unterhalb des systolischen Wertes tritt nur eine kurze turbulente Strömung auf, die sich mit abnehmenden Manschettendrücken über die Dauer der Systole verlängert.

Fehlmessungen. Um eine Beeinflussung der gemessenen Werte durch hydrostatische Effekte auszuschließen, muss die Manschette in Herzhöhe liegen. Die **Breite der Manschette** soll etwa die Hälfte des Armumfangs ausmachen, die Standardbreite für den Erwachsenen beträgt **12 cm**. Bei großem Armumfang oder bei Messungen am Oberschenkel sind breitere, bei Kindern schmalere Manschetten erforderlich. Relativ zu schmale Manschetten erfordern zur Kompression der Arterie höhere Drücke und ergeben daher zu hohe, relativ zu breite Manschetten dagegen zu niedrige Messwerte.

Bestimmung des Herzzeitvolumens

Die Messung des Herzzeitvolumens kann nach dem Fick-Prinzip oder dem Indikatorverdünnungsverfahren erfolgen.

Fick-Prinzip. Dem Prinzip liegt die Überlegung zugrunde, dass die in einem Organ aus dem Blut aufgenommene (oder an dieses abgegebene) Stoffmenge gleich ist der Differenz zwischen der zugeleiteten und abgeführten Menge dieses Stoffes. Drückt man den Stoffmengentransport pro Zeiteinheit jeweils als Produkt aus Stromstärke Q und Konzentration C aus, so gilt:

$$\dot{m} = \dot{Q}C_1 - \dot{Q}C_2 = \dot{Q}(C_1 - C_2) \qquad (15)$$

Diese Beziehung kann dazu dienen, die Stromstärke des durch die Lunge fließenden Blutes, d. h. praktisch das Herzzeitvolumen (HZV), zu bestimmen. Verwendet man als natürlichen Indikator Sauerstoff, so ist für die ausgetauschte Stoffmenge V_{O_2} und für C_1–C_2 die O_2-Konzentrationsdifferenz zwischen arterialisiertem Blut und venösem Mischblut (A. pulmonalis) $C_{aO_2} - C_{vO_2}$ einzusetzen:

$$HZV = \frac{\dot{V}_{O_2}}{C_{aO_2} - C_{vO_2}} \qquad (16)$$

▪▪▪ V_{O_2} kann spirometrisch bestimmt werden, C_{aO_2} und C_{vO_2} erhält man durch Analyse des Blutes, das man durch Punktion einer peripheren Arterie und mithilfe eines Katheters aus der A. pulmonalis gewinnt. In ähnlicher Form können Herzzeitvolumenbestimmungen auch mit CO_2 oder Fremdgasen wie Azetylen oder Stickoxidul als Indikator vorgenommen werden.

Indikatorverdünnungsverfahren. Diese Methode ermöglicht die Bestimmung des Herzzeitvolumens, ohne dass der Proband (etwa durch eine Herzkatheterisierung) stärker belastet wird. Hierzu injiziert man einen inerten Indikator in die venöse Strombahn und verfolgt die Änderung seiner Konzentration im arteriellen Blut. Geeignet sind Indikatoren (Farbstoffe, radioaktive Substanzen), die den Plasmaraum in der Messperiode nicht verlassen und eine einfache Konzentrationsbestimmung zulassen. Die schnell injizierte Indikatormenge m verdünnt sich gleichmäßig im Plasmavolumen, das mit der Stromstärke Q_{pl} in einer bestimmten Zeit t_p durch die arterielle Strombahn fließt. Bezeichnet man die mittlere Konzentration des verdünnten Indikators mit C_m, so ergibt sich die Massenbilanz:

$$m = \dot{Q}_{Pl} \cdot t_p \cdot C_m \quad oder \quad \dot{Q}_{Pl} = \frac{m}{t_p \cdot C_m} \qquad (17)$$

▪▪▪ Die Werte für t_p und C_m gewinnt man aus dem zeitlichen Verlauf der arteriellen Indikatorkonzentration, die man bei Verwendung von Farbstoffen photometrisch (z. B. am Ohrläppchen) registrieren kann. Die Konzentrationskurve lässt einen schnellen Anstieg und langsameren Abfall erkennen, denen kleinere Schwankungen folgen. Da diese nachfolgenden Wellen von erneuten Farbstoffumläufen (Rezirkulationen) herrühren, wird nur die erste Kurve (Primärkurve) für die Auswertung herangezogen. Aus der Primärkurve lassen sich die mittlere Konzentration durch Integration und die Passagezeit bestimmen.

In Kürze

Messverfahren

In der ärztlichen Praxis erfolgt die Blutdruckmessung meist im indirekten Verfahren nach Riva-Rocci. Hierzu wird eine Oberarmmanschette über den systolischen Druck hinaus aufgepumpt und danach langsam entlastet. Der systolische und der diastolische Druck lassen sich dabei durch Beurteilung der (Korotkow-)Geräusche bestimmen, die mittels eines Stethoskops über der A. brachialis wahrgenommen werden (auskultatorische Methode).

Grundlage für die Messung des Herzzeitvolumens (HZV) ist das Fick-Prinzip. Bei Verwendung von O_2 als Indikator ergibt sich das HZV aus der pulmonalen O_2-Aufnahme, dividiert durch die arteriovenöse O_2-Differenz. Geeignet für die HZV-Bestimmung ist auch das Indikatorverdünnungsverfahren.

Literatur

Balligand JL, Feron O, Dessy C (2009) eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues. Physiol Rev 89: 481–534

Carmeliet P (2005) Angiogenesis in life, disease and medicine. Nature 438: 932–6

Cowley AW Jr (1992) Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 72: 231–300

Duncker DJ, Bache RJ (2008) Regulation of coronary blood flow during exercise. Physiol Rev 88: 1009–86

Fung YC (1997) Biomechanics: Circulation, 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York

Gardner AMN, Fox RH (eds) (2003) The venous system in health and disease, vol 28 Biomedical and health research. IOS Press, Amsterdam

Hughes JMB, Morrell NW, West JB (eds) (2002) Pulmonary circulation: from basic mechanisms to clinical practice. Imperial College Press, London

Levick JR (2009) An introduction to cardiovascular physiology, 5th edn. Hodder Arnold Publication, London

Mehta D, Malik AB (2006) Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. Physiol Rev 86: 279–367

Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R (2006) Physiology of local renin-angiotensin systems. Physiol Rev 86: 747–803

Persson PB (2002) Renal blood flow autoregulation in blood pressure control. Curr Opin Nephrol Hypertens 11:67–72

Westerhof N, Boer C, Lamberts RR, Sipkema P (2006) Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. Physiol Rev 86:1263–308

Regulation des Inneren Milieus

Kapitel 29 Niere

Kapitel 30 Wasser- und Elektrolythaushalt

Kapitel 31 Kalzium-, Magnesium- und Phosphathaushalt

Kapitel 29
Niere

Florian Lang

29.1 Aufgaben und Bau der Niere – 630

29.2 Durchblutung und glomeruläre Filtration – 633

29.3 Transportprozesse im proximalen Tubulus – 639

29.4 Transportprozesse der Henle-Schleife und Harnkonzentrierung – 645

29.5 Transportprozesse im distalen Nephron – 648

29.6 Transportdefekte, Wirkung von Diuretika, Urolithiasis – 650

29.7 Stoffwechsel und biochemische Leistungen der Niere – 652

29.8 Regulation der Nierenfunktion – 653

29.9 Renale Hormone – 656

29.10 Messgrößen der Nierenfunktion – 660

Literatur – 663

Einleitung

Die 18-jährige U.L. wacht am Morgen mit geschwollenen Augenlidern auf. Beim Wasserlassen fällt ihr auf, dass der Urin schäumt. Beunruhigt sucht sie den Arzt auf, der periphere Ödeme (Wasseransammlung im Gewebe), Eiweiß im Urin (Proteinurie) und einen gesteigerten Blutdruck (Hypertonie) feststellt. Er stellt die Diagnose **Glomerulonephritis**, eine entzündliche Schädigung der Glomerula. Sie beschädigt den glomerulären Filter und steigert dessen Durchlässigkeit für Proteine. Die filtrierten Proteine werden zum größten Teil mit dem Endharn ausgeschieden. Der proteinreiche Urin schäumt. Der Verlust der Proteine durch die Nieren senkt den kolloidosmotischen Druck im Blut und Wasser gelangt aus dem Blut in den Extrazellulärraum. So entstehen Ödeme. Die Entzündung der Glomerula mindert ferner die Durchblutung der Niere, über eine gesteigerte Ausschüttung des Enzyms Renin wird Angiotensin II gebildet, ein Oligopeptid, das u. a. den Blutdruck steigert.

29.1 Aufgaben und Bau der Niere

Aufgaben der Niere

Die Niere ist das wichtigste Ausscheidungsorgan; außerdem reguliert sie den Elektrolyt-, Wasser-, Mineral- und Säure-Basen-Haushalt und damit indirekt den Blutdruck und die Mineralisierung des Knochens.

Renale Ausscheidung. Die Niere eliminiert überflüssige oder schädliche Substanzen (sog. **harnpflichtige Substanzen**, d. h. Substanzen, die nur über den Harn den Körper verlassen können), wie etwa **Harnstoff, Harnsäure** und **Ammoniak**. Auch Pharmaka und Giftstoffe (sog. Xenobiotika) werden über die Niere ausgeschieden. Dabei hält die Niere für den Körper wertvolle Substanzen wie Glukose, Milchsäure und Aminosäuren zurück.

Renale Regulation. Die Niere übernimmt außerdem viele wichtige Aufgaben bei der Regulation des Elektrolyt-, Wasser-, Mineral- und Säure-Basen-Haushaltes:

- Über die Wasser- und NaCl-Ausscheidung kontrolliert die Niere **Volumen** und **Elektrolytzusammensetzung** des Extrazellulärraums.
- Über das Plasmavolumen reguliert die Niere den **Blutdruck**.
- Die Niere beeinflusst auch über Bildung von Prostaglandinen, Kininen, Urodilatin und Renin den Blutdruck.
- Über ihren Einfluss auf die Plasmakonzentration von Kalzium und Phosphat steuert die Niere deren Einlagerung in die Knochengrundsubstanz **(Mineralisierung des Knochens)**. Dabei bildet sie selbst Kalzitriol, ein Hormon, das in die Regulation des Mineralhaushaltes eingreift.
- Über die H^+- und HCO_3^--Ausscheidung wirkt sie bei der Regulation des **Säure-Basen-Haushaltes** mit. Ferner scheidet sie H^+ als NH_4^+ aus, das sie aus Glutamin gewinnt.
- Das nach Desaminierung von Glutamat übrige Kohlenstoffskelett baut sie zu Glukose auf **(Glukoneogenese)**.

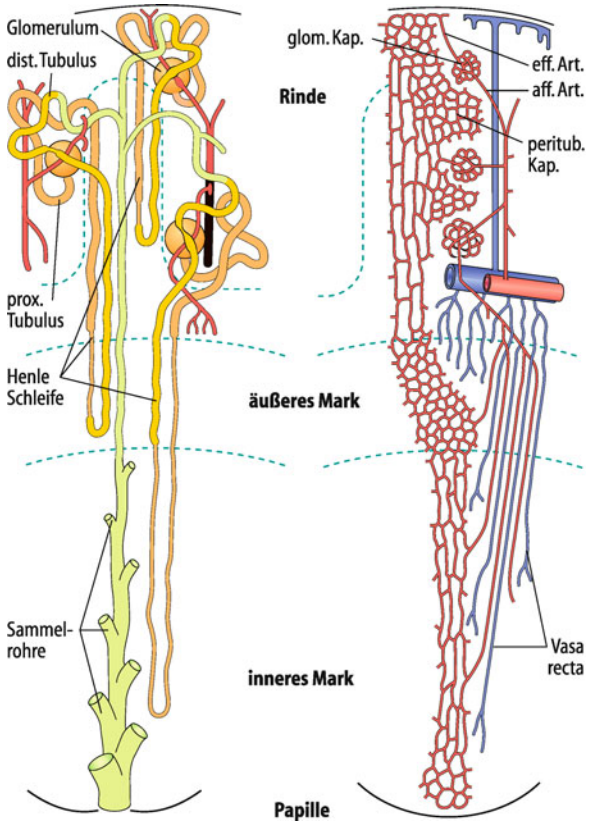


Abb. 29.1. Strukturelle Organisation der Niere. *Links:* Dargestellt sind drei Nephrone und das Sammelrohrsystem. Oberflächliche Nephrone haben kurze Henle-Schleifen, tiefe (juxtamedulläre) Nephrone dagegen lange Schleifen, die bis ins innere Mark reichen. An die Glomerula schließen sich die proximalen Tubuli, die Henle-Schleifen und die distalen Tubuli an, die über die Verbindungsstücke in das Sammelrohrsystem münden. *Rechts:* Anordnung der Gefäße in der Niere: Aus den Aa. interlobulares gehen afferente Arteriolen ab, die in das glomeruläre Kapillarknäuel münden. Von hier wird das Blut über efferente Arteriolen in das peritubuläre Kapillarnetz geleitet. Beachte, dass efferente Arteriolen juxtamedullärer Glomerula in markwärts ziehende Vasa recta münden. (Nach Koushanpour u. Kriz 1986)

- Die Niere bildet **Erythropoietin**, das die Erythropoiese stimuliert, $1,25(OH)_2D_3$, das den Mineralhaushalt reguliert und immunsuppressiv wirkt, sowie **Klotho**, das Altersvorgänge verzögert.

Bau der Niere

Die Nieren enthalten 2 Mio. Nephrone, die jeweils aus einem Glomerulum und dem Tubulusapparat bestehen; im Glomerulum wird Plasmaflüssigkeit abfiltriert, aus der während der Passage durch das Tubulussystem Urin entsteht.

Glomerula. Die Glomerula liegen in der Nierenrinde, die das tiefer gelegene Nierenmark umspannt (Abb. 29.1). Sie bilden einen Filter, durch den Plasmaflüssigkeit (Primärharn) abfiltriert wird. Die Endothelzellen der Glomerulumkapillaren sind von einer Basalmembran umgeben (Abb. 29.2). Auf der anderen Seite der Basalmembran werden die Gefäße durch Fußfortsätze der Podozyten gestützt. Zwischen den Kapillarschlingen liegen ferner noch Mesangialzellen, die u. a. Proteine phagozytotisch aufnehmen und intrazellulär abbauen können.

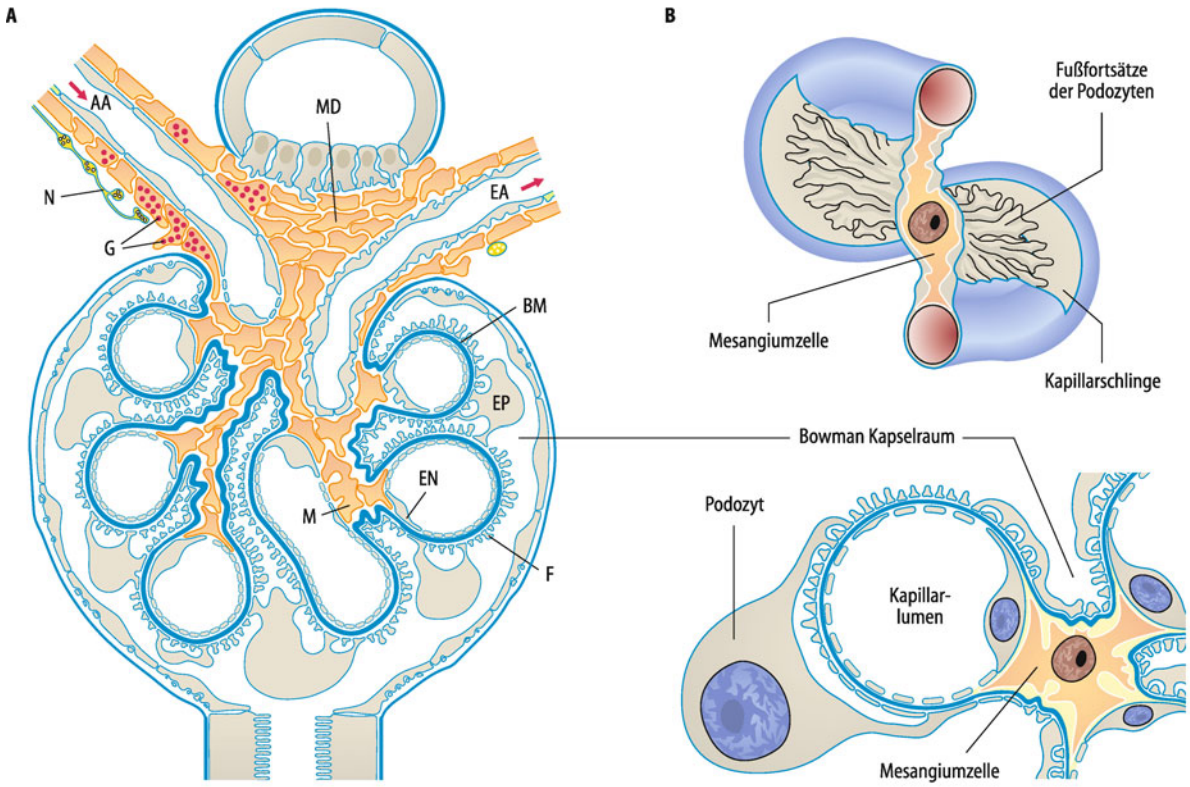


Abb. 29.2. Glomerulumstruktur. A Übersicht über die Struktur eines Glomerulus mit juxtaglomerulärem Apparat. Am Gefäßpol mündet die afferente Arteriole (AA), die von sympathischen Nervenfasern (N) versorgt ist und deren glatte Muskelzellen unmittelbar vor der Einmündung deutliche Granula (G) aufweisen. Es handelt sich um die reninbildenden Epitheloidzellen. Die Wand der glomerulären Kapillarschlingen besteht aus drei Schichten: den Endothelzellen (EN), der Basalmembran (BM) und den von außen angelagerten Epithelzellen (EP) mit Fußfortsätzen (F) (= Podozyten). Die *rosa* dargestellten Mesangiumzellen (M) befinden sich zwischen den Kapillarschlingen und als extraglomeruläres Mesangium im Winkel zwischen den Arteriolen und dem Macula-densa-Segment des distalen Tubulus (MD). Die Glomeruluskapillaren münden schließlich in eine efferente Arteriole (EA). **B** Schematische Darstellung der Anordnung von intraglomerulären Mesangiumzellen und Podozyten; *oben:* Kapillarschlinge mit einer zentralen Mesangiumzelle, die mit Fußfortsätzen an der inneren Kurvatur der kapillären Basalmembran verankert ist und die Kurvenstruktur stabilisiert; *unten:* Querschnitt mit der gleichen Anordnung der zentral verankerten Mesangiumzelle und den peripher angelagerten Fußfortsätzen der Podozyten. Auch die Podozytenanordnung stabilisiert die Kapillarschlinge und wirkt einer druckpassiven Dehnung entgegen

Tubulussystem. Aufgabe des Tubulussystems ist die Bildung von Urin aus dem Primärharn. Das Tubulussystem besteht aus mehreren, morphologisch und funktionell unterschiedlichen, Abschnitten (Abb. 29.3). Die filtrierte Flüssigkeit gelangt zunächst in den mitochondrienreichen **proximalen Tubulus**, der in die **Henle-Schleife** mündet. Die Henle-Schleife ist ein Nephronabschnitt, der die Tubulusflüssigkeit von der Nierenrinde in das Nierenmark und wieder zurück zum Glomerulum des gleichen Nephrons leitet. Die **Henle-Schleife** besteht aus drei unterschiedlichen Abschnitten, der Pars recta des proximalen Tubulus, dem dünnen Teil und dem wiederum mitochondrienreichen dicken aufsteigenden Teil. Dort tritt das Ende der Henle-Schleife in einen engen Kontakt mit dem Vas afferens. Das anliegende Tubulusepithel ist dabei besonders hoch **(Macula densa)**. Die Gefäßmuskelzellen (myoepitheliale Zellen) an dieser Kontaktstelle enthalten Speichergranula, aus denen sie das Enzym Renin freisetzen können. Die myoepithelialen Zellen, die Macula densa und extraglomeruläres Mesangium bilden gemeinsam den **juxtaglomerulären Apparat**.

Von der Macula densa gelangt die Tubulusflüssigkeit über den **distalen Tubulus** und das **Verbindungsstück** in der Nierenrinde zum **Sammelrohr**, in das jeweils annähernd 3000 Nephrone münden. Über 300 Sammelrohre (Ductus papillares) erreicht die letztlich zum Urin gewordene Tubulusflüssigkeit das Nierenbecken. Distaler Tubulus, Verbindungsstück und Sammelrohr weisen morphologisch unterschiedliche Zellen auf: Die wichtigsten sind die distalen Tubuluszellen, die mitochondrienreichen Hauptzellen und die Schaltzellen.

Die **Schlussleisten** zwischen den jeweiligen Zellen weisen im proximalen Tubulus und in der Henle-Schleife nur wenige Netzwerkmaschen (Zonulae occludentes) auf, es handelt sich demnach um »lecke« Epithelien. Im Gegensatz dazu sind die Epithelien in distalem Tubulus, Verbindungsstück und Sammelrohr dicht (▶ Kap. 3.2).

Ableitende Harnwege. Der in der Niere gebildete Harn sammelt sich zunächst im **Nierenbecken**, um dann über den **Ureter** in die **Harnblase** transportiert zu werden. Im **Ureter** wird der Harn durch peristaltische Kontraktionswellen (2–6/min) vorwärts getrieben, die vom Nierenkelch zur Harnblase laufen (2–6 cm/s). Dehnung (Dilatation) des Ureters steigert die Frequenz, mechanische Reizung kann spontane Kontraktionen auslösen. Bei Füllung der Harnblase wird die Wandmuskulatur zunächst passiv gedehnt, bis schließlich der Blasenentleerungsreflex ausgelöst wird (▶ Kap. 20.7).

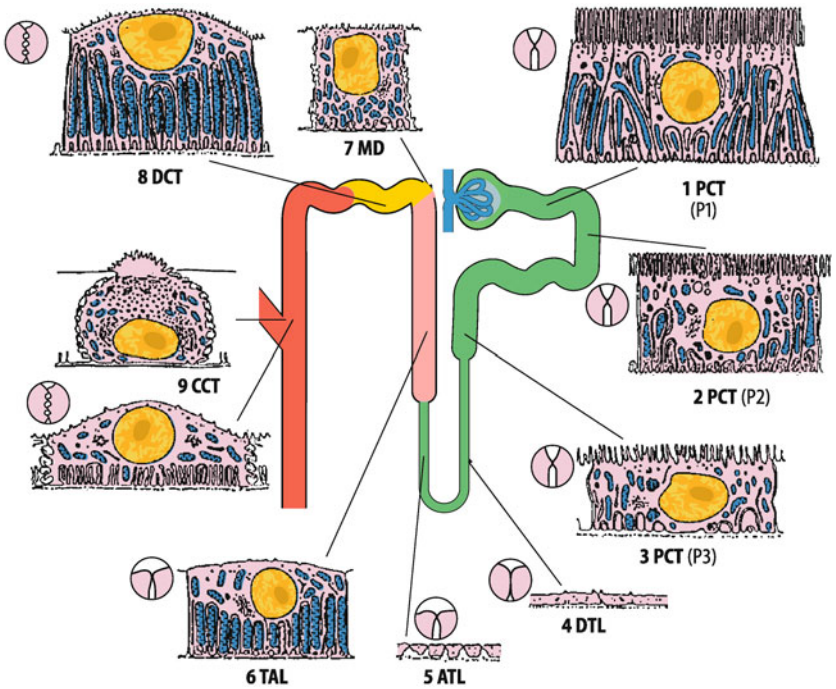


Abb. 29.3. Longitudinale Heterogenität der Tubulusepithelien. Die Epithelzellen sind mit der dem Tubuluslumen zugewandten apikalen Seite nach oben dargestellt. Die neben den Zellen angeordneten kreisförmigen Detailzeichnungen sind vergrößerte Darstellungen der Schlussleisten (Zonulae occludentes, engl.: *tight junctions*). (1) proximaler gewundener Tubulus (Segment S1), (2) proximaler gewundener Tubulus (Segment S2), (3) proximaler gestreckter Tubulus (Segment S3), (4) dünner absteigender Schenkel, (5) dünner aufsteigender Schenkel, (6) dicker aufsteigender Schenkel der Henle-Schleife, (7) Macula densa, (8) distaler gewundener Tubulus, (9) kortikaler Teil des Sammelrohres; *oben:* dunkle Zelle; *unten:* helle Zelle. (Nach Bulger u. Dobyan 1982, Kriz u. Kaissling 1992). Mitochondrienreichtum weist auf hohe aktive Transportleistung hin (1–2 und 6–8). Kleine flache Zellen weisen keinen messbaren aktiven Transport auf (4–5). Starke Einfältelung der apikalen Membran (Oberflächenvergrößerung) sowie punktartige Zonulae occludentes sind typisch für »lecke« Epithelien mit großer Durchlässigkeit, hohen Transportraten und der Unfähigkeit, gegen nennenswerte Gefälle zu transportieren (1–2). Ausgeprägte reißverschlussartige Zonulae occludentes sind typisch für »mäßig lecke« bzw. »mitteldichte« Epithelien mit geringerer Durchlässigkeit, geringeren Transportraten und gesteigerter Fähigkeit, gegen starke Gefälle zu transportieren (8–9)

VII

Funktionelle Organisation der Nephrone

Durch tubuläre Resorption und Sekretion entsteht aus der in den Glomerula filtrierten Flüssigkeit letztlich der Endharn. Bei den Transportprozessen steht quantitativ die Na^+-Resorption im Vordergrund, der überwiegende Teil des filtrierten Natriums wird im proximalen Tubulus resorbiert.

Bildung des Endharns. In den Glomerula werden normalerweise ca. 100 ml/min, d. h. 150 l/Tag Plasmaflüssigkeit **filtriert** (▶ Abschn. 29.2). Das ist pro Tag etwa das Dreifache des gesamten Körperwassers. Im folgenden Tubulussystem werden annähernd 99% des filtrierten Wassers und über 90% der im Filtrat gelösten Substanzen wieder zurückgenommen **(resorbiert)**. Darüber hinaus werden einige Substanzen aus dem Blut in die Tubulusflüssigkeit transportiert **(sezerniert)**. Durch tubuläre Resorption und Sekretion wird ein Urin erzeugt, dessen Zusammensetzung weit von der des Plasmawassers abweicht.

Am Beginn des Nephrons müssen **große Flüssigkeitsmengen** transportiert und gegen Ende des Nephrons die **Feineinstellung** der Urinzusammensetzung gewährleistet werden. Entsprechend unterscheiden sich die Transporteigenschaften von proximalem Tubulus, Henle-Schleife, distalem Tubulus und Sammelrohr. Darüber hinaus ist keines der genannten Segmente in sich morphologisch oder funktionell homogen, und es gibt Unterschiede zwischen oberflächlichen und tiefen (juxtamedullären) Nephronen **(Heterogenität)**.

Besondere Bedeutung des Na^+-Transportes. Etwa 80% der filtrierten gelösten Substanzen sind Na^+ und Cl^-. Die Resorption von NaCl spielt daher in allen Segmenten die dominierende Rolle.

In Kürze

Aufgaben der Niere

Die Niere erfüllt mehrere unterschiedliche Aufgaben:

- Sie eliminiert als Ausscheidungsorgan des Körpers harnpflichtige Substanzen,
- sie kontrolliert Volumen und Elektrolytzusammensetzung des Extrazellulärraumes sowie den Säure-Basen-Haushalt,
- sie beeinflusst Blutdruck und Knochenmineralisierung,
- sie ist zur Glukoneogenese befähigt,
- sie reguliert über Erythropoietin die Erythropoese und über $1,25(OH)_2D_3$ den Mineralhaushalt und die Immunabwehr,
- sie beeinflusst über Klotho das Altern.

▼

Bau der Niere

Die Aufgaben der Niere werden von etwa einer Million **Nephrone** pro Niere wahrgenommen. Es gibt kortikale und juxtamedulläre Nephrone. Jedes Nephron besteht aus zu- und abführenden Gefäßen, dem Glomerulum sowie dem Tubulussystem.

Das **Tubulussystem** wird unterteilt in den proximalen Tubulus, die Henle-Schleife, den distalen Tubulus, das Verbindungsstück und das Sammelrohr.

Am Tag werden etwa 150 l Plasmawasser in den Glomerula filtriert und damit der Kontrolle durch die Niere unterworfen. Die Tubuli nehmen den weitaus größten Teil filtrierter Flüssigkeit durch **Resorption** zurück. H^+ sowie einige organische Säuren und Basen werden **sezerniert**.

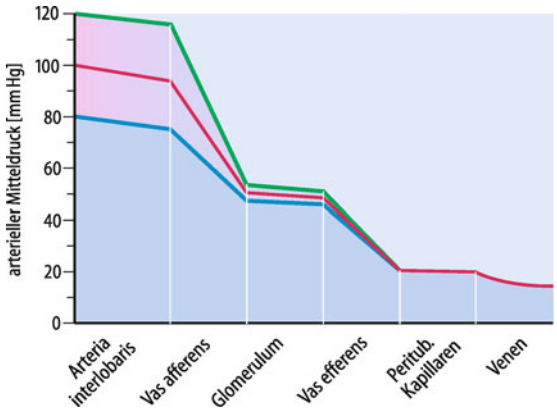


Abb. 29.4. Druckabfall in verschiedenen Gefäßabschnitten der Niere. Durchschnitttswert *(rot)*, oberer *(grün)* und unterer *(blau)* Grenzwert

29.2 Durchblutung und glomeruläre Filtration

Gefäßabschnitte der Niere

In den Nierengefäßen weisen vor allem die Vasa afferentia und die Vasa efferentia einen hohen Widerstand und damit einen hohen Druckabfall auf.

Gefäßversorgung der Niere. Das Blut aus der **Arteria renalis** gelangt zunächst über die **Aa. interlobares** zu den **Aa. arcuatae**, aus denen senkrecht die **Aa. interlobulares** entspringen (Abb. 29.1). Die Aa. interlobulares geben die **Vasa afferentia** ab, die sich in den Glomerula in viele parallele **Gefäßschlingen** aufteilen (Abb. 29.2). Die Kapillarschlingen münden in die **Vasa efferentia**, die sich nun erneut aufzweigen:

- Die Vasa efferentia oberflächlich gelegener Glomerula geben die **peritubulären Kapillaren** ab, die ein Gefäßnetz um die Tubuli in der Nierenrinde bilden.
- Vasa efferentia aus tiefer gelegenen Glomerula (sog. juxtamedullären Glomerula) geben die **Vasa recta** ab, die in langen Kapillarschleifen in das Nierenmark eintauchen.

Vasa recta und peritubuläre Kapillaren münden schließlich in die **Vv. interlobulares**, die das Blut über die **Vv. arcuatae** und **Vv. interlobares** zur **V. renalis** leiten. In der Niere sind somit zwei Kapillarnetze (Glomerulumkapillaren und peritubuläre Kapillaren bzw. Vasa recta) hintereinander geschaltet.

Druckverlauf in den Nierengefäßen. Der Druckverlauf in den einzelnen Gefäßabschnitten der Niere ist in Abb. 29.4 dargestellt: In Aorta und Nierenarterie (Arteria renalis) findet beim Gesunden kein wesentlicher Druckabfall statt, da der Widerstand dieser Gefäßabschnitte sehr gering ist. Die Arteriae interlobares weisen bereits einen deutlichen Widerstand auf. Der größte Widerstand liegt jedoch normalerweise in den **Vasa afferentia**, hier findet also der **größte Druckabfall** statt.

Jedes Vas afferens gibt eine Vielzahl **paralleler Glomerulumkapillaren** ab, die parallel geschaltet und sehr kurz sind und somit einen sehr geringen Widerstand aufweisen. Damit kommt es in den Glomerulumkapillaren praktisch zu **keinem Druckabfall**. Die Glomerulumkapillaren münden in das **Vas efferens**, das wiederum einen erheblichen Widerstand aufweist und einen entsprechend **großen Druckabfall** bewirkt. Der relativ hohe Widerstand im Vas efferens hält den Druck in den Glomerulumkapillaren hoch und gewährleistet damit den für eine normale Filtrationsrate erforderlichen Filtrationsdruck (s. unten).

Die weiteren Gefäßabschnitte, wie **peritubuläre Kapillaren und Venen**, bieten dem Blutfluss wiederum einen geringen Widerstand.

Widerstand der Vasa recta. Die aus den Vasa efferentia der juxtamedullären Nephrone entspringenden Vasa recta weisen trotz ihrer enormen Länge normalerweise keinen sehr hohen Widerstand auf, da eine Vielzahl von Vasa recta parallel geschaltet sind. Allerdings ist der Blutfluss in den Vasa recta bei Beeinträchtigung der Fließeigenschaften des Blutes in hohem Maße gefährdet. So nimmt man an, dass im **postischämischen Nierenversagen** (▶ Box 29.1) die Strömungsverlangsamung in den Vasa recta zum Erliegen der Durchblutung dieser Gefäßabschnitte führt, wodurch die benachbarten Zellen nicht mehr hinreichend mit Blut versorgt werden.

Renaler Blutfluss und Durchblutungsverteilung

Etwa 20% des Herzminutenvolumens passiert die Niere; die Nierenrinde ist hervorragend, das Nierenmark eher schlecht durchblutet.

Renaler Blutfluss (RBF). Normalerweise passieren etwa 20% (ca. 1 l pro Minute) des Herzminutenvolumens die beiden Nieren, obwohl die beiden Nieren zusammen nur 0,4% des Körpergewichtes ausmachen. Bezogen auf ihr Gewicht sind die Nieren die bestdurchbluteten Organe des Körpers.

Durchblutungsverteilung. Das die Niere durchströmende Blut verteilt sich sehr ungleich auf Nierenrinde und Nierenmark (Tab. 29.1): Praktisch das **gesamte Blut** passiert die in der **Nierenrinde liegenden Glomerula**. Das von den Vasa recta durch-

Tab. 29.1. Nierendurchblutung und intrarenale Blutverteilung (Insgesamt werden die 300 g Nierengewebe mit 1,2 l/min durchblutet)

	Gewichtanteil [%]	RBF-Anteil [%]
Rinde	70	92,5
äußeres Mark	20	6,5
inneres Mark	10	1,0

RBF renaler Blutfluss

blutete Nierenmark, das immerhin ein Drittel des Nierengewichtes ausmacht, erhält weniger als 10% der renalen Durchblutung.

Die relativ **schlechte Blutversorgung** des **Nierenmarks** wird noch dadurch verschärft, dass die Anordnung der Vasa recta in Form von Schleifen die Zulieferung von O_2 sowie den Abtransport von CO_2 und Stoffwechselprodukten erschwert (▶ Abschn. 29.4).

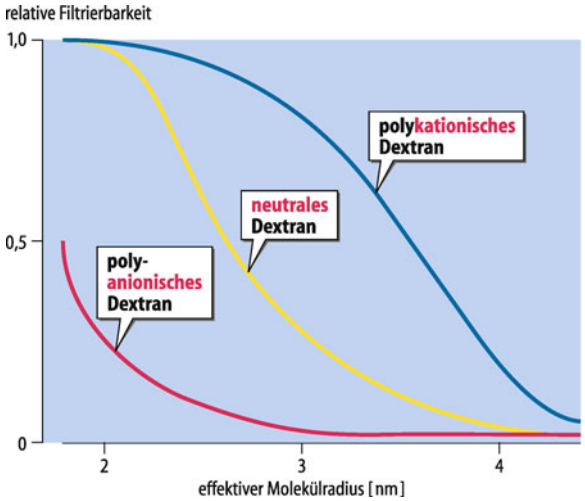


Abb. 29.5. Permselektivität des glomerulären Filters. Einfluss der elektrischen Ladung und des Molekulargewichts eines Moleküls auf die relative Filtrierbarkeit ($C_{dextran}/C_{Inulin}$) in Glomerula der Ratte

29.1. Schockniere

Ursachen. Einer der Mechanismen zur Aufrechterhaltung des Blutdruckes, z. B. bei schweren Blutverlusten, ist die durch den Sympathikus ausgelöste Konstriktion von Nierengefäßen (▶ Kap. 28.11). Dabei kann es zu einer Ischämie des Nierengewebes kommen, die ein ischämisches akutes Nierenversagen (Schockniere) zur Folge hat.

Folgen. Selbst nach Wiederherstellung von Blutvolumen und Blutdruck (z. B. durch Transfusionen) bleibt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) massiv erniedrigt und die Niere scheidet keinen (Anurie) oder wenig (Oligurie) Urin aus. Die Mechanismen, welche die GFR erniedrigt halten, sind immer noch nicht voll verstanden. Es wird allerdings angenommen, dass die ischämischen Tubuluszellen Adenosin bilden, das in der Niere im Gegensatz zu anderen Organen eine starke vasokonstriktorische Wirkung ausübt. Die Drosselung der GFR verhindert, dass die ischämischen Tubuluszellen zu energetisch aufwändiger Na^+-Resorption gezwungen werden. Wenn sich die Tubuluszellen teilweise erholen, dann setzt die GFR wieder ein. Allerdings bleibt die Transportkapazität der Tubuluszellen häufig für einige Wochen eingeschränkt und es kommt trotz herabgesetzter GFR zu massiver Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten (polyurische Phase des akuten Nierenversagens). Bisweilen erholt sich die Niere nicht mehr, und es bleibt eine dauerhafte (chronische) Niereninsuffizienz zurück.

Regulation der Nierenmarkdurchblutung. Einige Mediatoren wie Prostaglandine, Azetylcholin und Bradykinin verbessern die Versorgung durch eine Gefäßerweiterung (Vasodilatation), die im Nierenmark stärker ausfällt als in der Nierenrinde. Darüber hinaus kommt es bei Blutdruckabfall vorwiegend zu einer Vasodilatation im Nierenmark. Damit wird normalerweise einer Unterversorgung der Nierenmarkzellen vorgebeugt. Auch eine Steigerung des Ureterdruckes führt zur bevorzugten Vasodilatation im Nierenmark.

Permselektivität des glomerulären Filters

Der glomeruläre Filter ist permselektiv, d. h., er verhindert normalerweise die Filtration der meisten Plasmaproteine.

Permselektivität. Eine für die Funktion der Niere wesentliche Eigenschaft des glomerulären Filters ist seine selektive Permeabilität (Permselektivität) gegenüber Inhaltstoffen des Plasmas (Soluten). Für die Passage durch den glomerulären Filter ist zum einen die **Größe der Moleküle** maßgebend. Moleküle mit einem Durchmesser > 4 nm bzw. einem Molekulargewicht > 50 kDa können den Filter nicht passieren (Tab. 29.2). Zum anderen spielt die **Ladung der Moleküle** eine wesentliche Rolle (Abb. 29.5): Negativ geladene Moleküle werden von negativen Fixladungen des glomerulären Filters abgestoßen und passieren erheblich schwerer als positiv geladene Moleküle. Da die meisten Plasmaproteine negativ geladen sind, wird ihre Filtration durch die Ladung zusätzlich erschwert. Bei Neutralisierung der Fixladungen kommt es zur gesteigerten Filtration von Plasmaproteinen (▶ Box 29.2).

Gibbs-Donnan-Potenzial. Die Zurückhaltung **(Retention)** der negativ geladenen Proteine führt zu einem negativen Ladungsüberschuss auf der Blutseite, der eine Potenzialdifferenz von etwa 1,5 mV über den glomerulären Filter erzeugt (sog. Gibbs-Donnan-Potenzial). Diese Potenzialdifferenz hält filtrierbare Kationen zurück und begünstigt die Filtration von Anionen. Folglich ist im Filtrat die Konzentration an frei filtrierbaren **einwertigen Kationen** um etwa 5% **geringer** und an frei filtrierbaren **einwertigen Anionen** um etwa 5% **höher** als im Plasmawasser.

Tab. 29.2. Beziehungen zwischen Molekulargewicht, Molekülgröße und glomerulärer Filtrierbarkeit

Substanz	Molekulargewicht [Da]	Molekülradius [nm]	Molekülmaße [nm]	Siebkoeffizient [$C_{Filtrat}/C_{Plasma}$]
Wasser	18	0,10		1,0
Harnstoff	60	0,16		1,0
Glukose	180	0,36		1,0
Rohrzucker	342	0,44		1,0
Inulin	5500	1,48		0,98
Myoglobin	17.000	1,95	5,4 × 0,8	0,75
Eieralbumin	43.500	2,85	8,8 × 2,2	0,22
Hämoglobin	68.000	3,25	5,4 × 3,2	0,03
Serumalbumin	69.000	3,55	15,0 × 3,6	< 0,01

29.2. Proteinurie

Ursachen. Normalerweise passieren nur sehr wenige Plasmaproteine den glomerulären Filter. Sie werden im gesunden proximalen Tubulus weitgehend resorbiert und daher nicht ausgeschieden. Bei pathologisch gesteigerter Filtration von Proteinen kann die tubuläre Resorption nicht Schritt halten. Auch bei eingeschränkter tubulärer Resorption kommt es zur Ausscheidung von Proteinen.

- **Prärenale Proteinurie** ist Folge gesteigerter Konzentration filtrierbarer Proteine im Plasma, wie etwa von Hämoglobin bei Hämolyse und Myoglobin bei Untergang von Muskelzellen. Tumoren von Antikörper-produzierenden Plasmazellen bilden bisweilen große Mengen filtrierbarer Antikörperfragmente (»leichte Ketten«).
- **Glomeruläre Proteinurie** ist Folge einer Schädigung des glomerulären Filters. Bei Entzündungen des Glomerulums (Glomerulonephritis; s. Einleitung) werden die negativen Fixladungen am glomerulären Filter neutralisiert, die Permselektivität des Filters geht teilweise verloren und negativ geladene Plasmaproteine können leichter filtriert werden (Abb. 29.5). Dabei sind vor allem die Albumine betroffen, die relativ klein sind aber durch ihre starken negativen Ladungen vom normalen glomerulären Filter zurückgehalten werden.
- **Tubuläre Proteinurie** ist Folge eines genetischen Defektes oder einer Schädigung des proximalen Tubulus. Dabei werden normalerweise filtrierte Proteine ausgeschieden. Die Menge an ausgeschiedenen Proteinen ist jedoch im Vergleich zur glomerulären und prärenalen Proteinurie gering.

Folgen. Der Proteinverlust bei glomerulärer Proteinurie senkt die Proteinplasmakonzentration (Hypoproteinämie), mindert den onkotischen Druck des Plasmas und begünstigt somit die Entwicklung von Ödemen. Bei Auftreten von Proteinurie, Hypoproteinämie und Ödemen spricht man von einem **nephrotischen Syndrom**. Die überwiegende Filtration der Albumine und das Zurückbleiben der relativ großen Lipoproteine begünstigt dabei die Entwicklung einer Hyperlipidämie. Vor allem bei prärenaler Proteinurie können die Proteine im Tubuluslumen ausfallen und die Tubuluszellen schädigen.

Proteinbindung. Die Proteine binden Kalzium und eine Vielzahl organischer Substanzen. Der an Proteine gebundene Anteil einer Substanz steht im Gleichgewicht mit dem freien, im Plasmawasser gelösten Anteil. Damit nimmt bei Zunahme der Konzentration an freier Substanz auch die Konzentration an proteingebundener Substanz zu. Vor allem bei **schlecht wasserlöslichen** Substanzen ist der **proteingebundene Anteil hoch.**

An körpereigenen Substanzen werden z. B. unkonjugiertes Bilirubin, Steroidhormone und fettlösliche Vitamine zu einem großen Anteil an Plasmaproteine gebunden. Auch **Fremdstoffe** (Xenobiotika), also z. B. Toxine und Medikamente, werden zum Teil an Proteine gebunden. Die Proteinbindung spielt vor allem bei der renalen Ausscheidung von Medikamenten eine große Rolle. Der proteingebundene Anteil eines Medikamentes wird nicht filtriert.

Proteinbindung und Sekretion. Die Proteinbindung spielt auch bei der Ausscheidung einer Substanz (z. B. eines Medikamentes) eine Rolle, die tubulär sezerniert wird. Durch tubuläre Sekretion (▶ Abschn. 29.3) kann die Konzentration des frei gelösten Medikamentes gesenkt werden. Dadurch verschiebt sich das Gleichgewicht und das gebundene Medikament wird z. T. aus der Proteinbindung freigesetzt. Dadurch kann es gleichfalls sezerniert werden. Dennoch behindert die Proteinbindung auch die Sekretion, da das proteingebundene Medikament nur aus der Proteinbindung freigesetzt wird, wenn die Konzentration an freiem Medikament gesenkt wird. Ein Absinken der Substratkonzentration behindert wiederum die Sekretion. Daher führt eine starke Proteinbindung (z. B. von Medikamenten) zu verzögerter renaler Ausscheidung, selbst wenn ein Sekretionsmechanismus vorliegt.

Glomeruläre Filtrationsrate

Die glomeruläre Filtrationsrate ist eine Funktion von Ultrafiltrationskoeffizient und effektivem Filtrationsdruck; der Filtrationsdruck ist von Blutdruck und Widerständen in Vas afferens und efferens abhängig.

Das pro Zeiteinheit filtrierte Volumen (glomeruläre Filtrationsrate, GFR) ist eine Funktion des hydrostatischen und kolloidosmotischen Druckgefälles über den glomerulären Filter.

Determinanten der GFR. Normalerweise werden etwa 20% des Plasmawassers, das die Nieren durchströmt (renaler Plasmafluss) in den Glomerula filtriert. Die **glomeruläre Filtrationsrate** (GFR) ist abhängig von der Fläche (F) und der hydraulischen Leitfähigkeit des glomerulären Filters (L_p), sowie vom effektiven Filtrationsdruck (P_{eff}):

$$GFR = L_p \times F \times P_{eff}$$

Die hydraulische Leitfähigkeit und die Filtrationsfläche sind nicht getrennt bestimmbar. Sie lassen sich zu einem **Ultrafiltrationskoeffizienten** (K_f) zusammenfassen:

$$K_f = L_p \times F$$

Der **effektive Filtrationsdruck** errechnet sich wiederum aus **hydrostatischem** (Δp) und **kolloidosmotischem** ($\Delta\pi$) Druckunterschied zwischen Glomerulumkapillare (p_K, π_K) und glomerulärem Kapselraum (p_G, π_G):

$$P_{eff} = \Delta p - \Delta\pi = (p_K - p_G) - (\pi_K - \pi_G)$$

p_K und p_G können beim Menschen nicht bestimmt werden. Abgeleitet aus Tierversuchen vermutet man Werte von etwa 50 mmHg (p_K) und 15 mmHg (p_G) (Abb. 29.6). π_K liegt bei 25 mmHg, während π_G vernachlässigbar ist.

Der Filtrationsdruck ist eine Funktion der **Widerstände** in Vas afferens und Vas efferens: Eine Zunahme des Widerstandes im Vas afferens mindert den Filtrationsdruck und damit die glomeruläre Filtrationsrate, eine Zunahme des Widerstandes im Vas efferens steigert den Filtrationsdruck (Abb. 29.7).

▪▪▪ Allerdings führt eine Zunahme des Widerstandes im Vas efferens auch zu einer Abnahme des renalen Blutflusses. Das bedeutet, dass pro filtriertem Volumen eine erhöhte Steigerung des kolloidosmotischen Druckes zu erwarten ist. Der Anstieg des kolloidosmotischen Druckes führt dann relativ schnell zu einer Limitierung der Filtration. Eine Kontraktion des Vas efferens kann also letztlich **trotz Steigerung des hydrostatischen Druckes** in den Glomerulumkapillaren eine **Abnahme der glomerulären Filtrationsrate** zur Folge haben.

Filtrationsgleichgewicht. Der **kolloidosmotische Druck** wird im Wesentlichen durch die nicht filtrierbaren Proteine hervorgerufen. Durch den Filtrationsprozess werden diese Proteine im Blut konzentriert, sodass die Proteinkonzentration und mit ihr π_K ansteigen (Abb. 29.6). Auf diese Weise wird der effektive Filtrationsdruck entlang der Glomerulumkapillare kleiner und

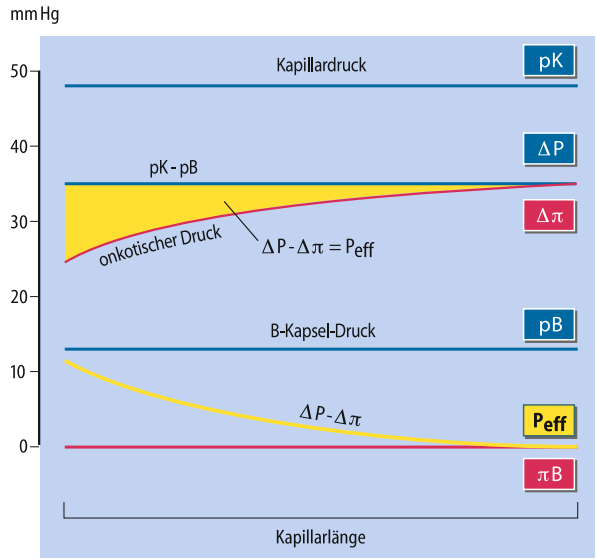


Abb. 29.6. Druckverläufe am glomerulären Filter. Hydrostatischer (p) und onkotischer (π) Druck in Glomerulumkapillaren (pK, Δπ) und Bowman-Kapselraum (pB, πB) als Funktion der Länge der glomerulären Kapillarschlinge. Δp und Δπ sind die entsprechenden Druckgradienten über dem glomerulären Filter. Da πB praktisch null ist, ist Δπ identisch mit dem onkotischen Druck der Kapillare. Der Druckgradient Δp–Δπ (*gelbe Fläche*, bzw. p_{eff} = *gelbe Kurve*) ist die treibende Kraft für die glomeruläre Filtration. Sie kann gegen Ende der Kapillarschlinge gegen null gehen (Filtrationsgleichgewicht)

sinkt normalerweise gegen Ende der Kapillarschlingen gegen null (Filtrationsgleichgewicht). Der durch die Filtration zunehmende kolloidosmotische Druck limitiert somit die glomeruläre Filtration.

GFR und renaler Plasmafluss. Bei Zunahme des renalen Plasmaflusses muss pro Zeiteinheit mehr Volumen filtriert werden, um das Filtrationsgleichgewicht zu erreichen. Solange das Filtrationsgleichgewicht erreicht wird (hoher Ultrafiltrationskoeffizient), ist die GFR daher proportional zum renalen Plasmafluss.

29.3. Glomerulonephritis

Wichtigste Schädigung des Glomerulum ist eine Entzündung des Glomerulum (Glomerulonephritis; ▶ Einleitung und ▶ Box 29.2). Sie wird häufig durch Antigen-Antikörper-Komplexe ausgelöst, welche in den glomerulären Kapillaren hängen bleiben und dort eine Entzündungsreaktion auslösen. Das Immunsystem kann sich auch direkt gegen Komponenten der glomerulären Basalmembran richten. Folgen sind die Zerstörung des glomerulären Filters mit Verlust der Permselektivität durch Schwinden negativer Fixladungen (▶ Box 29.2), die Abnahme des Ultrafiltrationskoeffizienten durch Herabsetzung von Fläche und Wasserdurchlässigkeit des Filters und die Zunahme des Gefäßwiderstandes durch ▼

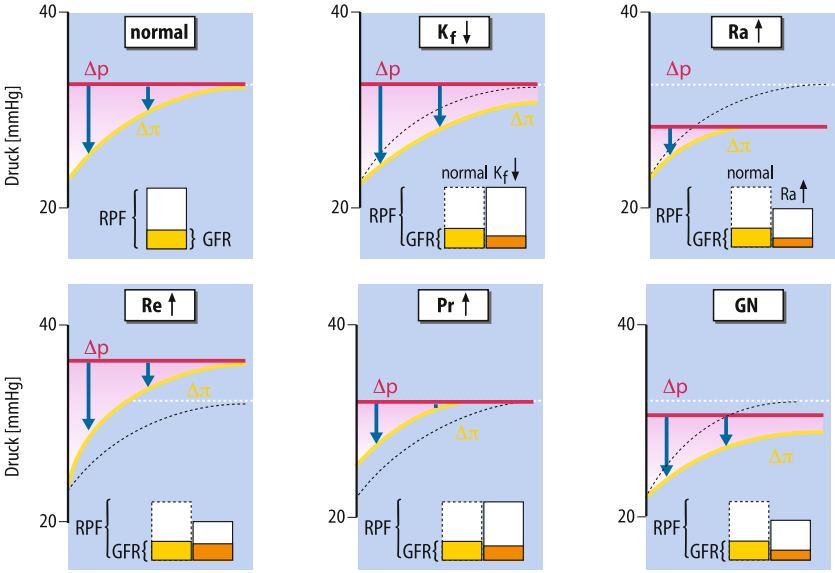


Abb. 29.7. Die treibenden Kräfte der glomerulären Filtration unter verschiedenen Bedingungen. Hydrostatischer (Δp, *rot*) und onkotischer (Δπ, *gelb*) Druckgradient über die Glomerulum-Membran *(y-Achse)* gegen die Kapillarlänge *(x-Achse)*, sowie renaler Plasmafluss (RPF) und glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Auswirkungen eines herabgesetzten Filtrationskoeffizienten (Kf↓), eines gesteigerten Widerstandes in Vas afferens (Ra) und Vas efferens (Re), sowie einer gesteigerten Proteinkonzentration (Pr). Verhältnisse bei entzündlicher Schädigung des Glomerulum (GN) (▶ Box 29.3). Zum Vergleich jeweils die Normalwerte von Δp *(schwarz, durchgezogen)*, Δπ *(schwarz, unterbrochen)* sowie von RPF und GFR (jeweils *linke Säulen*)

Einengung des glomerulären Gefäßbettes. Letztlich werden Proteine ausgeschieden (Proteinurie), der renale Plasmafluss und die glomeruläre Filtrationsrate nehmen ab. Die Abnahme der glomerulären Durchblutung steigert die Ausschüttung von Renin, das über Angiotensin die Entwicklung eines Bluthochdruckes fördert (▶ Box 29.5).

Regulation von glomerulärer Filtration und Durchblutung

Renale Durchblutung und glomeruläre Filtration bleiben bei Blutdruckänderungen weitgehend konstant; diese Eigenschaft bezeichnet man als Autoregulation.

Autoregulation. Die Fähigkeit der Niere, ihre Durchblutung und Filtration auch bei wechselndem systemischem Blutdruck konstant zu halten, wird als Autoregulation bezeichnet. Abb. 29.8 zeigt, dass die Niere normalerweise in der Lage ist, innerhalb eines aortalen Blutdruckbereiches von etwa 80 mmHg bis 180 mmHg sowohl Durchblutung als auch glomeruläre Filtrationsrate annähernd konstant zu halten. Die Niere erzielt die Konstanz ihrer Durchblutung bei Blutdruckanstieg durch Vasokonstriktion und bei Blutdruckabfall durch Vasodilatation. Bei plötzlichen Änderungen des Blutdruckes benötigt die Niere einige Sekunden, um den Widerstand entsprechend anzupassen.

Mechanismen der Autoregulation. Die Nierendurchblutung wird vor allem durch entsprechende Widerstandsänderungen des Vas afferens autoreguliert. Bei Zunahme des Blutdruckes steigt der Widerstand im Vas afferens. Wahrscheinlich sind für

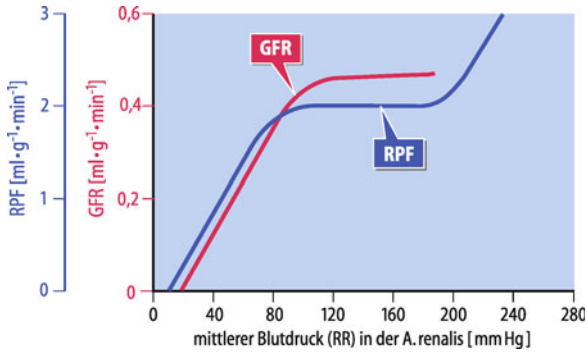


Abb. 29.8. Autoregulation des renalen Plasmaflusses (RPF) und der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Werte beim Hund

die Autoregulation mehrere Mechanismen verantwortlich, die möglicherweise an unterschiedlichen Segmenten des Vas afferens wirksam werden. Das Zusammenspiel von drei Mechanismen trägt im Wesentlichen zur Autoregulation der Niere bei:

- **Myogene Vasokonstriktion (Bayliss-Effekt).** Wie eine Reihe anderer Gefäße reagieren Nierengefäße bei Zunahme des intramuralen Druckes (bei Blutdruckanstieg) mit einer myogenen Vasokonstriktion. Auf diese Weise wird der Widerstand dem jeweiligen arteriellen Druck (bzw. transmuralen Druck) angepasst und eine autoregulatorische Wirkung erzielt.
- **Prostaglandine.** Eine Mangeldurchblutung vor allem des Nierenmarks stimuliert die Bildung von Prostaglandinen, deren vasodilatatorische Wirkung insbesondere im Nierenmark wirksam wird. Die Vasodilatation wirkt einer Abnahme der Durchblutung entgegen.
- **Tubuloglomerulärer Feedback.** Eine Zunahme der glomerulären Filtrationsrate führt zu einer Zunahme des filtrierten

NaCl. Hält die NaCl-Resorption in proximalem Tubulus und Henle-Schleife nicht Schritt, dann gelangt mehr NaCl bis zur Macula densa (Abb. 29.1). Bei Zunahme der NaCl-Konzentration an der Macula densa wird das zugehörige Vas afferens kontrahiert. Folge ist eine Drosselung der glomerulären Filtration. Die tubuloglomeruläre Rückkopplung gewährleistet nicht nur eine Autoregulation der Nierendurchblutung, sondern vor allem eine Anpassung der Filtrationsrate an die tubuläre Transportkapazität. Ist bei Schädigung der Niere die Transportkapazität eingeschränkt, dann sinkt über die tubuloglomeruläre Rückkopplung auch die Filtrationsrate.

Hormonelle Steuerung von Nierendurchblutung und glomerulärer Filtrationsrate. Eine Vielzahl von Hormonen und Mediatoren beeinflusst die renale Durchblutung und glomeruläre Filtration (Tab. 29.3). Durch die Wirkung dieser Mediatoren wird die Autoregulation auf einen anderen Wert eingestellt. Do-

Tab. 29.3. Die wichtigsten Wirkungen von Hormonen auf die Nierenfunktion

Hormon	Wirkung
Aldosteron[1]	Aktivierung von Na^+-Kanälen, K^+-Kanälen, Na^+/K^+-ATPase, Energiegewinnung in DT und SR
Kortisol[2]	Steigerung GFR, Aktivierung von Na^+/H^+-Antiporter und Na^+,HPO_4^--Symport in PT, und der Na^+/K^+-ATPase in dHL, DT, SR
Progesteron	Antimineralokortikoide Wirkung
Schilddrüsenhormone	Steigerung von RBF und GFR, Aktivierung von Na^+/K^+-ATPase, K^+-Kanälen und Na^+,HPO_4^{2-}-Symport im PT
ADH	Aktivierung von Wasserkanälen und Na^+-Kanälen in DT und SR sowie von Cl^--Kanälen und $Na^+,K^+,2Cl^-$-Symport im dHL
Atriopeptin	Steigerung von RBF und GFR, Hemmung des Na^+,HPO_4^{2-}-Symport im PT und der Na^+-Resorption im SR
Ouabain	Hemmung der Na^+/K^+-ATPase in allen Nephronsegmenten
PTH	Hemmung des Na^+,HPO_4^{2-}-Symport und der HCO_3^--Resorption, Stimulation des Na^+/Ca^{2+}-Antiport im PT, Stimulation der Ca^{2+}-Resorption im DT
Kalzitonin	Hemmung des Na^+,HPO_4^{2-}-Symport im PT
Somatotropin	Stimulation Na^+-gekoppelter Transportprozesse im PT
Insulin	Stimulation des Na^+, HPO_4^{2-}-Symport im PT, Stimulation von Na^+-Resorption und K^+-Sekretion im DT
Glukagon	Steigerung von RBF und GFR, Hemmung von Na^+ und Ca^{2+}-Resorption im PT
Angiotensin	Senkung von RBF und GFR, Stimulation des Na^+/H^+-Antiports im PT
Prostaglandin E_2	Steigerung von RBF und GFR, Hemmung der Na^+-Resorption in dHL und SR
Thromboxan	Senkung von RBF und GFR
Leukotriene	Senkung von RBF und GFR
Adenosin (akut)	Senkung von RBF und GFR
Bradykinin	Steigerung von RBF und GFR, Hemmung der Na^+-Resorption in dHL und SR
Adrenalin (α)	Hemmung der Reninausschüttung, Stimulation der Na^+-Resorption im PT, Hemmung der Na^+-Resorption im SR
Adrenalin (β)	Stimulation der Reninausschüttung, Steigerung der NaCl-Resorption in dHL, DT und SR
Azetylcholin	Steigerung des RBF
Dopamin	Steigerung von RBF und GFR, Hemmung des Na^+,HPO_4^{2-}-Symport im PT
Histamin	Steigerung von RBF und GFR, Hemmung der Na^+-Resorption im PT
NO	Steigerung von RBF und GFR
Endothelin	Senkung von RBF und GFR

[1] bzw. Mineralokortikoide
[2] und andere Glukokortikoide
PT proximaler Tubulus; *dHL* dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife; *DT* distaler Tubulus; *SR* Sammelrohr; *RBF* renaler Blutfluss; *GFR* glomeruläre Filtrationsrate

pamin wirkt in geringen Konzentrationen vasokonstringierend und in hohen Konzentrationen vasodilatierend. Atriale natriuretische Peptide (Atriopeptin) dilatieren das Vas afferens und kontrahieren gleichzeitig das Vas efferens.

Proteininduzierte Hyperfiltration. Bei eiweißreicher Diät wird in der Niere Dopamin gebildet, das über Dopaminrezeptoren den Widerstand im Vas afferens herabsetzt. Folge ist eine Hyperfiltration, die langfristig eine Schädigung der Glomerula nach sich ziehen kann.

In Kürze

Durchblutung und glomeruläre Filtration.
Normalerweise passieren etwa 20% des Herzminutenvolumens die beiden Nieren, wobei die **Nierenrinde** hervorragend, das **Nierenmark** sehr schlecht durchblutet wird.

Der Blutdruck fällt vor allem an den Vasa afferentia und efferentia ab.

Der glomeruläre Filter ist **permselektiv**, d. h., er verhindert normalerweise die Filtration der negativ geladenen größeren Plasmaproteine. Bei Entzündungen des Glomerulums (Glomerulonephritis) geht die Permselektivität des Filters verloren.

Renale Durchblutung und glomeruläre Filtration sind **autoreguliert**.

29.3 Transportprozesse im proximalen Tubulus

Proximal-tubulärer Transport von Na^+ und von HCO_3^-

Im proximalen Tubulus werden etwa zwei Drittel des filtrierten Wassers und NaCl und 95% des filtrierten Bikarbonats resorbiert.

Proximal-tubulärer Massentransport. Im proximalen Tubulus wird ein großer Teil filtrierten Wassers und Soluten wieder resorbiert (Tab. 29.4). Ganz allgemein lässt sich sagen, dass der proximale Tubulus sehr große Transportkapazitäten aufweist, jedoch keine hohen Gradienten aufbauen kann (s. unten). Die wichtigsten Transportsysteme des proximalen Tubulus sind in Abb. 29.9 zusammengestellt. Allgemeine Eigenschaften epithelialer Transportprozesse sind in Kapitel 3 dargestellt. An der luminalen Zellmembran der proximalen Tubuluszellen sind eine Reihe Na^+-gekoppelter Transportprozesse. Treibende Kraft dieser Transportprozesse ist der steile **elektrochemische Gradient für Na^+** aus dem Extrazellulärraum in die Zelle. Er wird durch die Na^+/K^+-ATPase an der basolateralen Zellmembran aufrecht erhalten, die Na^+ im Austausch gegen K^+ aus der Zelle pumpt. Das auf diese Weise in der Zelle akkumulierte K^+ verlässt z. T. die Zelle über K^+-Kanäle und erzeugt damit das **intrazellulär negative Zellmembranpotenzial.**

Tab. 29.4. Transport von Wasser und Soluten in verschiedenen Tubulusabschnitten. Transport in % von der filtrierten Menge in den einzelnen Tubulusabschnitten; die Zahlen sind nur Anhaltswerte

Substanz	Resorption bzw. (–) Sekretion, Ausscheidung				Beteiligte Transportmechanismen
	PT	HL	DT+SR	Urin	
Wasser	60	20	19	1*	osmotischem Gradienten folgend (Diffusion)
Kreatinin	0	0	0	100	kein nennenswerter Transport
Natrium	60	30	10	0,5*	aktiv, Diffusion, *solvent drag*
Chlorid	55	35	9	1*	Diffusion, *solvent drag*, aktiv
Kalium	60	25	–5	20*	aktiv, Diffusion, *solvent drag*
Bikarbonat	90	0	10	0,1*	aktiv
Kalzium	60	30	9	1	aktiv, Diffusion
Phosphat	70	10	0	20	aktiv
Magnesium	30	60	0	10	aktiv, Diffusion
Glukose	99	1	0	0	aktiv
Glyzin, Histidin	90	5	0	5	aktiv
Weitere Aminosäuren	99	0	0	1	aktiv
Harnstoff	50	–60	60	50	Diffusion, *solvent drag*, aktiv (?)
Harnsäure	60	30	0	10	aktiv, Diffusion
Oxalat	–20	–10	0	130	aktiv, Diffusion

PT proximaler Tubulus exclusive pars recta; *HL* Henle-Schleife inklusive Pars recta und aufsteigendem dicken Teil; *DT + SR* distaler Tubulus und Sammelrohr; – Sekretion
Die mit einem * versehenen Urinwerte unterliegen starken Schwankungen

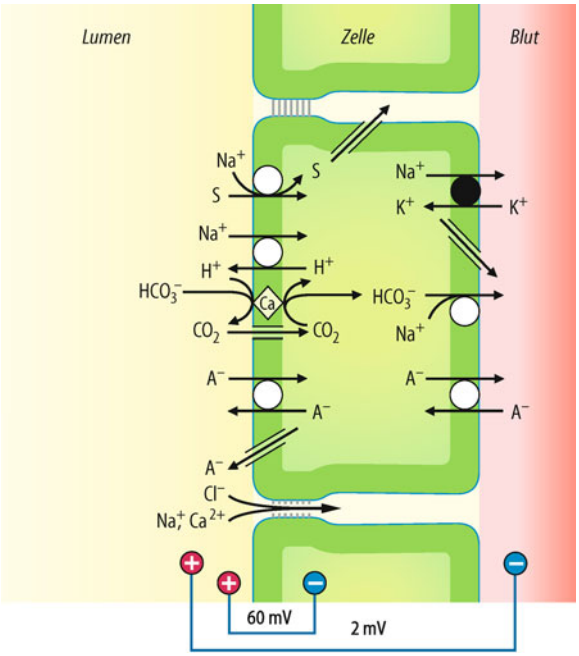


Abb. 29.9. Transportprozesse im proximalen Tubulus. *Ca* Karboanhydrase (es existiert sowohl ein intrazelluläres als auch ein extrazelluläres Enzym); *S* Substrat (es existieren eine ganze Reihe von Symportern mit Na^+, z. B. mit Glukose, Galaktose, verschiedenen Aminosäuren, Laktat, Phosphat, Sulfat); A^- Anionen (Cl^-,HCO_3^- und organische Säureanionen). Transportprozesse für organische Kationen sind nicht eingezeichnet

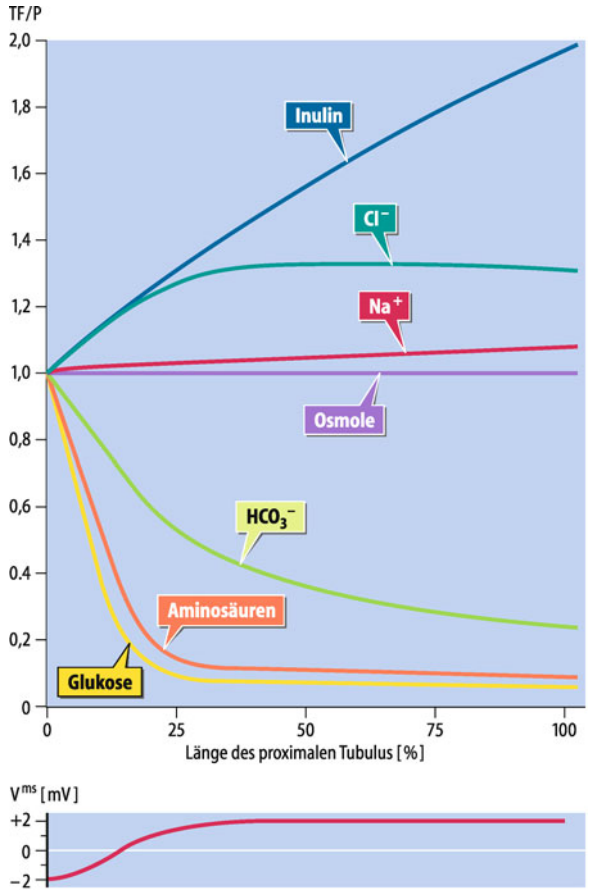


Abb. 29.10. Axiales Profil der Solutkonzentrationen und der transepithelialen Spannung im proximalen Tubulus. Die Solutkonzentrationen *(oben)* der tubulären Flüssigkeit (TF) sind als Fraktion der jeweiligen Plasmakonzentrationen (P) angegeben. Glukose und Aminosäuren werden schon frühproximal fast vollständig resorbiert. Die Inulinkonzentration als Indikator der Wasserresorption steigt stetig auf einen Wert von etwa 2,5 an. Die Cl^--Resorption bleibt hinter der Wasserresorption zurück und die Cl^--Konzentration steigt über die des Plasmas an. Das transepitheliale Potenzial (V_m; *unten*) auf der Lumenseite ist zu Beginn des proximalen Tubulus negativ, im weiteren Verlauf positiv. (Nach Rector 1983)

Bikarbonatresorption. Der quantitativ bedeutsamste Na^+-gekoppelte Transportprozess ist der **Na^+/H^+-Antiporter**, der H^+-Ionen im Austausch gegen Na^+ aus der Zelle transportiert. Die H^+-Ionen reagieren im Tubuluslumen mit filtriertem HCO_3^- zu CO_2. Diese Reaktion läuft normalerweise sehr langsam ab, wird jedoch durch die in der luminalen Zellmembran sitzende **Karboanhydrase** (Typ IV) beschleunigt. Das gebildete CO_2 diffundiert in die Zelle und wird dort, unter Vermittlung von Karboanhydrase, wieder in H^+ und HCO_3^- umgewandelt. HCO_3^- verlässt die Zelle über einen **$Na^+,3HCO_3^-$-Symport.** Treibende Kraft für diesen Transport ist das Zellmembranpotenzial, das sowohl HCO_3^- als auch Na^+ gegen einen chemischen Gradienten aus der Zelle treibt. Durch die genannten Mechanismen wird der größte Teil an filtriertem HCO_3^- resorbiert.

Na^+-gekoppelter Symport. Weitere Transportprozesse koppeln den Transport von Na^+ über die luminale Zellmembran an die Resorption von **Glukose, Aminosäuren, Laktat**, weitere **organische Säuren, Phosphat, Sulfat**, etc. Die auf diese Weise zellulär akkumulierten Substrate verlassen die Zellen über verschiedene passive Transportprozesse in der basolateralen Zellmembran (s. unten).

Resorption durch den parazellulären Shuntweg. Die Resorption vor allem von Na^+, HCO_3^-, Glukose und Aminosäuren entzieht der Tubulusflüssigkeit osmotisch aktive Substanzen. Wasser folgt durch Wasserkanäle in der Zellmembran und durch die *tight junctions* an den Zellen vorbei. Im Strom resorbierten Wassers werden gelöste Teilchen (u. a. Na^+, Cl^-) mitgerissen ***(solvent drag)***.

Luminales Potenzial. Die Na^+-gekoppelten Transportprozesse entziehen dem Lumen das positiv geladene Na^+ und erzeugen somit zu Beginn des proximalen Tubulus ein Lumen-negatives Potenzial. In der zweiten Hälfte des proximalen Tubulus sind die meisten Substrate bereits resorbiert und das Lumen-negative Potenzial schwindet. Die luminale Konzentration von Substanzen, die nicht oder relativ gering resorbiert werden, steigt an (Abb. 29.10). Unter anderem nimmt die luminale Konzentration von Cl^- zu. Der Anstieg der luminalen Cl^--Konzentration fördert die Diffusion von Cl^- aus dem Tubuluslumen. Die Cl^--Diffusion hinterlässt in der zweiten Hälfte des proximalen Tubulus ein Lumen-positives Potenzial. Dieses Potenzial treibt Kationen, wie Na^+, K^+ und Ca^{2+} durch die *tight junctions* aus dem Lumen. Insgesamt ist mehr als die Hälfte der proximal tubulären Resorption von Na^+ passiv, getrieben durch solvent drag und elektrisches Potenzial. Eine Zunahme der Plasmakalziumkonzentration setzt die Durchlässigkeit der Schlussleisten herab und mindert damit den parazellulären Transport.

Bedeutung passiver Na^+-Resorption. Durch parazellulären Transport und Na^+,3HCO_3^--Symport (s. oben) wird ein großer Teil des Na^+ passiv bzw. tertiär aktiv resorbiert. Während die Na^+/K^+-ATPase ein ATP für den Transport von 3 Na^+-Ionen verbraucht, kann der proximale Tubulus fast 10 Na^+-Ionen pro ATP resorbieren. Da die Niere in erster Linie für die Na^+-Resorption Energie verbraucht, ist die Ökonomie der Na^+-Resorptionsmechanismen bedeutsam.

Proximal-tubulärer Transport weiterer Elektrolyte

Im proximalen Tubulus werden Phosphat, Sulfat, Mg^{2+} und Ca^{2+} resorbiert sowie NH_4^+ sezerniert.

Phosphat. Phosphat wird durch den 3Na^+,HPO_4^--Symport (NaP_iIIa) in die Zelle aufgenommen. Über einen Uniporter verlässt Phosphat die Zelle zur Blutseite. Normalerweise werden etwa 70% des filtrierten Phosphats im proximalen Tubulus resorbiert.

SO_4^{2-}. Sulfat wird durch einen 3Na^+,SO_4^{2-}-Symport im proximalen Tubulus resorbiert. Es verlässt die proximalen Tubuluszellen wieder über einen Anionenaustauscher.

NH_4^+-Produktion und -Sekretion. Der proximale Tubulus produziert NH_4^+ durch Desaminierung von Glutamin, das über einen Na^+-gekoppelten Transport aus dem Blut in die Zelle aufgenommen wird. NH_3 verlässt die Zelle vorwiegend durch die luminale Zellmembran und bindet im sauren Tubuluslumen H^+. Das bei der Desaminierung von Glutamin gebildete α-Ketoglutarat wird z. T. zu Glukose aufgebaut (▶ Abschn. 29.7).

Mg^{2+}. Im proximalen Tubulus wird Mg^{2+} nur mäßig resorbiert und die luminale Mg^{2+}-Konzentration steigt daher gegen Ende des proximalen Tubulus an.

Ca^{2+}. Kalzium wird im proximalem Tubulus weitgehend passiv resorbiert, wobei Ca^{2+} das Tubuluslumen an den Zellen vorbei parazellulär verlassen kann (s. unten).

Homöostatischer basolateraler H^+- und Ca^{2+}-Transport. Ein Na^+/Ca^{2+}-Antiporter und ein Na^+/H^+-Antiporter in der basolateralen Zellmembran dienen in erster Linie der Regulation intrazellulärer Ca^{2+}- und H^+-Konzentrationen.

Proximal-tubulärer Transport von Kohlehydraten

Glukose, Galaktose und andere Zucker werden im proximalen Tubulus fast vollständig zurückresorbiert.

Glukose. Monosaccharide wie Glukose und Galaktose (nicht aber Fruktose) werden durch Na^+-gekoppelten Symport über die luminale Zellmembran im proximalen Tubulus resorbiert. Die Monosaccharide verlassen die Zelle wieder über einen Uniporter **(GLUT2)**, ohne für die Energiegewinnung eingesetzt zu werden.

Der luminale Glukosetransport wird durch mindestens zwei unterschiedliche sättigbare Transportprozesse bewerkstelligt, ein Transporter mit etwas geringerer Affinität, der den Transport von Glukose an ein Na^+-Ion koppelt **(SGLT2)**, und ein hochaffiner Transporter, der den Transport von Glukose oder Galaktose an zwei Na^+-Ionen koppelt **(SGLT1)**. SGLT2 wird vor allem in der ersten Hälfte des proximalen Tubulus exprimiert und bewältigt mit relativ geringem Energieaufwand die Resorption des größten Teils filtrierter Glukose, SGLT1 arbeitet gegen Ende des proximalen Tubulus und ermöglicht durch seine hohe Affinität und die hohe treibende Kraft die (energieaufwändige) Resorption der restlichen Glukose auch bei geringsten luminalen Glukosekonzentrationen. SGLT1 wird auch im Dünndarm exprimiert.

Nierenschwelle für Glukose. Die maximale Transportrate der Niere wird normalerweise bei einer Plasmakonzentration von 10 mmol/l erreicht (Nierenschwelle; ▶ Abschn. 29.8). Eine Zunahme der glomerulären Filtrationsrate steigert nicht nur die filtrierte Menge, sondern – über nicht sicher bekannte Mechanismen – auch die Resorptionskapazität. Die Nierenschwelle ist daher von der Filtrationsrate weitgehend unabhängig. Im Nüchternzustand liegt die Glukoseplasmakonzentration im Bereich von 5 mmol/l, die Nierenschwelle wird somit erst bei Verdoppelung der Glukoseplasmakonzentration überschritten.

Glukosurie. Beim Diabetes mellitus (▶ Kap. 21.4) kann die Plasmakonzentration über die Nierenschwelle ansteigen und Glukose wird dann ausgeschieden **(Überlaufglukosurie)**. Der dabei süße Urin verlieh der Erkrankung den Namen. Aber auch eine Abnahme der maximalen tubulären Transportrate kann zur Glukosurie führen **(renale Glukosurie)**.

Die maximale Transportrate ist häufig bei einer **Schwangerschaft** herabgesetzt, selten ist Glukosurie Folge eines **genetischen Defektes** oder einer **Schädigung des Tubulusepithels** (□ Tab. 29.5). Dabei können die Glukose-Carrier direkt oder indirekt betroffen sein. Indirekt wird ihre Tätigkeit u. a. bei **Hemmung der Na^+/K^+-ATPase** beeinträchtigt (etwa bei Energiemangel), die über Zunahme der intrazellulären Na^+-Konzentration und Depolarisation die treibende Kraft für den Na^+-gekoppelten Glukosetransport schwinden lässt. Bei Ausfall des niederaffinen Glukosetransporters SGLT2 fällt vor allem eine Abnahme der Transportkapazität auf (Typ A), bei Ausfall des hochaffinen Glukose-Galaktose-Transporters SGLT1 wird bereits weit vor Erreichen des Transportmaximums Glukose ausgeschieden (Typ B).

Weitere Zucker. Galaktose wird wie Glukose durch den SGLT1 sekundär aktiv resorbiert (s. oben), Fruktose durch einen passiven Uniporter (GLUT5). Einige Disaccharide werden durch Enzyme (Maltase, Trehalase) an der luminalen Membran gespalten und die Monosaccharide können dann resorbiert werden.

Proximal-tubulärer Transport von Aminosäurenn, Proteinen und Harnstoff

Aminosäuren, Peptide und Proteine werden im proximalen Tubulus fast vollständig, Harnstoff teilweise zurückresorbiert.

Tab. 29.5. Genetische Transportdefekte (in Klammern die jeweils defekten Gene)

Krankheit	Transportdefekt	Wichtigste Wirkungen
Glukose-Galaktose-Malabsorption*	↓ Glukosetransport (SGLT-1)	Glukoseverlust, osmotische Diurese mit Dehydation
Isolierte renale Glukosurie	↓ Glukosetransport (SGLT-2?)	
Fanconi-Syndrom	↓ Resorption von Glukose, Aminosäuren, Phosphat, Bikarbonat etc. durch Schädigung des proximalen Tubulus	Osteomalazie, Hypokaliämie, Hypovolämie
Zystinurie*	↓ Resorption von Lysin, Arginin, Ornithin, Zystin (u. a. rBAT)	Nierensteine
Hartnup-Syndrom*	↓ Resorption neutraler Aminosäuren	Schädigung Nervensystem, Nikotinsäuremangel
Iminoglyzinurie	↓ Resorption von Glyzin, Prolin, Hydoxyprolin	keine Symptome
Familiäre Proteinintoleranz*	↓ Resorption basischer Aminosäuren (LAT)	Erbrechen, Durchfall
Lowe-Syndrom*	↓ Resorption neutraler und basischer Aminosäuren	Schwachsinn, Katarakt, Azidose
Hypophosphatämische Rachitis*	↓ Phosphatresorption (PHEX)	Vitamin-D-resistente Rachitis
+ Hyperkalziurie	↓ Phosphatresorption (NaPi-II?)	+ Hyperkalziurie, Nierensteine
+ Tubuläre Proteinurie	↓ Vesikelazidifizierung (ClC-5)	+ Proteinurie
Pseudohypoparathyreoidismus	↑ Phosphatresorption durch defektes G-Protein	Hypokalziämie
Hyperkalziurie	↓ Ca^{2+}-Kanal (TRPV5), ↑ Ca^{2+}-Rezeptor (CaSR)	Kalziumsteine
Hypokalziurische Hyperkalziämie	↓ Ca^{2+}-Rezeptor	Hyperparathyroidismus
Proximal-tubuläre Azidose	↓ Karboanhydrase II	Azidose, Hyperkaliämie
Distal-tubuläre Azidose	↓ H^+-ATPase, Cl^-/HCO_3^--Austauscher	Azidose, Hyperkaliämie, Nierensteine, Rachitis, Osteomalazie
Bartter-Syndrom	↓ NaCl-Resorption in Pars ascendens (NKCC-2, ROMK, CLCKb/Barttin, CaSR)	Volumenmangel, Hypokaliämie, Alkalose, Reninismus, massive Prostaglandinbildung
Gitelman-Syndrom	↓ NaCl-Transport in frühdistalem Tubulus (NCT)	wie Bartter, aber wesentlich milder
Pseudohypoaldosteronismus	↓ Na^+-Kanal (ENaC) ↓ Mineralokortikoidrezepor	Dehydration, Hyperkaliämie, Azidose
Liddle-Syndrom	↑ Na^+-Kanal (ENaC)	Hypertonie, Hypokaliämie
Diabetes insipidus renalis	↓ Wasserkanal (Aquaporin-2), ADH-Rezeptor	hypertone Dehydration

↓ herabgesetzte Funktion
↑ gesteigerte Funktion
* gleichzeitiger Defekt enteraler Absorption
NKCC-2 $Na^+,K^+,2Cl^-$-Symporter; *NCT* NaCl-Symporter; *ROMK* K^+-Kanal; *ClC-5 und ClCKb/Barttin* Cl^--Kanäle; *CaSR* Ca^{2+}-Rezeptor; *PHEX* Phosphattransportregulator; *NaPi-II* Phosphattransporter

Aminosäuren. Die meisten filtrierten Aminosäuren werden praktisch vollständig resorbiert. Die Resorption wird durch mehrere parallel arbeitende Aminosäuretransporter an der luminalen Zellmembran bewerkstelligt (Abb. 29.11). Jeweils verschiedene Na^+-gekoppelte Symporter vermitteln den Transport von anionischen Aminosäuren (Glutamat, Aspartat), neutralen Aminosäuren (z. B. Alanin, Phenylalanin), Prolin und Taurin. Kationische Aminosäuren (Arginin, Lysin, Ornithin) und die schwefelhaltige Aminosäure Zystin werden u. a. durch einen Austauscher resorbiert (rBAT), der auch neutrale Aminosäuren akzeptiert. Die Aminosäuretransportsysteme sind sättigbar, bei Überschreiten der Nierenschwelle kommt es zur Aminoazidurie (Überlaufaminoazidurie). Wie Glukosurie kann auch Aminoazidurie Folge von renalen Transportdefekten sein (s. oben).

Peptide und Proteine. Bestimmte Di- und Tripeptide (u. a. Carnitin) können im proximalen Tubulus durch **Peptid,H^+-Symporter** (Pept1 und Pept2) resorbiert werden (Abb. 29.11). Ferner existieren in der luminalen Membran Enzyme, die Peptide und Proteine (u. a. Peptidhormone) spalten können (Aminopeptidasen, Endopeptidasen, γ-Glutamylpeptidase). Die dabei gebildeten Aminosäuren werden resorbiert.

Größere Proteine und Peptide mit Disulfidbrücken (z. B. Insulin, Albumine) werden durch **Endozytose** in die proximalen Tubuluszellen aufgenommen (Abb. 29.11). In die proteinhaltigen endozytotischen Vesikel werden H^+-Ionen gepumpt (Na^+/H^+-Austauscher und H^+-ATPase) und damit das Lumen angesäuert. Schließlich werden die Vesikel mit Lysosomen fusioniert und die Proteine durch lysosomale Enzyme abgebaut. Die Aminosäu-

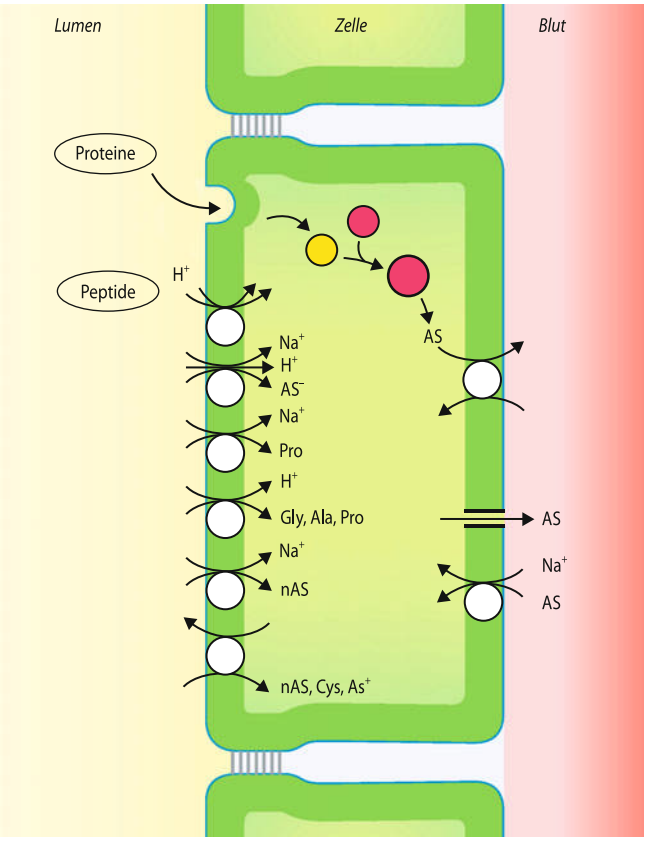


Abb. 29.11. Proximal-tubuläre Resorption von Proteinen, Peptiden und Aminosäuren. Proteine werden endozytotisch aufgenommen und nach Fusion der Protein-haltigen Vesikel (gelb) mit Lysosomen (rot) abgebaut. Peptide werden im Kotransport mit H^+ resorbiert. Saure Aminosäuren (AS-) werden im Kotransport mit Na^+ und H^+ transportiert, Prolin (Pro) und eine Vielzahl weiterer neutraler Aminosäuren (nAS) an Na^+ gekoppelt resorbiert, neutrale Aminosäuren inclusive Zystin (Cys) und kationische Aminosäuren (AS^+) werden durch einen Aminosäureaustauscher in die Zelle aufgenommen. Austauscher, Uniporter und Na^+-gekoppelte Transporter vermitteln die zelluläre Abgabe bzw. Aufnahme von Aminosäuren über die basolaterale Zellmembran

ren werden dann durch jeweils spezifische Transportprozesse aus den Vesikeln in das Zytosol und von dort über die basolaterale Membran zur Blutseite transportiert.

Die proximal-tubuläre Resorption verhindert normalerweise eine nennenswerte Ausscheidung von Proteinen (< 30 mg Albumin/Tag), obwohl der glomeruläre Filter auch normalerweise für Proteine nicht völlig undurchlässig ist und die Filtration von einigen Gramm Plasmaproteinen zulässt (vor allem kleinmolekulare Proteine wie Lysozym, α_1- und β_2-Mikroglobulin, aber auch Albumin). Bei defektem glomerulärem Filter (▶ Box 29.2, 29.3). werden jedoch solche Mengen an Proteinen filtriert, dass die sehr beschränkte tubuläre Resorption nicht Schritt halten kann und Proteine ausgeschieden werden. Ursache von **Proteinurie** kann aber auch ein tubulärer Defekt sein, der die Resorption normalerweise filtrierter Proteine beeinträchtigt (▶ Box 29.2, ◘ Tab. 29.5).

Harnstoff. Das proximale Tubulusepithel ist für Harnstoff über Transportproteine gut passierbar. Demnach wird etwas mehr als die Hälfte des filtrierten Harnstoffs proximal-tubulär resorbiert. Im Nierenmark diffundiert Harnstoff aus dem Sammelrohr in das Nierenmark und von dort in die dünnen Henle-Schleifen (Rezirkulation von Harnstoff; ▶ Abschn. 29.4). Etwa die Hälfte des filtrierten Harnstoffs wird schließlich ausgeschieden.

Proximal-tubulärer Transport organischer Säuren und Basen

Organische Säuren und Basen werden im proximalen Tubulus durch Na^+-gekoppelte Transportprozesse, Anionenaustauscher und Uniporter resorbiert und sezerniert.

Resorption und Sekretion organischer Säuren. Einige organische Säuren (u. a. Laktat, Zitrat, Azetat, Azetazetat) werden durch **Na^+-gekoppelte Transportprozesse** in der luminalen Zellmembran aus dem Tubuluslumen aufgenommen und resorbiert. Andererseits ermöglichen Na^+-gekoppelte Transportprozesse in der basolateralen Zellmembran die zelluläre Aufnahme von organischen Säuren aus dem Blut. In der Zelle werden die Säuren entweder zur **Energiegewinnung** eingesetzt (vor allem Fettsäuren), zu Glukose umgebaut (Laktat) oder über **Anionenaustauscher** in der Zellmembran in das Blut oder Lumen abgegeben.

▪▪▪ Die durch einen Na^+-Dikarboxylat-Transporter aufgenommenen Dikarboxylsäuren stehen neben der Energiegewinnung für den Austausch gegen andere organische Säuren zur Verfügung. Gleichermaßen steht α-Ketoglutarat (s. oben) für den Austausch bereit. Der Gradient von Dikarboxylat und 2-Oxoglutarat über die Zellmembran liefert dabei die Triebkraft für die zelluläre Aufnahme anderer organischer Säuren **(tertiär aktiver Transport).**

Die in der Zelle akkumulierten Säuren verlassen die Zelle teilweise über **Anionenaustauscher** oder **Uniporter** in der luminalen Zellmembran. Auf diese Weise wird u. a. Paraaminohippursäure (PAH) **sezerniert**, die zur Messung der Nierendurchblutung eingesetzt wird (▶ Abschn. 29.10).

Harnsäure. Harnsäure, ein Endprodukt des Purinstoffwechsels, kann über die Anionentransporter sowohl **sezerniert** als auch **resorbiert** werden. In der Regel überwiegt die Resorption bei weitem. Beim Menschen werden im proximalen Tubulus normalerweise über 90% der filtrierten Harnsäure resorbiert. Vor allem gegen Ende des proximalen Tubulus wird Harnsäure auch sezerniert. Letztlich werden etwa 10% ausgeschieden.

Die Harnsäureresorption wird durch vermehrte proximal-tubuläre Na^+- und Flüssigkeitsresorption gesteigert. Kochsalzmangel fördert über Stimulation der proximalen Natriumresorption die Harnsäureresorption und steigert somit die Plasmaharnsäurekonzentration (Hyperurikämie; ▶ Box 29.4).

Oxalat. Formiat und das Dikarboxylsäureanion Oxalat werden über einen Anionenaustauscher im proximalen Tubulus im Austausch gegen Cl^- **sezerniert.** Dabei werden etwa 20% mehr Oxalat ausgeschieden als filtriert. Oxalat ist wie Harnsäure **schlecht löslich** und fällt bisweilen im Urin aus (▶ Abschn. 29.6).

Zitrat. Der Na^+-Zitrat-Transporter kann Zitrat vollständig resorbieren. Er ist freilich ausgesprochen pH-empfindlich, und

Zitrat wird bei **Alkalose** vermehrt ausgeschieden. Da Zitrat mit Ca^{2+} gut lösliche Komplexe bildet, wirkt es einem Ausfallen von Ca^{2+}-Salzen im Urin entgegen (▶ Abschn. 29.6). Wahrscheinlich deshalb nimmt der Körper den Verlust von energetisch wertvollem Zitrat bei Alkalose in Kauf.

Transport organischer Basen. Organische Kationen (Cholin, Azetylcholin, Adrenalin, Dopamin, Histamin, Serotonin, etc.) können gleichfalls durch **Uniporter** und **Antiporter** resorbiert und/oder sezerniert werden. Im Allgemeinen überwiegt die tubuläre Sekretion gegen Ende des proximalen Tubulus, sodass die Kationen effizient ausgeschieden werden. Die Kationentransporter sind insbesondere für die Ausscheidung von Pharmaka praktisch bedeutsam (s. unten).

Proximal-tubulärer Transport von Xenobiotika, Nephrotoxizität

VII

Eine wichtige Aufgabe der Niere ist die Ausscheidung von Pharmaka, Giften und weiteren Fremdstoffen (sog. Xenobiotika).

Transport biotransformierter Xenobiotika. Fremdstoffe werden z. T. in der Leber durch Biotransformation so vorbereitet, dass sie durch die Transportprozesse der Niere erfasst werden können. Unter anderem werden sie an Glukuronat, Glutathion, Sulfat oder Azetat gekoppelt und können somit durch die Transportprozese für organische Säuren transportiert werden (s. oben).

Die proximale Tubuluszelle verfügt über eine Vielzahl von Transportprozessen für organische Kationen und Anionen, deren Zusammenwirken eine Sekretion oder Resorption der Fremdstoffe vermittelt. Beteiligt sind dabei **Na^+- und H^+-Symporter, Antiporter** und **Uniporter**. Die beteiligten Transportprozesse weisen z. T. sehr **geringe Substratspezifität** auf, sodass ganz unterschiedliche Substanzen transportiert werden. Die Niereist in der Lage, einige Xenobiotika abzubauen (▶ Abschn. 29.6).

Nephrotoxizität. Durch die zelluläre Aufnahme erreichen Fremdstoffe in proximalen Tubuluszellen mitunter sehr hohe Konzentrationen. Handelt es sich dabei um giftige Substanzen (z. B. Zyklosporin, Zisplatin, Schwermetalle), dann sind die proximalen Tubuluszellen mehr als andere Zellen gefährdet.

29.4. Hyperurikämie und Gicht

Ursachen. Gesteigerte Bildung von Harnsäure kann zur Hyperurikämie führen, wie bei übermäßiger diätetischer Purinzufuhr (vor allem Innereien), bei verstärktem Zellabbau (z. B. bei Tumortherapie) sowie in sehr seltenen Fällen durch Stoffwechseldefekte, bei denen ungebremst Harnsäure produziert wird (u. a. Lesh-Nyhan-Syndrom). Die bei weitem häufigste Ursache von Hyperurikämie ist eine herabgesetzte renale Harnsäureausscheidung. Sie tritt vor allem dann auf, wenn die proximal-tubuläre Natriumresorption gesteigert ist. Zum Beispiel führt die Behandlung einer Hypertonie (▶ Box 29.5) mit Diuretika, welche die distal-tubuläre Na^+-Resorption hemmen, zu einem Kochsalzverlust, der eine kompensatorische Steigerung der proximal-tubulären Natriumresorption nach sich zieht. Nebenwirkung ist die Entwicklung einer Hyperurikämie.

Folgen. Harnsäure ist nur begrenzt löslich und kann bei Hyperurikämie (> 0,4 mmol/l) vor allem in Gelenken ausfallen. Die Harnsäurekristalle erzeugen dann eine äußerst schmerzhafte Entzündung, die letztlich zur Zerstörung der Gelenke führen kann (Gicht)**.** Harnsäure kann darüber hinaus in der Niere und im Harn ausfallen (▶ Abschn. 29.6).

In Kürze

Transportprozesse im proximalen Tubulus

Der proximale Tubulus weist sehr **große Transportkapazitäten** auf, kann jedoch **keine hohen Gradienten** aufbauen. Die zelluläre Na^+-Konzentration wird durch eine **Na^+/K^+-ATPase** in der basolateralen Zellmembran niedrig gehalten. Wichtigste Transportprozesse im proximalen Tubulus sind ferner u. a.:

- Na^+/H^+-Antiporter,
- $Na^+,3HCO_3^-$-Symport,
- Na^+-gekoppelte Symporter für Glukose und Galaktose, anionische Aminosäuren (Glutamat, Aspartat), neutrale Aminosäuren (z. B. Alanin, Phenylalanin), Prolin und Taurin, organische Säuren (z. B. Laktat, einige Xenobiotika), Phosphat, Sulfat,
- H^+-Kotransporter für Peptide und einige Xenobiotika,
- Austauscher für kationische (Arginin, Lysin, Ornithin) und neutrale Aminosäuren inklusive Zystin, organische Säuren und Basen (u. a. Harnsäure, Oxalat, einige Xenobiotika),
- Kanäle und Uniporter (z. B. für K^+, Fruktose, Xenobiotika).

Zur **Glukosurie** oder **Aminoazidurie** kommt es entweder bei Sättigung der Transporter durch Anstieg der Plasmakonzentrationen über die Nierenschwelle (z. B. Überlaufglukosurie) oder durch Hemmung oder Defekte der Transportprozesse.

Peptide und **Proteine** können an der luminalen Membran in resorbierbare Aminosäuren gespalten oder durch Endozytose aufgenommen und intrazellulär in Lysosomen abgebaut werden.

29.4 Transportprozesse der Henle-Schleife und Harnkonzentrierung

Transportprozesse der Henle-Schleife

Die Henle-Schleife dient in erster Linie der Harnkonzentrierung; wichtigster Schritt ist die NaCl-Resorption im wasserimpermeablen aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, die in erster Linie durch den luminalen Na^+,K^+,$2Cl^-$-Kotransport bewerkstelligt wird.

Absteigende und aufsteigende dünne Henle-Schleife. Die wichtigste Aufgabe der Henle-Schleife ist die Erzeugung eines hyperosmolaren Nierenmarks, eine Voraussetzung für die Konzentrierungsfähigkeit der Niere (s. unten). Die Henle-Schleife besteht aus drei völlig unterschiedlichen Nephronsegmenten: Der absteigende dicke Teil der Henle-Schleife gehört zum proximalen Tubulus und verfügt über die in Abb. 29.9 gezeigten Transportsysteme. Der dünne Teil der Henle-Schleife weist praktisch keinen aktiven Transport auf. In diesem Segment verlassen Kationen über die *tight junctions* und Cl^- über Cl^--Kanäle in der luminalen und basolateralen Zellmembran das Tubuluslumen.

Dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife. Der wichtigste Abschnitt der Henle-Schleife ist der wasserimpermeable dicke, aufsteigende Teil (Abb. 29.12): Na^+ wird in diesem Segment durch den **Na^+,K^+,$2Cl^-$-Symport** in die Zelle transportiert. Der steile elektrochemische Gradient für Na^+ wird dabei genutzt, um K^+ und Cl^- in die Zelle zu transportieren. Das so in die Zelle aufgenommene K^+ rezirkuliert zum größten Teil wieder über **K^+-Kanäle** (ROMK) zurück in das Lumen, das aufgenommene Cl^- verlässt die Zelle vorwiegend über **Cl^--Kanäle (ClCKb)** in der basolateralen Zellmembran. Na^+ wird im Austausch gegen K^+ durch die Na^+/K^+-ATPase der basolateralen Zellmembran aus der Zelle gepumpt. Das dabei aufgenommene K^+ verlässt die Zelle z. T. über einen KCl-Symport.

▪▪▪ Ausfall des Na^+,K^+,$2Cl^-$-Symporters, der K^+-Kanäle (ROMK) oder der Cl^--Kanäle (ClCKb) führt zu **massiven Kochsalz- und Wasserverlusten**, was bei genetischen Defekten lebensbedrohlich sein kann aber andererseits auch therapeutisch genutzt wird (▶ Abschn. 29.5).

Luminales Potenzial. Das in das Lumen zurückkehrende K^+ und das die Zelle basolateral verlassende Cl^- erzeugen ein Lumen-positives **transepitheliales Potenzial** (Abb. 29.12), das Kationen (Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}) durch die *tight junctions* aus dem Lumen treibt. Neben den genannten Transportprozessen kann Na^+ in der Henle-Schleife noch durch einen Na^+/H^+-Austauscher resorbiert werden. Normalerweise spielt dieser Transport jedoch eine untergeordnete Rolle für die Na^+-Resorption in diesem Segment.

Mg^{2+}- und Ca^{2+}-Transport. Die Henle-Schleife trägt wesentlich zur tubulären Resorption von Ca^{2+} und Mg^{2+} bei (Tab. 29.4). Hemmung der Na^+-Resorption in diesem Segment z. B. durch Schleifendiuretika (▶ Abschn. 29.6) kann über renale Mg^{2+}-Verluste zu Mg^{2+}-Mangel führen. Im Gegensatz zu Na^+ und Ca^{2+} kann Mg^{2+} im distalen Tubulus nicht mehr resorbiert werden.

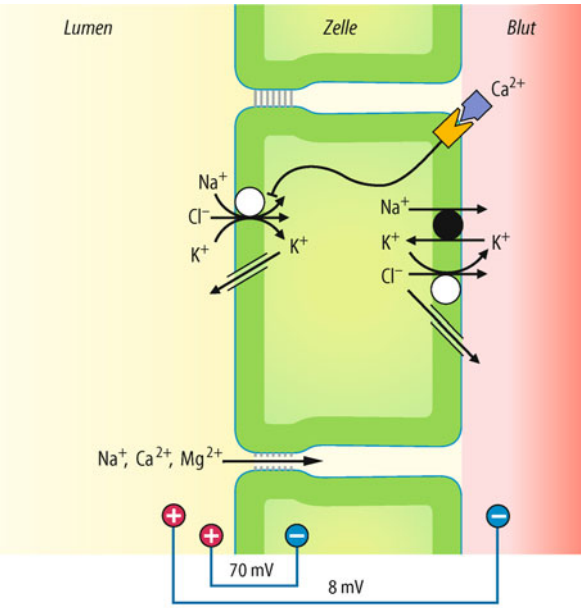


Abb. 29.12. Transportprozesse im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife. Der luminale Na^+,K^+,$2Cl^-$-Symport wird durch einen Ca^{2+}-Rezeptor gehemmt *(gelb)*

Ca^{2+}-Rezeptor. Bei Zunahme der Ca^{2+}-Konzentration wird ein Ca^{2+}-Rezeptor (*Ca^{2+}-sensing receptor*, CaSR) aktiviert, der den Na^+,K^+,$2Cl^-$-Kotransporter und damit indirekt die Resorption von Na^+, Mg^{2+} und Ca^{2+} hemmt. Darüber hinaus setzt gesteigerte Ca^{2+}-Konzentration wie im proximalen Tubulus die Durchlässigkeit der Schlussleisten herab und mindert damit den parazellulären Transport von Ca^{2+} (und anderen Elektrolyten).

NH_4^+-Transport in der Henle-Schleife. Der Na^+,K^+,$2Cl^-$-Symport kann statt K^+ auch NH_4^+ resorbieren. Die Resorption von NH_4^+ in der dicken Henle-Schleife führt zur Akkumulierung von NH_4^+ im Nierenmark. Da das Sammelrohr für NH_3/NH_4^+ durchlässig ist, gewährleisten die hohen NH_4^+-Konzentrationen im Nierenmark eine effiziente Ausscheidung von NH_4^+ in den Urin.

Mechanismen der Harnkonzentrierung

Die Fähigkeit zur Harnkonzentrierung erspart uns den Zwang ständiger Wasserzufuhr; zur Harnkonzentrierung wird im Nierenmark durch Ansammlung von Elektrolyten und Harnstoff eine Hyperosmolarität erzeugt, die Wasser aus dem Sammelrohr treibt.

Bedeutung der Harnkonzentrierung. In Abhängigkeit von den Bedürfnissen des Körpers scheidet die Niere einen hoch konzentrierten (bis zu 1200 mosmol/l) oder einen stark verdünnten (bis zu 50 mosmol/l) Harn aus. Auf diese Weise sind wir von der Flüssigkeitszufuhr in weiten Grenzen unabhängig. Die Harnkonzentrierung ist Folge der **Wasserresorption im Sammelrohr**. Wasser folgt einem osmotischen Gradienten in das hochosmolare Nierenmark. Die hohe Osmolarität des Nierenmarks wird durch tubuläre Transportprozesse in der Henle-Schleife aufgebaut. Somit kann letztlich ein Urin erzeugt werden, der maximal die Osmolarität des Nierenmarks erreicht.

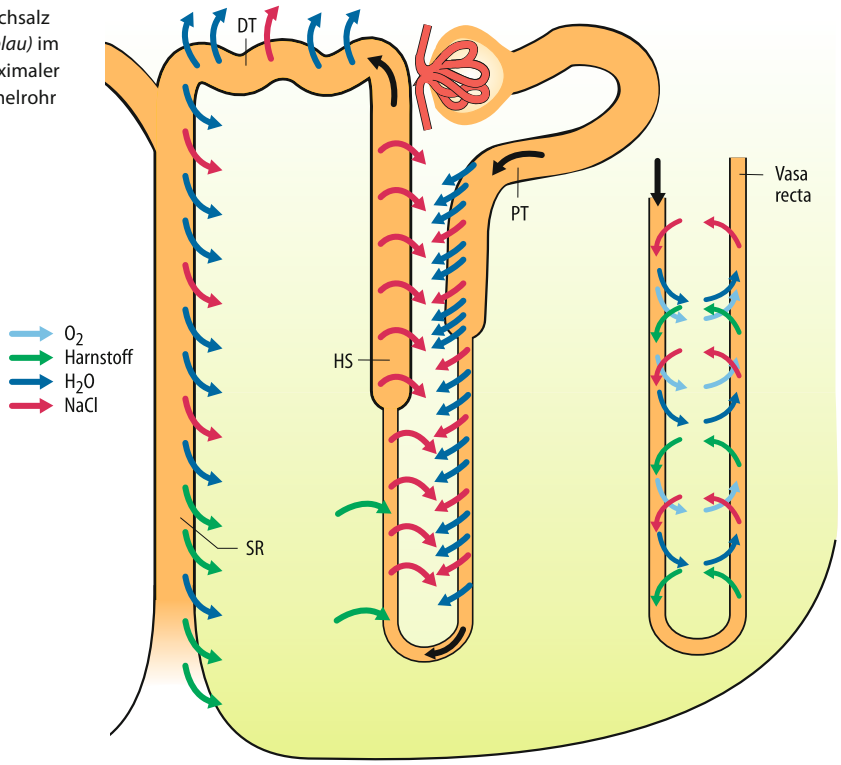


Abb. 29.13. Harnkonzentrierung. Transport von Kochsalz *(rot)*, Harnstoff *(grün)*, Wasser *(blau)* und Sauerstoff *(hellblau)* im Nephron und den Vasa recta als *Pfeile* dargestellt; *PT* proximaler Tubulus; *HS* Henle-Schleife; *DT* distaler Tubulus; *SR* Sammelrohr

Elektrolyttransport in der Henle-Schleife. Der aufsteigende Teil der Henle-Schleife resorbiert NaCl, ohne dass Wasser folgen kann (Abb. 29.13). Der Transport in der aufsteigenden Henle-Schleife mindert somit die Osmolarität im Tubuluslumen und steigert die Osmolarität im Interstitium. Durch die gesteigerte interstitielle Osmolarität werden dem absteigenden Schenkel der Henle-Schleife mehr Wasser als osmotisch aktive Solute entzogen und die luminale Osmolarität steigt bis zur Schleifenspitze an.

Im **dicken Teil der Henle-Schleife** ist die NaCl-Resorption aktiv und auf Energiezufuhr angewiesen. Im **dünnen Teil der Henle-Schleife** ist die NaCl-Resorption passiv. Das in das Interstitium gelangte NaCl entzieht der relativ NaCl-impermeablen absteigenden dünnen Henle-Schleife Wasser und konzentriert damit gleichfalls deren luminale Flüssigkeit.

Durch die Anordnung des Tubulus in Form einer Schleife wird bis zur Schleifenspitze das Vierfache der Blutosmolarität erzielt, ohne dass große Gradienten über einzelne Tubulusepithelien aufgebaut werden müssen **(Gegenstromsystem bzw. Gegenstrommultiplikation;** Abb. 29.13). Auf ihrem Weg zurück in Richtung Nierenrinde gibt die Henle-Schleife wieder Solute ohne Wasser ab und die Osmolarität sinkt wieder. Am Ende der Henle-Schleife ist die Tubulusflüssigkeit sogar hypoton. Im Verlauf der Henle-Schleife werden der Tubulusflüssigkeit also insgesamt mehr Solute als Wasser entzogen.

Beitrag von Harnstoff zur Harnkonzentrierung. Dicke Henle-Schleife, distaler Tubulus und kortikales Sammelrohr sind für Harnstoff wenig permeabel. Die Wasserresorption in distalem Tubulus und kortikalem Sammelrohr steigert die luminale Konzentration von Harnstoff und schafft damit einen hohen Gradienten für Harnstoff vom Tubuluslumen in das Interstitium. Die Zellen des **medullären Sammelrohres** verfügen über **Harnstofftransporter** und sind daher (bei Antidiurese) für Harnstoff sehr gut durchlässig. Harnstoff folgt dem chemischen Gradienten vom Lumen des medullären Sammelrohres in das Interstitium des Nierenmarks. Auf diese Weise können mehrere hundert mmol/l Harnstoff im **Nierenmark akkumuliert** werden (Abb. 29.14). Interstitieller Harnstoff entzieht dem absteigenden dünnen Teil der Henle-Schleife Wasser und steigert so die luminale NaCl-Konzentration. Damit wird ein NaCl-Gradient vom Lumen zum Interstitium geschaffen, der im aufsteigenden Teil der dünnen Henle-Schleife die NaCl-Resorption treibt. Auf diese Weise trägt Harnstoff zur Harnkonzentrierung bei.

Regulation der Harnkonzentrierung

Voraussetzung für die Harnkonzentrierung ist der Einbau von Wasserkanälen in das Sammelrohr unter dem Einfluss von antidiuretischem Hormon (ADH).

ADH-abhängige Wasserresorption. Das antidiuretische Hormon (ADH) stimuliert (über cAMP) den Einbau von Wasserkanälen **(Aquaporin 2)** in die luminale Zellmembran von distalem Tubulus und Sammelrohr und steigert damit deren Wasserpermeabilität. Unter dem Einfluss von ADH kann Wasser somit dem osmotischen Gradienten folgend resorbiert werden **(Antidiurese)**.

Das Hormon stimuliert ferner den **Na^+-Transport** in der Henle-Schleife und fördert den Einbau von Harnstofftransportern im medullären Sammelrohr (s. oben).

Wasserdiurese. In Abwesenheit des Hormons werden distaler Tubulus und Sammelrohr impermeabel für Wasser und trotz ho-

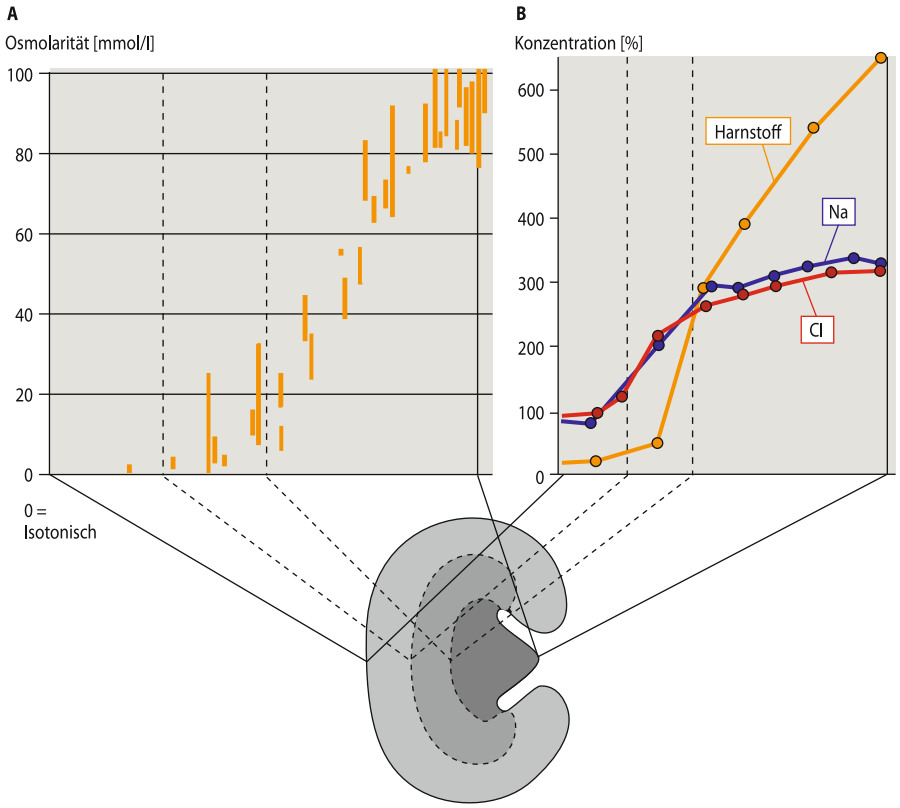


Abb. 29.14. Konzentrationen von Kochsalz und Harnstoff im Nierenmark. A Osmolarität von Gewebe aus der Nierenrinde und aus der äußeren und inneren Zone des Nierenmarks (Ratte). Das kortikale Gewebe ist isoton mit dem Blutplasma (≈ 290 mosmol/kg); die Nierenpapille ist maximal hyperton (= 100% ≈ 1.200 mosmol/kg); **B** Konzentration von Harnstoff, Natrium und Chlorid in Gewebeschnitten der Nierenrinde und der äußeren und inneren Zone des Nierenmarks in Antidiurese (Hund)

her Osmolarität im Nierenmark wird ein hypoosmolarer Harn ausgeschieden (Wasserdiurese). Es wird also mehr Wasser ausgeschieden als eine plasmaisotone Ausscheidung der Solute im Urin erfordern würde (sog. freies Wasser).

Durchblutung des Nierenmarks

Die Durchblutung des Nierenmarks geschieht über Gefäße, die in Schleifen angeordnet sind; dadurch wird ein Auswaschen des Nierenmarks verhindert, aber auch gleichzeitig die Versorgung der Nierenmarkzellen beeinträchtigt.

Gegenstrommechanismus in den Vasa recta. Die Hyperosmolarität des Nierenmarks würde sehr schnell ausgewaschen (gesenkt) werden, wenn das Nierenmark normal durchblutet wäre. Die Anordnung der Vasa recta in Form langer Schleifen verhindert jedoch den schnellen Abtransport von Kochsalz und Harnstoff. Die absteigenden Vasa recta nehmen, entsprechend den chemischen Gradienten, NaCl und Harnstoff von Interstitium und aufsteigenden Vasa recta auf (Abb. 29.13) und erreichen damit bis zur Schleifenspitze eine ähnlich hohe Osmolarität wie das Interstitium. Im Verlauf der aufsteigenden Vasa recta verlassen NaCl und Harnstoff wieder das Blut, sodass am Ende der Vasa recta eine nur geringfügig gesteigerte Osmolarität vorliegt, die Gefäße also nur wenig der medullären Osmolarität mitnehmen.

Versorgungsmangel im Nierenmark. Die Anordnung der Vasa recta in Schleifen bedeutet freilich, dass auch die Zulieferung von Substraten wie Glukose und O_2 sowie der Abtransport von Stoffwechselprodukten wie CO_2 und Laktat erschwert ist. Beispielsweise geben die oxygenierten Erythrozyten der absteigenden Vasa recta ihr O_2 an die desoxygenierten Erythrozyten der aufsteigenden Vasa recta ab und verarmen damit an O_2, bereits bevor sie das Nierenmarkgewebe erreichen. Das Gegenstromsystem führt demnach zum Mangel an allem, was im Nierenmark verbraucht wird und zur Anhäufung an allem, was im Nierenmark produziert wird. Aus diesem Grund sind Stoffwechselenergie-verbrauchende Transportprozesse im tiefer gelegenen dünnen Teil der Henle-Schleife nicht mehr möglich und die Konzentrierung muss durch passive Cl^-- und Harnstoffdiffusion getrieben werden (s. oben).

Störungen der Harnkonzentrierung

Die Harnkonzentrierung ist bei gestörtem tubulären Transport, Mangel an Harnstoff und bei Auswaschen des Nierenmarkes beeinträchtigt.

Ursachen eingeschränkter Harnkonzentrierung. Die Harnkonzentrierung ist eingeschränkt, wenn die Hyperosmolarität des Nierenmarks nicht aufgebaut werden kann oder wenn eine herabgesetzte Wasserpermeabilität des Sammelrohrs einen osmotischen Ausgleich zwischen Tubulusflüssigkeit und Interstiti-

um verhindert. Die Osmolarität ist vor allem dann herabgesetzt, wenn die NaCl-Resorption in der dicken Henle-Schleife beeinträchtigt ist. Die Hyperosmolarität des Nierenmarks kann aus verschiedenen Gründen herabgesetzt sein:

- **Schleifendiuretika, genetische Defekte:** Sog. Schleifendiuretika hemmen den Na^+,K^+,$2Cl^-$-Symporter direkt. Auch toxische Schädigung oder genetische Defekte des Transporters, der K^+(ROMK) oder Cl^-(ClCKb/Barttin)-Kanäle beeinträchtigen die NaCl-Resorption im dicken und/oder dünnen Teil der Henle-Schleife (▶ Abschn. 29.6).
- **Kaliummangel:** Bei intrazellulärem K^+-Mangel werden die luminalen K^+-Kanäle verschlossen, die luminale K^+-Konzentration sinkt ab, die Tätigkeit des Na^+,K^+,$2Cl^-$-Symporters wird beeinträchtigt und die NaCl-Resorption wird eingeschränkt.
- **Hyperkalziämie:** Bei hohen extrazellulären Konzentrationen bewirkt Ca^{2+} eine Permeabilitätsabnahme der *tight junctions* und behindert damit die parazelluläre Resorption von Na^+, Ca^{2+} und Mg^{2+}. Darüber hinaus aktivieren gesteigerte extrazelluläre Ca^{2+}-Konzentrationen einen Ca^{2+}-Rezeptor in der Zellmembran, der einen hemmenden Einfluss auf die Resorption in der dicken Henle-Schleife ausübt (◘ Abb. 29.12). Eine genetisch bedingte gesteigerte Empfindlichkeit des Rezeptors kann auch bei normaler Ca^{2+}-Konzentration die renale Konzentrierungsfähigkeit beeinträchtigen.
- **Proteinarme Ernährung:** Die Osmolarität im Nierenmark ist auch bei proteinarmer Ernährung reduziert, da hierbei weniger Harnstoff zur Verfügung steht.
- **Nierenentzündungen:** Bei Entzündungen im Nierenmark (Pyelonephritis, interstitielle Nephritis) führen freigesetzte Entzündungsmediatoren zu einer Dilatation der Vasa recta. Damit wird die Hyperosmolarität des Nierenmarks ausgewaschen.
- **Blutdrucksteigerung:** Bei Zunahme des Blutdrucks autoreguliert das Nierenmark wenig und die Stromstärkenzunahme führt gleichfalls zum Auswaschen des Nierenmarks (Druckdiurese).
- **Osmotische Diurese:** Werden nicht oder nur teilweise resorbierbare osmotisch aktive Substanzen filtriert, dann wird die Flüssigkeitsresorption beeinträchtigt. Darunter leidet auch die Flüssigkeitsresorption aus der absteigenden Henle-Schleife und damit der Gegenstrommechanismus. Bei forcierter osmotischer Diurese werden letztlich große Mengen isotonen Harns ausgeschieden.
- **Diabetes insipidus:** Die Wasserpermeabilität ist bei ADH-Mangel (zentraler Diabetes insipidus) oder bei Unempfindlichkeit der Nierenepithelien gegen ADH (renaler Diabetes insipidus) herabgesetzt (▶ Box 30.1). In beiden Fällen werden bis zu 20 l hypotonen Harns pro Tag ausgeschieden.

In Kürze

Transportprozesse der Henle-Schleife und Harnkonzentrierung

Die Niere kann einen hoch konzentrierten (bis zu 1.200 mosmol/l) oder einen stark verdünnten (bis zu 50 mosmol/l) Harn ausscheiden. Verschiedene Faktoren tragen zur hohen Osmolalität des Nierenmarks und damit letztlich zur **Harnkonzentrierung** bei:

Ein sehr wichtiger Schritt ist die **NaCl-Resorption** in der dicken Henle-Schleife, der H_2O nicht folgen kann. NaCl entzieht dem absteigenden Teil der Henle-Schleife Wasser und steigert die Osmolalität bis zur Schleifenspitze. Durch Anordnung in Form einer Schleife entsteht das **Gegenstromsystem** bzw. die Gegenstrommultiplikation, die zum Aufbau hoher Osmolaritäten im Nierenmark führen, obgleich die Epithelzellen nur mäßige Gradienten aufbauen können. Zur Osmolalität des Nierenmarks trägt auch **Harnstoff** bei, der aus dem medullären Sammelrohr zurück in das Nierenmarkinterstitium diffundiert.

Die hohe Osmolalität des Nierenmarks schafft den osmotischen Gradienten für die Wasserresorption über **Wasserkanäle**, die unter dem Einfluss von antidiuretischem Hormon in die luminale Membran von distalem Tubulus und Sammelrohr eingebaut werden.

Die Anordnung der **Vasa recta** in Form von Schleifen verhindert ein »Auswaschen« der hohen Osmolalität, führt jedoch auch zu einem Versorgungsmangel im Nierenmark.

Einschränkung der Harnkonzentrierung

Die Harnkonzentrierung wird eingeschränkt durch

- Hemmung des Na^+,K^+,$2Cl^-$-Kotransporters in der dicken Henle-Schleife (Schleifendiuretika),
- Kaliummangel,
- Hyperkalziämie,
- osmotische Diurese,
- Harnstoffmangel (proteinarme Ernährung),
- gesteigerte Perfusion der Vasa recta (Nierenentzündungen, Blutdruckanstieg) sowie
- ADH-Mangel oder fehlende Wirksamkeit von ADH.

29.5 Transportprozesse im distalen Nephron

Feineinstellung der Urinzusammensetzung

Im distalen Tubulus und Sammelrohr geschieht die Feineinstellung der Urinzusammensetzung.

Aufgabe des distalen Nephrons. Das distale Nephron (distaler Tubulus und Sammelrohr) ist für die endgültige Zusammensetzung des Harns verantwortlich. Dort kann gegen hohe Gradienten transportiert werden, es existiert jedoch nur eine geringe Transportkapazität. Eine herabgesetzte Transportleistung des proximalen Tubulus und der Henle-Schleife kann nur zu einem geringen Teil durch gesteigerte Resorption im distalen Nephron ausgeglichen werden.

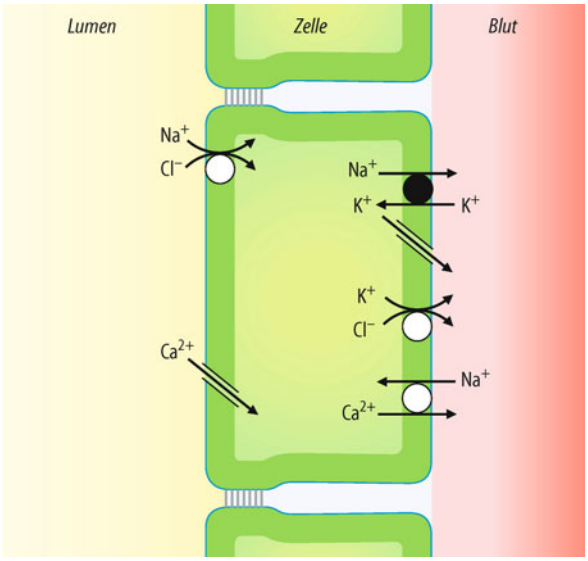


Abb. 29.15. Transportprozesse in der distalen Tubuluszelle

Anteile des distalen Nephrons. Das distale Nephron (distaler Tubulus, Verbindungsstück und Sammelrohr) besteht aus mehreren sehr heterogenen Segmenten. Im distalen Konvolut überwiegen die NaCl- und Ca^{2+}-resorbierenden frühdistalen Tubuluszellen, im Verbindungsstück und Sammelrohr die NaCl-resorbierenden und K^+-sezernierenden Hauptzellen. Im gesamten distalen Nephron findet man die H^+- oder HCO_3^--sezernierenden Schaltzellen (s. unten).

Transportprozesse im distalen Nephron

Im distalen Nephron werden entsprechend dem Bedarf Na^+ und Ca^{2+} resorbiert sowie H^+ und in der Regel K^+ sezerniert.

Na^+-Resorption in der frühdistalen Tubuluszelle. Die meisten Zellen des frühen distalen Tubulus resorbieren Na^+ vorwiegend durch einen **NaCl-Symport** (Abb. 29.15). Cl^- verlässt die Zelle über einen KCl-Symport in der basolateralen und möglicherweise in der luminalen Zellmembran. Na^+ wird aus der Zelle durch die Na^+/K^+-ATPase transportiert, das dabei akkumulierte K^+ verlässt die Zelle z. T. durch K^+-Kanäle.

Ca^{2+}-Resorption in der frühdistalen Tubuluszelle. Für die Ca^{2+}-Ausscheidung ist die Resorption im frühdistalen Tubulus entscheidend. Hier wird Ca^{2+} über spezifische **Ca^{2+}-Kanäle** (TRPV5) in der luminalen Zellmembran in die Zellen aufgenommen und vor allem über einen basolateralen **Na^+/Ca^{2+}-Austauscher** zur Blutseite transportiert (Abb. 29.15). In der Zelle wird Ca^{2+} durch **Calbindin** gebunden, ein Protein, das den intrazellulären Ca^{2+}-Transport von der luminalen zur basolateralen Zellmembran beschleunigt. Die Bindung von Ca^{2+} an Calbindin dämpft die Zunahme der Ca^{2+}-Konzentration unter der luminalen Membran und steigert die Verfügbarkeit von Ca^{2+} für den Auswärtstransport an der basolateralen Membran.

Hauptzellen. Im späten distalen Tubulus und Sammelrohr findet man vorwiegend Hauptzellen, die durch **Na^+-Kanäle** (ENaC) und **K^+-Kanäle** (u. a. ROMK) in der luminalen Zellmembran charakterisiert sind (Abb. 29.16). Na^+, das in die Zelle gelangt, wird durch die **Na^+/K^+-ATPase** in der basolateralen Zellmembran wieder aus der Zelle gepumpt. Die Zelle resorbiert somit Na^+ im Austausch gegen K^+, d. h., eine gesteigerte Na^+-Resorption im distalen Nephron zieht in der Regel eine gesteigerte K^+-Sekretion und K^+-Ausscheidung nach sich.

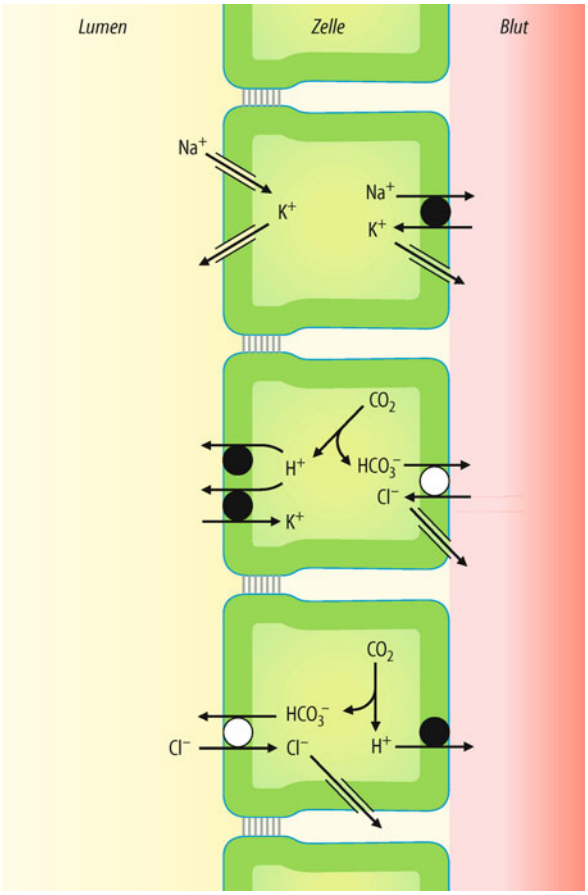


Abb. 29.16. Transportprozesse in Zellen des Sammelrohres. *Oben:* Hauptzelle; *Mitte:* Schaltzelle Typ A; *unten:* Schaltzelle Typ B

Schaltzellen. Zwischen den Hauptzellen sind im distalen Nephron Schaltzellen eingestreut, die entweder H^+ (Typ A) oder HCO_3^- (Typ B) sezernieren: In den Schaltzellen des Typs A wird die H^+-Sekretion durch eine **H^+-ATPase** oder (bei K^+-Mangel) durch eine **H^+/K^+-ATPase** bewerkstelligt (Abb. 29.16). Das in der Zelle gebildete HCO_3^- verlässt die Zelle über einen **Cl^-/HCO_3^--Austauscher** in der basolateralen Zellmembran. Das so akkumulierte Cl^- verlässt die Zelle über basolaterale **Cl^--Kanäle**. Die HCO_3^--Sekretion in den Schaltzellen Typ B wird vorwiegend durch einen luminalen Cl^-/HCO_3^--Austauscher, basolaterale Cl^--Kanäle und eine basolaterale H^+-ATPase bewerkstelligt. Durch luminale Cl^-/HCO_3^--Austauscher und Cl^--Kanäle an beiden Zellmembranen resorbieren Schaltzellen Cl^-. Cl^- kann das Lumen möglicherweise auch parazellulär verlassen.

Luminales Potenzial. Die Resorption von Na^+ durch die Na^+-Kanäle erzeugt ein Lumen-negatives transepitheliales Potenzial,

das K^+ über die luminalen K^+-Kanäle in das Lumen und Cl^- über Cl^--Kanäle aus dem Lumen treibt. Das Lumen-negative Potenzial und damit auch die K^+-Sekretion und Cl^--Resorption wird durch Stimulation der Na^+-Kanäle gesteigert und durch Sekretion von H^+ über die H^+-ATPase gemindert.

In Kürze

Transportprozesse im distalen Nephron

Distaler Tubulus, Verbindungsstück und Sammelrohr ermöglichen die **Feineinstellung der Urinzusammensetzung**:

- Die **Na^+-Resorption** geschieht über frühdistalen NaCl-Kotransport und Na^+-Kanäle in Hauptzellen von distalem Tubulus und Sammelrohr.
- Für die **K^+-Ausscheidung** ist die distal-tubuläre Sekretion entscheidend, die vor allem durch erhöhte Na^+-Resorption in diesem Segment gesteigert wird.
- Für die **Kalziumausscheidung** ist die Ca^{2+}-Resorption in dicker Henle-Schleife und frühdistalem Tubulus entscheidend.
- **H^+-Ionen** werden distal durch H^+-ATPase und K^+/H^+-ATPase sezerniert, **Bikarbonat** durch Cl^-/HCO_3^--Austauscher.

VII

29.6 Transportdefekte, Wirkung von Diuretika, Urolithiasis

Transportdefekte

Eine gesteigerte oder – häufiger – herabgesetzte Aktivität der renalen Transportprozesse führt zu inadäquater Ausscheidung der betroffenen Substanz.

Ursachen. Die Transportmechanismen können durch genetische Defekte oder durch Schädigung der Niere (z. B. Schwermetallvergiftung) beeinträchtigt werden. In Tab. 29.5 sind einige genetische Transportdefekte erwähnt. Die genetischen Transportdefekte sind insgesamt selten. Sie illustrieren jedoch die funktionelle Bedeutung der jeweiligen Transportprozesse.

Auswirkungen. Über Änderungen der Plasmakonzentration oder Zunahme der Harnkonzentrationen können negative Auswirkungen auftreten:

- Störungen der proximalen HCO_3^--Resorption oder der distal-tubulären H^+-Sekretion führen zu proximaltubulärer oder distal-tubulärer **Azidose**.
- Eine gesteigerte Aktivität des epithelialen Na^+-Kanals führt über Kochsalzüberschuss zu Blutdrucksteigerungen **(Liddle-Syndrom)**.
- Genetische Defekte der Kochsalzresorption in der Henle-Schleife **(Bartter-Syndrom)** oder im frühdistalen Tubulus **(Gitelman-Syndrom)** führen zu massiven Kochsalzverlusten.
- Beim **renalen Diabetes mellitus** ist die Affinität oder maximale Transportrate der tubulären Glukosetransporter eingeschränkt.

Verschiedene Transportdefekte beeinträchtigen die **Resorption von Aminosäuren**. Neben dem Verlust der Substrate kann die gesteigerte Konzentration im Urin pathophysiologische Relevanz erlangen. Insbesondere kann die gesteigerte Ausscheidung schwer löslicher Substanzen **Urolithiasis** (s. unten) erzeugen.

Genetische Transportdefekte betreffen häufig **mehrere Organe**, wie z. B. Niere und Darm. Die klinischen Störungen werden dann meist durch den Funktionsausfall beider Organe hervorgerufen.

Tab. 29.6. Diuretika

Diuretikagruppe	Zielmolekül	Wirkung*
Proximale Diuretika	Karboanhydrase Na^+/H^+-Antiporter	$Na^+\uparrow$, $K^+\uparrow$, $HCO_3^-\uparrow\uparrow$
Osmo-Diuretika	keine vorhanden	$Na^+\uparrow$, $Cl^-\uparrow$, $HCO_3^-\uparrow$
Schleifendiuretika	Na^+,K^+2Cl^--Symport	$Na^+\uparrow\uparrow\uparrow$, $K^+\uparrow\uparrow$, $Cl^-\uparrow\uparrow\uparrow$
Frühdistale Diuretika (Thiazide)	NaCl-Symport	$Na^+\uparrow\uparrow$, $Cl^-\uparrow\uparrow$, $K^+\uparrow\uparrow$
K^+-sparende Diuretika	Na^+-Kanäle Mineralokortikoidrezeptoren	$Na^+\uparrow$, $Cl^-\uparrow$, $K^+\downarrow$ $Na^+\uparrow$, $Cl^-\uparrow$, $K^+\downarrow$

* Wirkung auf die Ausscheidung der genannten Elektrolyte (↓ Abnahme, ↑ Zunahme der Ausscheidung)

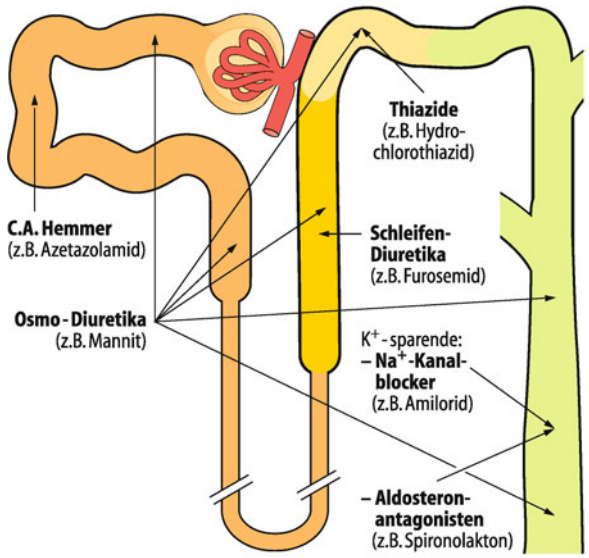


Abb. 29.17. Wirkorte verschiedener Diuretika

Diuretika

Durch Diuretika kann eine gesteigerte Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten erzwungen werden. Sie erzeugen durch direkte oder indirekte Hemmung renaler Transportprozesse Diurese (Diuretika) bzw. Natriurese (Saluretika).

Die wichtigsten Na^+-Transportprozesse in den Nephronsegmenten können durch jeweils spezifische Diuretika gehemmt werden. Tab. 29.6 stellt die wichtigsten Gruppen von Diuretika zusammen, Abb. 29.17 zeigt ihre Wirkorte.

Proximale Diuretika. Die proximale NaCl-Resorption kann durch Hemmung des luminalen Na^+/H^+-Antiporters oder der Karboanhydrase eingeschränkt werden. Dabei kommt es gleichzeitig zu gesteigerter Ausscheidung von Bikarbonat. Proximale Diuretika werden daher zur Steigerung der Kochsalzausscheidung allein derzeit nicht eingesetzt.

Schleifendiuretika. Am stärksten wirksam sind Diuretika, die den **$Na^+,K^+,2Cl^-$-Symport** in der Henle-Schleife hemmen (Schleifendiuretika). Das gesteigerte Angebot von Na^+ fördert im distalen Tubulus die Na^+-Resorption über die Na^+-Kanäle, wodurch die distaltubuläre K^+-Sekretion gesteigert wird. Die Schleifendiuretika führen daher auch zu K^+-Verlusten. Die Dosis der Schleifendiuretika kann nicht beliebig gesteigert werden, da die Substanzen auch $Na^+,K^+,2Cl^-$-Symporter in anderen Epithelien (u. a. Stria vascularis des **Innenohrs**; ▶ Kap. 3.4) hemmen können. Normalerweise erreichen die Schleifendiuretika jedoch durch proximal-tubuläre Sekretion im Lumen der Henle-Schleife Konzentrationen, die weit über den Blutkonzentrationen liegen. Nur so ist es möglich, eine Diurese ohne gleichzeitiges Auftreten von Taubheit (durch Hemmung des $Na^+,K^+,2Cl^-$-Symporters im Innenohr) zu erzielen.

Frühdistale Diuretika. Thiazide hemmen den NaCl-Symport im frühdistalen Tubulus. Auch **Thiazide** sind stark wirkende Diuretika. Wie die Schleifendiuretika erzeugen sie K^+-Verluste. Der durch Thiaziddiuretika erzeugte Volumenmangel führt zur kompensatorischen Steigerung der Na^+-Resorption in proximalem Tubulus und Henle-Schleife. Dabei wird in diesen Nephronsegmenten auch mehr Ca^{2+} resorbiert. Thiaziddiuretika mindern somit die renale Ca^{2+}-Ausscheidung, eine Wirkung, die bei Patienten genutzt werden kann, bei denen eine gesteigerte renale Ca^{2+}-Ausscheidung zur Ausfällung von Ca^{2+}-Salzen im Harn führt (s. unten)

K^+-sparende Diuretika. Die Hemmung der distal-tubulären Na^+-Kanäle durch **Na^+-Kanalblocker** oder **Aldosteronantagonisten** mindert nicht nur die Na^+-Resorption, sondern auch die K^+-Sekretion (sog. K^+-sparende Diuretika). Auch die Na^+-Kanalblocker erreichen luminal hohe Konzentrationen und erlauben eine selektive Hemmung der distal-tubulären Na^+-Resorption ohne gleichzeitige Hemmung von Na^+-Kanälen z. B. in den Alveolen der Lunge.

Osmotische Diurse. Eine Diurese kann auch durch Infusion von Substanzen erzielt werden, die in der Niere nicht oder nur schlecht resorbiert werden können. Therapeutisch wird beispielsweise der Polyalkohol **Mannitol** eigesetzt. Mannitol wird filtriert und durch die Flüssigkeitsresorption im Nephron zunehmend konzentriert. Die hohe luminale Mannitolkonzentration hält osmotisch Wasser zurück und behindert damit die Wasserresorption. Die Resorption von NaCl senkt bei eingeschränkter Wasserresorption die luminale NaCl-Konzentration ab und muss daher zunehmende Gradienten überwinden. Auf diese Weise wird auch die NaCl-Resorption behindert und es kommt zur Natriurese.

Osmotische Diurese kann auch durch endogene Substanzen wie etwa **Glukose** oder **Bikarbonat** ausgelöst werden, wenn die Resorption mit der Filtration nicht Schritt hält. Übersteigt z. B. bei **Diabetes mellitus** die filtrierte Glukosemenge das renale Transportmaximum, dann wird Glukose ausgeschieden (Überlaufglukosurie, ▶ Abschn. 29.3). Nichtresorbierte Glukose löst osmotische Diurese aus. Dabei gehen nicht nur Glukose und Wasser, sondern auch Elektrolyte (vor allem Na^+ und K^+) verloren. Der Wasserverlust führt zu Durst, oft ein erster Hinweis auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus.

Nieren- und Harnsteinbildung

Eine gestörte Ausscheidung von Wasser und/oder schlecht löslichen Substanzen kann zum Ausfallen dieser Substanzen (Urolithiasis) führen.

Einige Ionen oder organische Substanzen erreichen bisweilen im Harn Konzentrationen, die nicht mehr löslich sind **(Übersättigung)**. Wird der sog. metastabile Bereich (s. unten) überschritten, dann fallen diese Substanzen aus (Urolithiasis, ◘ Tab. 29.7).

Konkrement bildende Substanzen. Besonders häufig bilden **Kalziumoxalat** und **Kalziumphosphat** Nierensteine, wobei se-

◘ **Tab. 29.7.** Häufigste Ursachen von Nierensteinen. Die meisten Nierensteine (ca. 80%) enthalten Kalziumoxalat, ca. 30% Kalzium-Magnesium-Phosphat. 10% Harnsäure, nur wenige Zystin oder Xanthin

Steine	Ursachen*	Begünstigende Faktoren (außer geringem Harnvolumen)
Ca-Oxalat	gesteigerte Produktion oder Absorption von Oxalat gesteigerte Absorption oder Mobilisierung von Ca^{2+}	verminderte Ausscheidung von Phosphat oder Zitrat (Kalziumbinder) oder Pyrophosphat
$Ca\text{-}CO_3\text{-}PO_4$ $Mg\text{-}NH_4\text{-}PO_4$	gesteigerte Absorption oder Mobilisierung von Kalziumphosphat	alkalischer Urin (Harnwegsinfekte), Zitratmangel
Harnsäure	Überproduktion von Harnsäure	saurer Urin
Natriumurat	Überproduktion von Harnsäure	alkalischer Urin
Zystin	renaler Resorptionsdefekt	saurer Urin
Xanthin	gestörter Abbau	

* Produktion im Stoffwechsel, Absorption im Darm oder Mobilisierung aus dem Knochen

kundär weitere Ionen, wie Mg^{2+} und NH_4^+ beteiligt sein können. Seltener ist **Harnsäure-, Zystin-** oder **Xanthin**-Urolithiasis. Primäre Ursache der Urolithiasis kann ein genetischer oder erworbener **Transportdefekt** sein. So sind Zystinsteine in der Regel Folge eines Transportdefektes in der Niere (Zystinurie). Die Ausscheidung ist bei normalem tubulärem Transport gesteigert, wenn aufgrund prärenaler Faktoren die Plasmakonzentration gesteigert ist und damit mehr filtriert wird. So begünstigt **gesteigerte intestinale Absorption** von Oxalat, Purinen oder Kalzium gleichermaßen Urolithiasis wie gesteigerte **Mobilisierung** von **Kalzium** aus dem Knochen oder vermehrte **Bildung von Harnsäure** bei gesteigertem Zelluntergang.

Urolithiasis begünstigende Eigenschaften des Urins. Für das Auftreten von Urolithiasis ist freilich nicht nur die Ausscheidung der Konkrement bildenden Substanzen maßgebend. Die Konzentration wird auch durch das Harnvolumen diktiert. Starke **Antidiurese** fördert demnach die Bildung von Harnsteinen. Der **Ca^{2+}-Rezeptor** in der Henle-Schleife hemmt bei Hyperkalziämie die NaCl-Resorption in diesem Segment und setzt die Fähigkeit zur Urinkonzentrierung herab. Damit wird ein Zusammentreffen von gesteigerter Kalziumausscheidung und Antidiurese normalerweise unterbunden.

Die Steinbildung wird ferner vom **Urin-pH** beeinflusst. Saurer pH führt das mäßig lösliche Urat vermehrt in die sehr schlecht lösliche Harnsäure über und begünstigt damit die Entwicklung von Harnsäuresteinen. Kalziumphosphatsteine sind wiederum in alkalischem Milieu sehr viel schlechter löslich als im sauren Milieu, und ein alkalischer Urin fördert die Bildung von $CaHPO_4$-Steinen. Allerdings hemmt Alkalose die proximal-tubuläre Zitratresorption und damit wird bei Alkalose **Zitrat** ausgeschieden, das mit Ca^{2+} sehr gut lösliche Komplexe bildet. Auf diese Weise wird normalerweise einer Ausfällung von $CaHPO_4$ vorgebeugt, wenn eine Alkalose die Ausscheidung von Bikarbonat erfordert.

Metastabiler Bereich. Eine Übersättigung führt nicht sofort zum Ausfällen der gelösten Substanzen, im sog. metastabilen Bereich bleiben die Substanzen zunächst gelöst. Lange **Verweildauer** (inkomplette Entleerung der ableitenden Harnwege, z. B. bei Missbildungen des Harnleiters) und das Auftreten von **Kristallisationskernen** fördert das Ausfallen. Steigen die Konzentrationen über den metastabilen Bereich, dann bilden sich auf jeden Fall Kristalle.

Auswirkungen. Die Konkremente bleiben in der Niere oder in den ableitenden Harnwegen hängen. Folgen sind Verstopfung von Tubuli mit Nierenversagen, oder Verlegung mit äußerst schmerzhafter Dehnung des Harnleiters (Nierenkoliken). Der Rückstau von Urin begünstigt die Besiedlung mit Erregern und damit das Auftreten von Harnwegsinfekten.

Therapie und Metaphylaxe. Die meisten Harnsteine können mit Stoßwellen zertrümmert werden **(Lithotrypsie).** Mitunter müssen die Konkremente chirurgisch entfernt werden. Das Risiko erneuten Auftretens von Steinen (Rezidiv) wird durch **reichliches Trinken** gesenkt (Metaphylaxe). Kennt man die Zusammensetzung der Steine, so kann man deren renale Ausscheidung durch **diätetische Maßnahmen** mindern. Beispielsweise kann man das (erneute) Auftreten von Harnsäuresteinen durch diätetische Meidung von Purinen verhindern. Diätetische Zufuhr von **Na^+-Zitrat** führt zur Alkalose, steigert die renale Zitratausscheidung und mindert so das Auftreten von Ca^{2+}-Steinen. Frühdistale Diuretika (**Thiazide**, s. oben) steigern die renal-tubuläre Ca^{2+}-Resorption und senken damit renale Ca^{2+}-Ausscheidung und Ca^{2+}-Urolithiasis-Risiko (s. oben).

In Kürze

Transportdefekte

Transportdefekte können die renale Na^+-, HCO_3^--, Glukose- und Aminosäureresorption sowie die renale H^+-Sekretion beeinträchtigen.

Wirkung von Diuretika

Die renale Kochsalz- und Wasserausscheidung kann durch Diuretika gesteigert werden. Diuretika können ihre Wirkung dabei auf unterschiedliche Weise entfalten:

- Hemmung der Karboanhydrase,
- Hemmung des Na^+,K^+,$2Cl^-$-Kotransports,
- Hemmung des NaCl-Kotransports,
- Hemmung der Na^+-Kanäle,
- Hemmung der Mineralokortikoidrezeptoren,
- Steigerung der Wasser- und Elektrolytausscheidung über osmotisch aktive Substanzen.
- Osmotische Diurese entsteht auch bei herabgesetztem oder überfordertem Transport von Glukose oder HCO_3^-.

Urolithiasis

Eine gestörte Ausscheidung von Wasser und/oder schlecht löslichen Substanzen kann zum Ausfallen dieser Substanzen (Urolithiasis) führen. Dies geschieht bei Übersättigung des Urins, wodurch vor allem Kalziumoxalat, Kalziumphosphat, Harnsäure oder Zystein ausfallen können.

29.7 Stoffwechsel und biochemische Leistungen der Niere

Stoffwechsel der Niere

Die Niere ist normalerweise gut mit Sauerstoff versorgt; sie ist zur Glukoneogenese befähigt und baut Aminosäuren um.

O_2-Verbrauch. Normalerweise wird ein Fünftel des Herzminutenvolumens durch die Glomerula geschleust (▶ Abschn. 29.2). Die Durchblutung der Nieren ist damit sehr viel größer, als für die O_2-Versorgung der kleinen Organe erforderlich wäre. Die Niere benötigt normalerweise nur etwa 7% des angebotenen O_2 (Sauerstoffausschöpfung). O_2 wird in der Niere vor allem für die Energetisierung des **Na^+-Transportes** benötigt, und der renale O_2-Verbrauch korreliert mit der tubulären Na^+-Resorption. Eine Steigerung der Nierendurchblutung geht in aller Regel mit einer Steigerung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) einher (▶ Abschn. 29.2) und bedeutet für die Niere mehr Arbeit, da ja nun auch mehr Na^+ resorbiert werden muss.

Fettsäureabbau. Der proximale Tubulus verwendet für die Energiegewinnung überwiegend Fettsäuren, Azetazetat und β-

Hydroxybutyrat. Glukose wird vom proximalen Tubulus nicht verbraucht.

Glukoneogenese. Eine wichtige biochemische Leistung der Niere ist die Glukoneogenese. Glutamin wird von beiden Membranen der proximalen Tubuluszelle aufgenommen und durch die mitochondriale **Glutaminase** zu Glutamat desaminiert. Glutamat wird im Zytosol zu 2-Oxoglutarat desaminiert, das schließlich zu Glukose aufgebaut wird. Glukose wird in das Blut abgegeben und die beiden NH_4^+ zur Säureeliminierung verwendet (▶ Kap. 35.2). Bei **Azidose** ist die Niere gezwungen, vermehrt H^+ auszuscheiden. Dabei werden im proximalen Tubulus Glutaminabbau und Glukoneogenese gesteigert.

Die Niere kann im Übrigen auch aus **Laktat** Glukose aufbauen. Im Gegensatz zum proximalen Tubulus verbrauchen die im Nierenmark liegenden Anteile der Henle-Schleife, der distale Tubulus und das Sammelrohr Glukose für die Energiegewinnung.

Eiweiß- und Aminosäurestoffwechsel. Filtrierte **Peptide** werden teilweise durch luminale Enzyme der proximalen Tubuluszellen gespalten. Die einzelnen Aminosäuren werden dann über die entsprechenden Transportsysteme in die Zellen transportiert. Darüber hinaus können kleine Peptide auch durch **Peptidtransporter** resorbiert werden. **Proteine** werden über **Endozytose** bzw. **Pinozytose** in die Tubuluszellen aufgenommen und nach Fusion der endozytotischen Vesikel mit Lysosomen durch lysosomale Enzyme abgebaut.

Die Niere bildet **Arginin** aus Aspartat und Zitrullin. Schließlich kann sie **β-Alanin** und **Serin** produzieren. Die Niere verfügt zwar über alle Enzyme für die Harnstoffsynthese, bildet jedoch keine relevanten Mengen an Harnstoff.

Renale Inaktivierung von Hormonen und Xenobiotika

Die Niere baut Hormone ab und entgiftet einige Fremdstoffe.

Inaktivierung von Hormonen. Die Niere spielt eine wesentliche Rolle bei der Inaktivierung von Hormonen, vor allem von **Peptidhormonen** (u. a. Glukagon, Insulin, Parathormon). Die Hormone werden durch luminale Peptidasen und/oder lysosomalen Abbau inaktiviert. Auch beim Stoffwechsel von **Steroidhormonen** spielt die Niere eine wichtige Rolle. Steroidhormone können die Zellmembranen leicht passieren und werden in den Tubuluszellen durch Oxidoreduktasen und Hydroxylasen metabolisiert. Zellen, welche Mineralokortikoidrezeptoren (Typ-I-Kortikosteroidrezeptoren) aufweisen, exprimieren gleichzeitig eine **11β-Hydroxylase**, die Kortisol in Kortison umwandelt (▶ Abschn. 29.8).

Entgiftung von Fremdstoffen. Die Niere scheidet Xenobiotika nicht nur aus (▶ Abschn. 29.3), sondern kann Xenobiotika auch selbst umwandeln, wie etwa durch Kopplung an Azetylzystein unter Bildung von Merkaptursäure.

In Kürze

Stoffwechsel und biochemische Leistungen der Niere
Aufgrund ihrer weit überdurchschnittlichen Durchblutung verbraucht die Niere nur einen Bruchteil des angebotenen O_2. Der größte Teil davon wird für die tubuläre **Na^+-Resorption** eingesetzt. Weitere Stoffwechselleistungen der Niere sind:

- Der proximale Tubulus verbrennt für die Energiegewinnung vorwiegend **Fettsäuren**.
- Aminosäuren und Laktat werden für die **Glukoneogenese** verwendet.
- Die Niere baut filtrierte **Proteine** ab.
- Sie ist bei der Inaktivierung von Peptidhormonen und Steroidhormonen beteiligt und kann auch **Xenobiotika** unschädlich machen.

29.8 Regulation der Nierenfunktion

Regulation der Nierenfunktion durch homöostatische Mechanismen

Ihrer Aufgabe als zentrales Organ in der Regulation des Salz-Wasser-Haushaltes kann die Niere nur gerecht werden, wenn ihre Partialfunktionen präzise kontrolliert werden. Mehrere intrarenale homöostatische Mechanismen regulieren glomeruläre Filtration und tubulären Transport.

Glomerulotubuläre Balance. Eine Zunahme der GFR ist in aller Regel mit einer proportionalen Zunahme der proximal-tubulären Resorption verbunden. Na^+-Resorption und maximale Transportraten (etwa für Glukose) steigen mit der GFR an, sodass die zusätzlich filtrierten Mengen an Wasser und Substanzen am Ende des proximalen Tubulus weitgehend wieder resorbiert sind. Auf welche Weise die **Transportkapazität** der **GFR angeglichen** wird, ist derzeit weitgehend unbekannt.

Ein Teil dieses Zusammenhanges wird über den **interstitiellen Druck** erzeugt. Eine Zunahme des interstitiellen Drucks behindert die passive, parazelluläre Resorption von Wasser und Kochsalz, die ja durch nur sehr geringe Kräfte getrieben wird. Die Aufnahme von filtrierter Flüssigkeit in die peritubulären Gefäße mindert den interstitiellen Druck und fördert damit die proximal-tubuläre Resorption. Eine Zunahme der Filtration steigert den onkotischen Druck in den peritubulären Kapillaren und so die Aufnahme von Flüssigkeit in das peritubuläre Blut. Damit wird indirekt auch die tubuläre Resorption gefördert.

Tubuloglomeruläres Feedback. Der enge Kontakt von Tubulusepithel und Vas afferens im juxtaglomerulären Apparat dient u. a. der Anpassung der glomerulären Filtration an die Transportkapazität von proximalem Tubulus und Henle-Schleife. Hält der Transport in den beiden Segmenten mit der Filtration nicht Schritt, dann steigt die **NaCl-Konzentration** an der **Macula densa** und die GFR wird durch Kontraktion des Vas afferens gesenkt. Auf diese Weise wird verhindert, dass bei eingeschränkter Transportkapazität von proximalem Tubulus und Henle-Schleife

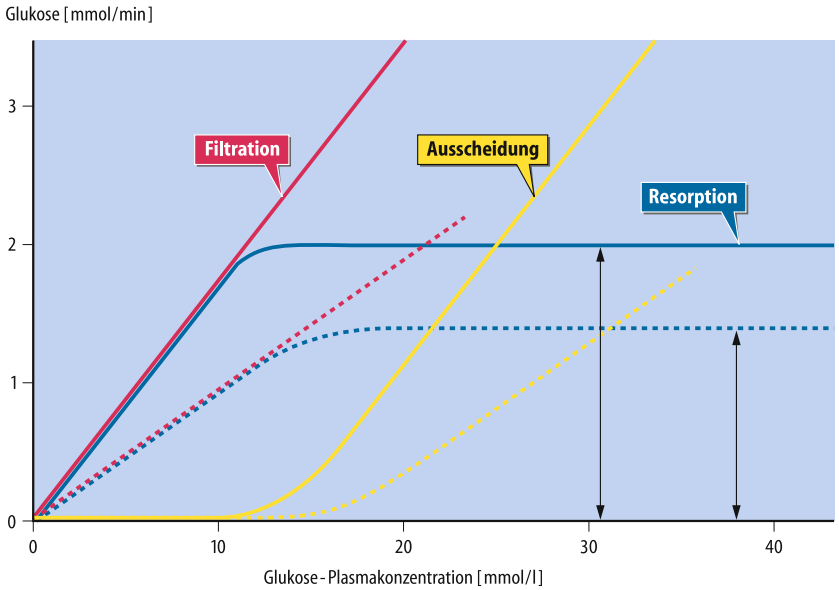


Abb. 29.18. Nierenschwelle. Filtration, Resorption und Ausscheidung von Glukose in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration im Plasma bei normaler *(durchgezogene Linien)* und bei erniedrigter GFR *(gestrichelte Linien)*. Die »Nierenschwelle« für Glukose liegt bei etwa 10 mmol/l. Hinweis: Bei Diabetes mellitus ist die GFR meistens zunächst gesteigert und nimmt dann mit fortschreitender Erkrankung ab

NaCl- und Wasserverluste auftreten, die sonst angesichts der geringen Transportkapazität des distalen Tubulus und Sammelrohrs unvermeidlich wären.

Nierenschwelle. Die meisten Transportprozesse der Niere sind sättigbar. Insbesondere die Resorption der organischen Substanzen (u. a. Glukose, Aminosäuren), aber auch von Phosphat und Sulfat wird durch ein **Transportmaximum** charakterisiert. Wird das Transportmaximum dieser Substanzen überschritten, dann wird die zusätzlich filtrierte Menge ausgeschieden (Abb. 29.18). Die Niere verhindert somit einen übermäßigen Anstieg der Plasmakonzentrationen filtrierter und sättigbar resorbierter Substanzen durch automatische Zunahme der Ausscheidung.

Autoregulation von Ca^{2+}. Hohe Ca^{2+}-Konzentrationen bewirken eine Permeabilitätsabnahme der *tight junctions* und unterbinden auf diese Weise den parazellulären Transport u. a. von Ca^{2+}. Darüber hinaus hemmt Ca^{2+} über den **Ca^{2+}-Rezeptor** die Resorption in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife, eines der wichtigsten Segmente der tubulären Ca^{2+}-Resorption. Auf diese Weise führt Hyperkalziämie auch ohne Vermittlung von Hormonen zur Hyperkalziurie.

Intrazelluläre Konzentrationen Die Tätigkeit von Transportproteinen ist häufig eine Funktion intrazellulärer Konzentrationen der transportierten Substanzen. Eine Abnahme der **intrazellulären K^+-Konzentration** inaktiviert luminale K^+-Kanäle und senkt auf diese Weise die renale K^+-Ausscheidung. Zusätzlich wird die Na^+-Resorption in der Henle-Schleife gehemmt.

Proximal-tubulärer Na^+/H^+-Austauscher und distaltubuläre H^+-ATPase werden bei **intrazellulärer Azidose** stimuliert und bei **intrazellulärer Alkalose** abgeschaltet. Die proximalen Tubuluszellen bilden bei intrazellulärer Azidose ferner vermehrt NH_4^+ (▶ Kap. 35.2). So wird bei zellulärer Azidose vermehrt H^+ renal ausgeschieden.

Der Phosphat-Carrier wird bei **intrazellulärem Phosphatmangel** vermehrt in die Zellmembran eingebaut. Auf diese Weise wird die renale Phosphatresorption gesteigert und die renale Phosphatausscheidung gedrosselt. Intrazellulärer Phosphatmangel fördert ferner die proximal-tubuläre Bildung von Kalzitriol, das in die Regulation des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels eingreift (▶ Kap. 31.2).

Extrarenale Regulation der Nierenfunktion

Glomeruläre Filtration und tubulärer Transport werden durch Blutdruck, Nervensystem und Hormone reguliert.

Blutdruck. Wie bereits erwähnt (▶ Abschn. 29.2), werden Durchblutung und Filtration der Niere bei Änderungen des arteriellen Mitteldruckes zwischen 80 und 180 mmHg weitgehend konstant gehalten (Autoregulation). Die Nierenmarkdurchblutung autoreguliert freilich bei Zunahme des Blutdruckes nur wenig und ein Blutdruckanstieg mindert Harnkonzentrierung und Na^+-Resorption. Darüberhinaus wird die Aktivität der Nierennerven bei Blutdruckabfall gesteigert. Die renale **Wasser-** und **Na^+-Ausscheidung** ist somit eine steile Funktion des **systemischen Blutdruckes**, wie in ▶ Kap. 28.10 näher ausgeführt wurde.

Nervale Kontrolle. Die Nieren stehen unter der Kontrolle von **sympathischen Nerven**, die normalerweise jedoch eine geringe Aktivität aufweisen. Bei Aktivierung des Sympathikus (z. B. Volumenmangel) senken die Nerven über Kontraktion von Aa. interlobulares sowie von Vasa afferentia und efferentia die glomeruläre **Filtrationsrate**. Sie stimulieren ferner die **tubuläre Resorption** u. a. von Na^+, HCO_3^-, Cl^- und Wasser. Schließlich sti-

mulieren die Nerven vorwiegend über β_1-Rezeptoren die Ausschüttung von **Renin**. Die Reninausschüttung wird umgekehrt über α_1-Rezeptoren gedrosselt.

Hormonelle Kontrolle. Nierendurchblutung, glomeruläre Filtrationsrate und tubuläre Transportprozesse werden durch eine Vielzahl von Hormonen kontrolliert, wie in ◘ Tab. 29.3 zusammengestellt ist. Die Bedeutung der renalen Wirkung dieser Hormone wird im Zusammenhang mit der Regulation des Salz-Wasser-(▶ Kap. 30.4), Mineral- (▶ Kap. 31.2) und Säure-Basen-Haushaltes (▶ Kap. 35.2) sowie bei der Beschreibung der Wirkungen der Hormone (▶ Kap. 21.2, 21.5) näher erläutert. Wegen der besonderen Bedeutung soll im Folgenden noch auf die Regulation distal-tubulärer Na^+-Resorption eingegangen werden.

Regulation distal-tubulärer Na^+-Resorption

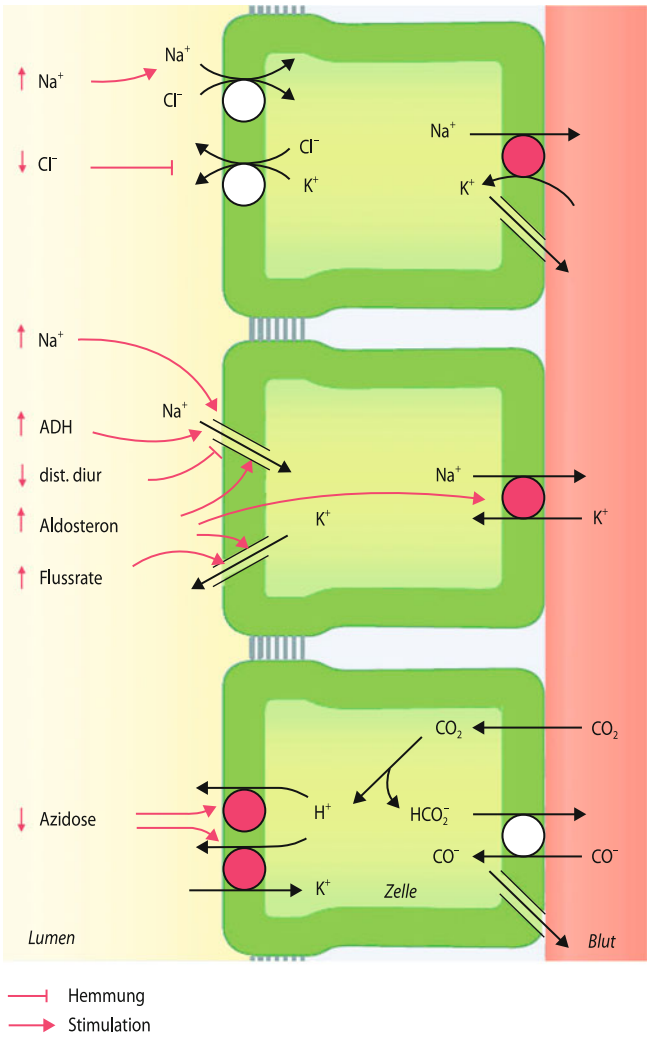
Distal-tubuläre Na^+-Resorption und K^+-Sekretion sind eng aneinander gekoppelt. Beide werden vor allem durch Mineralokortikoide reguliert.

Regulation der Na^+-Resorption. Die Na^+-Resorption wird durch eine Vielzahl von Hormonen reguliert (◘ Tab. 29.3). Besondere Bedeutung hat **Aldosteron** (▶ Kap. 21.5), das die renale Na^+-Ausscheidung vor allem über Aktivierung der distal-tubulären Na^+-Kanäle drosselt. Aldosteron wirkt über intrazelluläre Mineralokortikoidrezeptoren, deren Aktivierung einen gesteigerten Einbau von **Na^+-Kanälen** (ENaC), **K^+-Kanälen** (ROMK) und **Na^+/K^+-ATPase** in die luminale bzw. basolaterale Zellmembran bewirkt. Die Wirkung von Aldosteron wird z. T. durch die »Serum- und Glukokortikoid-induzierbare Kinase« (SGK1) vermittelt. Die Expression der SGK1 wird durch Aldosteron gesteigert. Die Kinase wird durch Insulin und IGF1 *(inulin like growth factor)* stimuliert.

11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase. In den Mineralokortikoidrezeptor passen auch Glukokortikoide (▶ Kap. 21.5). Angesichts der ca. 300-fach höheren Plasmakonzentration an Glukokortikoiden würde der Mineralokortikoidrezeptor praktisch ausschließlich durch Glukokortikoide reguliert werden, wenn Glukokortikoide nicht in den Hauptzellen des distalen Nephrons durch die 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase abgebaut würden. Hemmung oder genetische Defekte des Enzyms führen zu massiv gesteigerter distal-tubulärer Na^+-Resorption und damit zur Hypertonie (s. unten).

Mineralocorticoid escape. Bei einem über Wochen anhaltenden Aldosteronüberschuss (z. B. Aldosteron produzierender Tumor; ▶ Kap. 21.5) erzwingt die Volumenexpansion eine Natriurese trotz Aldosteron (sog. *mineralocorticoid escape)*. Ursache ist vor allem die Aktivierung natriuretischer Faktoren und ein Blutdruckanstieg, der natriuretisch wirkt.

Regulation der K^+-Ausscheidung. Die K^+-Sekretion ist in erster Linie eine Funktion der Na^+-Resorption im distalen Tubulus und Sammelrohr, da die **Depolarisation der luminalen Zellmembran** durch Aktivierung der Na^+-Kanäle die elektrische treibende Kraft für die K^+-Sekretion steigert. Darüber hinaus stimuliert die Aldosteron-abhängige Kinase SGK1 auch den Einbau von **K^+-Kanälen** in die luminale Zellmembran. Gesteigertes Na^+-Angebot im distalen Tubulus und Stimulation der Kanäle durch Aldosteron fördern die renale K^+-Ausscheidung (◘ Abb. 29.19). Gesteigerte **H^+-Sekretion** wirkt hingegen antikaliuretisch, da sie das Tubuluslumen positiver macht und damit die K^+-Sekretion mindert (◘ Abb. 29.19).



◘ **Abb. 29.19. Faktoren, welche die distal-tubuläre K^+ Sekretion beeinflussen.** Die K^+-Ausscheidung wird gesteigert (*Pfeile nach oben*) durch vermehrtes distal-tubuläres Na^+-Angebot, durch ADH, Aldosteron und gesteigerte distal-tubuläre Flussrate. Die K^+-Ausscheidung wird herabgesetzt (*Pfeile nach unten*) durch gesteigertes distal-tubuläres Angebot von Cl^-, distale Diuretika und Azidose

In Kürze

Regulation der Nierenfunktion

Glomeruläre Filtration und tubulärer Transport werden durch verschiedene intrarenale und extrarenale Mechanismen reguliert. **Intrarenale Mechanismen** sind:

- glomerulotubuläre Balance,
- tubuloglomeruläre Rückkopplung,
- Autoregulation,

▼

- Nierenschwelle,
- Ca^{2+}-Rezeptor,
- Hemmung der parazellulären Resorption (durch Ca^{2+}),
- Regulation intrazellulärer Konzentrationen (H^+, K^+ und Phosphat).

Extrarenale Mechanismen sind:

- Blutdruck (Na^+-Ausscheidung),
- sympathische Nerven,
- Hormone und Mediatoren (Tab. 29.3).

29.9 Renale Hormone

Erythropoietin und Thrombopoietin

Erythropoietin (EPO) ist der wichtigste humorale Regulator der Erythropoiese; seine Bildung wird durch Hypoxie stimuliert.

Bildungsorte und Wirkungen von Erythropoietin. Das Glykoproteinhormon Erythropoietin (EPO) wird in der Niere, in der Leber und im Gehirn gebildet. Während es im Feten hauptsächlich noch in der Leber produziert wird, bilden ab dem Kindesalter die Nieren ca. 90% des gesamten EPO im Körper. EPO wirkt als **Mitogen**, als **Differenzierungfaktor** und als **Überlebensfaktor** für erythroid determinierte Vorläuferzellen im Knochenmark. Die physiologische Rolle des Hirn-EPO, das wegen der Blut-Hirn-Schranke nicht in die allgemeine Zirkulation gelangen kann, könnte in einer **neuroprotektiven Wirkung** bei Sauerstoffmangel liegen.

Regulation renaler EPO-Produktion. In der Niere wird EPO von einer speziellen Fibroblastenpopulation zwischen den proximalen Tubuli in der Nierenrinde gebildet. Diese Zellen speichern aber EPO nicht, entsprechend hängt die Freisetzungsrate von EPO in den Blutkreislauf direkt von der Neubildungsrate ab. Da EPO durch seine Wirkung auf die Erythropoiese ganz wesentlich den O_2-Transport durch das Blut bestimmt, wird seine Bildung im Sinne einer physiologischen negativen Rückkopplung entscheidend durch den O_2-Transport des Blutes reguliert. Eine verminderte O_2-Zufuhr zur Nierenrinde (z. B. bei **Hypoxie, Anämie**) stimuliert die EPO-Bildung, eine erhöhte O_2-Zufuhr (z. B. Polyzythämie) unterdrückt die EPO-Bildung. Zwischen der Hämoglobinkonzentration und der Plasma-EPO-Konzentration besteht ein inverser Zusammenhang.

Rolle des Transkriptionsfaktors HIF. Die EPO-Bildung in den peritubulären Fibroblasten wird direkt vom Gewebesauerstoffpartialdruck reguliert, welcher vom Verhältnis von **O_2-Antransport** zum **O_2-Verbrauch** bestimmt wird. Je kleiner dieses Verhältnis wird, umso niedriger wird der Gewebesauerstoffpartialdruck und umso stärker wird die EPO-Bildung stimuliert. Dies erfolgt durch den Transkriptionsfaktor HIF *(hypoxia-inducible factor)*, dessen Stabilität vom O_2-Druck abhängig ist. Mit sinkendem O_2-Druck steigt seine Stabilität und damit seine intrazelluläre Konzentration, sodass die Transkriptionsrate des EPO-Gens gesteigert wird.

Renale Anämie. Bei Niereninsuffizienz (▶ Box 29.8) ist die Regulation der EPO-Bildung deutlich gestört. Dieser Defekt resultiert zum einen aus einer stark verminderten Empfindlichkeit der EPO-Bildung gegenüber Veränderungen der Hämoglobinkonzentration wie auch einem Verlust an EPO-produzierenden Fibroblasten. In der Folge bildet sich die für chronische Nierenerkrankungen typische renale Anämie aus. Die renale Anämie wird heute erfolgreich mit **gentechnisch hergestelltem menschlichem EPO** bekämpft.

Thrombopoietin (TPO). Die Niere bildet auch Trombopoietin, ein Peptidhormon, das die **Bildung von Megakaryozyten** und damit von Thrombozyten stimuliert. Quantitativ betrachtet ist die renale TPO-Bildung jedoch deutlich geringer als die TPO-Bildung in der Leber. Entsprechend führen Nierenerkrankungen auch nicht zu auffälligen Störungen der Thrombozytenbildung.

29.5. Nierenfunktion und Hochdruckkrankheit

Die Niere ist ein Schlüsselorgan der Blutdruckregulation. Nierenerkrankungen führen häufig zur Hypertonie, aber auch die scheinbar gesunde Niere kann für die Entwicklung einer Hypertonie verantwortlich sein.

Renale Hypertonie. Eine Drosselung der Nierendurchblutung innerhalb der Niere (z. B. Glomerulonephritis, Pyelonephritis, Zystenniere), an der Arteria renalis (Nierenarterienstenose) oder an der Aorta oberhalb der Nierenarterien (Aortenisthmusstenose) mindert die Nierendurchblutung. Die folgende Stimulation des Renin-Angiotensin-Mechanismus führt zur Hypertonie, da Angiotensin II stark vasokonstringierend wirkt und direkt sowie über Stimulation der Aldosteronfreisetzung die renale Kochsalzausscheidung drosselt. Gesteigerte renale Kochsalzresorption in der Niere kann auch ohne primäre Vasokonstriktion durch Erzeugung einer Hypervolämie zur Hypertonie führen (Volumenhochdruck), wie bei gesteigerter Ausschüttung von Aldosteron (Hyperaldosteronismus, Morbus Conn) oder von IGF1 (bei Somatotropinüberschuss; ▶ Kap. 21.2). Eine länger andauernde Hypertonie führt zu einer Schädigung der renalen Arteriolen, die folgende Gefäßverengung mindert die renale Durchblutung und fördert damit Reninausschüttung und Na^+-Retention. So kann eine primär extrarenale Ursache letztlich zur renalen Hypertonie führen. In etwa 6% aller Patienten mit Hypertonie findet man als Ursache eine Nierenarterienstenose oder Nierenerkrankung.

▼

Essenzielle Hypertonie. Weitaus häufiger (über 90% aller Hypertoniker) ist jedoch die primäre oder essenzielle Hypertonie, bei der die Ursache nicht definiert ist. Auch hier liegt häufig eine Fehlfunktion der Niere zugrunde. Auffällig ist die familiäre Häufung, die auf genetische Ursachen deutet. Tatsächlich findet man bei Patienten mit gesteigertem Blutdruck gehäuft veränderte Gene bestimmter renaler Transportmoleküle (z. B. Na^+-Kanal ENaC, Na^+,K^+,2Cl^--Kotransport, Cl^--Kanal ClCKb) und/oder ihrer Regulatoren (z. B. SGK1). Die gesteigerte Aktivität der Transportmoleküle führt vermutlich zur herabgesetzten Fähigkeit der Niere, Natrium auszuscheiden. In der Folge kann eine ausgeglichene Natriumbilanz nur durch einen Druckanstieg und die damit verbundene Drucknatriurese (s. oben) aufrechterhalten werden. Die Wirkung einzelner Genvarianten ist häufig gering und Hypertonie tritt nur auf, wenn mehrere der Genvarianten zusammentreffen.

Monogenetische Hochdruckerkrankungen. Bei einigen sehr seltenen familiären Hochdruckerkrankungen liegen funktionell so schwerwiegende genetische Defekte vor, dass ein einzelner Defekt eine schwere Hypertonie nach sich zieht. Beim sog. Liddle-Syndrom führt der genetische Defekt zu einer gesteigerten Aktivität des epithelialen Na^+-Kanals (u. a. durch gestörten Abbau des Kanalproteins), bei einem genetischen Defekt der 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase wirken Glukokortikoide antinatriuretisch. Bei einer Mutation des Mineralokortikoidrezeptors kann seine Empfindlichkeit gegenüber Aldosteron erhöht sein und er wird im Gegensatz zum normalen Rezeptor durch Progesteron stimuliert.

Renin-Angiotensin-System

Das Renin-Angiotensin-System ist eine Kaskade proteolytischer Aktivierungen. Angiotensin II ist der biologische Effektor des Renin-Angiotensin-Systems und reguliert Blutdruck und Extrazellulärvolumen.

Bildung von Renin. Renin wird von den Epitheloidzellen des juxtaglomerulären Apparates gebildet (Abb. 29.2). Renin (eine Protease mit einem Molekulargewicht von ca. 40 kD) wird als enzymatisch inaktive Vorstufe **(Prorenin)** synthetisiert und intrazellulär in Sekretvesikel verpackt. In diesen Granula wird es dann proteolytisch zu enzymatisch aktivem Renin umgewandelt und anschließend durch regulierte Exozytose in die Blutbahn freigesetzt. Das neu gebildete Prorenin umgeht teilweise die Verpackung in die sekretorischen Vesikel und wird daher unkontrolliert (konstitutiv) sezerniert, weshalb man im Plasma des Menschen sogar mehr Prorenin als Renin findet.

Bildung von Angiotensin. Das einzige derzeit bekannte Substrat für Renin ist das Glykoprotein **Angiotensinogen** (Molekülmasse 60 kD), welches hauptsächlich in der Leber und im Fettgewebe gebildet wird. Renin spaltet im Plasma aus dem Angiotensinogen ein N-terminales Dekapeptid, das **Angiotensin I**, ab, welches durch das **Angiotensin-I-Konversionsenzym** (ACE) proteolytisch um zwei Aminosäuren zum Oktapeptid **Angiotensin II** (ANGII) verkürzt wird. Weil Lunge und Niere eine besonders hohe Aktivität an Konversionsenzym aufweisen, spielen sie für die Generierung von ANGII eine besonders wichtige Rolle. In geringer Aktivität lässt sich ACE auch im Plasma nachweisen (Abb. 29.20).

Bedeutung der Angiotensinogenkonzentration. Die Affinität von Renin zu Angiotensinogen ist gering und das Enzym ist normalerweise nicht gesättigt. Daher führt eine Zunahme der Angiotensinogenkonzentration bei gleich bleibender Reninkonzentration zu gesteigerter Bildung von Angiotensin I und damit auch von Angiotensin II.

Wirkungen von Angiotensin II (ANGII). ANGII ist der eigentliche Mediator des Renin-Angiotensin-Systems. Es dient der Kontrolle von Extrazellulärvolumen und Blutdruck (Abb. 29.20):

- ANGII stimuliert im proximalen Tubulus direkt die **Natriumresorption**.
- Durch die Stimulation der **Aldosteronproduktion** in der Nebennierenrinde fördert ANGII indirekt in den Verbindungstubuli und in den Sammelrohren die Natriumresorption und nachfolgend auch die Wasserresorption.
- Zentral bewirkt ANGII **Durstgefühl** und **Salzappetit**, sodass die Salz- und Wasserzufuhr gesteigert wird.
- ANGII aktiviert ferner die Sekretion von **ADH** aus dem Hypophysenhinterlappen und erhöht so die Wasserreabsorption in den Sammelrohren der Niere.

Mit diesen Wirkungen führt ANGII zu einer Zunahme des Extrazellulärvolumens. ANGII induziert direkt auch eine **Kontraktion von glatten Gefäßmuskelzellen**, und damit eine Widerstandserhöhung in verschiedenen Kreislaufgebieten. Diese rasch einsetzende Erhöhung des Kreislaufwiderstands führt so zu einem unmittelbaren Anstieg des Blutdrucks. Dieser Blutdruckanstieg wird mittelfristig durch die Erhöhung des Extrazellulärvolumens unterstützt.

Angiotensin (AT-)Rezeptoren. Die bislang genannten Wirkungen von ANGII werden über **ANGII-AT1**-Oberflächenrezeptoren vermittelt. Ihre Aktivierung bewirkt eine Stimulation der Phospholipase C mit nachfolgender Kalziumfreisetzung aus intrazellulären Speichern, eine Hemmung der Adenylatzyklase sowie eine Hemmung von K^+-Kanälen, wodurch Zellen depolarisieren können. In zahlreichen (vor allem fetalen) Geweben findet sich als weitere Isoform des Angiotensinrezeptors der **AT2-Rezeptor**. AT2-Rezeptoren mindern wahrscheinlich die Blutdruckwirkungen des AT1-Rezeptors.

Regulation des Renin-Angiotensin-Systems (RAS). Da die wesentliche physiologische Funktion des Renin-Angiotensin-Systems in der Erhöhung oder Normalisierung eines erniedrigten Extrazellulärvolumes oder Blutdruckes liegt, wird die Freisetzung des Renins als Schlüsselregulator des Systems durch einen **Blutdruckabfall** und durch eine Reduktion des Extrazellulärvolumens (z. B. bei Natriummangel) stimuliert. Die Blutdruck und

Volumen steigernde Wirkung des RAS wird dadurch begrenzt, dass ein erhöhter Blutdruck bzw. Salzüberschuss die Reninfreisetzung wieder hemmt. Auch **ANGII** selbst blockiert durch direkte negative Rückkopplung über AT1-Rezeptoren die Reninfreisetzung. Diese direkte Hemmung wird dann deutlich, wenn bei Patienten therapeutisch (z. B. zur Blutdrucksenkung; ▶ Abschn. 29.9) AT1-Rezeptorblocker oder ACE-Inhibitoren eingesetzt werden, was dann zu einer deutlichen Steigerung der Reninsekretion führt. **Katecholamine** (Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin) sind physiologisch wichtige direkte Stimulatoren der Reninsekretion. Entsprechend führt auch eine Aktivitätssteigerung der **sympathischen Nierennerven** zu einer Stimulation der Reninsekretion. Daher gehen Stresssituationen mit einer verstärkten Reninsekretion einher.

Pathophysiologische Bedeutung von Angiotensin. Pathophysiologisch sind die Wirkungen von Angiotensin II für die gestörte Nierenfunktion in der Schwangerschaftsnephropathie (▶ Box 29.6) und beim hepatorenalen Syndrom (▶ Box 29.7) mit verantwortlich.

29.6. Schwangerschaftsnephropathie

Bei **normaler Schwangerschaft** bildet die Plazenta vasodilatatorisch wirksame Mediatoren (u. a. Prostaglandine, vor allem PGE_2). Der Gefäßwiderstand und der Blutdruck sinken. Die renale Vasodilatation steigert den renalen Plasmafluss und die glomeruläre Filtrationsrate. Trotz renaler Vasodilatation steigt die Ausschüttung von Renin, das Angiotensin II bildet und so die Ausschüttung von Aldosteron steigert. Aldosteron stimuliert die distale Natriumresorption und trotz gesteigerter GFR wird letztlich weniger Kochsalz und Wasser ausgeschieden. Extrazellulärvolumen und Plasmavolumen nehmen zu. Aufgrund der vasodilatatorischen Mediatoren kommt es trotz hoher Angiotensinspiegel und trotz Hypervolämie zu keiner Hypertonie.

Bei etwa 5% der Schwangeren treten jedoch Ödeme, Proteinurie und Hypertonie auf [»Schwangerschaftsnephropathie« oder »EPH-Gestose« (***e**dema, **p**roteinuria, **h**ypertension*)]. Die verantwortlichen Mechanismen sind nur teilweise bekannt. Thrombokinase aus der Plazenta stimuliert die Blutgerinnung und in den Glomerula der Niere lagert sich Fibrin ab.

Die Schädigung des glomerulären Filters führt zu Proteinurie, durch renalen Verlust von Plasmaproteinen sinkt der onkotische Druck und die Bildung peripherer Ödeme wird begünstigt. Darüber hinaus werden auch periphere Kapillaren geschädigt.

Die Bildung von Ödemen geschieht auf Kosten des Plasmavolumens, es kommt zur Hypovolämie. Die Plazenta bildet weniger vasodilatatorisch wirksame Prostaglandine und es überwiegen vasokonstriktorische Einflüsse (z. B. Angiotensin II). Folgen sind Hypertonie und Zunahme des Widerstandes von Nierengefäßen. Renaler Plasmafluss, glomeruläre Filtrationsrate und renale Natriumausscheidung sind herabgesetzt. Das Überwiegen vasokonstriktorischer Einflüsse kann lokale Gefäßspasmen auslösen, die u. a. eine Mangeldurchblutung des Gehirns mit Auftreten von Krampfanfällen und Koma (**Eklampsie**) auslösen können.

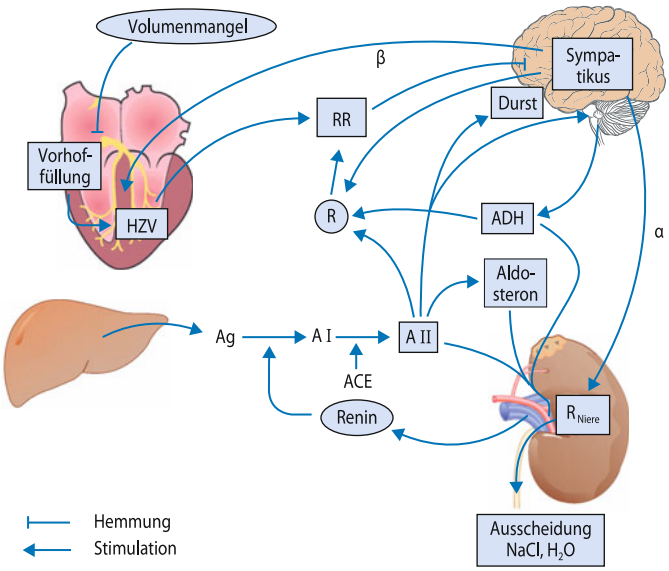


Abb. 29.20. Regulation und Wirkungen von Angiotensin II. Bei Volumenmangel nimmt die Herzfüllung ab. Folge ist eine Abnahme des Herzzeitvolumens (HZV), Abfall des Blutdruckes (RR) und folgende Aktivierung des Sympathicus, der über α-Rezptoren den Gefäßwiderstand peripher (R) und in der Niere (R_{Niere}) steigert. Die Drosselung der Nierendurchblutung stimuliert die Ausschüttung von Renin, das aus dem hepatisch gebildeten Plasmaprotein Angiotensinogen (Ag) das Oligopeptid Angiotensin I (AI) abspaltet. *Converting enzyme* (ACE) bildet daraus Angiotensin II (AII), das Durst auslöst, den Gefäßwiderstand steigert und die Ausschüttung von ADH und Aldosteron stimuliert. ADH und Aldosteron fördern die renale NaCl- und H_2O-Rückresorption und führen somit zur Volumenretention

Kalzitriol, Urodilatin, Kinine, Prostaglandine und Klotho

Die Niere regelt über die selbst gebildeten Signalstoffe Kalzitriol, Urodilatin, Kinine, Prostaglandine und Klotho ihre eigene Funktion. Die renal gebildeten Hormone beeinflussen aber auch extrarenale Funktionen.

Kalzitriol. Die proximalen Tubuluszellen bilden das Kalziumphosphat regulierende Hormon 1,25-Dihydroxycholekalziferol (Kalzitriol), wie in ▶ Kap. 31.2 näher ausgeführt wird. Niereninsuffizienz führt regelmäßig zu herabgesetzter Kalzitriolausschüttung.

Urodilatin. Während in den Herzvorhöfen aus dem Vorläufermolekül Pro-Atriopeptin durch proteolytische Spaltung das 28 Aminosäuren umfassende Atriopeptin abgetrennt wird, spalten die distalen Tubuli der Niere ein um 4 Aminosäuren verlängertes Peptid, das Urodilatin, aus Pro-Atriopeptin ab. Urodilatin hemmt die tubuläre Natriumresorption, erhöht die **GFR** und bewirkt so eine Steigerung der renalen **Natriumausscheidung**.

Kinine. Unter dem Einfluss des renalen Enzyms Gewebskallikrein (vor allem im distalen Konvolut und Verbindungstubulus) wird aus Kininogen (aus den Hauptzellen des Sammelrohres) das Oligopeptid Kallidin abgespalten, das durch Aminopeptidasen weiter in lokal wirksames **Bradykinin** umgewandelt wird.

Über B_2-Rezeptoren induziert Bradykinin eine lokale **Vasodilatation** und **fördert die renale Salz- und Wasserausscheidung**. Diese Wirkungen werden z. T. über Prostaglandine vermittelt, deren Produktion Bradykinin anregt. Bradykinin wird dann durch Kininase I und Kininase II (identisch mit dem Angiotensin-I-Konversionsenzym, s. unten) zu inaktiven Fragmenten abgebaut.

Prostaglandine. Aus Arachidonsäure der Zellmembran werden durch Zyklooxygenase Prostaglandine gebildet (▶ Kap. 2.6). Die Zyklooxygenasen findet man in der Niere des Erwachsenen hauptsächlich in der Wand der Blutgefäße, in den Sammelrohren und den interstitiellen Zellen des Nierenmarkes. Renal gebildete Prostaglandine wirken vorwiegend lokal und sind sehr wichtig für eine normale Nierenentwicklung (zu weiteren Wirkungen der Prostaglandine; ▶ Kap. 2.6, 21.1 und 28.6).

Das wichtigste Prostaglandin in der erwachsenen Niere, **PGE_2**, wirkt an den Blutgefäßen **vasodilatorisch**, stimuliert im juxtaglomerulären Apparat die **Reninsekretion**, hemmt in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife und im distalen Nephron die **Natriumresorption** und mindert im Sammelrohr die **Wasserresorption**. Im Nierenmark schützt PGE_2 die Zellen vor der hohen Osmolarität.

Zyklooxygenasehemmstoffe. Die Bildung von Prostaglandinen kann durch Hemmer der Zyklooxygenase unterbunden werden. Die Zyklooxygenasehemmer (z. B. die Azetylsalizylsäure in Schmerzmitteln) können zu **Nierenfehlbildungen** führen, die vor allem die Nierenrinde betreffen. Im normalen erwachsenen Organismus kann der Wegfall der Prostaglandinwirkungen jedoch offensichtlich durch andere Mechanismen gut kompensiert werden, weil Zyklooxygenasehemmstoffe (bei normaler Dosierung) keine wesentlichen renalen Funktionseinschränkungen hervorrufen.

Klotho. Das Proteohormon Klotho wird vor allem in der Niere gebildet. Das Hormon hemmt die proximal-tubuläre Phosphatresorption und steigert die distal-tubuläre Ca^{2+} Resorption. Das Hormon mindert darüber hinaus die Bildung von 1,25/$OH)_2D_3$ sowie die Wirkung von Insulin in der Peripherie (▶ Kap. 21.4). Ein Mangel an Klotho führt zu beschleunigtem Altern mit frühzeitigem Auftreten von alterstypischen Störungen, wie z. B. Verkalkung von Arterien (Arteriosklerose; ▶ Box 28.7), Abbau von Lungengewebe (Lungenemphysem; ▶ Box 32.2), und Entmineralisierung von Knochen (Osteoporose; ▶ Box 31.2). Umgekehrt verlängert gesteigerte Bildung von Klotho das Leben von Mäusen um etwa 30%. Beim Menschen sind Genvarianten von Klotho mit Langlebigkeit assoziiert.

29.7. Hepatorenales Syndrom

Bei pathologischem Ersatz von intaktem Lebergewebe durch Bindegewebe (Leberzirrhose) kommt es bisweilen zum oligurischen Nierenversagen, ein Krankheitsverlauf, den man als hepatorenales Syndrom bezeichnet. Ursache ist vor allem eine gestörte Kreislaufregulation: Bei Leberzirrhose kommt es durch die Einengung des Gefäßbettes im erkrankten Organ zu einem Blutrückstau mit Zunahme des hydrostatischen Druckes in den Kapillaren und gesteigerter Filtration von Flüssigkeit in die Bauchhöhle (Aszites). Gleichzeitig führt die herabgesetzte Produktion von Plasmaproteinen im Leberparenchym zur Hypoproteinämie und damit zu gesteigerter Filtration von Plasmawasser in der Peripherie (Ödeme).

Aszites und Ödeme mindern das zirkulierende Plasmavolumen und senken so den Blutdruck. Zur Störung des Kreislaufes tragen auch Endotoxine und biogene Amine aus dem Darm bei, die normalerweise in der Leber entgiftet werden. Bei geschädigtem Lebergewebe gelangen diese Substanzen aus dem Pfortaderkreislauf in den systemischen Kreislauf. Die Endotoxine stimulieren die Bildung der induzierbaren NO-Synthase und die gesteigerte NO-Freisetzung zwingt den Gefäßen eine Vasodilatation auf (▶ Kap. 28.8). Aufgrund der peripheren Vasodilatation droht ein Blutdruckabfall, der nur durch massive Aktivierung des Sympathikus abgewendet werden kann. Aktivierung des Sympathikus senkt über renale Vasokonstriktion Nierendurchblutung (Ischämie) und GFR. Die herabgesetzte Nierendurchblutung fördert die Ausschüttung von Renin, mit folgender Bildung von Angiotensin II und Ausschüttung von ADH und Aldosteron. ADH und Aldosteron steigern die tubuläre Rückresorption von Wasser und Kochsalz und die Niere scheidet kleine Volumina eines hochkonzentrierten Harnes aus (Oligurie).

In Kürze

Renale Hormone

Die Niere bildet verschiedene Hormone bzw. humoral wirksame Faktoren mit unterschiedlichen Funktionen:

- Erythropoietin zur Stimulation der Erythropoese,
- Thrombopoietin zur Stimulation der Thrombopoese,
- Kalzitriol zur Retention von Ca^{2+} und Phosphat,
- Klotho, das die renale Kalziumresorption fördert, die renale Phosphatresorption hemmt, die Bildung von $1,25(OH)_2D_3$ mindert und Alterungsprozesse verzögert
- Urodilatin zur Steigerung der renalen Na^+-Ausscheidung,
- lokal wirksame Mediatoren wie Prostaglandine und Kinine,
- Renin, ein Enzym, das die Bildung von Angiotensin induziert und damit in die Blutdruckregulation eingreift.

29.10 Messgrößen der Nierenfunktion

Glomeruläre Filtrationsrate

Wichtigster Parameter der Nierenfunktion ist die glomeruläre Filtrationsrate.

Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Substanzen, die frei filtriert werden, weisen im Filtrat praktisch die gleiche Konzentration auf wie im Plasma (P). Ihre filtrierte Menge ist demnach P × GFR. Werden sie weder resorbiert noch sezerniert, dann ist ihre Ausscheidung (M_e) gleich der filtrierten Menge, d. h.:

$$M_e = M_f \text{ oder } U \times V_U = GFR \times P$$

Dabei ist U die Konzentration der Substanz im Urin und V_U die Urinstromstärke. Bestimmt man U, V_U und P, dann kann man aus diesen Werten die GFR errechnen:

$$GFR = U \times V_U/P$$

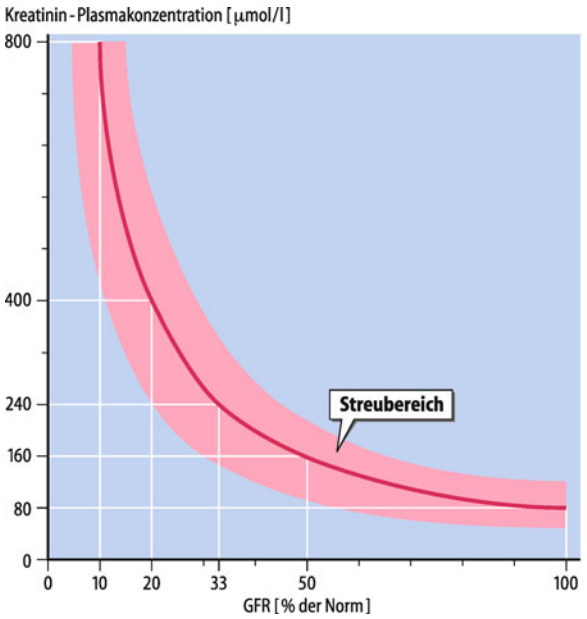
Das Polysaccharid **Inulin** ist praktisch frei filtrierbar und wird weder resorbiert noch sezerniert. Es wird daher zur GFR-Bestimmung eingesetzt. Dazu muss Inulin allerdings infundiert werden. Einfacher ist die Bestimmung der GFR mithilfe von **Kreatinin**, dem Anhydrit von Kreatin. Kreatinin wird ständig von der Muskulatur abgegeben und muss also nicht von außen zugeführt werden. Da es tubulär nur geringfügig transportiert wird, erlaubt es ebenfalls eine Abschätzung der GFR.

▪▪▪ **Beispiel.** Die Kreatininkonzentration im Plasma (P) eines Patienten sei 0,1 mmol/l, die Konzentration im Urin (U) 5 mmol/l, die Urinstromstärke 2 ml/min. Dann beträgt die GFR = 5 [mmol/l] × 2 [ml/min]/0,1 [mmol/l] = 100 ml/min.

Kreatininplasmakonzentration. Im klinischen Alltag wird häufig die Plasmakonzentration von Kreatinin als erstes Maß für die Nierenfunktion herangezogen. Da Kreatinin praktisch ausschließlich über die Niere ausgeschieden wird, muss die pro Zeiteinheit **gebildete Kreatininmenge** auch **renal ausgeschieden** werden. Bei Abnahme der GFR sinkt die renale Ausscheidung von Kreatinin (M_e) zunächst unter die pro Zeiteinheit produzierte Kreatininmenge (M_p). Da weniger ausgeschieden als produziert wird, steigt die Plasmakonzentration solange an, bis die pro Zeiteinheit filtrierte Menge wieder die produzierte Menge erreicht hat. Im Gleichgewicht ist $M_e = M_p$. Bei konstanter Kreatininproduktion ist somit das Produkt von GFR und Plasmakonzentration konstant ($GFR \times P = M_e = M_p$), und die **Plasmakonzentration steigt umgekehrt proportional zur GFR** (◘ Abb. 29.21).

Allerdings ist die Kreatininproduktion u. a. eine **Funktion der Muskelmasse** und keineswegs konstant. Eine gesteigerte Kreatininproduktion erfordert eine gesteigerte renale Ausscheidung, d. h. bei gleicher GFR eine erhöhte Plasmakreatininkonzentration. Eine mäßige Abnahme der GFR kann daher leicht übersehen werden, wenn gleichzeitig weniger Kreatinin produziert wird.

Bei **chronischer Niereninsuffizienz** (▶ Box 29.8) steigt der Plasmakreatininspiegel entsprechend der Abnahme der GFR an.



◘ **Abb. 29.21. Abhängigkeit der Kreatininplasmakonzentration von der Kreatinin-Clearance**. Diese Beziehung gilt unter der Voraussetzung, dass Kreatinin konstant gebildet wird, nicht verstoffwechselt wird und in der Niere unbehindert filtriert, jedoch nicht sezerniert oder resorbiert wird. Der Streubereich entsteht vor allem durch unterschiedliche Produktionsraten von Kreatinin

Mit ihm steigt die Konzentration anderer renal ausgeschiedener Solute. Der Anstieg an Konzentrationen toxischer Solute zwingt letztlich zur Blutwäsche bzw. Dialyse (▶ Box 29.9).

29.8. Chronische Niereninsuffizienz

Ursachen. Häufigste Ursachen einer fortschreitenden Zerstörung von Nierengewebe sind Diabetes mellitus, anhaltend hoher Blutdruck (Hypertonie), Entzündungen (Glomerulonephritis und Pyelonephritis), Vergiftungen und wiederholter Rückstau von Urin bei Verlegung des Harnleiters durch Harnsteine mit folgender Infektion. Ersatz der Glomerula und Tubuli durch Bindegewebe führt zur sog. Schrumpfniere. Bei Verlust von mehr als 80% der Nephrone ist die Niere meist nicht mehr in der Lage, ihre Hormonproduktion und Ausscheidungsfunktion hinreichend zu erfüllen (chronische Niereninsuffizienz).

Folgen. Auswirkung einer chronischen Niereninsufizienz ist ein Anstieg der Konzentrationen von normalerweise durch die Niere ausgeschiedenen (»harnpflichtigen«) Substanzen im Blut (Urämie). Äußerlich erkennbar ist die eingeschränkte Nierenfunktion zunächst an einer herabgesetzten (Oligurie) oder völlig eingestellten (Anurie) Harnproduktion. In aller Regel täuscht das Urinvolumen jedoch über das wirkliche Ausmaß der Störung hinweg, denn parallel zur GFR nimmt die tubuläre Resorption ab, sodass die Minderung des Harnzeitvolumens zunächst nur mäßig ausfällt. Der Urin ist jedoch ▼

wenig konzentriert und die Ausscheidung wesentlicher Bestandteile des Urins ist herabgesetzt. Eine der wichtigsten Konsequenzen der eingeschränkten Ausscheidungsfähigkeit der Niere ist eine Retention von Phosphat, das im Blut Kalzium komplexiert und dadurch eine massive Störung des Mineralhaushaltes auslöst (▶ Kap. 31.4). Die herabgesetzte renale Eliminierung von H^+ führt zur Azidose (▶ Kap. 35.3), die Retention von Kochsalz und Wasser zur Hyperhydratation (▶ Kap. 30.5) und die Retention von K^+ zur Hyperkaliämie (▶ Kap. 30.6). Durch die renale Retention der schlecht löslichen Harnsäure kann es (in seltenen Fällen) zu Hyperurikämie und schmerzhaften Harnsäureausfällungen vor allem in Gelenken kommen (Gicht). Schließlich zieht die verminderte Ausschüttung von Erythropoietin regelmäßig eine Anämie nach sich, die Patienten sind daher blass.

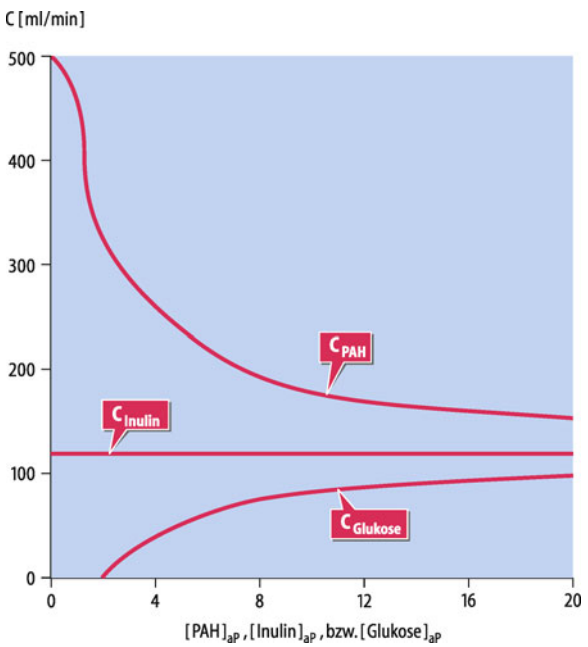
Clearance transportierter Solute

Die Clearance und fraktionelle Ausscheidung von Soluten ist eine Funktion von Filtration, Resorption und Sekretion.

Clearance und fraktionelle Ausscheidung. Die filtrierte Menge von Inulin und Kreatinin wird zur Gänze ausgeschieden. Das Plasmavolumen, das von **Inulin** und **Kreatinin** **»geklärt«** wurde (Clearance), entspricht somit der GFR. Bei Substanzen, die teilweise resorbiert werden, ist die renale Clearance:

$$C = U \times V/P$$

kleiner als die GFR. Bei Substanzen, die sezerniert werden, ist die Clearance größer als die GFR (■ Abb. 29.22). Das Verhältnis der Clearance einer Substanz zur GFR wird **fraktionelle Ausscheidung** genannt. Die fraktionelle Ausscheidung von Inulin und Kreatinin ist 1.



■ **Abb. 29.22. Clearance verschiedener Substanzen.** Konvergenz der Clearances verschiedener Substanzen bei zunehmenden Plasmakonzentrationen. (Nach Pitts 1972)

■■■ **Beispiel.** Bei einem Patienten wird eine Harnstoffkonzentration von 5 mmol/l im Plasma, und eine Harnstoffkonzentration von 80 mmol/l im Urin gemessen. Die Urinstromstärke sei 3 ml/min. Die Harnstoff-Clearance beträgt somit: C = 80 [mmol/l] × 3 [ml/min]/5 [mmol/l] = 48 ml/min. Ist die GFR des Patienten 100 ml/min, dann ist seine fraktionelle Harnstoffausscheidung 0,48. Das heißt, der Patient scheidet etwa die Hälfte des filtrierten Harnstoffs aus.

Osmotische Clearance, freie Wasser-Clearance. Die Clearance der Gesamtheit an osmotisch aktiven Substanzen ist die osmotische Clearance:

$$C_{osm} = V_U \times U_{osm}/P_{osm}$$

Zieht man vom Urinvolumen die osmotische Clearance ab, dann erhält man die freie Wasser-Clearance:

$$C_{H2O} = V_U\,(1 - U_{osm}/P_{osm})$$

Bei einem hypoosmolaren Urin wird mehr Wasser ausgeschieden als zur plasmaisotonen (P_{osm}) Ausscheidung der im Urin ausgeschiedenen osmotisch aktiven Substanzen erforderlich wäre. Die freie Wasser-Clearance erzielt dann einen positiven Wert. Ist die Urinosmolarität höher als im Plasma, dann resultiert eine **negative freie Wasser-Clearance**.

■■■ **Beispiel.** Ein Patient scheidet 6 ml/min eines Harns mit 145 mosmol/kg Wasser aus. Zur plasmaisotonen (P_{osm} = 290 mosmol/kg H_2O) Lösung der ausgeschiedenen osmotisch aktiven Substanzen wären 6 [ml/min] × 145 [mosmol/kg Wasser] / 290 [mosmol/kg Wasser] = 3 ml/min erforderlich. Die freie Wasser-Clearance beträgt demnach 6 ml/min – 3 ml/min = 3 ml/min. Beträgt die Urinosmolarität 580 mosmol/kg H_2O, dann wären (bei einer Urinstromstärke von 6 ml/min) 12 ml/min zur plasmaisotonen Lösung der Urinbestandteile erforderlich. Es resultiert somit eine negative freie Wasser-Clearance von 6 – 12 = –6 ml/min.

29.9. Nierenersatztherapie

Dialyse. Ein Patient mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz kann nur überleben, wenn die Eliminierung der harnpflichtigen Substanzen gewährleistet wird. Die im Körper akkumulierten Elektrolyte und organischen Substanzen können durch **Dialyse** aus dem Körper eliminiert werden. Dabei wird Blut durch semipermeable Schläuche geleitet, welche die Diffusion der Substanzen in eine externe Elektrolytlösung erlauben (Hämodialyse). Eine Hämodialysesitzung dauert in der Regel 4 Stunden und ist etwa alle 3 Tage erforderlich. Als Alternative kann der Peritonealraum mit **künstlichen Lösungen** durchspült werden. Aus dem Blut diffundieren dabei die »harnpflichtigen Substanzen« in den Peritonealraum und werden auf diese Weise entfernt. Wasser wird dabei durch Verwendung hypertoner Lösungen eliminiert. Die Regulation der Elektrolytzusammensetzung des

▼

Körpers durch die Niere kann durch keine der beiden Verfahren völlig ersetzt werden. Die künstlichen Membranen bei Hämodialyse bzw. die Peritonealwand bei Peritonealdialyse erlauben ferner nicht das Passieren von einigen größeren Peptiden, die normalerweise in der Niere abgebaut werden. Diese Peptide stören u. a. die Funktion von Zellen der Immunabwehr. Die Dialyse kann nicht die Regulation durch die Nieren und nicht die metabolischen Funktionen der Niere ersetzen.

Transplantation. Im Gegensatz dazu werden diese Funktionen nach **Nierentransplantation** wiederhergestellt. Eine transplantierte Niere kann alle Funktionen der alten Nieren übernehmen, und ihre Ausscheidungsfunktion kann über Hormonwirkungen jederzeit an die Bedürfnisse des Körpers angepasst werden. Spender und Empfänger sind jedoch meist genetisch verschieden (es sei denn, es handelt sich um eineiige Zwillinge). Die transplantierte Niere enthält daher Proteine, welche vom Immunsystem des Empfängers als fremd erkannt werden. Folge ist eine Immunreaktion gegen das transplantierte Organ, die vom Arzt durch immunsuppressive Pharmaka unterdrückt werden muss.

VII

Sättigbare Transportprozesse

Sättigbare Transportprozesse werden durch maximale Transportrate (bzw. Nierenschwelle) und Affinität charakterisiert.

Transportmaximum und Affinität sättigbarer Transportprozesse. Eine Reihe von renalen Transportprozessen weist eine maximale Transportrate auf, die im Bereich bzw. nicht weit über der filtrierten Menge (M_f) liegt (Abb. 29.23). Für die Ausscheidung der betroffenen Substanzen (M_e) sind die kinetischen Parameter des Transportsystems, wie **maximale Transportrate** (T_m) und **Affinität** entscheidend. Bei Vorliegen einer einfachen Kinetik gilt für die Transportrate (M_t):

$$M_t = C \times T_m / (C + C_{½})$$

wobei C die aktuelle Substratkonzentration, und $C_{½}$ diejenige Substratkonzentration ist, bei welcher halbmaximal transportiert wird. Für die Ausscheidung der Substanz gilt:

$$M_e = M_f - M_t$$

Bei **Nettoresorption** ist M_t positiv, bei **Nettosekretion** ist M_t negativ. Mit zunehmender Plasmakonzentration (P) steigt einerseits die filtrierte Menge: ($M_f = P \times GFR$) und andererseits die Konzentration am Transporter (C) und damit die Transportrate.

Resorptionsprozesse mit hoher Affinität. Bei hoher Affinität bzw. kleinem $C_{½}$ sind nur geringe Substratkonzentrationen erforderlich, um die maximale Transportrate zu erreichen, und die Substanz wird fast vollständig resorbiert, solange die filtrierte Menge nicht die **maximale Transportrate** übersteigt (Abb. 29.23). Sobald die maximale Transportrate überschritten ist, wird die zusätzlich filtrierte Menge vollständig ausgeschieden. Der Übergang von vollständiger Resorption zu beginnender Ausscheidung (Nierenschwelle) ist scharf (Abb. 29.22).

Für **Phosphat** ist die Nierenschwelle normalerweise etwa 20% niedriger als die Plasmakonzentration, es werden also etwa 20% der filtrierten Menge ausgeschieden. Für **Glukose** ist die Nierenschwelle (10 mmol/l) etwa doppelt so hoch wie die Plasmakonzentration im Nüchternzustand (ca. 5 mmol/l). Glukose wird daher nur bei massiv gesteigerten Plasmakonzentrationen (> 10 mmol/l) ausgeschieden, wie sie bei Diabetes mellitus auftreten können (▶ Kap. 21.4). Weitere Substrate von Transportprozessen mit hoher Affinität sind einige **Aminosäuren** (Abb. 29.23).

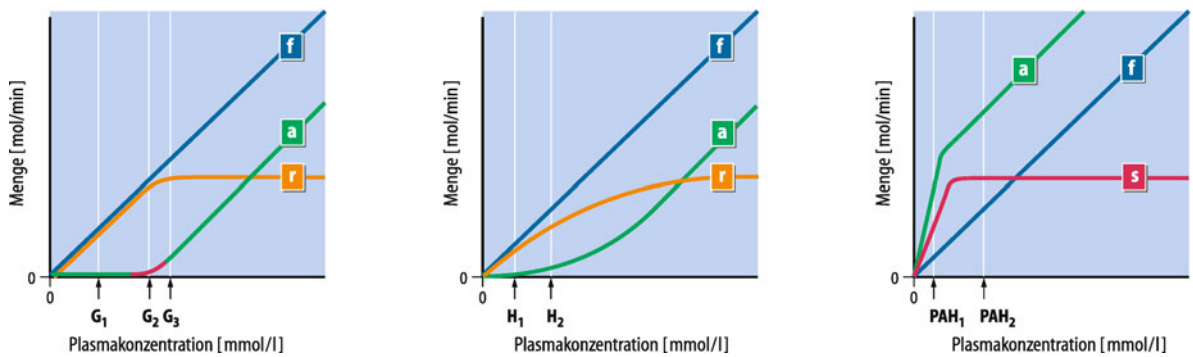


Abb. 29.23. Filtration, Resorption und Ausscheidung von Substanzen, die in der Niere sättigbar transportiert werden. Die jeweils filtrierte *(f, blau)*, resorbierte *(r, braun)*, sezernierte *(s, rot)* und ausgeschiedene *(a, grün)* Menge pro Zeit in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration. *Links:* Resorption mit hoher Affinität (Beispiel: Glukose, Phosphat). Im *roten* Bereich wird die maximale Transportrate erreicht (Nierenschwelle). Die gesamte, zusätzlich filtrierte Menge wird dann ausgeschieden. Die Glukosekonzentration ist normalerweise (5 mmol/l, *G1*) weit unter der Nierenschwelle. Erst bei einem Anstieg auf das Doppelte (10 mmol/l, *G2*) wird die Nierenschwelle erreicht. Eine nur mäßige zusätzliche Steigerung der Glukoseplasmakonzentration (auf 12 mmol/l, *G3*) führt zur massiven Glukosurie. *Mitte:* Resorption mit niederer Affinität (Beispiel: Harnsäure). Harnsäure wird bereits bei Plasmakonzentrationen ausgeschieden, bei denen der Resorptionsmechanismus noch nicht gesättigt ist (0,3 mmol/l, *H1*). Bei Steigerung der Plasmakonzentration nehmen Resorption und Ausscheidung zu. *Rechts:* Sekretion (Beispiel: Paraaminohippursäure, PAH). Bei niederen Plasmakonzentrationen *(PAH1)* ist der Sekretionsmechanismus noch nicht gesättigt und die gesamte, in die Niere gelangende PAH-Menge wird ausgeschieden. Die PAH-Clearance ist dabei gleich dem renalen Plasmafluss RPF (ca. das 5-fache der GFR). Bei hohen Plasmakonzentrationen ist der Sekretionsmechanismus gesättigt und die Ausscheidung ist nicht mehr proportional dem RPF

■■■ **Beispiel.** Ein Patient mit schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus weist eine Plasmaglukosekonzentration von 15 mmol/l auf. Seine GFR beträgt 100 ml/min (0,1 l/min), sein Transportmaximum für Glukose 1 mmol/min. Seine Glukoseausscheidung beträgt demnach: 0,1 [l/min] × 15 [mmol/l] – 1 [mmol/min] = 0,5 mmol/min. Er scheidet demnach ein Drittel der filtrierten Glukosemenge aus.

Resorptionsprozesse mit niederer Affinität (großes $C_{½}$). Niederaffine Transportprozesse arbeiten bei niedrigen Substratkonzentrationen weit unter dem Transportmaximum, und es wird Substanz ausgeschieden, bevor die filtrierte Menge die maximale Transportrate übersteigt. Eine weitere Zunahme der Plasmakonzentration steigert nicht nur die filtrierte Menge, sondern auch die Resorptionsrate, die Ausscheidung steigt also weniger steil an als die filtrierte Menge (◘ Abb. 29.23). Beispiele sind **Harnsäure** und **Glyzin**.

Bestimmung des renalen Blutflusses

Die Clearance von sezernierten Substanzen kann den renalen Blutfluss erreichen.

Bestimmung des renalen Plasmaflusses. Wird eine Substanz sezerniert, dann addieren sich filtrierte und transportierte Menge. Bei **Sekretionsprozessen mit hoher Affinität** (z. B. Paraaminohippursäure, PAH) wird die gesamte, die Niere passierende Substanz ausgeschieden, **solange der Transportprozess noch nicht gesättigt ist** (◘ Abb. 29.23):

$$M_e = P \times RPF$$

Dabei ist RPF das pro Zeiteinheit die Niere passierende Plasmavolumen (renaler Plasmafluss, RPF). Für die vollständig sezernierten Substanzen ist die renale Clearance somit identisch mit dem RPF.

■■■ Übersteigt die im renalen Plasma antransportierte Substanz die maximale Sekretionsrate oder ist die Affinität des Sekretionsmechanismus gering, dann ist die **renale Clearance geringer als der RPF**.

Renaler Blutfluss. Aus dem RPF und dem Hämatokrit (Hkt) kann der renale Blutfluss (RBF) errechnet werden:

$$RBF = RPF / (1 - Hkt)$$

■■■ **Beispiel.** Ist die PAH-Konzentration im Plasma eines Probanden 0,2 mmol/l (nicht sättigende Konzentration) und im Urin 20 mmol/l und beträgt die Urinstromstärke 6 ml/min, dann ergibt sich ein renaler Plasmafluss von: RPF = 20 [mmol/l] × 6 [ml/min] / 0,2 [mmol/l] = 600 ml/min. Bei einem Hämatokrit von 0,40 ist der renale Blutfluss dann: RBF = 600 [ml/min]/0,6 = 1 [l/min].

In Kürze

Messgrößen der Nierenfunktion

Wichtige Messparameter der Nierenfunktion sind die glomeruläre Filtrationsrate, der renaler Plasmafluss und die fraktionelle Ausscheidung einzelner Substanzen.

Viele Substanzen werden durch sättigbare Transportprozesse resorbiert oder sezerniert, die durch **Affinität** und **Transportmaximum** (bzw. Nierenschwelle) charakterisiert werden.

Literatur

Brenner BM (ed) (2004) Brenner and Rector´s the Kidney. Saunders, Philadelphia

Bushinsky DA (2001) Kidney stones. Adv Intern Med 47: 219–238

Divers J, Freedman BI (2010) Susceptibility genes in common complex kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 19(1):79–84

Eknoyan G et al. (2002) Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl. J Med 347: 2010–2019

Hebert SC, Desir G, Giebisch G, Wang W (2005) Molecular diversity and regulation of renal potassium channels. Physiol Rev 85(1): 319–371

Kuro-o M (2010) Klotho. Pflugers Arch: 459:333–343

Lang F, Artunc F, Vallon V (2009) The physiological impact of the serum and glucocorticoid-inducible kinase SGK1. Curr Opin Nephrol Hypertens18(5):439–48

Massry SG, Glassock RJ (2001) Textbook of nephrology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Mullins LJ, Bailey MA, Mullins JJ (2006) Hypertension, kidney, and transgenics: a fresh perspective. Physiol Rev 86(2): 709–746

Paul M, Poyan-Mehr A, Kreutz R (2006) Physiology of local renin-angiotensin systems. Physiol Rev 86(3): 747–803

Vallon V, Muhlbauer, B Osswald H (2006) Adenosine and kidney function. Physiol Rev 86(3): 901–940

Verrey F, Singer D, Ramadan T, Vuille-dit-Bille RN, Mariotta L, Camargo SM (2009) Kidney amino acid transport. Pflugers Arch. 458(1):53–60

Wilson FH et al. (2001) Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. Science 293: 1107–1112

Kapitel 30
Wasser- und Elektrolythaushalt

Pontus B. Persson

30.1 Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz – 665

30.2 Flüssigkeitsräume – 666

30.3 Regelung der Wasser- und Kochsalzausscheidung – 671

30.4 Regelung der Wasser- und Kochsalzaufnahme – 674

30.5 Entgleisung des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes – 676

30.6 Kaliumhaushalt – 678

Literatur – 681

Einleitung

Patient H.J. liegt mit Leberzirrhose und Aszites (Flüssigkeitseinlagerung im Bauchraum) im Krankenhaus. Durch die Flüssigkeitsansammlung im Bauchraum (12 l) hat der Patient Schmerzen, er kann kaum atmen. Der diensthabende Arzt punktiert den Bauchraum und lässt die gesamte Flüssigkeit abfließen. Daraufhin empfindet der Patient sofortige Linderung, erleidet aber nach wenigen Stunden einen Kreislaufschock. Leider hat der Arzt das Nachströmen von Flüssigkeit aus dem Blutplasma in den Bauchraum nicht bedacht. Die Abnahme des Plasmavolumens führt dann über Hypovolämie zu einem Kreislaufschock.

30.1 Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz

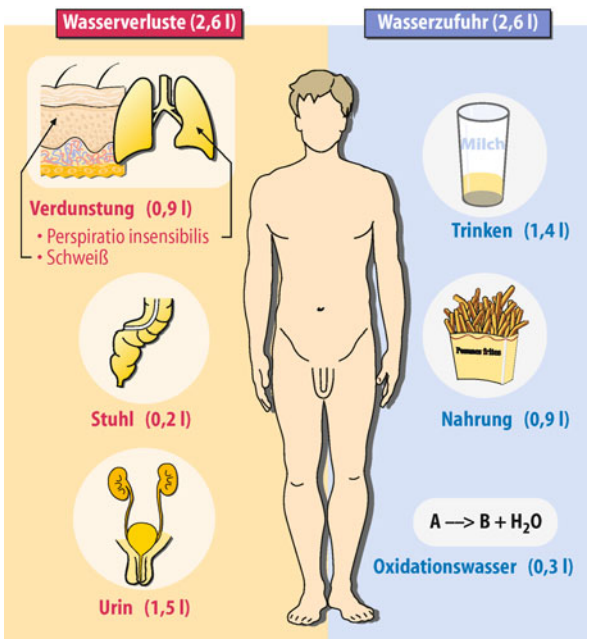
Wasserbilanz

! Zufuhr und Ausscheidung gewährleisten das richtige Volumen und die korrekte Elektrolytzusammensetzung; über 2,5 l werden täglich durch die Nieren- und Darmtätigkeit sowie über die Körperoberfläche ausgeschieden.

Flüssigkeitsaufnahme. Ohne Trinken geht es nicht, dem Organismus muss ständig Wasser zugeführt werden. Allein über die Nierenausscheidung gehen täglich 1,5 l an Flüssigkeit verloren (▫ Abb. 30.1). Beim **Schwitzen** können bis zu mehrere Liter am Tag über die Haut verdunsten.

Flüssigkeitsdefizite werden nicht ausschließlich durch Trinken und Essen (die Nahrung besteht durchschnittlich aus 60% »präformiertem« Wasser) ausgeglichen. Wasser entsteht nämlich auch im Organismus selbst und zwar beim **oxidativen Abbau** der Nahrung. Bei der Verbrennung von 1 g Fett entsteht über 1 ml an Wasser, bei Kohlenhydraten 0,6 ml/g und bei Eiweiß 0,44 ml/g Wasser. Auf diese Weise fließen uns täglich etwa 300 ml an Wasser zu. Dieses **Oxidationswasser** reicht bei der Wüstenspringmaus zur Begleichung ihrer gesamten Wasserbilanz aus. Der Mensch muss hierzu aber mehr als einen Liter Wasser trinken und einen weiteren knappen Liter mit der Nahrung aufnehmen.

Die **Absorption** von Wasser im Darm hängt entscheidend von der Osmolarität ab. Daher ist das Trinken isoosmolarer Lösungen während Wettkämpfen nicht immer sinnvoll. Das Spiel kann längst vorbei sein, bevor die Flüssigkeit dem Körper zur Verfügung steht.



▫ **Abb. 30.1. Tägliche Wasserbilanz des Menschen (durchschnittliche Werte).** Die Bilanz ist über die Zeit ausgeglichen, d. h. die Wasserzufuhr entspricht der Wasserabgabe. Hauptquellen des Wassers sind Getränke und Nahrungsmittel. Wasserabgabe erfolgt hauptsächlich über die Urinausscheidung und die Verdunstung

Flüssigkeitsabgabe. Die Haut stellt normalerweise eine effektive Barriere gegen den unfreiwilligen Verlust von Wasser dar. Bei **Verlust dieser Barriere** (z. B. bei Verbrennungen) geht diese Eigenschaft verloren und große Mengen an Wasser verdunsten. Unbemerktes Verdunsten von Wasser an der Körperoberfläche (also ohne dabei zu schwitzen) heißt **Perspiratio insensibilis**. Dazu gehört auch das abgeatmetete Wasser, denn die Luft in den Lungenalveolen ist mit Wasserdampf gesättigt. So verlieren wir bis zu 500 ml am Tag allein über die Abatmung. Auch der Darm muss Wasser sparen. Durch Speichel, Galle, Magen- und Darmsekrete stehen rund 8 l Flüssigkeit zur Absorption an. Hinzu kommt die von außen aufgenommene Menge an Wasser. Normalerweise werden aber lediglich 200 ml mit dem **Stuhl** ausgeschieden. Eine pathologische Steigerung der sezernierten Darmflüssigkeitsmenge kann freilich einen lebensbedrohlichen Flüssigkeitsverlust nach sich ziehen (bis zu 20 l/Tag, z. B. bei Cholera).

Elektrolytbilanz

! Unter physiologischen Bedingungen ist die Niere das maßgebliche Ausscheidungsorgan für Kochsalz; die Elektrolytbilanz wird eng geregelt.

Elektrolytaufnahme. Die Elektrolytaufnahme kann erheblich schwanken. So ist z. B. der Salzappetit des durchschnittlichen Europäers beträchtlich und dadurch der Konsum deutlich höher als erforderlich.

Renale und intestinale Ausscheidung. Die Nieren tragen die Hauptlast der Bilanzierung, indem sie die überschüssigen Elektrolyte ausscheiden, aber auch die enterale Absorption und Ausscheidung von Elektrolyten (vor allem divalente Kationen, wie z. B. Ca^{2+}, Mg^{2+}; ▫ Tab. 30.1) wird dem jeweiligen Elektrolytbedarf angepasst. Daher schwanken die Bestände nicht nennenswert. Eine **Beeinträchtigung der intestinalen Absorption** kann hingegen bedrohlich werden, da Verdauungssekrete viel Salz und Bikarbonat enthalten. Kochsalz kann ferner in erheblichen Mengen über den Schweiß verloren gehen.

Tab. 30.1. Täglicher Elektrolytumsatz des Körpers bei Erwachsenen

	Gesamtumsatz [mmol/24 h]	Ausscheidung in% der Gesamtausscheidung		
		Urin	Fäzes	Schweiß
Natrium	150	95	4	1
Kalium	100	90	10	–
Chlorid	100	98	1	1
Kalzium	20	30	70	–
Magnesium	15	30	70	–

In Kürze

Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz

Zufuhr und Ausscheidung gewährleisten das richtige Volumen sowie die richtige Elektrolytzusammensetzung. Die **Wasser**- und **Elektrolytzufuhr** des Gesunden wird durch orale Aufnahme und Bildung von Oxidationswasser beim Nahrungsabbau gewährleistet. Die **Flüssigkeitsabgabe** erfolgt über die renale Ausscheidung, Stuhl, Schweißsekretion und Perspiratio insensibilis. Letztere umfasst das über die Haut und Lungen unbemerkt verdampfende Wasser.

Die Elektrolytbilanz wird, vor allem über die Nieren, in einem engen Rahmen reguliert.

30.2 Flüssigkeitsräume

Wasseranteil des Organismus

Wasser macht mehr als die Hälfte des Körpergewichtes aus; der jeweilige Anteil ist u. a. vom Lebensalter und vom Geschlecht abhängig.

Wasser macht gut die Hälfte bis zu drei Viertel unseres Körpergewichts aus. Der relative Anteil von Wasser hängt von verschiedenen Faktoren ab:

- Der Wasseranteil ändert sich mit dem **Alter** (Abb. 30.2). Die Verringerung, vor allem des Intrazellulärvolumens, im höheren Alter ist vorwiegend eine Folge der verringerten Muskelmasse, welche viel Wasser enthält.
- Es bestehen **geschlechts- und konstitutionelle Unterschiede**. Fettgewebe enthält sehr wenig Wasser, nur etwa 20%. Deshalb ist der Anteil von Wasser am Körpergewicht bei fettleibigen Personen geringer als bei schlanken Personen. Frauen haben einen geringeren Wasseranteil als Männer, denn der weibliche Organismus hat einen höheren Fettanteil.

Flüssigkeitsräume

Das Körperwasser ist auf zwei gegeneinander abgegrenzte Flüssigkeitsräume verteilt, den Extra- und den Intrazellulärraum.

Extrazellulärraum. In einem Zellverband ist nicht mehr jede Zelle im Austausch mit der Außenwelt. Stattdessen wird ein **»inneres Milieu«** gebildet, das dem der ursprünglichen Außenwelt ähnlich war, der Extrazellulärraum. Den größten Anteil des Extrazellulärraums nimmt der **interstitielle Raum** ein (Abb. 30.3). Es ist der eigentliche Raum zwischen den Zellen. Der interstiti-

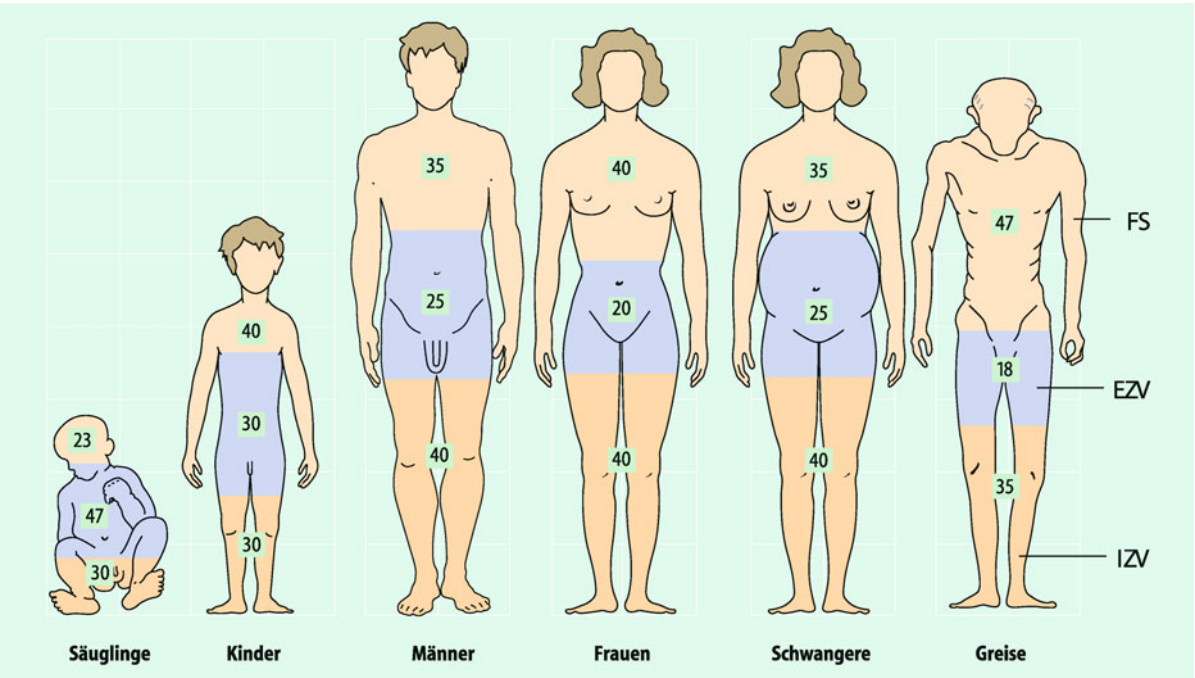


Abb. 30.2. Anteil von intra- und extrazellulärem Wasser am Körpergewicht; Einfluss von Geschlecht und Alter. Anhaltswerte, die große Variabilität aufweisen (insbes. bei Fettleibigkeit). *EZV* Extrazellulärvolumen; *IZV* Intrazellulärvolumen; *FS* feste Substanzen (Knochen, Fett etc.)

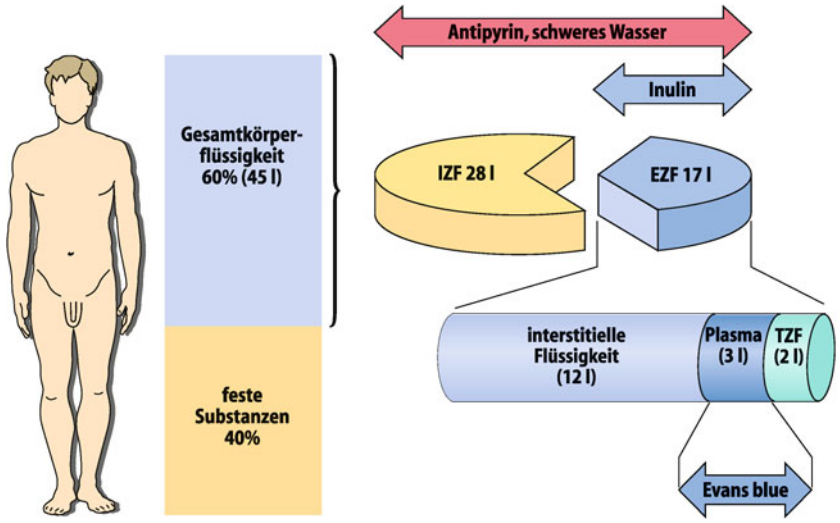


Abb. 30.3. Flüssigkeiten und Flüssigkeitsräume des Körpers sowie die zur Volumenbestimmung verwendeten Indikatorsubstanzen. Die Körperflüssigkeiten machen über die Hälfte des Körpergewichtes aus. Der Anteil an intrazellulärer Flüssigkeit (IZF) ist höher als der der extrazellulären Flüssigkeit (EZF). Letztere befindet sich überwiegend im interstitiellen Raum, die transzelluläre Flüssigkeit (TFZ) trägt weniger zur Gesamtheit des EZF bei

elle Raum ist keine bloße Flüssigkeitsansammlung, sonst würden die Füße nach dem Aufstehen kaum noch in die Schuhe passen. Die Schwerkraft würde nämlich ein Absacken der Flüssigkeit bewirken. Der interstitielle Raum gleicht eher einem Gel. Ein dichtes Netzwerk bestehend aus **Kollagenen** und **Proteoglykanen** durchzieht den interstitiellen Raum, und nur winzige Räume werden ausgespart. Diese Zwischenräume werden durch die interstitielle Flüssigkeit gefüllt. Der interstitielle Raum kann so flüssig sein wie die **Lymphe** oder Wharton-Sulze im Nabelstrang, aber auch so hart wie im **Knorpel**.

Plasma- und Transzellulärraum. Plasma- und Transzellulärraum sind abgegrenzte Anteile des Extrazellulärraumes. Der Plasmaraum ist durch eine Endothelzellschicht vom interstitiellen Raum getrennt. Dagegen wird der sog. Transzellulärraum vom Interstitium durch eine umliegende Epithelzellschicht geteilt. Die transzelluläre Flüssigkeit befindet sich in Pleura-, Peritoneal- oder Perikardhöhlen. Auch der **Liquorraum**, die Augenkammern und die Lumina des Urogenitaltraktes, der Gastrointestinaltrakt und die Drüsen gehören zum Transzellulärraum.

Intrazellulärraum. Das größte Kompartiment, mit etwa 30–40% des Körpergewichtes, ist der Intrazellulärraum, die Summe der Volumina einzelner Zellen (Abb. 30.3). Etwa die Hälfte des Intrazellulärraums ist Zytosol. Die Zelle enthält darüber hinaus mehrere, durch Membranen vom Zytosol getrennte Organellen, wie Mitochondrien, Lysosomen, Endosomen und Zellkerne (▶ Kap. 1.1).

Bestimmung der Flüssigkeitsräume und Elektrolytpools

Man verwendet eine definierte Menge verschiedener Indikatorsubstanzen zur Bestimmung der einzelnen Flüssigkeitsräume.

Verdünnungsprinzip. Die Konzentration einer beliebigen Substanz (c) ist als Menge (M) pro Volumen (V) definiert:

$$c = M/V \quad (1)$$

▪▪▪ **Beispiel.** Wir fügen einen Teelöffel mit 1 g Zucker zum Kaffee hinzu, rühren um und erhalten danach eine Zuckerkonzentration von 0,5 g/l. Das Kaffeevolumen beträgt also 2 l (1 g/0,5 g/l = 2 l). Nach dem gleichen Prinzip werden die Flüssigkeitsräume des Körpers bestimmt. Geben wir eine bekannte Menge einer Indikatorsubstanz (M) dem zu bestimmenden Volumen (V) hinzu, können nach hinreichender Verteilung die Konzentration (c) und das Volumen bestimmt werden (V = M/c).

Gesamtkörperwasserbestimmung. Zur Bestimmung des Gesamtkörperwassers wird häufig **Antipyrin** verwendet, allerdings nutzt man auch schweres Wasser (D_2O) und mit Tritium oder ^{18}O markiertes Wasser. Diese Moleküle dringen wie Antipyrin in alle Flüssigkeitsräume des Körpers ein.

Bestimmung des Extrazellulärvolumens. Häufig nutzt man inerte Zucker wie **Inulin** für die Bestimmung des Extrazellulärvolumens, verwendet wird aber auch radioaktives Natriumbromid. Zum Teil gelangen alle diese Indikatoren in den Intrazellulärraum, und keiner der Indikatoren erreicht den gesamten Extrazellulärraum in vertretbarem Zeitraum. Die Abschätzung des Extrazellulärraums fällt daher nicht exakt aus.

Quantifizierung des Blut- und Plasmavolumens. Das Plasmavolumen bestimmt man durch **Evans' Blue**. Dieser Indikator verteilt sich fast ausschließlich im Plasmaraum, dafür sorgt die Bindung an Plasmaproteine. In der Nuklearmedizin finden zudem radioaktiv-markierte Proteine als Indikatorsubstanzen Verwendung, z. B. radioaktivmarkiertes Albumin. Das **Blutvolumen** kann durch ^{51}Cr-markierte Erythrozyten ermittelt werden. Ist entweder das Blut- oder das Plasmavolumen bekannt, kann das jeweilige andere Kompartiment hergeleitet werden: Die Blutkörperchen lassen sich durch Zentrifugation vom Plasma trennen (Hämatokrit; ▶ Kap. 23.3). Dabei ist die Trennung nicht vollständig, denn knapp 10% des Plasmas verbleiben in der Erythrozytensäule. Zwischen Plasmavolumen (V_P), Blutvolumen (V_B) und Hämatokrit (Hkt in%) besteht folgende Beziehung:

$$V_P = V_B\,(1–Hkt) \quad (2)$$

Unter Berücksichtigung der unvollständigen Trennung durch die herkömmliche Zentrifugation ergibt sich die modifizierte Umrechnung:

$$V_P = V_B\,(0{,}913 – Hkt) \qquad (3)$$

Berechnung des interstitiellen Volumens und des Intrazellulärvolumens. Diese zwei Kompartimente können nicht direkt bestimmt werden, daher begnügt man sich mit ihrer Errechnung:

- Das Volumen des Interstitiums wird aus der Differenz von Extrazellulärraum und Plasmavolumen ermittelt. Die transzelluläre Flüssigkeit bleibt dabei unberücksichtigt.
- Das Intrazellulärvolumen wird aus der Differenz von Gesamtkörperwasser und Extrazellulärvolumen ermittelt.

Korrekturen bei Verschwinden des Indikators. Die verfügbaren Indikatorsubstanzen bleiben häufig nicht in dem zu bestimmenden Kompartiment, sondern entweichen allmählich in andere Flüssigkeitsräume. Bis eine gleichmäßige Verteilung des Indikators im fraglichen Volumen erzielt ist, hat bereits ein Teil der Indikatorsubstanz das Volumen wieder verlassen oder ist gar zum Teil ausgeschieden. Durch zeitlich versetzte mehrfache Messung kann dennoch das richtige Volumen abgeschätzt werden. Trägt man die gemessenen Indikatorkonzentrationen logarithmisch gegen die Zeit auf, ergibt die Extrapolation der Geraden auf den Zeitpunkt der Indikatorapplikation diejenige Konzentration, die bei vollständiger Mischung des gesamten injizierten Indikatorstoffes erreicht worden wäre.

Bestimmung des Elektrolytpools. Durch Hinzufügen von entsprechenden radioaktiven Elektrolyten wird die Menge eines bestimmten Elektrolyten im Körper bestimmt. Das Verfahren ist ähnlich dem zur Volumenbestimmung durch Indikatorlösungen. Für den **Na^+-Bestand** hat sich $^{22}Na^+$ als nützlich erwiesen. Die Größe des Na^+-Bestandes (M_{Na}) entspricht:

$$M_{Na} = M_{22N\alpha} \cdot [Na^+]/[^{22}Na^+] \qquad (4)$$

Dabei sind M_{22Na} die Menge an injiziertem $^{22}Na^+$, $[Na^+]$ und $[^{22}Na^+]$ die jeweiligen Konzentrationen im Plasma. Es ergeben sich auch bei dieser Methode einige Ungenauigkeiten: Um den Verteilungsraum im Gehirn und Knochen zu durchdringen, wird viel Zeit benötigt, währenddessen die markierte Substanz z. T. ausgeschieden wird.

Volumenbewegungen zwischen Flüssigkeitsräumen

Aktiver Flüssigkeitsaustausch gewährleistet das Gleichgewicht der Flüssigkeitsräume, ohne dass viele Zellfunktionen zum Erliegen kämen.

Onkotischer Druck und Ionentransportsysteme. Große Moleküle wie etwa Zelleiweiße sind osmotisch wirksamer als ihre Konzentration vermuten lässt. Der von diesen Proteinen erzeugte **onkotische Druck** treibt Wasser aus dem Interstitium in die Zelle hinein. Diese Sogwirkung wird durch die angereicherten organischen Substanzen noch verstärkt. Um zu verhindern, dass die Zelle platzt, besitzt jede Zelle des Menschen eine Reihe

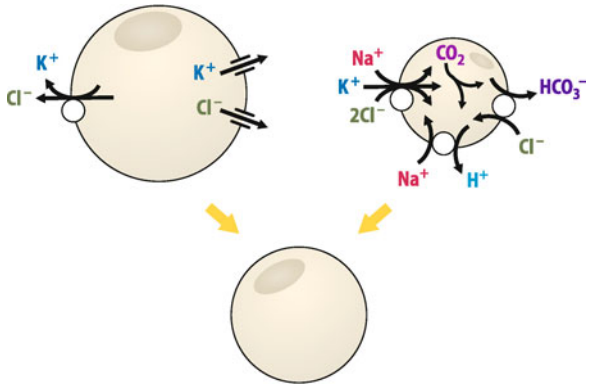


Abb. 30.4. Wichtige Elektrolyttransporter bei der Zellvolumenregulation

von Ionentransportsystemen, wobei der **Na^+/K^+-ATPase** quantitativ die größte Bedeutung zukommt. Die Na^+/K^+-ATPase fördert drei Na^+-Ionen aus der Zelle heraus gegen zwei K^+-Ionen, die im Austausch in die Zelle hinein gelangen. Um die Pumpe am Laufen zu halten, wird ein beträchtlicher Teil unserer täglich bereitgestellten Energie für die Na^+/K^+-ATPase aufgezehrt. Bei Energiemangelzuständen führt der Ausfall dieses Pumpmechanismus zum Anschwellen der Zelle und zum Zelltod. So erkennt der Pathologe **hypoxiegeschädigte Zellen** durch ihre Anschwellung, z. B. bei geschädigten Myokardzellen nach einem Herzinfarkt.

Aufrechterhaltung des Volumengleichgewichts. Bei Änderungen ihres Volumens versuchen die Zellen zunächst, durch zusätzliche Elektrolyttransportmechanismen gegenzusteuern:

- Bei erhöhtem Zellvolumen strömt das osmotisch wirksame KCl heraus in das Interstitium. Dieses wird durch **K^+- und Cl^--Kanäle** sowie einen **KCl-Symport** bewerkstelligt (Abb. 30.4). Eine entsprechende Menge an Wasser folgt dem KCl durch die Wasserkanäle.
- Werden Zellen geschrumpft, dann nehmen sie über Aktivierung von **Na^+,K^+,2Cl^--Kotransport** oder **Na^+/H^+-Austausch** und **Cl^-/HCO_3^--Austausch** Ionen auf und gewinnen damit auch Wasser (Abb. 30.4).

Zellvolumenregulation ausschließlich über Ionen hat den Nachteil, dass Änderungen der intrazellulären Ionenkonzentration die Stabilität und Funktion der intrazellulären Proteine beeinträchtigen. Außerdem haben Elektrolytverschiebungen unweigerlich Folgen für das Membranpotenzial. Insbesondere dem Gehirn sind enge Grenzen gesetzt. Daher nutzen Zellen zusätzlich organische Osmolyte zur Volumenregelung:

- der **Proteinabbau** erzeugt osmotisch aktive Aminosäuren;
- nach Aufnahme von Glukose kann die Zelle über die Aldosereduktase osmotisch wirksames **Sorbitol** bereitstellen;
- über Na^+-gekoppelte Transportprozesse werden **Inositol, Betain** und **Taurin** aufgenommen. Die organischen Osmolyte sind besonders bei den exzessiven Osmolaritäten im Nierenmark erforderlich.

Zusammensetzung der Flüssigkeitsräume

Die individuelle Elektrolytzusammensetzung der Flüssigkeitsräume ist für die Ausübung zahlreicher Zellfunktionen entscheidend.

Elektrolytkonzentrationen im Intra- und Extrazellulärraum. Die Elektrolytkonzentrationen im Intra- und Extrazellulärraum unterscheiden sich maßgeblich voneinander. Die Zellen reichern während der Ausübung ihrer Funktionen eine Vielzahl von organischen Substanzen an, wie z. B. Aminosäuren und Substrate der Glykolyse. In der Zelle befindet sich darüber hinaus eine hohe Konzentration an negativ geladenen Proteinen, die nicht ohne Weiteres die Zellmembran passieren können.

Verteilung osmotisch wirksamer Teilchen. Als Folge des Na^+/K^+-Austauschs ist die extrazelluläre Konzentration von Na^+ sehr viel höher als die in der Zelle. Andererseits findet sich intrazellulär eine wesentlich höhere Protein- und K^+-Konzentration (Tab. 30.2). Im Gegensatz zum Na^+, das bei erregbaren Zellen eigentlich nur bei einer Depolarisation durch die Zellmembran hindurch diffundieren kann, hat es Kalium wesentlich leichter, diese Barriere zu überwinden. K^+ kann wieder aus der Zelle herausströmen, was ein **Membranpotenzial** erzeugt, das wiederum Cl^- aus der Zelle treibt. Die intrazelluläre Cl^--Konzentration ist daher nur ein Bruchteil der extrazellulären. Das sind die Hauptgründe für die großen Konzentrationsunterschiede, die in Tab. 30.2 aufgeführt werden. Bemerkenswerterweise beträgt die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration nur etwa 0,01% der extrazellulären Ca^{2+}-Konzentration. Die Öffnung von Ca^{2+}-Kanälen in der Zellmembran führt daher zu einem massiven Einstrom von Ca^{2+}, ein wichtiger Mechanismus in der Regulation von Zellfunktionen (▶ Kap. 2.4). Darüber hinaus führt die Stoffwechselaktivität der Zelle zur Anreicherung von Phosphatverbindungen und H^+. In der Zelle ist die H^+-Konzentration höher (pH 7,1) als in Interstitium und Plasma (pH 7,4).

Zustandekommen der Blutplasmazusammensetzung

Die Plasmaproteine spielen eine große Rolle für die Kapillarfiltration und binden einen Teil der Plasmaelektrolyte.

Austausch zwischen Blutplasma und Interstitium. Plasmaproteine nehmen einen geringen Teil des Plasmavolumens ein (ca. 6%). Wie für den Intrazellulärraum bereits beschrieben, bewirken diese Proteine einen onkotischen Druck, der die Flüssigkeit im Gefäßraum zurückhält. Die onkotische Druckdifferenz zwischen dem Kapillarraum und dem Interstitium ist somit der Gegenspieler des hydrostatischen Druckunterschieds, denn der **hydrostatische Druck** presst die Flüssigkeit aus der Kapillare in das interstitielle Gewebe hinein (Filtration; ▶ Kap. 28.4). Im Allgemeinen können die Plasmaproteine die Endothelschicht schlecht überwinden. Dadurch ist die interstitielle Proteinkonzentration geringer als im Plasma und die onkotische Druckdifferenz geht nicht verloren.

Tab. 30.2. Elektrolytkonzentrationen in den Flüssigkeitsräumen des Körpers

	Plasma		Interstitielle Flüssigkeit		Intrazelluläre Flüssigkeit	
	mval/l	mmol/l	mval/l	mmol/l	mval/l	mmol/l
Na^+	141	141	143	143	15	15
K^+	4	4	4	4	140	140
Ca^{2+}	5	2,5	2,6	1,3	0,0002[b]	0,0001[b]
Mg^{2+}	2	1	1,4	0,7	30	15
Summe	152		151		185	
Cl^-	103	103	115	115	8	8
HCO_3^-	25	25	28	28	15	15
HPO_4^{2-}	2	1	2	1	85[c]	60[c]
SO_4^{2-}	1	0,5	1	0,5	20	10
Organische Säuren	4	4	5	5	2	2
Proteine	17	2	< 1	<< 5	60	6
Summen	152		151		185	
pH	7,4		7,4		7,1	
Volumen (l)	3[a]		12		25	

[a] davon sind nur 94% Wasser, 6% sind Proteinvolumen, d. h., die Konzentrationen der Elektrolyte im Plasmawasser sind um etwa 6% größer als im Plasma
[b] freies Kalzium im Zytosol
[c] davon der größte Teil organisch (Hexose-, Kreatin-, Adenosinphosphat etc.)

Gibbs-Donnan-Gleichgewicht. Proteine im Plasma nehmen nicht nur Raum in Anspruch, sie verursachen auch ein Ionenungleichgewicht. Die negative Ladung der Eiweiße erzeugt ein **Plasma-negatives Potenzial**, das Kationen im Plasma zurückhält und Anionen in das Interstitium treibt. Der proteingebundene Anteil an Ca^{2+} ist in der proteinarmen interstitiellen Flüssgkeit geringer und die Ca^{2+}-Konzentration ist dort entsprechend niedriger. Bei normaler Plasmaproteinkonzentration baut sich ein Potenzial von etwas mehr als –1 mV auf, welches anziehend auf die Kationen wirkt. Daher sind die Konzentrationen von K^+ und Na^+ im Plasmawasser etwa 5% höher als im Interstitium, die Cl^-- und HCO_3^--Konzentrationen fallen um die gleiche Größe geringer aus (Gibbs-Donnan-Gleichgewicht).

Osmolarität, Osmolalität und onkotischer Druck

Nicht alle Plasmateilchen sind osmotisch wirksam, denn die Plasmaproteine binden einen Teil davon; der onkotische Druck schwankt lageabhängig.

Osmotisch wirksame Teilchen im Blutplasma. Die Summe der Anionen, Kationen und Nichtelektrolyte ergibt die Gesamtzahl osmotisch wirksamer Teilchen. Die Osmolarität wird in sehr engen Grenzen gehalten. Die Konzentration beträgt näherungsweise 300 mmol/l (Tab. 30.1). Die tatsächlich wirksame Konzentration ist jedoch geringer, da ein Teil der Elektrolyte an Proteine gebunden ist oder in undissozierter Form vorliegt. Die **Osmolarität** liegt daher eher bei 270 mosm/l. Damit nicht genug, denn die für den Organismus entscheidende Größe ist die osmotisch wirksame Teilchenzahl im frei diffundierenden Plasmawasser. Die Plasmaproteine nehmen aber 6% vom Plasmavolumen ein; hinzu kommen noch die im Plasma vorhandenen Fette. Daher fällt die Plasmaosmolarität niedriger aus als die maßgebliche **Osmolalität** des Plasmas. Diese Größe bezieht sich auf die Menge osmotisch wirksamer Teilchen pro kg H_2O. Die physiologische Osmolalität des menschlichen Plasmas beträgt ca. 290 mosm/kg H_2O.

Lageabhängige Druckverhältnisse. Die hydrostatischen Druckverhältnisse sind im Körper ganz unterschiedlich. Dementsprechend herrschen ganz verschiedene Filtrationsbedingungen. Man denke an einen stehenden Menschen: In dieser Haltung lastet ein extrem hoher Blutdruck auf den **Fußkapillaren** im Gegensatz zur Lungenstrombahn. Damit trotzdem in allen Körperabschnitten ein Filtrationsgleichgewicht erreicht wird, schwankt die Kapillardurchlässigkeit für Proteine ganz erheblich. Deshalb lassen die Lungenkapillaren beträchtlich mehr Plasmaproteine ihre Endothelschicht passieren als Kapillaren der Füße. Der onkotische Druck des **Lungeninterstitiums** beträgt dadurch etwa 70% des entsprechenden Drucks in den Kapillaren! Diese spröde Betrachtung hilft, wichtige klinische Beobachtungen zu verstehen: Werden einem Patienten proteinhaltige Infusionen verabreicht (um etwa verringerte Plasmaproteinmengen bei **Leberzirrhose** oder Verhungern auszugleichen), entweichen nach einer gewissen Infusionsmenge immer mehr Proteine in das Lungeninterstitium. Wasser fließt nach, es entsteht ein lebensbedrohliches **Lungenödem**.

Gehirn, Knochen und transzelluläre Flüssigkeiten

Die Neurone des Gehirns sind nur geringen Schwankungen in der Elektrolytkonzentration ausgesetzt, Gallen-, Pankreas- und Darmsäfte enthalten reichlich HCO_3^- und der Schweiß ist NaCl-haltig; der Knochen stellt einen Vorrat an Ca^{2+} und Na^+ dar.

Umgebung des Gehirns. Im Gehirn bilden die Endothelzellen unter dem Einfluss von Astrozyten eine für polare Teilchen schwer permeable Barriere (sog. **Blut-Hirn-Schranke**). Auf diese Weise ist gewährleistet, dass Neurone von etwaigen kurzfristigen Änderungen der Elektrolytkonzentrationen im Plasma verschont bleiben. Vor allem Schwankungen der extrazellulären K^+-Konzentration hätten für die Erregbarkeit der Nervenzellen Folgen.

Knochen. Der gesamte Ca^{2+}-Vorrat unseres Körpers befindet sich praktisch im Knochen (Tab. 30.3). Die Knochenmineralien bestehen insbesondere aus Kalziumphosphat und Kalziumkarbonat und verleihen dem Knochen seine Festigkeit. Hormone wie Östrogene, Glukokortikoide, Parathormon, Kalzitonin und Vitamin D regeln den Knochenmetabolismus und die Mineralisierungsvorgänge (▶ Kap. 31.2). Auch Na^+ ist zum großen Teil in den Knochen eingelagert und kann von dort nicht rasch in andere Kompartimente gelangen.

Transzelluläre Flüssigkeiten. Die Elektrolytzusammensetzung von transzellulärer Flüssigkeit weist häufig erhebliche Unterschiede zum Interstitium auf. Gallen-, Pankreas- und Darmsaft sind besonders reich an Salzen und **Bikarbonat** (HCO_3^-). Bei Durchfällen gehen also nicht nur große Mengen an Wasser verloren, sondern auch an Bikarbonat. Dieser Verlust kann zu einer **Azidose** führen (▶ Kap. 35.3). Dagegen ist ausgeprägtes Schwitzen mit Verlusten an NaCl verbunden. Die Kochsalzkonzentration im **Schweiß** ist zwar weniger als halb so hoch wie im Plasma, nichtsdestotrotz gehen bei erheblichen Mengen an Schweiß große Elektrolytmengen verloren.

Tab. 30.3. Verteilung von Elektrolyten in verschiedenen Kompartimenten (in %; die Zahlen sind gerundet, die Summe ist daher z. T. > 100%)

	IZR	EZR	Knochen
K^+	88	3	9
Na^+	7	50	43
Ca^{2+}	< 0,1	0,1	100
Mg^{2+}	60	0,1	40
PO_4^{3-}	12	0,1	88
Cl^-	5	95	0

IZR Intrazellulärraum; *EZR* Extrazellulärraum

In Kürze

Flüssigkeitsräume

Mehr als die Hälfte des Körpers ist Wasser. Für seine Verteilung sind hydrostatische, osmotische und onkotische Kräfte maßgeblich. Das Körperwasser ist auf zwei gegeneinander abgegrenzte Flüssigkeitsräume verteilt, den Extra- und den Intrazellulärraum:

Das **intrazelluläre Wasser** ist vorwiegend zytosolisch. Es enthält als wichtigste Ionen K^+, negativ geladene Phosphatverbindungen und Proteine.

Extrazelluläres Wasser beherbergt vornehmlich NaCl und verteilt sich auf Interstitium, Plasmavolumen und transzelluläre Räume. Der Kochsalzbestand, also die Gesamtmenge an NaCl, bestimmt die Größe des Extrazellulärvolumens und damit auch die Ausmaße des Plasmaraumes.

Die ungleiche Ionenverteilung über die Zellmembran ist Folge der Regulation des Zellvolumens und bildet die Voraussetzung für das Zellmembranpotenzial. Anorganische Ionen und kleinmolekulare Substanzen bewegen sich frei über das Interstitium hinweg, außer in und aus dem Gehirn.

30.3 Regelung der Wasser- und Kochsalzausscheidung

Erfassung von Osmolalität und Volumen

Trinken über den erforderlichen Bedarf hinaus facht die Harnausscheidung an; am Anfang des dahinter steckenden Regelkreises steht die Messung des zugeführten Volumens und der Osmolalität.

Störungen von Volumen- und Osmolalitätsgleichgewicht. In Gesellschaft trinkt man gern »über den Durst hinaus«, nimmt also mehr Flüssigkeit zu sich als für das Ausgleichen des Volumenhaushaltes notwendig wäre. Meist ist das zugeführte Getränk nicht isoosmolar, der Körper muss daher Osmolalitätsunterschiede erfassen und gegensteuern können. Andererseits können auch Volumenänderungen auftreten, die ohne Osmolalitätsverschiebung einhergehen. Man denke etwa an die im Krankenhaus üblichen Kochsalzinfusionen, um einen Venenzugang durchgängig zu halten. Der Organismus steht daher vor zwei wichtigen Aufgaben:

- Ermittlung der Osmolalität;
- Aufspüren von Volumenabweichungen.

Osmolalitätsmessung. Geringste Veränderungen der Osmolalität werden von Neuronen im Hypothalamus registriert, die in den **zirkumventrikulären Organen** des 3. Ventrikels (vor allem im Organum vasculosum der Lamina terminalis) liegen. Wasser hat freien Zugang zu allen Flüssigkeitskompartimenten, daher führt zugeführtes Wasser zur Zellschwellung. Die Schwellung der genannten Neurone erlaubt Aufschluss über die Osmolalität im Organismus.

Die osmosensiblen Neurone enthalten **dehnungsinaktivierte Kationenkanäle**. Bei Anstieg der extrazellulären Osmolalität schrumpfen diese Neurone, die Öffnungswahrscheinlichkeit der Kationenkanäle nimmt zu, es kommt zur Depolarisation und Erregung und die ADH-Neurone werden synaptisch erregt. Dieser Prozess wird durch Öffnung spezieller Natriumkanäle bei Anstieg der extrazellulären Natriumkonzentration gefördert. Das Peptid **Oxytozin** wird gleichzeitig durch Erregung der oxytozinergen Neurone in der Neurohypophyse ausgeschüttet und führt zur **Natriurese** durch die Niere.

Antidiuretisches Hormon. In enger Verbindung mit den osmosensiblen Neuronen wird im Nucleus supraopticus und paraventricularis das antidiuretische Hormon (ADH) gebildet (Abb. 30.5). Diese Zellen sind selbst osmosensibel. Nimmt die Osmolalität zu, wird vermehrt ADH freigesetzt. Die Ausschüttung erfolgt über Entleerung von Speichergranula im Hypophysenhinterlappen. Bereits eine geringe Zunahme der Osmolalität von ca. 1% führt zu einem deutlichen Anstieg der ADH-Plasmaspiegel, wobei der Regelbereich eine Östrogenabhängigkeit aufweist und dadurch während des Zyklus der Frau schwankt.

Volumenmessung. Auslotung von Volumenänderungen ist für den Körper wegen der Verteilung auf unterschiedliche Komponenten nicht einfach. Letztlich erteilen Dehnungsrezeptoren Auskunft hierüber. Die für die Volumenhomöostase relevanten Orte zur Dehnungsmessung sind die **Veneneinmündungen zum rechten und linken Vorhof** sowie Zellen in der Leber. Diese Orte sind gut gewählt, denn der Druck in den zentralen Venen stimmt mit dem Extrazellulärvolumen in etwa überein; ferner eignet sich die **Leber** besonders durch das zuströmende Blut aus der Pfortader und V. cava zur Osmolalitäts- und Volumenerfassung.

Gauer-Henry-Reflex. Folge der Dehnung volumensensitiver Rezeptoren ist die Zügelung der ADH-Entleerung und eine Hemmung der sympathischen Nervenaktivität zur Niere. Besonders die Dehnungsrezeptoren im Übergang von der V. cava zum rechten Vorhof haben einen starken Einfluss auf die ADH-Ausschüttung. Die **verminderte ADH-Freisetzung** bei Vorhofdehnung erfolgt über Afferenzen des N. vagus und hat als Gauer-Henry-Reflex Eingang in die Fachliteratur gefunden. Der lästige Harndrang beim Baden führt das Wirken des Gauer-Henry-Reflexes vor Augen: Blut wird durch den vermehrten Umgebungsdruck aus den Venen der unteren Körperpartien in die venösen Abflusswege gepresst. Die zunehmende Auswölbung der erwähnten Dehnungsrezeptoren senkt den ADH-Spiegel und hemmt die Nierennervenaktivität und führt so zur vermehrten Harnausscheidung.

Volumenregelung über Pressorezeptoren. Volumenregelung erfolgt auch über Rezeptoren, die in den großen Arterien und Ventrikeln befindlich sind. Das Entladungsverhalten von Dehnungsrezeptoren in den Ventrikeln und großen Arterien (Pressorezeptoren im **Karotissinus** und **Aortenbogen**) bewirkt eine Änderung der ADH-Freisetzung und der Nierennervenaktivität (▶ Kap. 21.2). Erst erhebliche Volumenänderungen wie Blutverlust wirken sich auf die Drücke im besagten Hochdrucksystem aus, also im **linken Ventrikel** und den Arterien. Bei Schockzuständen spielen die arteriellen Pressorezeptoren und die Deh-

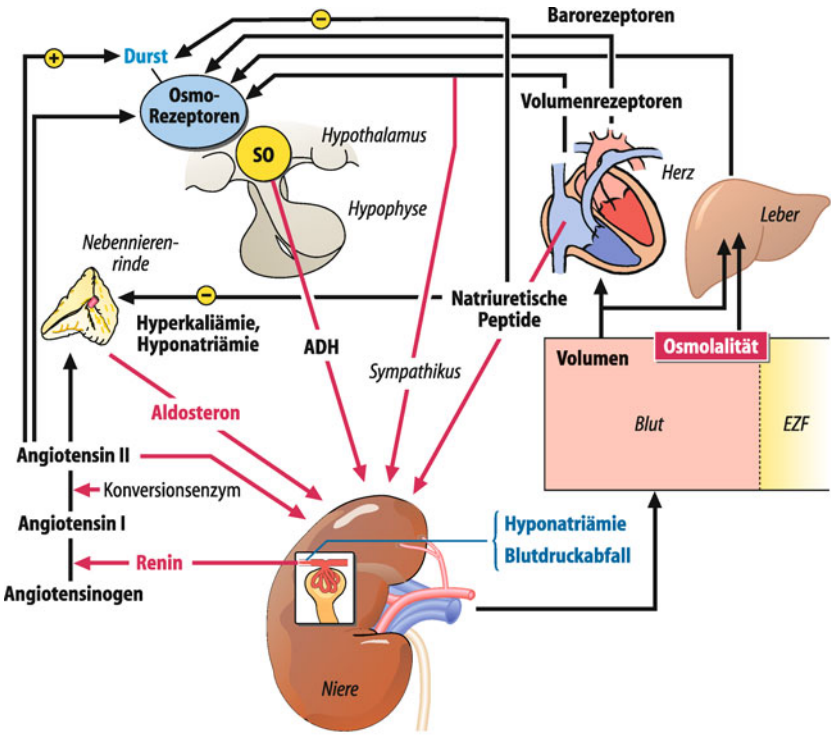


Abb. 30.5. Regelung des Volumens und der Osmolalität. Sowohl das Blutvolumen als auch die Osmolalität können wahrgenommen werden und damit Durstempfinden auslösen und die Flüssigkeitsausscheidung regulieren. An der Ausscheidungsregelung sind in der Hauptsache das ADH, das Renin-Angiotensin-System, der Perfusionsdruck, die Sympathikusaktivität sowie natriuretische Peptide beteiligt; *EZ* extrazelluläre Flüssigkeit

VII

nungsrezeptoren im linken Ventrikel eine große Rolle. Unter diesen Bedingungen ist ADH derart erhöht, dass eine weitere Wirkung dieses Peptidhormons zum Vorschein kommt, nämlich die Vasokonstriktion. Aus dem Englischen abgeleitet trägt ADH deshalb auch den Namen Vasopressin oder englisch *arginine-vasopressin* (AVP). Die über ADH ausgelöste Gefäßverengung wird über V_1-Rezeptoren an den glatten Gefäßmuskeln vermittelt.

Volumenausscheidung

Am Ende der Regelstrecke steht die Niere und im geringeren Umfang der Darm; das regelnde Netzwerk umfasst das sympathische Nervensystem sowie das ADH.

ADH. Die Regulation der Wasserausscheidung durch die Niere wird hauptsächlich über ADH vermittelt (▶ Kap. 21.2). In der Wahrnehmung ihrer Aufgaben kann die Niere die **Urinosmolalität** zwischen 50 und 1.400 mosmol/kg H_2O und die Harnmenge zwischen weniger als einem halben Liter bis zu über 20 l am Tag variieren. Unterschreitet die Osmolalität eine entscheidende Grenze zwischen 280 und 290 mosm/l, reißt die ADH-Freisetzung prompt ab. Die Halbwertzeit des zirkulierenden ADH beträgt 15–20 min. Daher erfolgt etwa nach einer Stunde übermäßigen Trinkgenusses der Harndrang. Alkohol hemmt darüber hinaus die ADH-Freisetzung, wodurch mehr Wasser ausgeschieden wird als aufgenommen wurde. Der morgendliche Kopfschmerz nach Alkoholgenuss ist mit dieser alkoholbedingten ADH-Hemmung in Verbindung gebracht worden: Die Osmolalitätssteigerung und nachfolgende Umverteilung von Zellflüssigkeit – auch im Gehirn – führt zur Schrumpfung der Zellen.

Sympathische Nierennerven. Ein dichtes Netz von sympathischen Nervensträngen umgibt die Gefäße und Tubuli der Niere. Während einer Schrecksekunde kann die Nervenaktivität in einem Maße zunehmen, dass die Nierendurchblutung kurzfristig völlig zum Erliegen kommt. Üblicherweise sind die durch Volumenveränderungen hergerufenen Entladungsraten der Nierennerven aber weniger beträchtlich und wirken in erster Linie auf die Natriumausscheidung und die Reninfreisetzung. Der Beitrag von Nierennerven zur Erhaltung der Natriumbilanz ist bescheiden und verzichtbar, denn eine denervierte Niere (z. B. in der ersten Zeit nach Transplantation) leistet gleichfalls zuverlässige Dienste.

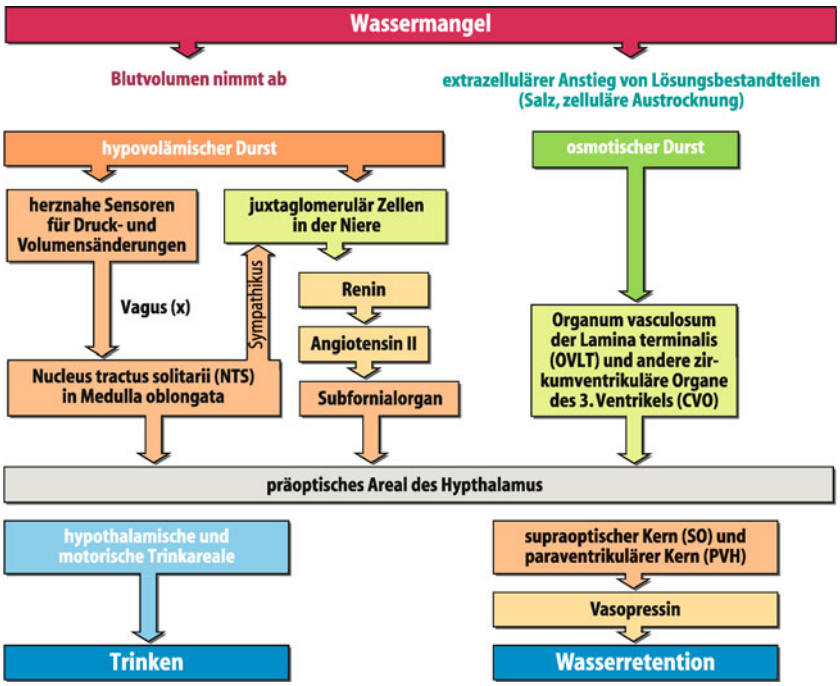
Flüssigkeitsausscheidung über den Stuhl. Auch der Darm trägt zur Regulation des Flüssigkeitshaushaltes bei. Im Darm sind zahlreiche Transportprozesse mit denen der Nierentubuli identisch. So bewirkt Aldosteron auch eine vermehrte Wasserretention, vor allem im Dickdarm. Aldosteron kann deswegen Eindickung und seltenen Stuhlabgang **(Obstipation)** nach sich ziehen. Patienten mit Verstopfungen sollten daher reichlich trinken. Auch der Salzgehalt des Schweißes ist aldosteronabhängig geregelt.

Renin-Angiotensin-System

Renin wird vor allem in der Niere gebildet, Salzmangel, erniedrigter Nierenperfusionsdruck und β_1-adrenerge Stimulation sind die Hauptstimuli der Freisetzung; natriuretische Peptide spielen unter pathophysiologischen Bedingungen eine Rolle.

Freisetzung von Renin. Die Reninausschüttung wird durch **Salzzufuhr** und **Volumenveränderungen** moduliert (Abb. 30.6 und ▶ Kap. 29.9). Die üblichen Schwankungen in der Volumen-

Abb. 30.6. Hypovolämischer und osmotischer Durst bei Wassermangel



und Salzbilanz bleiben ohne messbaren Einfluss auf den Blutdruck. Fällt der Blutdruck aber unter eine gewisse Schwelle, kommt es zur enormen Steigerung der Reninfreisetzung. Unter »Alltagsbedingungen« wird Renin über eine erhöhte Sympathikusaktivität (β_1-adrenerg vermittelt) in den Blutkreislauf freigegeben. Verringert sich das Plasmavolumen etwa durch Dursten, werden die Dehnungsrezeptoren in den großen Venen und den Vorhöfen weniger erregt, die Sympathikusaktivität steigt und Renin wird freigesetzt. Auch verringerte **Kochsalzaufnahme** hat einen Reninanstieg im Plasma zur Folge. Hierbei spielen vermutlich mehrere Mechanismen eine Rolle, wie z. B. die Wahrnehmung von Kochsalz an der **Macula densa** (▶ Kap. 29.9).

Wirkung des Renin-Angiotensin-Systems. Renin bewirkt eine Umwandlung von Angiotensinogen zu Angiotensin II. Über vermehrte **tubuläre Rückresorption** wirkt Angiotensin II natriumretinierend, zudem löst Angiotensin II über eine zentralnervöse Wirkung **Durst** aus. In der Kochsalz sparenden Tätigkeit wird Angiotensin II durch **Aldosteron** unterstützt. Aldosteron ist ein weiteres Glied der Renin-Angiotensin-Kaskade, denn es wird unter Einwirkung von Angiotensin II aus der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde freigesetzt [auch die extrazellulären Konzentrationen von Natrium und Kalium und das atriale natriuretische Peptid (s. unten) regeln die Aldosteronfreisetzung]. Aldosteron treibt die Na^+-Rückresorption in den distalen Tubulusabschnitten an.

Natriuretische Peptide. Im Herzen werden auch Hormone gebildet. Das **atriale natriuretische Peptid** (ANP) wird auf Vorhofdehnung hin freigesetzt und erhöht, wie der Name verrät, die Natriumausscheidung. Es gibt zwei weitere natriuretische Peptide, die zunächst im Gehirn identifizierten natriuretischen Peptide BNP ***(brain natriuretic peptide)*** und **C-Typ natriuretisches Peptid** (CNP). Unter physiologischen Bedingungen überwiegt die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems, aber bei der Herzinsuffizienz kommt diesen Hormonen eine größere Bedeutung zu. Natriuretische Peptide sind in vielerlei Hinsicht als Antagonisten zum Renin-Angiotensin-System anzusehen. Sie wirken hemmend auf den Durst, treiben die Natriumausscheidung an und relaxieren in sehr hohen Dosen die Gefäße.

In Kürze

Volumen- und Osmolalitätgleichgewicht
Ein komplexer Regelkreis sorgt für die Aufrechterhaltung des Volumen- und Osmolalitätsgleichgewichts. So stehen Plasmavolumen und Osmolalität unter ständiger Beobachtung. **Dehnungsrezeptoren** am Übergang der V. cava und dem rechten Vorhof geben Auskunft über den Füllungszustand der Kapazitätsgefäße. Auch **Zellen in der Leber** sind an der Volumenmessung beteiligt. Die Osmolalität wird im **Hypothalamus** ermittelt.

Regelung der Wasser- und Kochsalzausscheidung
Als Folge von Volumen- oder Osmolalitätsabweichungen wird das Trinkverhalten angepasst und die Niere modifiziert die Ausscheidung von Wasser und Salz. Die **Wasserausscheidung** geschieht unter Kontrolle von ADH. Die **Salzausscheidung** hingegen bestimmt in erster Linie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Hierbei wirken sympathische Nierennerven und natriuretische Peptide modulierend.

30.4 Regelung der Wasser- und Kochsalzaufnahme

Durst

Durst entsteht bei Anstieg der Osmolalität im Plasma oder Abnahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und führt zur Suche nach Wasser und zum Trinken.

Auslösung des Dursts. Verliert der Körper etwa 2% seines Wassers, steigt die Plasmaosmolalität um etwa 1–2% an und es entsteht **osmotischer Durst** (durch zelluläre Dehydratation). Abnahme des extrazellulären Volumens bei unveränderter Plasmaosmolalität (z. B. bei Blutverlust) erniedrigt den zentralen venösen Druck und den arteriellen Blutdruck. Bei Abnahme dieser Drücke um ≥ 10% entsteht **hypovolämischer Durst**. Beide Arten von Durst wirken meistens synergistisch. Adäquate Reize und Sensoren, die osmotischen oder hypovolämischen Durst auslösen, sind verschieden; ansonsten sind die neuronalen Strukturen für beide Durstformen im Hypothalamus identisch (Abb. 30.6).

Osmotischer Durst. Der Verlust von Wasser (z. B. durch exzessives Schwitzen) erhöht die Osmolalität der Extrazellulärflüssigkeit. Als Folge davon verlieren die Zellen Wasser an den Extrazellulärraum, dehydrieren und schrumpfen. Die **Osmosensoren** in den zirkumventrikulären Organen sind für die Erregung der beiden hypothalamischen (neuronalen und hormonellen) Zielsysteme in der Erzeugung von Trinken und Wasserretention verantwortlich. Die osmosensiblen Neurone sind erregend synaptisch mit den **ADH-freisetzenden** und **oxytozinergen** Neuronen in den Nuclei supraopticus und paraventricularis verknüpft. Zerstörung der zirkumventrikulären Organe führt zum Verlust von Trinkverhalten **(Adipsie)**. Zerstörung der ADH-freisetzenden Neurone führt zum exzessiven Trinken **(Polydipsie)**.

Hypovolämischer Durst. Hypovolämischer Durst wird ausgelöst bei Abnahme der Aktivität in **vagalen Afferenzen** vom **rechten Vorhof** und den **großen Venen** und vermutlich in arteriellen Barorezeptorafferenzen und bei Aktivierung des **Renin-Angiotensin-Systems**. Die Aktivität in den Afferenzen gelangt über den Nucleus tractus solitarii (NTS) in der Medulla oblongata und über aszendierende Bahnen zum Hypothalamus (▶ Kap. 28.9). Das Peptid **Angiotensin II** steigert über die Nebennierenrinde die Aldosteronfreisetzung und führt über das **Subfornikalorgan** zur Ausschüttung von ADH und Oxytozin, welches Durst und Salzappetit hervorruft. Abb. 30.7 fasst die vielfältigen Wirkungen von Angiotensin II auf die Volumenregulation zusammen.

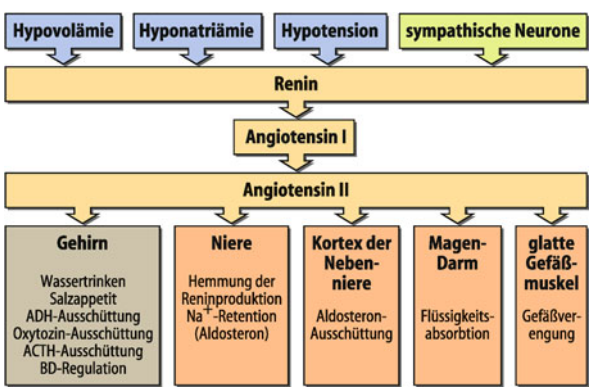


Abb. 30.7. Das Renin-Angiotensin-System und Organfunktionen

Salzappetit

Salzappetit wird unabhängig vom hypovolämischen Durst geregelt.

Aldosteron. Volumenverlust löst sowohl Wasseraufnahme als auch Aufnahme von NaCl (Salz) aus, um Volumen und Osmolalität der Extrazellulärflüssigkeit wieder in ein Gleichgewicht zu bringen. Deshalb ist die Abnahme der Aktivität in den **viszeralen vagalen Afferenzen** vom rechten Vorhof des Herzens und den arteriellen Barorezeptoren bei **Hypovolämie** nicht nur der auslösende physiologische Reiz für **Durst** und **ADH-Ausschüttung**, sondern auch für **Salzappetit**. Die Salzaufnahme setzt verspätet ein und überdauert die Wasseraufnahme um Minuten bis Stunden; d. h., Tiere nehmen nach experimenteller Hypovolämie weiterhin Salz zu sich, nachdem die Extrazellulärflüssigkeit wieder hergestellt ist. Das bedeutet, dass ein weiteres (langsames) Signal für die Auslösung des Salzappetits verantwortlich sein muss. Dieses Signal ist **Aldosteron**, welches bei Hypovolämie über den Renin-Angiotensin-Mechanismus aus der Nebennierenrinde ausgeschüttet wird und an allen Na^+-ausscheidenden Epithelien (Nierentubuli, Mukosa des Darmes, Ausführungsgänge von Speichel- und Schweißdrüsen) die **Natriumresorption** fördert.

Bereits 1940 wurde von Wilkins und Richter der Fall eines 4-jährigen Knaben berichtet, der exzessiv Salz aufnahm. Im Krankenhaus wurde er daran gehindert und starb wenige Tage später. Die Autopsie ergab, dass er einen Tumor beider Nebennierenrinden aufwies. Seine Nebennierenrinde konnte kein Aldosteron produzieren und er verlor unkontrolliert Na^+ im Urin.

Angiotensin II und Oxytozin. Angiotensin II wirkt direkt auf spezialisierte Rezeptorpopulationen für Salzappetit in den **zirkumventrikulären Organen**, die vermutlich von den Angiotensin-II-Durstrezeptoren im Subfornikalorgan unabhängig sind. Die verzögerte Befriedigung des Salzappetits wird auf diese Weise durch die **Aktivierung oxytozinerger Neurone** im Hypothalamus gesteuert. Diese Neurone hemmen verzögert jene Neurone, welche für Salzappetit verantwortlich sind (und fördern gleichzeitig in der Niere die Natriurese). Die experimentelle Gabe von Oxytozin in die zerebrovaskuläre Flüssigkeit beendet sofort die $NaCl^-$, nicht aber die Wasseraufnahme. Folgende Mechanismen wirken also bei Salzaufnahme **synergetisch:** Hypovolämie löst durch Angiotensin II akut NaCl-Appetit und durch Aldosteron eine verlängerte Enthemmung der NaCl-Aufnahme aus. Gleichzeitig aktivieren beide Hormone oxytozinerge Neurone im Hypothalamus und hemmen verzögert die Mechanismen der Salzaufnahme (und damit den Salzappetit).

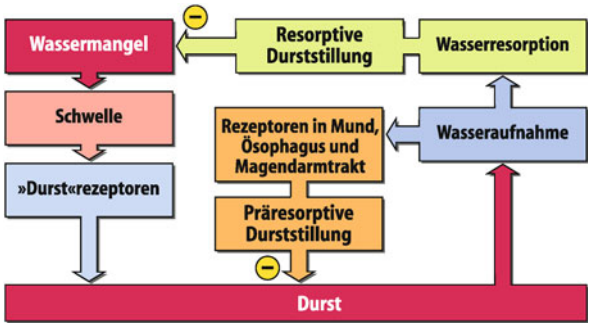


Abb. 30.8. Schema der präresorptiven und resorptiven Durststillung durch Wasseraufnahme

Trinkverhalten

Trinken löscht Durst lange vor Erreichen des Soll-Wertes im Gewebe.

Präresorptive und resorptive Durststillung. Vom Beginn des Trinkens bis zur Beseitigung eines Wassermangels im Intrazellulärraum vergeht geraume Zeit, da das in Magen und Darm aufgenommene Wasser in den Blutkreislauf überführt (resorbiert) werden muss. Es ist aber eine alltägliche und experimentell vielfach bestätigte Beobachtung, dass das Durstgefühl erlischt, d. h., dass das Trinken aufhört, lange bevor der extra- und intrazelluläre Wassermangel beseitigt ist. Diese **präresorptive** Durststillung verhindert eine übermäßige Aufnahme von Wasser und überbrückt die Zeit bis zur resorptiven Durststillung (Abb. 30.8). Die **präresorptive Durststillung** arbeitet mit großer Präzision: Die getrunkene Wassermenge entspricht in engsten Grenzen der benötigten.

Abschätzung der Trinkmenge. Sensoren im Zungen-Rachen-Raum sowie in Magen, Duodenum und Leber informieren das Hirn über vagale Afferenzen grob über die aufgenommene Wassermenge und hemmen den motorischen Trinkakt. Die Rezeptoren dieser Afferenzen im Duodenum, die an der präresorptiven Durststillung beteiligt sind, registrieren die Wassermenge oder die Na^+-Konzentration.

Durstschwelle. Ist der Durst endgültig gestillt **(resorptive Durststillung)** und das relative (bei Aufnahme von zu viel Kochsalz) oder absolute Wasserdefizit beseitigt, so tritt bei langsamen physiologischen Wasserverlusten erneut Durst auf, wenn diese etwa 0,5% des Körpergewichts erreichen. Diese **Durstschwelle** verhindert, dass kleine Wasserverluste schon zum Auftreten von Durst führen.

▪▪▪ Der Wohlgeschmack eines Getränkes, auch von Wasser, wird umso positiver beurteilt, je größer der Durst ist. Die niedrigsten Bewertungen finden sich nach Durststillung. Die getrunkene Flüssigkeitsmenge hängt auch von ihrem **Geschmack** und von der Vielfalt ihres Angebotes ab. Zusatz von Zucker führt bei Menschen, Affen und Ratten zu deutlich größerer Flüssigkeitsaufnahme. Für die verhaltenssteuernde Wirkung des Geschmacks von Flüssigkeit und Nahrung ist bei Affen und Menschen der **Orbitofrontalkortex** zuständig. Bei seiner Zerstörung kann zwischen der Bedeutung negativer und positiver Verstärker nicht mehr unterschieden werden (► Kap. 12).

Primäres und sekundäres Trinken. Trinken und Durststillung sind extrem variable Verhaltensweisen, die aus angeborenen und erlernten Mechanismen zur Beseitigung des Wassermangels und zur Herstellung des positiven Befriedigungsgefühls bei Durststillung bestehen. Trinken als Folge eines absoluten oder relativen Wassermangels in einem der Flüssigkeitsräume des Körpers bezeichnen wir als primäres Trinken, Trinken ohne offensichtliche Notwendigkeit der Wasserzufuhr als sekundäres Trinken.

- **Primäres Trinken** ist eine physiologische homöostatische Reaktion, die bei regelmäßiger Lebensweise und ausreichender Verfügbarkeit von Wasser selten auftritt.
- **Sekundäres Trinken** ist die übliche Form der Flüssigkeitszufuhr! Im Allgemeinen nehmen wir meist schon im Voraus das physiologisch benötigte Wasser auf. Zum Beispiel wird mit und nach dem Essen Flüssigkeit aufgenommen, wobei wir anscheinend gelernt haben, die Flüssigkeitsmenge an die Speise anzupassen, bei salzhaltiger Kost also mehr zu trinken, selbst wenn noch kein Durstgefühl aufgetreten ist.

▪▪▪ **Empfohlene Flüssigkeitsaufnahme.** Steht hinreichend Wasser zur Verfügung, erreicht der gesunde Organismus die Flüssigkeitsbilanz von allein. Für eine ausreichende Nierendurchspülung (etwa zur Nierensteinprophylaxe) reicht eine Trinkmenge aus, die zur Entfärbung des Harns (niedrige Harnosmolarität) führt. **Dialysepatienten**, die keinen Harn mehr ausscheiden, sollen nur die über Haut, Lunge und Stuhl erfolgenden Flüssigkeitsverluste bilanzieren. Häufig stellt diese Trinkbeschränkung bei diesen Patienten eine besondere Belastung dar, denn die Anhäufung von harnpflichtigen Substanzen und Angiotensin II löst enormen Durst aus. Zwischen zwei Dialysesitzungen (in der Regel 2–3 Tage) soll der Patient weniger als 2 l Wasser retinieren.

In Kürze

Regelung der Wasser- und Kochsalzaufnahme

Durst kann auf zweierlei Weise entstehen: **Osmotischer Durst** entsteht durch Anstieg der Osmolalität im Plasma, **hypovolämischer Durst** kommt durch die Abnahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens zustande. Beide Mechanismen arbeiten zusammen und bewirken eine Konstanz des intra- und extrazellulären Flüssigkeitsvolumens innerhalb enger Grenzen (0,5% des Körpergewichts).

Regulationsmechanismen

Während der osmotische Durst in der Regel über den hypovolämischen dominiert, führen **Volumen**- und **Salzverlust** über mehrere renale hormonelle und zentrale Mechanismen zu Wasser- und Salzaufnahme. An diesen Mechanismen sind das Renin-Angiotensin-System, Aldosteron, barorezeptive und volumenrezeptive Afferenzen vom Kreislauf, ADH, Oxytozin und hypothalamische Zentren beteiligt.

Durststillung erfolgt in der Regel antizipatorisch, bevor der Wassermangel in den Körperzellen beseitigt ist (präresorptive und resorptive Durststillung). Dabei sind Lernprozesse und Sensoren im Rachenraum, Magen und Duodenum beteiligt, mit deren Hilfe das »Wasserbedürfnis« des Körpers genau abgeschätzt wird.

30.5 Entgleisung des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes

Abweichungen vom Sollwert

Hypohydration und Hyperhydration umschreiben den Zustand des Wassermangels oder Überschusses; man unterscheidet isotone hypo- und hypertone Hydratationsstörungen.

Auswirkung auf die Flüssigkeitsräume. Isotone Veränderungen der Flüssigkeitspegel bleiben auf den Extrazellulärraum beschränkt, der Intrazellulärraum bleibt daher in seinen normalen Ausmaßen erhalten (Abb. 30.9). Nimmt dagegen die Osmolalität zu (hypertone Auslenkung), ziehen die angereicherten Teilchen das Wasser aus den Zellen heraus. In der Folge schrumpfen diese. Das Gegenteil geschieht bei hypotoner Änderung der Körperflüssigkeit, hier kommt es zur Zellschwellung.

VII

Hypohydrationszustände. Kann ausreichend Wasser getrunken werden, treten Hypohydrationsstörungen kaum auf, nicht einmal beim völligen Fehlen des Hormons ADH (Diabetes insipidus). Der Patient scheidet dann zwar Unmengen an Harn aus, aber der Durstmechanismus sorgt für entsprechenden Ausgleich.

Hypohydration tritt z. B. bei älteren Menschen auf, die ein eingeschränktes Durstempfinden haben und Personen, bei denen die Mobilität eingeschränkt ist. Auslösende Ereignisse sind häufig Durchfälle, Erbrechen, Verbrennungen oder Diuretikatherapie.

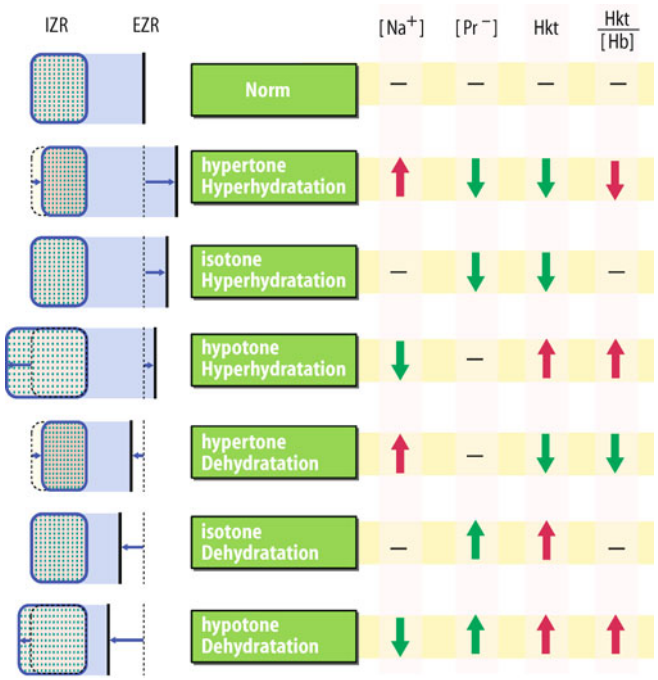


Abb. 30.9. Störungen des Wasser- und NaCl-Haushaltes. *Links* die jeweiligen Änderungen von Intrazellulärraum (IZR, *rötlich*) und Extrazellulärraum (EZR, *blau*). *Rechts* die jeweiligen Änderungen der extrazellulären Na^+-Konzentration ($[Na^+]$), der Plasmaproteinkonzentration ($[Pr^-]$), des Hämatokrit (Hkt) und des Verhältnisses von Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration (Hkt/[Hb])

Hypo- und hypertone Hypohydration. Man unterscheidet zwei Formen der Hypohydration:

- Werden erhebliche Verluste der Körperflüssigkeiten durch Trinken hypoosmolarer Flüssigkeiten kompensiert, kann eine **hypotone Hypohydration** entstehen. Hypotone Hypohydration kommt auch bei eingeschränkter Fähigkeit zur Salzretention vor, beispielsweise beim **Aldosteronmangel**.
- Können Flüssigkeitsverluste nicht durch Trinken ausgeglichen werden, resultiert eine **hypertone Hypohydration**. Besonders rasch erfolgt dies bei schwerer Arbeit in der Hitze oder bei **Fieber**, denn hierbei geht reichlich hypoosmolare Flüssigkeit verloren.

30.1. Diabetes insipidus

Pathologie und Ursachen. Kann ADH nicht gebildet oder freigesetzt werden, liegt ein zentraler Diabetes insipidus vor. Befindet sich dagegen der Defekt an der ADH-Ansprechbarkeit der Nierenepithelien, spricht man von einem renalen Diabetes insipidus (selten). Bei voll ausgeprägtem Erscheinungsbild des Diabetes insipidus scheidet die Niere die maximal mögliche Harnmenge aus, etwa 20 l täglich.

Therapie. Bei der renalen Form des Diabetes insipidus bleibt die therapeutische Gabe von ADH-Analoga erfolglos. In diesem Fall werden Thiaziddiuretika gegeben, die über den so erfolgten Kochsalzverlust zur Verminderung des Extrazellulärvolumens führen. Als Folge wird das Renin-Angiotensin-System aktiviert, die Sympathikusaktivität erhöht und der Blutdruck leicht verringert. Alle diese Veränderungen verursachen über verschiedene Mechanismen (▶ Kap. 29.4) eine gesteigerte Wasserresorption.

Hyperhydration. Ebenso wie die Hypohydration nur bei eingeschränkter Wasseraufnahme möglich ist, setzt die Hyperhydration eine Störung der Wasserelimination voraus. Diese kann vielerlei Ursachen haben. Ein Beispiel ist oligurisches Nierenversagen verschiedenster Genese. Auch **Hyperaldosteronismus** kann zur Hyperhydration führen, wie beim **Conn-Syndrom**. Bei diesem Krankheitsbild verursachen die hohen Aldosteronspiegel, dass aus dem distalen Tubulus und Sammelrohr ständig Na^+ und Wasser retiniert werden. Dies erfolgt auf Kosten von K^+, das im Austausch ins Tubuluslumen gelangt. Der Bestand von Na^+ kann beträchtliche Ausmaße annehmen, bedrohlich wird jedoch der gleichzeitige K^+-Verlust. Je nach Trinkverhalten entsteht eine hyper- oder normotone Hyperhydration. **Lakritzen** haben eine aldosteronähnliche Wirkung (▶ Kap. 21.5), weshalb es beim chronischen Genuss zu einer Hyperhydration und zum Bluthochdruck kommen kann. Dagegen kann eine hypotone Hyperhydration durch **glukosehaltige Infusionslösung** bei niereninsuffizienten Patienten entstehen, denn diese Lösungen bergen die Gefahr einer Osmolytverringerung, sobald die Glukose von den Zellen abgebaut wird. Zurück bleibt das reine Wasser, welches nicht mehr hinreichend ausgeschieden wird.

Ödembildung

Flüssigkeitsansammlungen im interstitiellen Raum werden (extrazelluläre) Ödeme genannt; sie können durch Erhöhung der Kapillarpermeabilität sowie durch Veränderungen des hydrostatischen oder onkotischen Drucks entstehen.

Entstehung. Ödeme werden gebildet, wenn Plasmawasser in das Interstitium übertritt, daher sind diese Aufquellungen nicht etwa gleichzusetzen mit einer Hyperhydration. Durch den Plasmawasserverlust wird häufig sogar eine Hypohydration in den übrigen Verteilungsräumen verursacht. Folgende Veränderungen begünstigen Ödembildung (▶ Kap. 28.4):

- eine Erhöhung der Kapillarpermeabilität z. B. durch **Histamin** (Insektenstich),
- ein gesteigerter Kapillardruck (**kardiale Insuffizienz** mit gesteigertem Venendruck),
- verminderte Plasmaproteinkonzentration (Eiweißverlust beim **nephrotischen Syndrom**),
- Störung des **Lymphabflusses** (Lymphbahnresektion bei Tumorentfernung).

Zur Diagnose können Ödeme in der Haut mit dem Daumen weggepresst werden. Eine Delle ist über längere Zeit zu beobachten. Ursache für das verzögerte Nachfließen des Ödems ist die gelartige Konsistenz des interstitiellen Raumes. Intrazelluläre Ödeme entstehen hingegen nur, wenn intrazelluläre Osmolyte angereichert werden oder wenn die extrazelluläre Osmolarität abnimmt.

Ödeme bei Leberzirrhose. Das Auftreten von Ödemen kann am Beispiel der alkoholbedingten Leberzirrhose illustriert werden (Abb. 30.10). Durch Schädigung der Leber werden nicht mehr hinreichend Plasmaproteine synthetisiert. Der onkotische Druck fällt, dadurch kann das Wasser nicht mehr im Plasmaraum zurückgehalten werden. Da die Sinusoidalräume der Leber geschädigt sind, staut sich zudem die Lymphe. Dieses gesellt sich zu einer venösen Abflussbehinderung und Zunahme des Blutdruckes in der Pfortader (**»portale Hypertension«**), es wird also mehr Plasma abgepresst. Eiweiße können die Wände der Sinusoide besonders leicht passieren und reichern sich jetzt im Bauchraum als Exsudat an (**Aszites**, s. auch Fallgeschichte in der Einleitung). Daraus resultiert ein weiteres Absinken der Plasmaproteinkonzentration und ein erheblicher Plasmaflüssigkeitsverlust (bis zu vielen Litern). Als Notreaktion auf das verminderte zirkulierende Plasmavolumen setzt die Nebennierenrinde Aldosteron frei, um Na^+ in der Niere zu retinieren. Da die Leber das gebildete Aldosteron nicht mehr abbauen kann, schießt der Aldosteronspiegel in die Höhe. Das Plasmavolumen weitet sich stark aus und treibt zusätzlich Flüssigkeit in den Bauchraum hinein. Proteinhaltige Infusionslösungen können nur bis zu einem gewissen Grade beim Aszites verabreicht werden, denn die Lungenkapillaren sind recht durchlässig für Proteine. Somit würde das Eiweiß in das Lungeninterstitium gelangen und zum Lungenödem führen. Beim Punktieren des Bauchraumes ist ebenso Vorsicht geboten, denn die sofort nachfließende Plasmaflüssigkeit kann einen **Volumenmangelschock** auslösen (s. Fallbeispiel am Kapitelanfang).

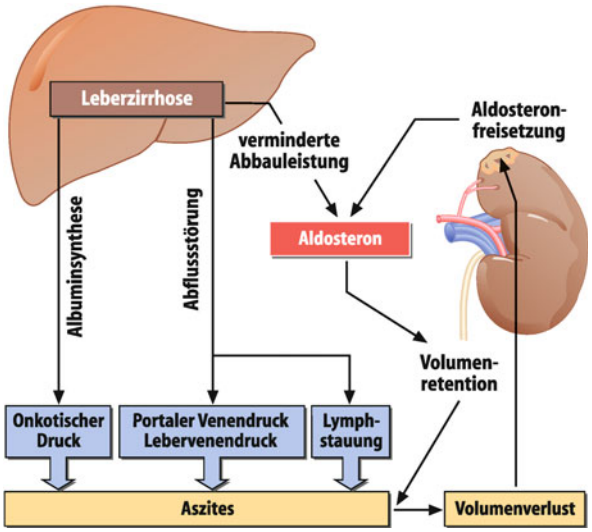


Abb. 30.10. Entstehung und Aufrechterhaltung des Aszites am Beispiel der Leberzirrhose. Große Bedeutung kommt der vermehrten Freisetzung und dem verminderten Abbau von Aldosteron durch die Leber zu. Darüber hinaus ist der onkotische Druck durch verminderten Plasmaeiweißgehalt reduziert, der Lymphabfluss gestaut und der Venendruck in der Leber und Portalvene erhöht

30.2. Nykturie bei Ödemen

Nächtlicher Harndrang, die Nykturie, wird vom Patienten häufig als »Blasenschwäche« wahrgenommen. Entsprechend zahlreich sind die Angebote an Substanzen, welche das vermeintlich schwache Hohlorgan stärken sollen. Erheblicher Leidensdruck entsteht, sobald der Schlaf mehrfach unterbrochen werden muss. Häufige Ursache der Nykturie sind Flüssigkeitsverschiebungen in Folge von Ödemen. Typisch für Ödeme ist die Lageabhängigkeit der Flüssigkeitseinlagerung. Bei **Herzinsuffizienz, nephrotischem Syndrom, Leberzirrhose** und venöser Insuffizienz erfolgt die Flüssigkeitseinlagerung schwerkraftabhängig. Nimmt der Patient während der Nachtruhe wieder eine waagerechte Haltung ein, ändern sich die Filtrations- und Resorptionskräfte (▶ Kap. 28.4), welche vermehrt interstitielle Flüssigkeit in die Kapillaren zurückpressen. Hierdurch nimmt während der Nacht das Plasmavolumen merklich zu, eine isotone Hyperhydration entsteht. Vor allem herznahe Sensoren nehmen Druck- und Volumenänderungen wahr, die durch diese Plasmaexpansion entstanden sind. Über den **Gauer-Henry-Reflex** wird die Ausschüttung von ADH gehemmt, des Weiteren wird die Reninausschüttung vermindert - und natriuretische Peptide vermehrt freigesetzt. Zusammen bewirken diese Änderungen eine Diurese, die auch bei normaler Blasenfunktion zu nächtlichem Wasserlassen zwingt.

Hirnödem. Besonders tückisch ist eine Osmolalitätsveränderung für das Gehirn, denn der Schädel lässt keine Ausbreitung zu. Schwellung des Nervengewebes (Hirnödem) beschränkt die Blutzufuhr, den venösen Abfluss und die kapilläre Filtration.

Wird zusätzlich der Liquorabfluss gestört, kann es zum erhöhten Liquordruck kommen **(Hirndruck)**. Durch Augenhintergrundspiegelung kann der Arzt dies erkennen: Der hohe Gehirndruck behindert den örtlichen Kreislauf und Lymphabfluss der Netzhaut. Es bietet sich das Bild eines vorquellenden Sehnervs **(Stauungspapille)** und die Retinavenen sind erweitert. Auch die Schrumpfung der Hirnzellen bei Hypohydration geht mit Funktionsverlusten einher, darüber hinaus können die Gehirngefäße geschädigt werden.

30.3. Kochsalz und Bluthochdruck

Ausgeprägte Erhöhung des Natriumbestandes (wie etwa bei krankhaftem Aldosteronüberschuss) lässt den Blutdruck steigen. Der normale Kochsalzkonsum dagegen nicht, dafür sorgen die Nieren. Innerhalb einiger Bevölkerungsgruppen treten aber zahlreiche, besonders salzsensitive Menschen auf, die bereits auf niedrigere Mengen Kochsalz ansprechen. Allein eine fortwährende reichliche Kochsalzzunahme über die Kost ruft bei diesen Personen einen Bluthochdruck (Hypertonie) hervor. Bei den Europäern ist die **Salzsensitivität** bei weitem nicht so ausgeprägt wie bei Nordamerikanern afrikanischen Ursprungs. Die Mechanismen, die zur Salzsensitivität führen, sind bislang genauso unklar wie die eigentlichen Ursachen der **primären »essenziellen« Hypertonie** selbst. Fest steht aber, dass während der Entstehung des erhöhten Blutdrucks zunächst das Plasmavolumen vergrößert ist. Nach einiger Zeit geht dieser »**Volumenhochdruck**« in einen »**Widerstandshochdruck**« über, d. h., dass nunmehr verengte Widerstandsgefäße den erhöhten Blutdruck aufrechterhalten. Obwohl eine generell blutdrucksteigernde Wirkung von Kochsalz nach wie vor umstritten bleibt, ist es für Hypertoniepatienten ratsam, den Salzkonsum zu dämpfen. Vielfach kann so die Medikamentendosis gemindert werden.

In Kürze

Entgleisung des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes

Überwässerung und Dehydrierung treten nicht auf, wenn die Zufuhr und Elimination von Wasser ausreichend gewährleistet ist. Man unterscheidet zwei Richtungen der Abweichung vom Sollwert:

- Austrocknung (**Hypohydration**) kann bei großer Hitze, Durchfällen oder heftigem Erbrechen erfolgen.
- Zu **Hyperhydration** (Wasserüberschuss) bis zur Wasserintoxikation kann es vor allem bei niereninsuffizienten Patienten kommen.

Ödem

Die übermäßige Verlagerung von Flüssigkeit ins Interstitium bezeichnet man als Ödem. Dieses entsteht z. B. durch erhöhten hydrostatischen Druck in der Kapillare, verminderten onkotischen Druck, Lymphabflussstörungen oder durch eine Zunahme der Kapillarpermeabilität.

30.6 Kaliumhaushalt

Kaliumbilanz

Aufnahme und Ausscheidung von Kalium stehen normalerweise im Gleichgewicht; für die kurzfristige Regulation sind Umverteilungsprozesse von besonderer Bedeutung.

Aufnahme. Der extrazelluläre Raum enthält 60–80 mmol K^+. Verblüffend wird diese Angabe erst, wenn man sich vor Augen hält, dass das Trinken einiger Gläser Orangensaft bereits eine Zufuhr von etwa 40 mmol bedeutet. Der Organismus ist daher »ständig auf der Hut«, um den Kaliumhaushalt zu regulieren. Die Zufuhr von Kalium unterliegt erheblichen Schwankungen, welche aber durch die Niere ausgeglichen werden. Besonders viel Kalium ist im Fleisch zu finden, aber auch Bananen, Aprikosen, Feigen und Kartoffeln enthalten reichliche Mengen. Im Kochwasser entschwindet ein Großteil des in der Nahrung befindlichen Kaliums.

Umverteilung. Besonders schnell ist die Ausscheidung von Kalium nicht. Daher ist eine rasche Kompensation des Kaliums vonnöten. Dies bewerkstelligen die Zellen selber. Ist die Zelle von hoher K^+-Konzentration umgeben, kommt es zur Aufnahme von Kalium, vermutlich ist Kalium dabei selbst ein wichtiger auslösender Faktor. Fördernd auf die K^+-Aufnahme wirken weiterhin **Insulin** und **β_2-adrenerge Stimulation**. Diese setzen (direkt und indirekt) die Na^+/K^+-ATPase verstärkt in Gang und erreichen damit einen vermehrten Austausch von K^+ gegen Na^+.

Eliminierung. Schweiß und Stuhl enthalten viel Kalium, aber in der Regel wird nur etwa 10% der aufgenommenen Menge auf diesem Wege ausgeschieden. Eine Ausnahme ist der Aufenthalt in **großer Hitze** ohne hinreichende Hydrierung. Unter diesen Bedingungen geht zunächst sehr viel Kalium über die großen Mengen an Schweiß verloren. Um das extrazelluläre Volumen zu erhalten, wird Aldosteron freigesetzt. Dadurch werden zwar die Wasser- und Natriumverluste verringert, allerdings auf Kosten verstärkter Kaliumausscheidung über die Nieren, den Stuhl und den Schweiß. Bei erhöhtem Kaliumspiegel kann das **Darmepithel** die Elimination von Kalium erheblich steigern. Das Kolon kann so immerhin bis zu einem Drittel der auszuscheidenden Menge bewältigen. Entscheidende Schaltstellen für die renale Kaliumausscheidung sind die **distalen Nephronabschnitte**, also distaler Tubulus und Sammelrohr. Wie bereits geschildert, bewirkt Aldosteron an den Hauptzellen eine vermehrte Aufnahme von Na^+. Aus Elektroneutralitätsgründen verlässt K^+ das Zellinnere und tritt in das Tubuluslumen über (der gleiche Transportmechanismus regelt die Eliminierung über das Kolonepithel). Verabreicht man Diuretika, die vor diesem Nierenabschnitt wirken, kommt es zu einem Kaliumverlust (»Kaliuretika«), denn die distalen Nephronabschnitte sehen sich dann einer Überflutung mit Na^+-reicher Tubulusflüssigkeit ausgesetzt. Nun wird über Aldosteron die Na^+-Aufnahme voll in Gang gesetzt, was einen Verlust an K^+ zur Folge hat. Kaliumsparende Diuretika sind dagegen **Aldosteronantagonisten** und **Amilorid**. Beide hemmen die Na^+-Aufnahme im distalen Nephron und Sammelrohr und

halten dadurch K^+ zurück. Um K^+ zu resorbieren, haben die Schaltzellen (auch im distalen Tubulus und Sammelrohr lokalisiert) eine H^+/K^+-ATPase. Kalium wird hier also aktiv gegen Protonen ausgetauscht. In Folge dieses Regelwerkes ist die Niere in der Lage, erhebliche Mengen an Kalium zu resorbieren oder auszuscheiden.

Hyperkaliämie

Das Zellmembranpotenzial steht und fällt mit der ungleichen Verteilung des Kaliums über die Zellmembran, daher ist der Kaliumhaushalt für die Erregbarkeit von Neuronen, Skelett- und Herzmuskel so bedeutsam.

Bedeutung des Kaliums. Entweichen nur 2% des intrazellulären Kaliums, verdoppelt sich der extrazelluläre Kaliumgehalt. Daher umhüllt die Blut-Hirn-Schranke das zentrale Nervensystem und formt so eine Art Schutzwall vor Kaliumschwankungen. Periphere Neurone, Skelettmuskeln und vor allem Herz und glatte Muskulatur sind hingegen den Änderungen der Plasmakonzentration ausgeliefert, und ihre Funktion wird bei Hyper- oder Hypokaliämie empfindlich gestört. Auch die Ausschüttung einiger Hormone ist von der K^+-Konzentration abhängig. So stimuliert Hyperkaliämie über Depolarisation der Zellmembran die Ausschüttung von Insulin, Aldosteron und Glukokortikosteroiden. K^+ ist ferner für den Transport in einer Vielzahl von Epithelien erforderlich, so halten K^+-Kanäle die treibende Kraft für elektrogene Transportprozesse aufrecht.

Hyperkaliämie. Ein Beispiel für die Folgen eines erhöhten extrazellulären Kaliumspiegels ist die in der Herzchirurgie eingesetzte sog. **kardioplege Lösung**: Da das schlagende Herz die Operation erschwert, verschafft sich der Chirurg Abhilfe, indem er kaliumreiche Lösung verabreicht. Wie über die **Nernst-Gleichung** vorhergesagt, wird die Zellmembran bei erhöhtem K^+-Gehalt des Außenmediums depolarisiert. Darüber hinaus verursacht die Hyperkaliämie ($K^+ > 6$ mmol/l) eine Zunahme der K^+-Leitfähigkeit der Zellmembran. Sind die Herzzellen erst einmal dauerhaft entladen, können sie nicht mehr erregt werden, und das Herz steht still. Bevor es aber so weit kommt, das Herz also völlig erlahmt, treten Herzrhythmusstörungen auf. Die depolarisierte Myokardmembran hat sich nämlich dem Schwellenpotenzial genähert, dessen Überschreiten ein Aktionspotenzial auslöst. Eine unkoordinierte Kontraktion des Ventrikels **(ventrikuläre Extrasystole)** und Störung der Erregungsfortleitung sind die Folge.

Gesteigerte und verminderte Erregbarkeit. Der Wechsel von einer gesteigerten Erregbarkeit zu einer Erschlaffung der Muskulatur erfolgt bei etwa 8 mmol/l, was eine schwere Hyperkaliämie bedeutet. Überschreitet man diese Schwelle, setzt auch eine allgemeine **Muskelschwäche** ein. Solch hohe Kaliumspiegel erreicht man aber als Gesunder nicht, denn die Niere kann große Mengen an Kalium ausscheiden. Allerdings kann es bei eingeschränkter Nierenfunktion durchaus zur bedrohlichen K^+-Akkumulation kommen, genauso wie bei vermehrtem Austritt von Kalium aus der Zelle, z. B. bei **Chemotherapie** zur Krebsbehandlung, **Verbrennungen** oder Quetschungen. Auch körperliche Betätigung steigert den K^+-Spiegel, und zwar aus zwei Gründen. Zunächst kann das nach dem Aktionspotenzial austretende K^+ nicht hinreichend schnell über die Na^+/K^+-ATPase aufgenommen werden. Als zweite Ursache sind ATP-abhängige K^+-Kanäle anzusehen. ATP schließt diese Kanäle und vermindert damit das Austreten von K^+. Bei reduziertem ATP-Gehalt der Zellen sind diese Tore für das Kalium weit geöffnet. So steigert bereits das normale Gehen die K^+-Konzentration um ca. 0,3 mmol/l, erschöpfende Arbeit ruft gar eine Zunahme um 2 mmol/l hervor.

Hypokaliämische Störungen

Die Symptome der Hypokaliämie können denen der Hyperkaliämie sehr ähnlich sein.

Hypokaliämie. Es mutet paradox an, dass die klinischen Zeichen einer Hypokaliämie denen der Hyperkaliämie gleichen können. Beispielsweise treten hier wie dort Extrasystolen auf. Die Praxis stimmt jedoch weiterhin mit der Theorie überein: Nach Nernst müsste eine Abnahme des extrazellulären Kaliums zwar eine Hyperpolarisation und somit eine verminderte Erregbarkeit der Zellen hervorrufen. Da aber eine verringerte extrazelluläre K^+-Konzentration gleichzeitig die Kaliumleitfähigkeit der Zellmembranen herabsetzt, wird der Einfluss des Kaliums auf das Ruhemembranpotenzial gemindert, die Zellmembran kann also tatsächlich entgegen der Erwartung depolarisiert werden (Abb. 30.11). Am Herzen bedeutet dies, dass sowohl die Hyper- wie auch die Hypokaliämie die Erregbarkeit heraufsetzen

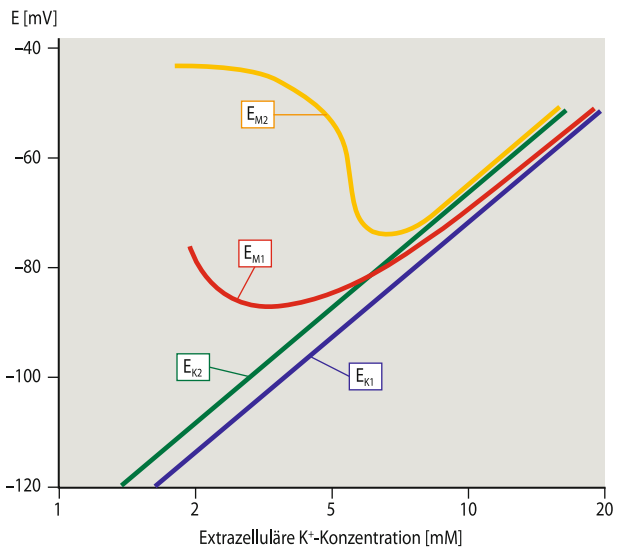


Abb. 30.11. Abhängigkeit des Zellmembranpotenzials von der extrazellulären K^+-Konzentration. E_K: Kaliumgleichgewichtspotenzial einer Zelle mit 150 mmol/l *(grün)* bzw. 120 mmol/l *(blau)* intrazellulärer K^+-Konzentration ($E_K = -61$ lg [Ki] / [Ka] mV). E_{M1}: Zellmembranpotenzial einer Zelle mit hoher K^+-Leitfähigkeit und intrazellulären K^+-Konzentrationen (z. B. gesunde Myokardzelle). E_{M2}: Zellmembranpotenzial einer Zelle mit geringer K^+-Leitfähigkeit und intrazellulären K^+-Konzentrationen (z. B. ischämische Myokardzelle). Bei zellulärem K^+-Verlust wird die Kurve für E_K parallel nach links verschoben. (Nach Ten Eik et al. 1992)

können. Insbesondere bei Herzmuskelzellen, die durch Sauerstoffmangel geschädigt wurden **(Randzonen des Herzinfarkts!)**, verursacht hypokaliämische Erregbarkeitssteigerung gefährliche Herzrhythmusstörungen. Bei der glatten Muskulatur ist der Einfluss des Kaliums auf seine Membranleitfähigkeit hingegen weniger deutlich. Daher treten **Darmträgheit** und **Blasenerschlaffung** auf.

Ursachen von Kaliumverlust. Verlust an Kalium kann viele Gründe haben. Die meisten Diuretika schwemmen K^+ aus dem Organismus heraus, aber auch über den Darm können bei Durchfällen große Mengen an K^+ abhanden kommen. Der Arzt kann bei Hemmung der Na^+/K^+-ATPase durch **Ouabain** (g-Strophantin) den Kaliumspiegel gefährlich senken.

▪▪▪ Bemerkenswerterweise entdeckte man eine körpereigene Produktion von Ouabain (welches aber unter physiologischen Bedingungen keine Hypokaliämie hervorruft), und zwar in der Nebennierenrinde. Die Herstellung des endogenen Fingerhutwirkstoffes wird bei Kochsalzzufuhr, Hypoxie und körperlicher Arbeit gesteigert. Vermutlich spielen Angiotensin II und Adrenalin hierbei die vermittelnde Rolle. Durch diese Substanz wird die Kontraktionskraft des Herzens erhöht, leider aber auf unökonomische Weise, weshalb man die entsprechenden Präparate ungern bei Herzinsuffizienz anwendet.

Dagegen ist eine verringerte K^+-Zufuhr allein nur selten für einen Mangelzustand verantwortlich, denn die renale K^+-Elimination kann bis auf 2% der filtrierten Menge beschränkt werden.

Wechselwirkung mit dem Säure-Basen-Haushalt

Kaliumionen und Protonen werden zwischen Intra- und Extrazellulärraum ausgetauscht, ein Mangel an Kalium führt daher gehäuft zur Alkalose; umgekehrt geht die Hyperkaliämie mit einer Azidose einher

Austausch von Protonen und K^+. Häuft sich H^+ im Zellinnern an, wird allein aus Elektroneutralitätsgründen vermehrt K^+ die Zelle verlassen. Erleichtert wird dieser Austauch durch die pH-Empfindlichkeit der K^+-Kanäle. Reichern sich dagegen H^+-Ionen im extrazellulären Raum an, drosselt die Zelle in umgekehrter Weise den Ausstrom von Kalium. Zunächst scheint dieser einfache Mechanismus eine klinisch sehr wichtige Beobachtung zu erklären: Azidosen gehen häufig mit einer Hyperkaliämie einher. An der Entstehung dieser **hyperkaliämischen Azidose** sind aber auch andere Geschehnisse beteiligt, denen eine noch größere Bedeutung zukommt: Damit die ständig in den Zellen entstehenden H^+-Ionen letztlich über die Lunge (als CO_2) und Nieren eliminiert werden können, müssen sie zuerst die Hürde der Zellmembran nehmen. Dies tun sie mit Hilfe des sog. **Na^+/H^+-Antiports**. Bei erhöhtem H^+-Angebot im Zellinnern wird er vermehrt aktiv und schleust Na^+ in das Zellinnere. Im Wechsel gelangt H^+ in den extrazellulären Raum. Das so im Zellinneren angereicherte Na^+ wird schließlich über die Na^+/K^+-ATPase wieder aus der Zelle hinausbefördert, und zwar im Austausch gegen Kalium. Also ist der Nettoeffekt der, dass H^+ aus der Zelle tritt und im Gegenzug K^+ hineingelangt. Diese Zusammenhänge machen deutlich, weshalb der Arzt durch eine alkalische Infusionslösung (z. B. Natriumbikarbonat) eine Hyperkaliämie lindern kann.

▪▪▪ Azidosen, die von organischen Säuren verursacht werden (z. B. Laktatazidose), rufen i. Allg. keine Hyperkaliämie hervor, da Laktat gemeinsam mit Protonen aus der Zelle ausgeschleust wird.

Hormone und Kalium

Eine Reihe von zellulären Transportprozessen wird durch Insulin gesteuert; in der Folge treten Verschiebungen des intra- und extrazellulären Kaliums auf.

Insulin. Der schlecht eingestellte Diabetiker weist häufig eine Hyperkaliämie auf. Wichtig ist hierbei die wegfallende Insulinwirkung auf die Membrantransportprozesse. Diese sind besonders ausgeprägt in der Leber, aber auch die Muskulatur und das Fettgewebe sind betroffen. Insulin stimuliert in diesen Geweben die zelluläre Aufnahme von K^+, denn durch Aktivierung des $Na^+,K^+,2Cl^-$-Symporters und des Na^+/H^+-Antiporters steigert es die Aufnahme von Na^+. Dadurch erhält die Na^+/K^+-ATPase, welche durch Insulin ebenfalls stimuliert wird, mehr Substrat und wird zusätzlich aktiviert. Insulin und K^+ regulieren sich offenbar gegenseitig, da die Freisetzung von Insulin aus den B-Zellen des Pankreas nicht nur vom Glukosespiegel abhängt, sondern auch über die extrazelluläre K^+-Konzentration geregelt wird.

30.4 Hungern, Essen, Hypokaliämie: die Realimentationshypokaliämie

Die Wirkung von Insulin auf die zelluläre K^+-Aufnahme ist umso stärker, je länger der Körper unter Insulinmangel stand, die Zellen also an K^+ verarmt sind. Fehlt ihnen seit geraumer Zeit die Nahrung, wird kein oder nur sehr wenig Insulin ausgeschüttet. Die Zellen – insbesondere die der Leber – werden besonders empfindlich gegenüber Insulin. Reichliche Nahrungszufuhr in diesem Zustand stimuliert massiv die Insulinausschüttung und die Zellen reagieren darauf überschießend. Die Folge ist massive zelluläre K^+-Aufnahme und bedrohliche Hypokaliämie.

Weitere Hormone. Im Gegensatz zu Insulin stimuliert **Glukagon** die K^+-Abgabe durch die Leber und führt somit zu einer vorübergehenden Zunahme der extrazellulären K^+-Konzentration. Auch andere Hormone wie die der **Schilddrüse** und **Adrenalin** wirken auf die zelluläre K^+-Bilanz. Ihre Wirkung bleibt jedoch weit hinter der von Insulin zurück.

In Kürze

Kaliumhaushalt
Gerät die Kaliumbilanz aus dem Gleichgewicht, können sehr schnell lebensbedrohliche Zustände entstehen. Der bei weitem überwiegende Teil des Kaliums befindet sich intrazellulär. Die ungleiche Verteilung von K^+ über die Membran ist maßgeblich für die Aufrechterhaltung des **Ruhemembranpotenzials**. Daher führen größere Veränderungen dieses ▼

Gleichgewichts zu Störungen der Erregung am Herzen wie z. B. Extrasystolen.

An der Regulation des Kaliumhaushalts sind verschiedene Prozesse beteiligt. Das aufgenommene K^+ wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden, was unter der Kontrolle von Aldosteron steht. Die Zellen regeln zudem die Aufnahme des extrazellulären Kaliums über das K^+ selbst, wie auch durch Insulin, H^+-Ionen und zahlreiche weitere Mechanismen.

Literatur

Ayus JC, Achinger SG, Arieff A (2008) Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. Am J Physiol 295(3): F619–624

Hoffmann EK, Lambert IH, Pedersen SF (2009) Physiology of cell volume regulation in vertebrates. Physiol Rev 89(1): 193–277

Reinhardt HW, Seeliger E (2000) Toward an integrative concept of control of total body sodium. News Physiol Sci 15: 319–325

Seeliger E, Safak E, Persson PB, Reinhardt HW (2001) Contribution of pressure natriuresis to control of total body sodium: balance studies in freely moving dogs. J Physiol 537: 941–947

Kapitel 31
Kalzium-, Magnesium- und Phosphathaushalt

Florian Lang, Heini Murer

31.1 Physiologische Bedeutung von Kalziumphosphat – 683

31.2 Regulation des Kalziumphosphathaushaltes – 684

31.3 Knochen – 688

31.4 Störungen des Kalziumphosphathaushaltes – 689

31.5 Magnesiumstoffwechsel – 692

Literatur – 693

Einleitung

Die Patientin A.L. wird mit Verdacht auf Knochenmetastasen in die Universitätsklinik eingeliefert, wo der Primärtumor gesucht werden soll. Im Röntgenbild des Skeletts sieht man nämlich »Löcher« mit fehlender Mineralisierung. Angesichts des massiven »Befalls« der Knochen befürchtet der einweisende Arzt, dass die Patientin nur noch wenige Wochen leben wird, eine Einschätzung, die er auch der Patientin mitteilt. Der junge, physiologisch geschulte Stationsarzt stellt jedoch fest, dass die Patientin nur wenig Ca^{2+} im Urin ausscheidet, obwohl die Entmineralisierung des Knochens durch einen Tumor die Ca^{2+}-Ausscheidung massiv steigern sollte. Er findet dann heraus, dass bei der Patientin die Ca^{2+}-Absorption im Darm gestört ist. Das folgende Absinken der Ca^{2+}-Konzentration im Blut stimuliert die Ausschüttung von Parathormon, das wiederum Ca^{2+} aus dem Knochen mobilisiert und dadurch die Entmineralisierungsherde erzeugt. Die Malabsorption im Darm wird bei der Patientin durch einen Mangel an dem Verdauungsenzym Laktase ausgelöst. Laktose kann daher nicht abgebaut und nicht absorbiert werden. Die nicht absorbierte Laktose hält im Darmlumen Wasser zurück, was die Darmperistaltik anregt und damit die Darmpassagezeit verkürzt. Die reduzierte Kontaktzeit mit dem Darmepithel beeinträchtigt die intestinale Ca^{2+}-Absorption. Die Störung kann durch Vermeidung laktosehaltiger Nahrung diätetisch leicht behandelt werden. Der Stationsarzt kann der überglücklichen Patientin nun die richtige Diagnose mitteilen und ihr erklären, dass die diätetische Meidung von Milchprodukten eine weitere Entmineralisierung des Knochens verhindert.

31.1 Physiologische Bedeutung von Kalziumphosphat

Gegenseitige Beeinflussung von Kalzium und Phosphat

! Kalzium und Phosphat bilden schwer lösliche Salze, eine Voraussetzung für die Mineralisierung der Knochen; die Konzentrationen von Kalzium und Phosphat beeinflussen sich gegenseitig.

Eingeschränkte Löslichkeit von Kalziumphosphatsalzen. Kalzium- und Phosphathaushalt sind wegen der eingeschränkten Löslichkeit von Kalziumphosphatsalzen miteinander »vermascht«. Die Löslichkeitsgrenze einiger dieser Salze liegt nur wenig über den normalen Plasmakonzentrationen und eine Zunahme der Ca^{2+}-Konzentration kann zum Ausfallen von Kalziumphosphat führen, wenn nicht gleichzeitig die Phosphatkonzentration gesenkt wird. Gleichermaßen fällt Kalziumphosphat bei Zunahme der Phosphatkonzentration ohne gleichzeitige Senkung der Ca^{2+}-Konzentration aus.

Die Ausfällung von $CaHPO_4$ wird durch verschiedene **kristallisationshemmende Proteine** (u. a. das Matrix-GLA-Protein MGP und das Plasmaprotein α2-HS Glykoprotein/Fetuin A) normalerweise verhindert. Herabgesetzte Expression der Proteine kann Verkalkung von Gefäßen, Nieren etc. nach sich ziehen.

Mineralisierung des Knochens. Die begrenzte Löslichkeit der Kalziumphosphatsalze ist Voraussetzung für die Mineralisierung der Knochen. Da die alkalischen, nicht aber die sauren Kalziumphosphatsalze schwer löslich sind, liegen im Knochen die alkalischen Salze vor, wie vor allem Hydroxyapatit ($[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$; s. unten). Die Mineralisierung des Knochens kann nur bei hinreichend hohen Konzentrationen von Kalzium und Phosphat und bei Vermeidung einer Azidifizierung des umgebenden Milieus aufrechterhalten bleiben.

Physiologische Bedeutung von Kalzium

! Ca^{2+} ist wichtiger intrazellulärer Transmitter, wirkt über Ca^{2+}-Rezeptoren von außen auf die Zellen, ist für die Blutgerinnung erforderlich und beeinflusst die Durchlässigkeit von Epithelien und Endothelien.

Ca^{2+} als Bestandteil des Knochens. Die Festigkeit des Knochens hängt von seiner Mineralisierung ab, also von seinem Gehalt an Ca^{2+}-Salzen. Ca^{2+} liegt im Knochen vor allem als Kalziumphosphat und Kalziumkarbonat vor (s. oben).

Ca^{2+} als intrazellulärer Transmitter. Normalerweise ist die zytosolische Ca^{2+}-Aktivität etwa 0,1 µmol/l, d. h. nur etwa $1/10^4$ der extrazellulären Ca^{2+}-Aktivität (s. unten). Sie kann jedoch bei Aktivierung von Zellen binnen weniger Millisekunden durch Einstrom über Ca^{2+}-Kanäle und Freisetzung aus intrazellulären Speichern auf das über 10-fache gesteigert werden (▶ Kap. 2.4). Eine Zunahme der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration stimuliert u. a. Muskelkontraktion, epithelialen Transport, Hormon- bzw. Transmitterausschüttung und Stoffwechselaktivitäten wie die Glykogenolyse. Die Aktivität einer Reihe von Ionenkanälen (K^+-Kanäle, Cl^--Kanäle, Connexone) und Enzymen (z. B. NO-Synthase, Phosphorylasekinase, Adenylatzyklase, Phospholipase A_2) wird durch die intrazelluläre Ca^{2+}-Aktivität reguliert.

Eine Zunahme der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration führt ferner zur Aktivierung einiger Transkriptionsfaktoren (z. B. NFAT, AP1) und stimuliert so die **Expression von Genen**, welche für die adäquate Aktivierung von Zellen erforderlich sind (▶ Kap. 2.1). Auf diese Weise wird z. B. die Bildung von Entzündungsmediatoren durch Lymphozyten angeregt.

Auch komplexe zelluläre Programme wie **Zellmigration**, **Zellproliferation** und **apoptotischer Zelltod** werden von Änderungen der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration begleitet.

Wirkungen von extrazellulärem Ca^{2+}. Extrazelluläres Ca^{2+} mindert die Durchlässigkeit von Schlussleisten *(tight junctions)* in Endothelien und Epithelien (▶ Kap. 3.2), und Ca^{2+} ist für die Blutgerinnung erforderlich (▶ Kap. 23.6). Kalzium verschiebt die Schwelle von Na^+-Kanälen erregbarer Zellen zu mehr negativen Werten. Eine Abnahme der extrazellulären Ca^{2+}-Konzentration steigert daher die neuromuskuläre Erregbarkeit.

Ca^{2+}-Rezeptoren der Plasmamembran. Extrazelluläres Ca^{2+} hemmt über Bindung an spezifische Rezeptoren (Ca^{2+}-Rezeptoren) in der Plasmamembran die Ausschüttung von Parathormon (◘ Abb. 31.1). Ferner wird bei gesteigerten extrazellulären Ca^{2+}-

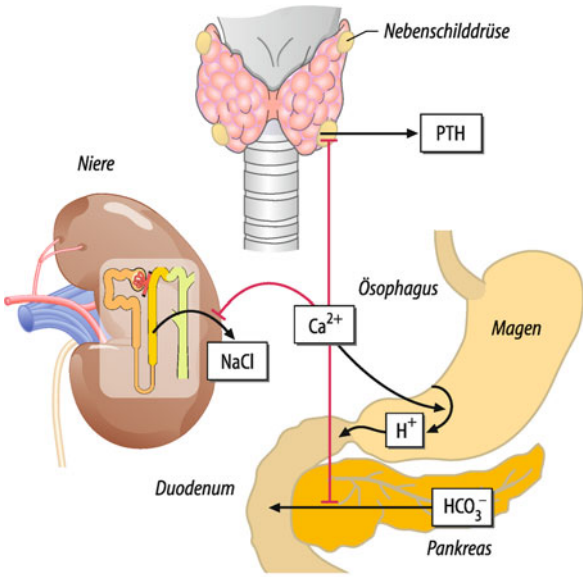


Abb. 31.1. Wirkungen von extrazellulärem Kalzium über den Kalziumrezeptor. Wirkung auf die Ausschüttung von Parathormon aus den Nebenschilddrüsen, die pankreatische Bikarbonatsekretion, die gastrische H^+-Sekretion und die Elektrolytresorption in der Henle-Schleife

In Kürze

Physiologische Bedeutung von Kalziumphosphat
Kalzium und Phosphat beeinflussen sich wegen der eingeschränkten Löslichkeit von Kalziumphosphatsalzen gegenseitig. Die begrenzte Löslichkeit der Kalziumphosphatsalze ist Voraussetzung für die Mineralisierung der Knochen.

Wirkungen von Kalzium
- Es dient als intrazellulärer Transmitter in der Regulation von Muskelkontraktion, Transport, Ausschüttung von Hormonen und Transmittern, Stoffwechsel, Genexpression, Migration, Zellproliferation und Zelltod,
- es stimuliert den Ca^{2+}-Rezeptor,
- es ist für die Blutgerinnung erforderlich,
- es dichtet Endothelien und Epithelien ab,
- es mindert die neuromuskuläre Erregbarkeit.

Funktionen von Phosphatverbindungen
Phosphatverbindungen sind wichtig für den Membranaufbau, den zellulären Energiestoffwechsel, die Regulation von Proteinfunktionen sowie als Puffer.

Konzentrationen u. a. der für die Harnkonzentrierung erforderliche Transport im dicken Teil der Henle-Schleife unterbunden (▶ Kap. 29.4), die H^+-Sekretion im Magen gesteigert und die HCO_3^--Sekretion im Pankreas gehemmt. Auf diese Weise wird verhindert, dass bei hohen Ca^{2+}-Konzentrationen alkalisches Kalziumphosphat ausfallen kann. Die Wirkung kann sich allerdings auch negativ auswirken. Bei Hyperkalziämie ist die Harnkonzentrierung eingeschränkt (▶ Kap. 29.4) und über gesteigerte H^+-Sekretion im Magen und Ansäuerung des Mageninhaltes kann das Epithel geschädigt werden (peptische Ulzera; ▶ Box 4.5).

Physiologische Bedeutung von Phosphat

Phosphat ist Bestandteil vieler organischer Verbindungen; die Aktivität von Proteinen wird durch Phosphorylierung reguliert, ferner sind Phosphat und seine Verbindungen wichtige Puffer.

Intrazelluläre Bedeutung von Phosphat. Phosphatverbindungen, wie ATP (▶ Kap. 39.2), cAMP (▶ Kap. 2.3), Phospholipide der Zellmembran, Nukleinsäuren sowie Substrate des Intermediärstoffwechsels sind für das Überleben der Zelle unverzichtbar. Insbesondere erfordert der Abbau von Glukose über die Glykolyse die Kopplung der Glukose an Phosphat. Eine Vielzahl von Enzymen und Transportproteinen kann durch Phosphorylierungen aktiviert oder inaktiviert werden.

Phosphat als Puffer. Sowohl intrazellulär als auch extrazellulär wirken Phosphat und seine Verbindungen als Puffer (▶ Kap. 35.1). Bei einem Blut-pH von 7,4 liegen $H_2PO_4^-$ und HPO_4^{2-} im Verhältnis von 1:4, H_3PO_4 und PO_4^{3-} nur in verschwindend geringen Konzentrationen vor. Bei Zunahme der H^+-Konzentration bindet HPO_4^{2-} ein H^+ und reagiert zu $H_2PO_4^-$. Damit wird H^+ abgepuffert.

31.2 Regulation des Kalziumphosphathaushaltes

Verteilung und Bilanz von Kalziumphosphat

Kalziumphosphat wird vorwiegend im Knochen abgelagert; die Bilanz ist in erster Linie eine Funktion enteraler Aufnahme und renaler Ausscheidung.

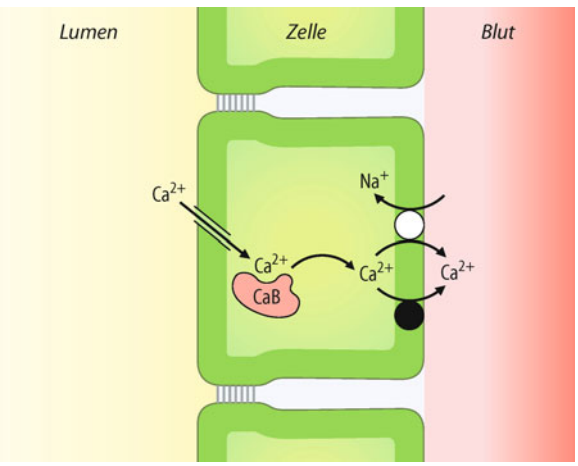
Verteilung von Kalzium im Körper. Der Körper enthält normalerweise etwa 1 kg (25 mol) Ca^{2+}. Mehr als 99% des Ca^{2+} sind im Knochen gespeichert. In der Extrazellulärflüssigkeit sind weniger als 1% des Körperkalziums gelöst. Die Konzentration an freiem Ca^{2+} im Extrazellulärraum liegt bei etwa 1,2 mmol/l. Die Ca^{2+}-Konzentration im Blut beträgt 2,5 mmol/l. Davon sind jedoch 40% an Plasmaproteine, weitere 10% an Phosphat, Zitrat, Sulfat und HCO_3^- gebunden. Nur das freie Ca^{2+} ist biologisch relevant. Im Zytosol der Zellen ist die Konzentration an freiem Ca^{2+} nur etwa 0,1 µmol/l (▶ Abschn. 31.1). Auch intrazellulär wird Ca^{2+} an Proteine gebunden. Ferner wird es in Organellen gespeichert, aus denen es bei Bedarf freigesetzt wird. Dennoch ist der Anteil von intrazellulärem Ca^{2+} am Körperkalzium gering.

Verteilung von Phosphat im Körper. Der Körper enthält etwa 0,7 kg Phosphor in Form von anorganischen Phosphaten (PO_4^{3-}, HPO_4^{2-}, $H_2PO_4^-$) und seinen organischen Verbindungen. Etwa 86% davon liegen in Form von Phosphatsalzen im Knochen vor. Etwa 1% (ca. 30 mmol) sind extrazellulär gelöst. Die Plasmakonzentration liegt bei etwa 1 mmol/l. Etwa 13% liegen intrazellulär. Der größte Teil davon ist organisch gebunden. Die zytosolische Konzentration an freiem Phosphat ist etwa 1 mmol/l.

Kalzium- und Phosphatbilanz. Täglich werden etwa 1 g Ca^{2+} (25 mmol) und etwa 1,5 g Phosphor (50 mmol) oral aufgenommen, wobei die Zufuhr in Abhängigkeit von der Diät großen Schwankungen unterworfen ist. Insbesondere Milchprodukte sind reich an Ca^{2+} und Phosphat (▶ Kap. 37.4). Im Darm werden normalerweise nur etwa 2 mmol/Tag Ca^{2+} und etwa 20 mmol/Tag Phosphat netto absorbiert. Im Gleichgewicht wird die gleiche Menge an Ca^{2+} und Phosphat renal ausgeschieden. Bei Mangel an Ca^{2+} und Phosphat kann durch Stimulation der beteiligten Transportprozesse der Anteil an enteral absorbiertem Ca^{2+} und Phosphat gesteigert und die renale Ausscheidung gedrosselt werden.

Regulation zellulärer Ca^{2+}-Konzentration. Intrazellulär ist Ca^{2+} vorwiegend an zytosolische Proteine gebunden (abgepuffert) und in intrazellulären Organellen gespeichert (sequestriert). Die zytosolische Ca^{2+}-Aktivität wird durch eine Ca^{2+}-ATPase und einen Na^+/Ca^{2+}-Austauscher in der Zellmembran niedrig gehalten (◘ Abb. 31.2). Wegen des steilen elektrochemischen Gradienten für Ca^{2+} sind dabei 3 Na^+-Ionen erforderlich, um ein Ca^{2+} aus der Zelle zu transportieren. Eine Ca^{2+}-ATPase vermittelt auch den Transport in die Speichervesikel. Verschiedene Ca^{2+}-Kanäle vermitteln den Ca^{2+}-Einstrom entlang des steilen elektrochemischen Gradienten (▶ Kap. 4). Epitheliale Ca^{2+}-Kanäle vermitteln die enterale Absorption oder renale Resorption von Ca^{2+}. Spannungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle werden bei Depolarisation der Zellmembran aktiviert, Ligandengesteuerte Ca^{2+}-Kanäle bei Stimulation durch Hormone oder Transmitter (▶ Kap. 4.5). Ca^{2+} kann ferner aus Speichervesikeln in das Zytosol freigesetzt werden (▶ Kap. 2.4). Die Entleerung der Vesikel führt in der Folge zur Aktivierung von Ca^{2+}-Kanälen in der Zellmembran (*Ca^{2+} release activated channels*, CRAC, ▶ Kap. 2.4).

Regulation der zellulären Phosphatkonzentration. Phosphat wird in Epithelien mithilfe von Na^+-gekoppelten Transportprozessen in die Zellen aufgenommen. In der apikalen Membran proximaler Tubuluszellen spielt der Transporter NaPiIIa die entscheidende Rolle, im Darm der Transporter NaPiIIb. In anderen Zellen wird Phosphat z. T. im Austausch gegen OH^- oder HCO_3^- und z. T. Na^+-gekoppelt transportiert (NaPiIII). Die zytosolische Phosphatkonzentration wird durch Einbau von Phosphat in organische Verbindungen niedrig gehalten.



◘ **Abb. 31.2. Transportprozesse bei der intestinalen Absorption und renalen Resorption von Ca^{2+}.** Transport von Ca^{2+} aus dem Lumen über einen Ca^{2+}-Kanal und in Richtung Blut über Na^+/Ca^{2+}-Austauscher *(offener Kreis)* und Ca^{2+}-ATPase *(geschlossener Kreis)*; *CaB* Calbindin

Parathormon

! Ca^{2+}-regulierende Hormone halten die Plasma-Ca^{2+}-Konzentration konstant und gewährleisten eine ausgeglichene Ca^{2+}-Phosphat-Bilanz; die Konstanthaltung der Plasma-Ca^{2+}-Konzentration ist Aufgabe des Parathormons (Parathyrin, PTH).

Sowohl Ca^{2+} als auch Phosphat sind für das Überleben von Zellen unentbehrlich. Allerdings sind die Ca^{2+}-abhängigen Funktionen sehr viel stärker von der extrazellulären Konzentration abhängig als die Phosphat-abhängigen Funktionen. Die **Konstanthaltung** der **extrazellulären Ca^{2+}-Konzentration** hat daher absoluten Vorrang bei der Regulation des Kalziumphosphathaushaltes. Sie ist Aufgabe von Parathormon.

Ausschüttung. Parathormon (Parathyrin, PTH; ◘ Tab. 21.2) ist ein Peptid (84 Aminosäuren), das in den Nebenschilddrüsen gebildet wird (◘ Abb. 31.1). Wichtigster Stimulus für die Parathormonausschüttung ist ein Absinken der freien Ca^{2+}-Konzentration im Extrazellulärraum. Umgekehrt hemmt eine Zunahme der freien extrazellulären Ca^{2+}-Konzentration die Parathormonausschüttung (▶ Kap. 31.1). Die Parathormonausschüttung wird ferner durch Phosphatüberschuss sowie durch Adrenalin gefördert und ist bei massivem Mg^{2+}-Mangel herabgesetzt. Eine anhaltend niedrige extrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration stimuliert nicht nur die Parathormonausschüttung (s. Einleitung), sondern führt auch zu einer Hyperplasie der Nebenschilddrüse.

Direkte Parathormonwirkungen auf Niere und Knochen. Die Wirkungen von Parathormon zielen auf eine schnelle Steigerung der Plasma-Ca^{2+}-Konzentration ab (◘ Abb. 31.3): Parathormon fördert die **Mobilisierung von Ca^{2+}** aus dem Knochen und stimuliert die **Ca^{2+}-Resorption** im distalen Tubulus der Niere. Nun kann Ca^{2+} nur gemeinsam mit Phosphat aus dem Knochen mobilisiert werden, und eine Zunahme sowohl der Ca^{2+}- als auch der Phosphatkonzentration im Blut würde das Ausfällen von Ca^{2+}-Phosphat begünstigen. Damit wäre die Ca^{2+}-steigernde Wirkung von Parathormon zunichte gemacht. Parathormon hemmt daher die renale Resorption von Phosphat und senkt damit die Plasmaphosphatkonzentration. Ferner hemmt Parathormon die renale Resorption von Bikarbonat und verhindert damit eine metabolische Alkalose, die sonst bei Mobilisierung der stark alkalischen Knochensalze auftreten müsste. Parathormon hemmt die Bikarbonatresorption durch Hemmung des proximal-tubulären Na^+/H^+-Austauschers. Damit wird gleichzeitig die proximal-tubuläre Na^+-Resorption gehemmt.

Stimulation der Kalzitriolbildung. Durch die Wirkungen auf Knochen und Niere erreicht Parathormon eine schnelle Korrektur der Plasma-Ca^{2+}-Konzentration. Die Korrektur ist jedoch auf Kosten der Mineralisierung des Knochens erzielt worden, die langfristig wieder ausgeglichen werden muss. Parathormon sti-

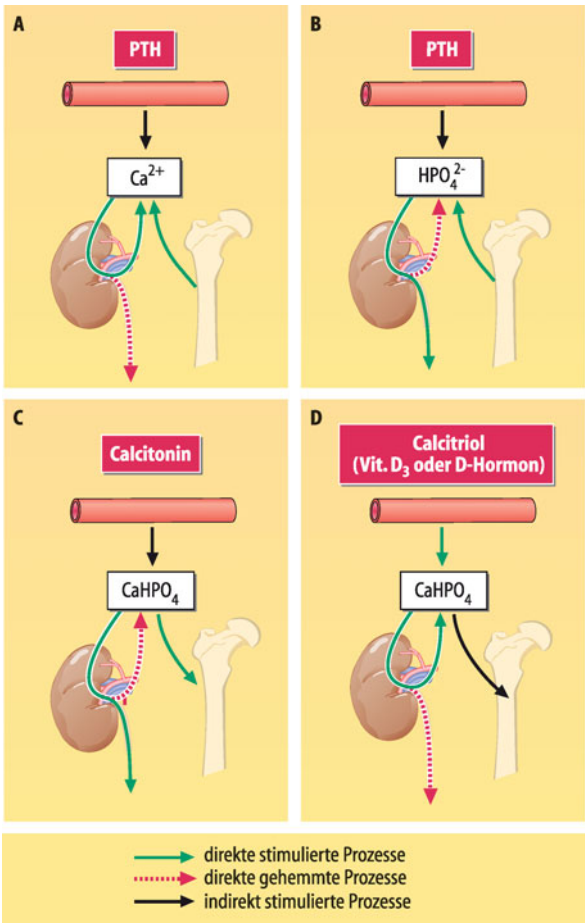


Abb. 31.3. Die Wirkung von $CaHPO_4$-regulierenden Hormonen. Parathormon **(A, B)** stimuliert die Mobilisierung von $CaHPO_4$ aus dem Knochen, und indirekt (über Kalzitriol) die intestinale $CaHPO_4$-Absorption. Es stimuliert die renale Ca^{2+}-Resorption und hemmt die renale Phosphatresorption. Kalzitonin **(C)** fördert die enterale Absorption und Einlagerung von $CaHPO_4$ in den Knochen und hemmt die Kalzium- und Phosphatresorption in der Niere. Kalzitriol ($1,25(OH)_2D_3$) **(D)** steigert intestinale Absorption und renale Resorption von Kalzium und Phosphat und fördert somit die Mineralisierung des Knochen

muliert daher die Bildung von 1,25-Dihydroxycholekalziferol (Kalzitriol) in der Niere (Abb. 31.4), das u. a. die enterale Absorption von Ca^{2+} und Phosphat steigert (s. unten).

Weitere Parathormonwirkungen. Neben seinen Wirkungen auf Niere und Knochen steigert Parathormon die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration in einer Vielzahl von Geweben, wie Herz, Leber, Thyrozyten, B-Zellen der Langerhans-Inseln etc.

Kalzitriol

Kalzitriol stimuliert die enterale Absorption von Kalziumphosphat und schafft damit die Voraussetzung für die Knochenmineralisierung. Kalzitrol wirkt ferner immunsuppressiv,

Bildung. Kalzitriol ist ein Steroid. Seine Vorstufe, das 25-Hydroxycholekalziferol (Kalzidiol), wird in der Leber aus Vitamin D_3 gebildet. Vitamin D_3 wird mit der Nahrung zugeführt oder entsteht in der Haut unter UV-Bestrahlung aus 7,8-Deydrocholesterin (Abb. 31.4). Die Bildung des biologisch wirksamen 1,25-Dihydroxycholekalziferols (Kalzitriol) in der Niere wird nicht nur durch Parathormon, sondern auch durch Kalzitonin (▶ Abschn. 31.3) sowie einen Mangel an Ca^{2+} und Phosphat stimuliert. Außer in der Niere wird Kalzitriol noch in Keratinozyten der Haut und in Makrophagen gebildet.

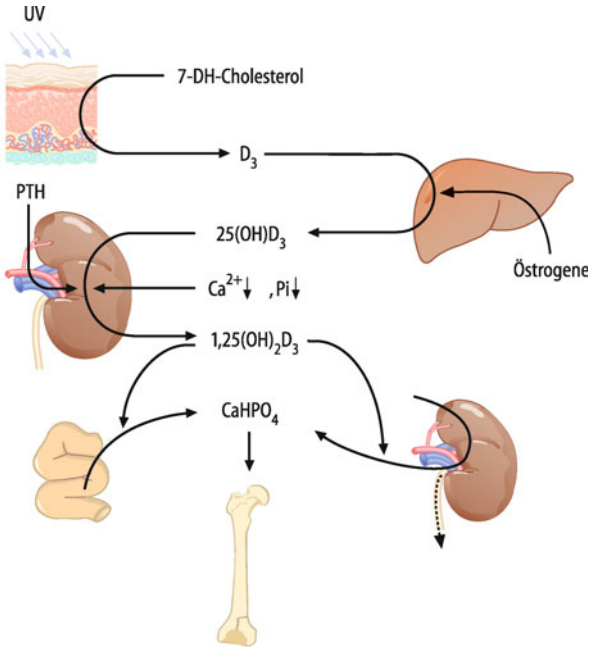


Abb. 31.4. Bildung und Wirkungen von Kalzitriol ($1,25(OH)_2D3$)

Wirkungen. Kalzitriol fördert in Darm und Niere die Ca^{2+}- und Phosphatresorption und begünstigt auf diese Weise die Mineralisierung des Knochens (▶ Abschn. 31.1.3). Außerdem fördert Kalzitriol die Erythropoiese sowie das Überleben und die Tätigkeit von Makrophagen und Monozyten. Es hemmt die Proliferation von Keratinozyten und fördert deren Differenzierung. Ferner hemmt es Proliferation und Aktivität von T-Lymphozyten. Damit unterdrückt es die Immunabwehr.

Vitamin-D-Mangel. Ein Mangel an Vitamin D führt beim Kind zu Rachitis und beim Erwachsenen zu Osteomalazie (▶ Box 31.1). Durch Vitamin-D-Mangel gefährdet sind neben Kleinkindern vor allem Schwangere und heranwachsende Jugendliche, da die Mineralisierung des fetalen Skeletts bzw. des wachsenden Knochens die Aufnahme großer Mengen an $CaHPO_4$ erfordert. Wegfall der weiteren Wirkungen von Kalzitriol kann u. a. Anämie zur Folge haben.

Vitamin-D-Vergiftung. Ein Überschuss an Kalzitriol ist in der Regel Folge unkritischer Vitaminzufuhr. Ferner kann die gesteigerte Bildung von Kalzitriol in aktivierten Makrophagen bei bestimmten entzündlichen Erkrankungen (Sarkoidose) zu Kalzitriolüberschuss führen. Dabei kommt es durch die Zunahme der Ca^{2+}- und Phosphatkonzentrationen im Blut zu Weichteilverkalkungen (vor allem Niere und Gefäße) mit entsprechender Schädigung der betroffenen Organe.

Kalzitonin

Kalzitonin wird bei Hyperkalziämie ausgeschüttet; es senkt die Plasmakonzentrationen von Kalzium und Phosphat vorwiegend über Steigerung der Knochenmineralisierung.

Ausschüttung. Das dritte Hormon in der Regulation des Kalziumphosphathaushaltes ist das Peptidhormon Kalzitonin aus der Schilddrüse. Das Hormon wird bei Hyperkalziämie ausgeschüttet.

Wirkungen. Kalzitonin fördert den Einbau von Kalziumphosphat in die Knochen, stimuliert die Bildung von Kalzitriol und damit die enterale Kalziumphosphatabsorption, hemmt jedoch die renale Kalzium- und Phosphatresorption (Abb. 31.3). Das Hormon spielt wahrscheinlich bei der Mineralisierung des Skeletts von Kindern und bei der Erhaltung der Mineralisierung des mütterlichen Skeletts während des Stillens eine Rolle. Seine pathophysiologische Bedeutung bleibt jedoch weit hinter der von Parathormon und Kalzitriol zurück.

31.1. Rachitis, Osteomalazie

Ursachen. Mangelhafte Mineralisierung von Knochengrundsubstanz führt beim Kind zur Rachitis, beim Erwachsenen zur Osteomalazie. Häufigste Ursache ist Mangel an Vitamin D. Er ist Folge unzureichender diätetischer Zufuhr (▶ Kap. 37.3) oder intestinaler Absorption bei gleichzeitigem Fehlen von Sonnenexposition. Rachitis trat regelmäßig bei den schlecht ernährten Kindern auf, die im 19. Jahrhundert als Arbeiter in Kohlebergwerken eingesetzt wurden. Fehlende Aktivierung von Vitamin D zu Kalzitriol tritt bei Niereninsuffizienz auf, bei der aber gleichzeitig die renale Phosphatausscheidung beeinträchtigt ist und daher selten eine typische Osteomalazie auftritt. In sehr seltenen genetischen Defekten fehlt der Kalzitriolrezeptor oder ist die proximal-tubuläre Phosphatresorption eingeschränkt, sodass trotz Anwesenheit von Kalzitriol ein Phosphatmangel auftritt (»Vitamin-D-resistente Rachitis«). Bei stark erniedrigten extrazellulären Phosphatkonzentrationen wird das zur Mineralisierung des Knochens erforderliche Ionenprodukt von Ca^{2+} und HPO_4^{2-} nicht erreicht.

Folgen. Als Folge der Osteomalazie sind die Knochen biegsam und deformierbar, es treten Knochenschmerzen und Ermüdungsfrakturen auf. Rachitis führt ferner zu Zwergwuchs, Auftreten von O- oder X-Beinen, Wirbelsäulendeformierungen und Auftreibungen der Rippenknorpel (Rosenkranz). Der Knochenschädel ist weich (Kraniotabes).

Regulation von renalem und intestinalem Ca^{2+}- und Phosphattransport

Weitere Hormone beeinflussen die Kalzium- und Phosphatausscheidung; darüber hinaus reagiert die Niere auch ohne Hormone auf Störungen der Ca^{2+}- und Phosphatkonzentrationen im Plasma.

Regulation renaler Ca^{2+}-Ausscheidung. Die renale Ca^{2+}-Ausscheidung steigt mit zunehmender **Ca^{2+}-Plasmakonzentration**. Verantwortlich ist einerseits eine Abdichtung der Schlussleisten *(tight junctions)* durch Ca^{2+}, und damit eine Abnahme der parazellulären Ca^{2+}-Resorption. Darüber hinaus wird bei Zunahme der extrazellulären Ca^{2+}-Konzentration ein Ca^{2+}-Rezeptor an der dicken Henle-Schleife aktiviert, der die Resorption in diesem Segment hemmt (Abb. 31.1). In der Folge wird nicht nur die Resorption von Ca^{2+}, sondern auch von Mg^{2+} und Na^+ beeinträchtigt.

Die Ca^{2+}-Ausscheidung wird durch **Thiaziddiuretika** gehemmt. Die Diuretika führen über Hemmung der Kochsalzresorption im frühdistalen Tubulus zu Kochsalzverlusten. Folge ist eine gesteigerte Resorption in proximalem Tubulus und Henle-Schleife, wobei auch vermehrt Ca^{2+} resorbiert wird (▶ Kap. 29.4).

Wichtigster Stimulator der renalen Ca^{2+}-Resorption ist **Parathormon** (s. oben). Die renale Ca^{2+}-Resorption wird ferner durch Alkalose stimuliert und durch Azidose, Somatotropin, Schilddrüsenhormone, Nebennierenrindenhormone, Insulin und Glukose gehemmt.

Regulation renaler Phosphatausscheidung. Schon aufgrund der Sättigbarkeit der renalen Phosphatresorption (▶ Kap. 29.10) wird bei Zunahme der **Phosphatkonzentration** im Blut das überschüssige Phosphat ausgeschieden. Darüber hinaus steigert die Niere bei Phosphatmangel die Resorptionsrate und senkt sie bei Phosphatüberschuss. Die renale Phosphatresorption wird durch **Parathormon** gehemmt. Im distalen Nephron wird Staniokalzin gebildet, ein Signalstoff, der die proximal-tubuläre Phosphatresorption stimuliert. Die Phosphatresorption wird ferner durch Schilddrüsenhormone, Insulin, Somatotropin (IGF1), Katecholamine (α-Rezeptoren), Mg^{2+} und metabolische Alkalose stimuliert sowie durch Ca^{2+}-Überschuss, Mg^{2+}-Mangel, metabolische Azidose, Glukokortikoide, atrialen natriuretischen Faktor und eine Reihe von Diuretika gehemmt.

Regulation enteraler Ca^{2+}- und Phosphatabsorption. Normalerweise wird nur ein kleiner Teil (ca. 10%) des oral zugeführten Ca^{2+} und Phosphat absorbiert, womit den Transportprozessen im Darm eine wichtige regulatorische Rolle in der Kalzium-Phosphat-Bilanz zukommt. Der absorbierte Anteil sinkt mit steigender Zufuhr.

Wichtigster Regulator der enteralen Ca^{2+}-Absorption ist **Kalzitriol**. Eine Reihe von **Hormonen**, wie Parathormon, Kalzitonin, Somatotropin, Prolaktin, Östrogene und Insulin stimulieren die intestinale Ca^{2+}- und Phosphatabsorption zumindestens teilweise über Kalzitriol. Pathophysiologisch bedeutsam ist, dass die Ca^{2+}-Absorption durch Komplexierung an Oxalat und Fettsäuren unterbunden wird.

Phosphatonine. Für die tumorassoziierte Hypophosphatämie (TIO, *tumor induced osteomalacia*) wurden als »Phosphatonine« u. a. sFRP4 *(soluble frizzled related protein)*, MEPE *(matrix extracellular phosphoglycoprotein)* und FGF23 *(fibroblast growth factor 23)* postuliert, Mediatoren mit hemmender Wirkung auf die renale Phosphatresorption und auf die Synthese von Kalzitriol. Das FGF23 spielt bei zwei genetisch bedingten Erkrankungen eine Rolle, die über renalen Phosphatverlust Hypophosphataemie hervorrufen. In der XLH *(X-linked hypophosphatemic rickets)* ist die PHEX *(phosphate regulating homology of endopeptidase on X chromosome)* defekt, eine Protease, die normalerweise FGF23 proteolytisch abbaut. Bei der ADHR *(autosomal-dominant hypophosphatemic rickets)* verhindern Mutationen im FGF23 seinen proteolytischen Abbau durch PHEX. In beiden Fällen kommt es über gesteigerte FGF23-Konzentration zur Hypophosphatämie. Die Affinität von FGF-Rezeptoren für FGF23 wird durch das Hormon Klotho (▶ Kap. 21.4, 29.9) gesteigert, das auf diese Weise die Phosphatresorption in der Niere hemmt. Gleichzeitig steigert Klotho die renale Ca^{2+}-Resorption durch Aktivierung des Ca^{2+}-Kanals TRPV5 und hemmt die Bildung von $1,25(OH)_2D_3$. Mangel an Klotho oder FGF23 beschleunigt das Auftreten von Alterserscheinungen.

In Kürze

Regulation des Kalziumphosphathaushaltes

Für die Kalziumphosphatbilanz sind **enterale Absorption** und **renale Ausscheidung** maßgebend. Eine positive Bilanz ist Voraussetzung für die Mineralisierung des Knochens.

An der Aufrechterhaltung einer ausgeglichenen Ca^{2+}-Phosphat-Bilanz sind verschiedene Hormone beteiligt: Bei Absinken der Ca^{2+}-Konzentration im Blut wird **Parathormon** ausgeschüttet, das Kalziumphosphat aus dem Knochen mobilisiert, die renale Ca^{2+}-Resorption und die renale Ausscheidung von Phosphat, Bikarbonat und Na^+ steigert sowie die Bildung von Kalzitriol stimuliert. **Kalzitriol** stimuliert die enterale Kalziumphosphatabsorption und schafft damit die Voraussetzung für die Remineralisierung des Knochens. **Kalzitonin** wird bei Hyperkalziämie ausgeschüttet und senkt die Kalziumphosphatkonzentration im Blut vorwiegend durch Förderung der Mineralisierung des Knochens.

Die Niere scheidet auch ohne Vermittlung von Hormonen bei steigender Kalzium- oder Phosphatkonzentration im Blut vermehrt Ca^{2+} bzw. Phosphat aus.

31.3 Knochen

Zusammensetzung, Bildung und Abbau des Knochens

Knochen besteht aus Knochenmatrix und schwer löslichen Salzen von Ca^{2+} mit Phosphat, Karbonat und Fluorid; er wird durch Osteoblasten auf- und durch Osteoklasten abgebaut.

Zusammensetzung. Knochen besteht aus Knochenmatrix und Mineralien:

- Die Proteine der **Knochenmatrix** sind zu annähernd 90% Kollagen, weitere Komponenten sind Osteokalzin, Sialoproteine, Proteoglykane und Osteonektin.
- Die **Knochenmineralien**, die etwa zwei Drittel des Knochengewichtes ausmachen, bestehen vorwiegend aus Hydroxyapatit ($[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$), Bruschit ($[CaHPO_4(H_2O)_2]$), Octokalziumphosphat ($[Ca_8H_2(PO_4)_6(H_2O)_5]$) und Komplexen mit weiteren Anionen (F^-, CO_3^{2-}) oder Kationen (Na^+, K^+, Mg^{2+}).

Knochenaufbau. Der Knochenaufbau ist Aufgabe der **Osteoblasten**, welche die organischen Komponenten synthetisieren und sezernieren sowie deren Mineralisierung vermitteln. Mithilfe einer alkalischen Phosphatase spalten sie Pyrophosphat, das relativ gut löslich ist und die Mineralisierung stören würde. Somatotropin fördert über *insulin-like growth factors* (IGF I, IGF II) die Bildung von Osteoblasten.

Knochenabbau. Knochen wird durch **Osteoklasten** abgebaut, die über eine lokale Azidose (H^+-ATPase) die Knochenmineralien auflösen und die Proteine mithilfe von lysosomalen Proteasen abbauen.

31.2. Osteoporose

Ursachen. Osteoporose ist Folge eines Verlustes von Knochenmasse inklusive Grundsubstanz und Knochenmineralien. Osteoporose tritt vor allem bei fortgeschrittenem Lebensalter auf. Die Knochendichte erreicht mit etwa 20 Jahren ihr Maximum und nimmt dann kontinuierlich ab, wobei der Abfall bei postmenopausalen Frauen (▶ Box 22.4) durch Wegfall der Östrogenwirkung besonders steil ist (▶ Kap. 22.5). Hypogonadismus, Glukokortikoidüberschuss, Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, kalziumarme Diät, gestörte enterale Ca^{2+}-Absorption und Bewegungsarmut beschleunigen den Verlust an Knochenmasse. Einige genetische Defekte des Bindegewebsstoffwechsels führen ebenfalls zur Osteoporose. Mechanische Beanspruchung durch Sport oder durch Übergewicht verzögern die Entwicklung einer Osteoporose. Durch therapeutische Zufuhr von Östrogenen (mit Gestagenen) kann die Entwicklung von Osteoporose verzögert werden, wobei allerdings erhebliche Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen (u. a. Thrombosegefahr).

Folgen. Wichtigste Auswirkung von Osteoporose ist das gehäufte Auftreten von Knochenbrüchen.

Regulation von Knochenbildung und -mineralisierung

Die Bildung und Mineralisierung der Knochen wird durch Kalzium-, Phosphat- und H^+-Konzentrationen, durch Hormone und durch mechanische Beanspruchung reguliert.

Rolle von Kalziumphosphat und pH. Die Mineralisierung der Knochen hängt von der Verfügbarkeit von Ca^{2+} und Phosphat ab und ist damit eine Funktion der Ca^{2+}- und Phosphatkonzentration im Plasma. Eine kalziumarme Diät begünstigt Entmineralisierung des Knochens (▶ Box 31.2). Darüber hinaus erfordert die Mineralisierung einen alkalischen pH, da die Kalziumphosphatsalze im sauren Milieu löslich sind.

Parathormon und Kalzitriol. Die Hormone Parathormon und Kalzitriol haben eine direkte stimulierende Wirkung auf die Knochenresorption. Sie fördern Bildung und Aktivität der Osteoklasten. Ferner hemmen sie die Aktivität der Osteoblasten.

Kalzitriol stimuliert aber auch die Bildung von Kollagen und fördert die Mineralisierung des Knochens durch Steigerung der Konzentrationen an Ca^{2+} und Phosphat im Blut. Der Kalzitriol-vermittelte Anstieg der Ca^{2+}-Konzentration unterdrückt ferner die Ausschüttung von Parathormon. Letztlich überwiegt die mineralisierende Wirkung von Kalzitriol.

Kalzitonin. Der Knochenabbau wird durch Kalzitonin gehemmt, das die Osteoklasten dezimiert und deren Aktivität hemmt. Das Hormon stimuliert ferner die Bildung von Kalzitriol und den Knochenaufbau.

Weitere Hormone und Mediatoren. Östrogene stimulieren den Knochenaufbau, der **Östrogenmangel** in der Postmenopause begünstigt die Entmineralisierung des Knochens. Östrogene sind auch beim Mann Voraussetzung für normalen Knochenaufbau. Der Knochenumsatz wird ferner durch Schilddrüsenhormone und Glukokortikosteroide gesteigert. Ein **Überschuss an Glukokortikosteroiden** führt über gesteigerte Osteoklastenaktivität zur Entmineralisierung des Knochens (▶ Box 31.2). **Somatotropin** fördert die Bildung und Mineralisierung des Knochens u.a. über *insulin-like growth factors* (IGF I, IGF II), Stimulation der Kalzitriolbildung, Stimulation enteraler Ca^{2+}- und Phosphatabsorption und Aktivierung der Osteoblasten.

Lokale Faktoren. Knochenaufbau und/oder Knochenumbau werden nicht nur durch Hormone, sondern auch durch lokale Mediatoren stimuliert, wie durch *bone morphogenetic protein* (BMP), *tumor growth factor* (TGF-β), β-Mikroglobulin, *platelet derived growth factor* (PDGF), *tumor necrosis factor* (TNF-α, TNF-β), sowie Prostaglandine PGE_1 und PGE_2. Die Osteoblasten bilden den Liganden **(RANKL)** des Rezeptors RANK (Rezeptoraktivator des nukleären Faktors NFκB), der Osteoklasten aktiviert (▶ Box 31.3). RANKL wird durch **Osteoprotegrin** aus Mesenchymalzellen gehemmt. Die Bildung von Osteoklasten aus Vorläuferzellen wird durch Kalzitriol und durch Interleukin 6 gefördert.

Mechanische Beanspruchung. Der Knochen wird durch ständigen Umbau den mechanischen Erfordernissen angepasst. Mechanische Belastung aktiviert die Tätigkeit der Osteoblasten und damit Knochenaufbau und -mineralisierung. Bei fehlender mechanischer Belastung (Bettruhe, Gipsverband, Schwerelosigkeit) wird Knochen abgebaut und Kalziumphosphat freigesetzt.

31.3. Morbus Paget

Bei Morbus Paget liegt eine gesteigerte Zahl und Aktivität von Osteoklasten vor, die zu gesteigertem Knochenabbau führen. Ursachen sind u. a. eine vermehrte Bildung von oder eine Überempfindlichkeit der Osteoklasten gegenüber RANKL oder Interleukin 6. Weitere Ursache ist eine unkontrollierte Teilung von Osteoklasten. Die Störung wird wahrscheinlich durch genetische Defekte oder Virusinfektionen hervorgerufen. Folge ist u. a. massiver Knochenabbau mit verzögert einsetzendem, gesteigertem Aufbau von weniger stabilem Knochen. Die Patienten leiden unter Knochenschmerzen und Knochenbrüchen. In einer späteren »sklerotischen« Phase nimmt die Osteoklastentätigkeit ab (die Osteoklasten sind »ausgebrannt«) und es wird harter, dichter Knochen gebildet.

In Kürze

Knochen

Knochen besteht aus Knochenmatrix und Mineralien. Die Proteine der **Knochenmatrix** sind annähernd 90% Kollagen, weitere Komponenten sind Osteokalzin, Sialoproteine, Proteoglykane und Osteonektin. Die **Knochenmineralien** sind vorwiegend schwer lösliche Salze von Ca^{2+} mit Phosphat, wie Hydroxyapatit, Bruschit und Oktokalziumphosphat.

Knochen wird durch Osteoblasten aufgebaut und durch Osteoklasten abgebaut. **Aufbau** von Matrix und **Mineralisierung** der Knochen wird durch Kalzium-, Phosphat- und H^+-Konzentrationen, durch Parathormon, Kalzitriol, Kalzitonin, Östrogene, Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide, Somatotropin (bzw. IGF), und lokale Mediatoren wie BMP, TGF-β, β-Mikroglobulin, PDGF, TNF-α, TNF-β, RANKL, Interleukin 6, Osteoprotegerin, PGE_1 und PGE_2 reguliert. Einen entscheidenden Einfluss auf den Knochenbau hat schließlich die mechanische Beanspruchung.

31.4 Störungen des Kalziumphosphathaushaltes

Störungen der Parathormonausschüttung

Die Ausschüttung von Parathormon ist bei Nebenschilddrüsentumoren und bei Niereninsuffizienz gesteigert (Hyperparathyreoidismus), bei Insuffizienz der Nebenschilddrüsen herabgesetzt (Hypoparathyreoidismus).

Primärer Hyperparathyreoidismus. Ein primärer Überschuss an Parathormon tritt bei Parathormon produzierenden Tumoren auf. Primärer Überschuss an Parathormon führt durch Mobilisierung von Ca^{2+} aus dem Knochen und durch gesteigerte enterale Absorption zu einem Anstieg der Ca^{2+}-Konzentration im Blut, die bei normaler Niere trotz stimulierter renaler Resorption eine gesteigerte renale Ausscheidung von Ca^{2+} zur Folge hat. Die

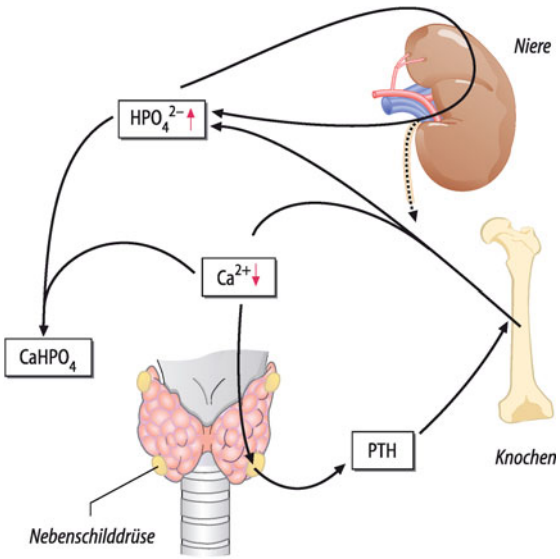


Abb. 31.5. Gestörter Kalziumphosphatstoffwechsel bei Niereninsuffizienz. Gestörte Ausscheidung von Phosphat mit Anstieg der Plasmakonzentration (HPO_4^{2-} ↑), Komplexierung von Ca^{2+}, Abnahme der Konzentration an freiem Ca^{2+} (Ca^{2+} ↓), Enthemmung der Parathormonausschüttung, Mobilisierung von Kalziumphosphat aus dem Knochen

gesteigerte renale Ausscheidung von Ca^{2+} kann zu einer Übersättigung des Urins mit Ca^{2+}-Salzen und damit zu Nierensteinen führen (Urolithiasis). Die Entmineralisierung des Knochens kann bei Hyperparathyreoidismus Knochenbrüche nach sich ziehen.

Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus. Sehr viel häufiger als der primäre Überschuss ist die gesteigerte Ausschüttung von Parathormon bei Niereninsuffizienz **(sekundärer Hyperparathyreoidismus)**. Die eingeschränkte Fähigkeit der Niere, Phosphat auszuscheiden, führt zu einer Zunahme der Konzentration an Phosphat, das Ca^{2+} bindet und damit ein Absinken der Konzentration an freiem Ca^{2+} bewirkt (Abb. 31.5). Das in der Folge ausgeschüttete Parathormon kann zwar Knochenmineralien mobilisieren, wegen der Unfähigkeit der Niere, Phosphat auszuscheiden, häuft sich jedoch Phosphat weiter an, $CaHPO_4$ fällt aus und die Konzentration an freiem Ca^{2+} kann nicht ansteigen.

Es folgt eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen **(tertiärer Hyperparathyreoidismus)** mit der Ausschüttung immer größerer Mengen an Parathormon, einer Entmineralisierung der Knochen, einem Ausfallen von $CaHPO_4$ in verschiedenen Geweben (u. a. Gelenken) und einer toxischen Wirkung von Parathormon auf Herz, Leber, Schilddrüse, B-Zellen des Pankreas etc.

Hypoparathyreoidismus. Ein Mangel an Parathormon kann Folge einer Läsion oder versehentlichen Entfernung der Nebenschilddrüsen bei einer Schilddrüsenoperation sein. Darüber hinaus sind genetische Defekte bekannt, bei denen die Zielorgane für Parathormon unempfindlich sind **(Pseudohypoparathyreoidismus)**. Der Mangel an Parathormon oder seiner Wirksamkeit führt zu Hypokalziämie und Störungen des Knochenaufbaus.

Hypokalziämie

Die freie Ca^{2+}-Konzentration sinkt bei gesteigerter Bindung, eingeschränktem renalem oder intestinalem Ca^{2+}-Transport oder gesteigerter Aufnahme in Knochen; Folgen sind vor allem gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit und Entmineralisierung des Knochens.

Ursachen. Das freie, biologisch wirksame Ca^{2+} wird vor allem durch folgende Parameter gesenkt:

- gesteigerte Einlagerung in die Knochen,
- eingeschränkte enterale Absorption,
- Verluste von Ca^{2+} durch die Nieren,
- verstärkte Bindung von Ca^{2+} im Blut. Die Bindung an Phosphat ist bei Hyperphosphatämie gesteigert (s. unten), die Bindung an Plasmaproteine bei Alkalose. Bei metabolischer Alkalose wird das Absinken des freien Ca^{2+} noch durch Bindung an Bikarbonat verstärkt. Bei Entzündungen des Pankreas (akute Pankreatitis) wird u. a. das pankreatische Verdauungsenzym Lipase aktiviert. Die Lipase baut retroperitoneales Fettgewebe ab und die dabei frei werdenden Fettsäuren binden gleichfalls Ca^{2+}.

Wichtigste Ursache von Hypokalziämie ist jedoch Mangel an Parathormon **(Hypoparathyreoidismus)** oder fehlende Wirksamkeit des Hormons (**Pseudohypoparathyreoidismus**; s. oben). Beides führt zu Komplexierung von Ca^{2+} durch steigende Phosphatkonzentrationen, zu renalen Ca^{2+}-Verlusten durch herabgesetzte Resorption, zu Umverteilung in die Knochen durch eingeschränkte Mobilisierung und zu verminderter intestinaler Absorption wegen reduzierter Bildung von Kalzitriol. Mg^{2+}-Mangel kann über Hemmung der Parathormonausschüttung und -wirkung Hypokalziämie hervorrufen.

Auch ohne Parathormonmangel können überstürzte Mineralisierung des Knochens ***(hungry bone syndrome)*** oder **renale Verluste** (z. B. Wirkung von Diuretika) Hypokalziämie auslösen.

Auswirkungen. Wichtigste Auswirkung von Hypokalziämie ist eine gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit (Tetanie). Im Herzen wird das Aktionspotenzial durch verzögerte Aktivierung von Ca^{2+}-sensitiven K^+-Kanälen verlängert. Über Stimulation der Parathormonausschüttung führt Hypokalziämie zur Entmineralisierung des Knochens.

Hyperkalziämie

Hyperkalziämie ist meist Folge von Hyperparathyreoidismus, Kalzitriolüberschuss oder Demineralisierung des Knochens durch Tumoren oder Inaktivität; zu den Folgen zählen Störungen der Erregung des Herzens und der gastrointestinalen Sekretion, Polyurie und Nierensteine.

Ursachen. Verschiedene Ursachen können zur Zunahme des freien Ca^{2+} führen:

- **Hyperparathyreoidismus** steigert die Mobilisierung von Ca^{2+} aus dem Knochen, die renale Ca^{2+}-Resorption und über Kalzitriol die intestinale Ca^{2+}-Absorption.

- **Phosphodiesterasehemmer** wirken hyperkalziämisch durch Steigerung der zellulären Konzentration an cAMP, das einige der Parathormonwirkungen vermittelt.
- **Mg^{2+}-Intoxikation** erzeugt Hyperkalziämie zumindestens teilweise über Stimulation der Parathormonausschüttung.
- **Kalzitriolüberschuss** führt ebenfalls zur Hyperkalziämie. Bei einigen entzündlichen Erkrankungen wird vermehrt Kalzitriol in Makrophagen gebildet.
- **Tumoren** können durch lokale **Entmineralisierung von Knochen** bei Knochenmetastasen sowie durch Bildung von Knochen-mobilisierenden Hormonen Hyperkalziämie auslösen. Neben Kalzitriol spielen hier das *PTH-related protein* und Phosphatonine eine Rolle, Mediatoren, welche von Tumorzellen gebildet werden. Die Hormone steigern die Ca^{2+} Resorption in der Niere und die Entmineralisierung des Knochens.
- Der **Knochenabbau** ist ferner bei herabgesetzter Beanspruchung (Gipsverband, Bettruhe, Schwerelosigkeit) und bei Vitamin-A-Intoxikation gesteigert.
- Eine herabgesetzte **renale Ausscheidung** liegt bei Nierenversagen oder gesteigerter Ca^{2+}-Resorption z. B. unter dem Einfluss von Thiaziddiuretika vor.
- Auch exzessive parenterale **Zufuhr** oder gesteigerte **intestinale Absorption** können Hyperkalziämie hervorrufen.

Auswirkungen. Hyperkalziämie stört die Erregungsbildung im Herzen und löst über Stimulation von Ca^{2+}-Rezeptoren in der Henle-Schleife Polyurie sowie in Magen und Pankreas Störungen des Gastrointestinaltraktes aus. Ferner drohen bei Hyperkalziämie Ausfällungen von Kalzium, vor allem im Urin (Nephrolithiasis).

Hypophosphatämie

Hypophosphatämie entsteht durch negative Phosphatbilanz oder zelluläre Aufnahme von Phosphat; zu den Auswirkungen zählen Demineralisierung des Knochens und Zusammenbrechen des zellulären Energiehaushaltes.

Ursachen. Die Plasmakonzentration von Phosphat ist bei Phosphatmangel oder Verschiebung von Phosphat in die Zellen erniedrigt. Die **zelluläre Aufnahme** von Phosphat kann aus verschiedenen Gründen gesteigert sein:

- bei Stimulation der Glykolyse, wie bei Alkalose und unter dem Einfluss von Insulin;
- durch Glukagon, Adrenalin, Sexualhormone, Glukokortikosteroide sowie Phosphodiesterasehemmer (wirken über Hemmung des cAMP-Abbaus) kann Hypophosphatämie erzeugt werden;
- durch vermehrte Phosphataufnahme in Tumorzellen.

Renale Phosphatverluste treten u. a. bei Hyperparathyroidismus auf. Auch verminderte diätetische Zufuhr (z. B. Alkoholiker) oder **gestörte intestinale Absorption** (Malabsorption, Vitamin-D-Mangel) sowie gesteigerte Mineralisierung des Knochens ***(hungry bone syndrome)*** können Hypophosphatämie auslösen.

Auswirkungen. Hypophosphatämie begünstigt die Entmineralisierung des Knochens. Schwerer Phosphatmangel steigert das Phosphorylierungspotenzial von ATP/(ADP × P) und schränkt damit die Bildung von ATP ein. Der gestörte Energiestoffwechsel beeinträchtigt die Funktion der Muskulatur, des Herzens, des Nervensystems, der Blutzellen und der Niere. Eine Abnahme des erythrozytären 2,3-BPG steigert die O_2-Affinität von Hämoglobin und behindert damit die O_2-Abgabe im Gewebe. Da im Urin Phosphat nicht mehr ausreichend als Puffer zur Verfügung steht, kann sich eine metabolische Azidose entwickeln.

Hyperphosphatämie

Phosphatüberschuss führt zur Ausfällung von Kalziumphosphatsalzen und senkt die Konzentration von freiem Ca^{2+} im Blut.

Ursachen. Phosphatüberschuss ist meist Folge **gestörter renaler Ausscheidung**, wie bei Niereninsuffizienz, Mangel an Parathormon (Hypoparathyreoidismus) oder fehlender Wirkung von Parathormon (Pseudohypoparathyreoidismus).

Darüber hinaus können **exzessive diätetische Aufnahme**, gesteigerte **intestinale Absorption** bei Kalzitriolüberschuss, zelluläre Phosphatverluste und **Demineralisierung des Knochens** Hyperphosphatämie hervorrufen.

Auswirkungen. Phosphatüberschuss führt zur Komplexierung von Ca^{2+} mit Kristallbildung in Gelenken, Haut, Muskeln und Gefäßen. Die Komplexierung führt ferner zu Hypokalziämie, Stimulation der Parathormonausschüttung, weiterer Mobilisierung von Kalziumphosphat aus dem Knochen und zu weiterer Zunahme der Plasmaphosphatkonzentration (usw.).

In Kürze

Störungen des $CaHPO_4$-Haushaltes

Primärer Hyperparathyreoidismus (durch Parathormon produzierende Tumoren) führt vor allem zu Entmineralisierung des Knochens (Knochenbrüche) und Übersättigung des Urins mit Ca^{2+}-Salzen (Nierensteine).

Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus (vor allem durch gesteigerte Ausschüttung von Parathormon bei Niereninsuffizienz) führt zu Entmineralisierung der Knochen, zu einem Ausfallen von $CaHPO_4$ in verschiedenen Geweben (u. a. Gelenken) und einer toxischen Wirkung von Parathormon auf Herz, Leber, Schilddrüse, B-Zellen des Pankreas etc.

Hypoparathyreoidismus (meist durch versehentliche Entfernung der Nebenschilddrüsen bei einer Schilddrüsenoperation) und Pseudohypoparathyreoidismus (seltener genetischer Defekt mit herabgesetzter Empfindlichkeit der Zielorgane) führen zu Hypokalziämie und Störungen des Knochenaufbaus.

▼

Hypokalziämie (u. a. durch verstärkte Bindung von Ca^{2+} im Blut, eingeschränkten renalen oder intestinalen Ca^{2+}-Transport oder gesteigerte Aufnahme in Knochen, u. a. bei Hypoparathyreoidismus) führt vor allem zu gesteigerter neuromuskulärer Erregbarkeit, verzögerter Repolarisierung des Herzens und ggf. Entmineralisierung des Knochens.

Hyperkalziämie (meist Folge von Hyperparathyreoidismus, Kalzitriolüberschuss oder Demineralisierung des Knochens durch Tumoren oder Inaktivität) führt zu Störungen der Erregung des Herzens und der gastrointestinalen Sekretion, zu Polyurie und zu Nierensteinen.

Hypophosphatämie (durch negative Phosphatbilanz, gesteigerte Knochenmineralisierung oder zelluläre Aufnahme von Phosphat) führt u. a. zu Demineralisierung des Knochens und Zusammenbrechen des zellulären Energiehaushaltes (u. a. Untergang von Erythrozyten und Anämie).

Hyperphosphatämie (meist gestörte renale Ausscheidung bei Niereninsuffizienz) führt zur Ausfällung von $CaHPO_4$-Salzen in Gelenken, Haut, Muskeln und Gefäßen, senkt die Konzentration von freiem Ca^{2+} im Blut und führt so zur Parathormonausschüttung, zur Mobilisierung von $CaHPO_4$ aus dem Knochen und damit zur Einleitung eines Circulus vitiosus.

31.5 Magnesiumstoffwechsel

Physiologische Bedeutung von Mg^{2+}

Magnesium reguliert die Aktivität von Ionenkanälen und Enzymen.

Regulation von Kanälen. Mg^{2+} hemmt K^+-Kanäle, Ca^{2+}-Kanäle und NMDA-Kanäle (▶ Kap. 4.5). Unter anderem durch die Wirkung auf Ionenkanäle mindert Mg^{2+}-Überschuss und steigert Mg^{2+}-Mangel die neuromuskuläre Erregbarkeit. Darüber hinaus hemmt Mg^{2+} die Ausschüttung von Neurotransmittern.

Regulation von Enzymen. Mg^{2+} beeinflusst eine Vielzahl von Enzymen (z. B. Kinasen, Phosphatasen, Adenylatzyklase, Phosphodiesterasen, Myosin-ATPase) und Pumpen (z. B. Na^+/K^+-ATPase, Ca^{2+}-ATPase, H^+-ATPase). Unter anderem über seine Wirkung auf Adenylatzyklase und Phosphodiesterasen beeinflusst es Hormonwirkungen, über seine Wirkung auf die Myosin-ATPase die Muskelkontraktion. Sowohl Mg^{2+}-Mangel als auch Mg^{2+}-Überschuss mindern die Kontraktilität des Herzens.

Wirkung auf K^+. Die Wirkung von Mg^{2+} auf Na^+/K^+-ATPase und K^+-Kanäle fördert die zelluläre Aufnahme von K^+. Umgekehrt kommt es bei Mg^{2+}-Mangel zu zellulären K^+-Verlusten.

Regulation des Mg^{2+}-Haushaltes

Die zelluläre Mg^{2+}-Aufnahme wird durch intrazelluläre Alkalose, Insulin und Schilddrüsenhormone stimuliert; die Mg^{2+}-Bilanz wird durch intestinale Absorption und renale Ausscheidung reguliert

Magnesiumverteilung im Körper. Der Körper enthält etwa 1 mol Mg^{2+}. Davon sind zwei Drittel im Knochen, ein Drittel in den Zellen. Im Extrazellulärraum befinden sich etwa 1% des Körpermagnesium. Die Plasmakonzentration von Mg^{2+} liegt bei 0,9 mmol/l. Davon sind etwa 20% an Plasmaproteine gebunden.

Regulation der zellulären Mg^{2+}-Aufnahme. Obgleich die intrazelluläre Mg^{2+}-Konzentration mehr als das Zehnfache der extrazellulären Mg^{2+}-Konzentration beträgt, kann Mg^{2+} passiv in die Zellen aufgenommen werden, getrieben durch das außen positive Membranpotenzial. In der Zelle ist Mg^{2+} zum größten Teil gebunden. Aus der Zelle muss Mg^{2+} unter Einsatz von Energie über eine Mg^{2+}-ATPase transportiert werden. Die zelluläre Aufnahme von Mg^{2+} wird durch **intrazelluläre Alkalose** gesteigert, die durch Dissoziation intrazellulärer Proteine Bindungsstellen für Mg^{2+} freimacht. Insulin und Schilddrüsenhormone erzeugen eine intrazelluläre Alkalose durch Aktivierung des Na^+/H^+-Austauschers und fördern damit die Aufnahme von Mg^{2+} in die Zellen.

Regulation der Mg^{2+}-Bilanz. Täglich werden etwa 0,3 g Mg^{2+} (30 mmol) aufgenommen. Mg^{2+} ist vor allem in Fleisch und Gemüse enthalten (▶ Kap. 37.4). Oral zugeführtes Mg^{2+} wird normalerweise unvollständig (ca. 30%) aus dem Darm absorbiert.

Die **intestinale Absorption** wird durch Kalzitriol, Parathormon und Somatotropin stimuliert und durch Aldosteron und Kalzitonin gehemmt. Ca^{2+} und Komplexierung von Mg^{2+} an verschiedene Anionen (Phosphat, Oxalat und Fettsäuren) beeinträchtigen die intestinale Mg^{2+}-Absorption.

Die **renale Mg^{2+}-Ausscheidung** hängt in besonderem Maße von der Resorption in der Henle-Schleife ab. Sie wird durch hohe Konzentrationen an Mg^{2+} (Hypermagnesiämie) und Ca^{2+} (Hyperkalziämie), durch Hypokaliämie sowie durch Diuretika gehemmt, die an der Henle-Schleife wirken (»Schleifendiuretika«). Die Resorption wird umgekehrt durch Parathormon, Glukagon und Kalzitonin stimuliert.

Störungen des Mg^{2+}-Haushaltes

Störungen des Mg^{2+}-Haushaltes beeinflussen vor allem die neuromuskuläre Erregbarkeit.

Mg^{2+}-Mangel. Ursachen von Mg^{2+}-Mangel sind unzureichende diätetische Zufuhr, intestinale Malabsorption oder renale Mg^{2+}-Verluste. Ursachen renaler Verluste sind Aldosteronüberschuss (Hyperaldosteronismus) oder eine gestörte **renal-tubuläre Resorption** (u. a. Salz-Verlust-Niere, Fanconi-Syndrom, Schleifendiuretika, Bartter-Syndrom). Bei Phosphatmangel wird die renale Mg^{2+}-Resorption wahrscheinlich durch Energiemangel, bei ketozidotischem Diabetes mellitus (▶ Kap. 21.4) wahrscheinlich

durch Bindung von Mg^{2+} an Säuren im Tubuluslumen beeinträchtigt. Erhebliche Mg^{2+}-Mengen können auch über die Brustdrüse beim **Stillen** und über die Haut bei **Verbrennungen** verloren gehen. Hypomagnesiämie kann ferner durch gesteigerte **zelluläre Aufnahme** von Mg^{2+} (Wirkung von Schilddrüsenhormonen und Insulin) auftreten. Bei Entzündungen des Pankreas **(Pankreatitis)** werden aus dem geschädigten Pankreas Lipasen frei, die umliegendes Fettgewebe abbauen. Die frei werdenden Fettsäuren können Mg^{2+} binden und damit die Konzentration an freiem Mg^{2+} senken.

Auswirkungen von Mg^{2+}-Mangel bzw. von Hypomagnesiämie sind vor allem gesteigerte neuromuskuläre (Krämpfe) und kardiale (Herzrhythmusstörungen) Erregbarkeit. Bei Mg^{2+}-Mangel sind K^+-Kanäle enthemmt und die Zellen verlieren K^+. Durch Wegfall der stimulierenden Wirkung von Mg^{2+} auf die Parathormonausschüttung kommt es zu Hypoparathyreoidismus und damit zu reduzierter Mobilisierung von Ca^{2+} aus dem Knochen. Damit wird die Entwicklung einer Hypokalziämie gefördert.

Mg^{2+}-Überschuss. Ursache eines Mg^{2+}-Überschusses kann **exzessive Aufnahme** sein, bisweilen Folge unkritischer ärztlicher Verschreibung (iatrogener Mg^{2+}-Überschuss). Die **renale Ausscheidung** ist bei Niereninsuffizienz und bei Mangel an Aldosteron herabgesetzt. Hypermagnesiämie kann auch Folge **zellulärer Mg^{2+}-Verluste** sein.

Auswirkungen des Mg^{2+}-Überschusses ist vor allem eine herabgesetzte neuromuskuläre, kardiale und glattmuskuläre Erregbarkeit. Über Stimulation der Parathormonausschüttung (Hyperparathyreoidismus) kann es zur Hyperkalziämie kommen.

In Kürze

Magnesiumstoffwechsel

Mg^{2+} hemmt K^+-Kanäle, Ca^{2+}-Kanäle und NMDA-Kanäle, beeinflusst eine Vielzahl von Enzymen (vor allem Kinasen, ATPasen) und hemmt die Ausschüttung von Neurotransmittern.

Insulin, Schilddrüsenhormone und Alkalose stimulieren die zelluläre Mg^{2+}-Aufnahme. Die Mg^{2+}-Bilanz wird durch intestinale Absorption und renale Ausscheidung reguliert:

Die **intestinale Absorption** wird durch Kalzitriol, Parathormon und Somatotropin stimuliert und durch Aldosteron, Kalzitonin, Ca^{2+} und Komplexierung an verschiedene Anionen gehemmt.

Die **renale Ausscheidung** wird durch Hypermagnesiämie, Hyperkalziämie, Hypokaliämie und Schleifendiuretika gehemmt und durch Parathormon, Glukagon und Kalzitonin stimuliert.

Mg^{2+}-Mangel steigert, **Mg^{2+}-Überschuss** mindert die neuromuskuläre Erregbarkeit.

Literatur

Garcia AG, Garcia-De-Diego AM, Gandia L, Borges R, Garcia-Sancho J (2006) Calcium signaling and exocytosis in adrenal chromaffin cells. Physiol Rev 86(4): 1093–1131

Hebert SC (2004) Calcium and salinity sensing by the thick ascending limb: a journey from mammals to fish and back again. Kidney Int Suppl 2004: S28–S33

Kuro-o M (2006) Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. Curr Opin Nephrol Hypertens 15: 437–441

Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J (2000) Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. Physiol Rev 80: 1373–1409

Rizzuto R, Pozzan T (2006) Microdomains of intracellular Ca^{2+}: molecular determinants and functional consequences. Physiol Rev 86(1): 369–408

Satrustegui J, Pardo B, Del-Arco A (2007) Mitochondrial transporters as novel targets for intracellular calcium signaling. Physiol Rev 87(1): 1–28

Schiavi SC, Kumar R (2004) The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. Kidney Int 65(1): 1–14

Atmung

Kapitel 32 Lungenatmung

Kapitel 33 Atemregulation

Kapitel 34 Atemgastransport

Kapitel 35 Säure-Basen-Haushalt

Kapitel 36 Der Sauerstoff im Gewebe: Substrat, Signal und Noxe

Kapitel 32
Lungenatmung

Karl Kunzelmann, Oliver Thews

32.1 Grundlagen der Atmungsfunktion – 698

32.2 Ventilation – 702

32.3 Atmungsmechanik – 707

32.4 Pulmonaler Gasaustausch – 716

32.5 Lungenperfusion und Arterialisierung des Blutes – 720

Literatur – 723

Einleitung

Am 8. Mai 1794 bestieg Antoine Laurent Lavoisier die Guillotine und wurde auf Weisung des Revolutionstribunals hingerichtet. Damit endete das Leben eines Mannes, der zu den genialsten Naturforschern des 18. Jahrhunderts zählt. Das Tribunal jedoch befand: »Wir brauchen keine Gelehrten mehr.«

Lavoisier verdanken wir u. a. die Erkenntnis, dass Sauerstoff, der mit der Atmung aus der Luft in den Körper aufgenommen wird, die Lebensvorgänge von Menschen und Tieren unterhält. Nach unserer heutigen Kenntnis ist die laufende Sauerstoffzufuhr für den oxidativen Abbau der Nährstoffe in den Zellen erforderlich, die auf diese Weise ihre Energie gewinnen. Ebenso wichtig für die Zellfunktionen ist der ständige Abtransport des Stoffwechselendprodukts Kohlendioxid. Dieser Gaswechsel zwischen den Zellen und der Umgebung wird ganz allgemein als Atmung bezeichnet.

32.1 Grundlagen der Atmungsfunktion

Prozesse des Atemgastransports

Sauerstoff wird durch Diffusion und Konvektion aus der Umgebungsluft zu den verbrauchenden Zellen transportiert.

Der Atemgastransport innerhalb des Körpers erfolgt teils durch Konvektion, teils durch Diffusion. Am O_2-Transport von der Umgebungsluft bis zu den Orten des Sauerstoffverbrauchs in den Zellen sind nacheinander beteiligt (Abb. 32.1):

- der konvektive Transport zu den Lungenalveolen durch die Ventilation,
- die Diffusion von den Alveolen in das Lungenkapillarblut,
- der konvektive Transport zu den Gewebekapillaren mit dem Blutstrom,
- die Diffusion von den Gewebekapillaren in die umgebenden Zellen.

Beim Abtransport des Kohlendioxids sind die vier Teilprozesse in umgekehrter Reihenfolge hintereinandergeschaltet.

Änderung des Thoraxvolumens

Der Thoraxraum wird durch inspiratorische bzw. exspiratorische Rippen- und Zwerchfellbewegungen vergrößert und verkleinert.

Rippenbewegungen. Die Rippen sind jeweils mit dem Wirbelkörper und einem Processus transversalis gelenkig verbunden. Um die Verbindungsgerade zwischen den beiden Gelenken, die man als Rippenhalsachse bezeichnet, können die Rippen eine Drehbewegung ausführen. Beim Erwachsenen sind die Rippen von hinten oben nach vorne unten geneigt, sodass, bedingt durch die Lage der Drehachse, unter der Einwirkung der Inspirationsmuskeln die Rippenbögen angehoben werden. Hierdurch erweitern sich Tiefen- und Querdurchmesser des Thorax (Abb. 32.2 A). Entsprechend führt die Senkung der Rippenbögen zur Verkleinerung des Thoraxraumes.

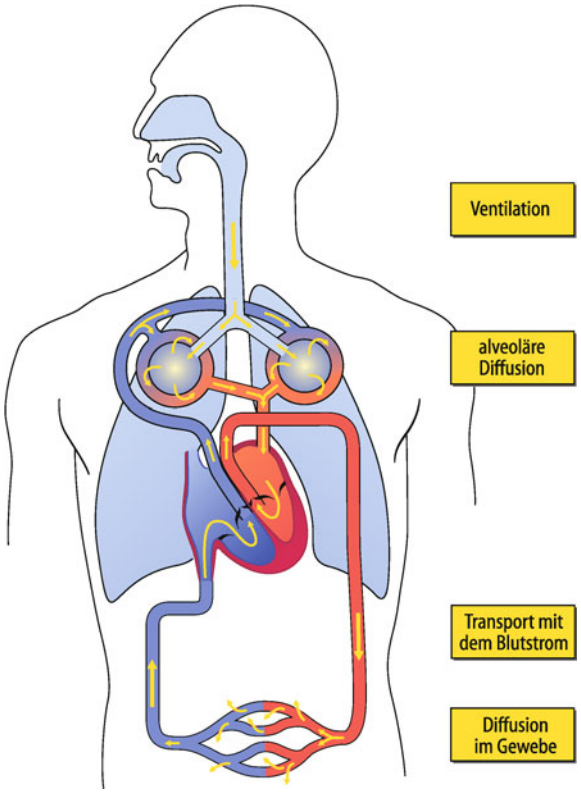


Abb. 32.1. Übersicht über den Transportweg des Sauerstoffs beim Menschen *(gelbe Pfeile)*

Die inspiratorische Rippenhebung wird hauptsächlich durch die **äußeren Zwischenrippenmuskeln** (Mm. intercostales externi) bewirkt (Abb. 32.2 B). Ihre Faserzüge verlaufen so, dass der Ansatzpunkt jeweils an der unteren Rippe weiter vom Gelenkdrehpunkt entfernt ist als an der oberen Rippe. Bei der Kontraktion wird also auf die jeweils untere Rippe ein größeres Drehmoment ausgeübt, sodass eine Hebung gegen die nächsthöhere Rippe resultiert. Auf diese Weise tragen bei gleichzeitiger Anhebung der oberen Rippen durch die Mm. scaleni die äußeren Zwischenrippenmuskeln zur Thoraxhebung bei.

Für die Ausatmung, die normalerweise passiv erfolgt (▶ Abschn. 32.3), kann zusätzlich der größte Teil der **inneren Zwischenrippenmuskeln** (Mm. intercostales interni) eingesetzt werden. Wenn sie sich kontrahieren, wird aufgrund ihres Faserverlaufs die jeweils obere Rippe der darunter liegenden genähert und damit der Thorax gesenkt. Wie Abb. 32.2 B zeigt, sind die zwischen den Rippenknorpeln ausgespannten Anteile (Partes intercartilagineae) der inneren Zwischenrippenmuskeln an der Hebung des Sternums beteiligt.

Atemhilfsmuskulatur. Bei erhöhten Anforderungen an die Atmungsarbeit, insbesondere bei Atemnot, werden die regulären Atemmuskeln durch **Hilfsmuskeln** unterstützt. Als Hilfseinatmer wirken alle Muskeln, die am Schultergürtel, am Kopf oder an der Wirbelsäule ansetzen und in der Lage sind, die Rippen zu heben bzw. den Schultergürtel zu fixieren. Hierzu zählen in erster Linie die **Mm. pectorales major** und **minor**, die **Mm. scaleni** und der **M. sternocleidomastoideus** sowie Teile der **Mm. serrati** (Abb. 32.3). Voraussetzung für ihren Einsatz als Atemmuskeln ist die Fixierung ihres Ansatzpunktes. Typisch hierfür ist das Verhalten von Patienten in Atemnot, die

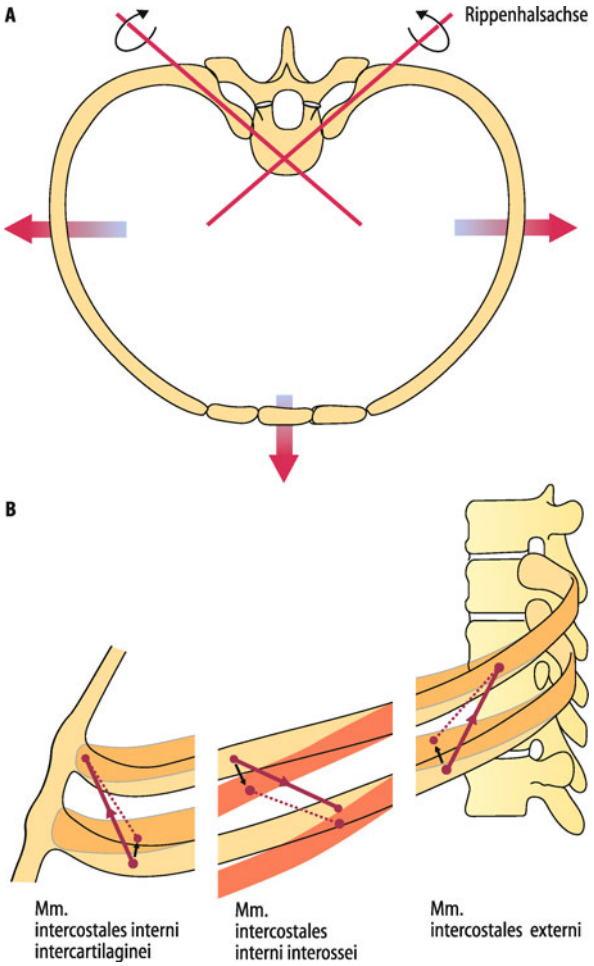


Abb. 32.2. Rippenbewegungen bei der Atmung. A Erweiterung des Thoraxquerschnitts *(in Pfeilrichtung)* bei der Inspiration. **B** Faserverlauf der Interkostalmuskulatur *(rot)* in schematischer Darstellung zur Erläuterung der Zugwirkungen bei Inspiration und Exspiration

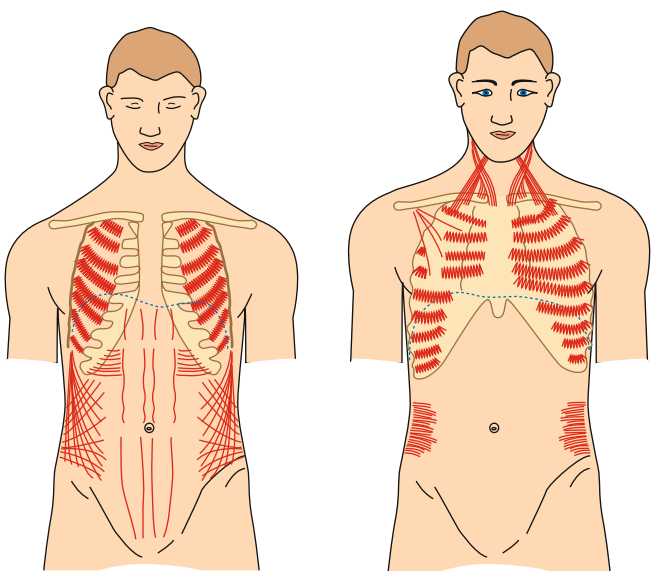


Abb. 32.3. Auxiliäre Atmungsmuskulatur. *Links:* Hilfsmuskeln für die Exspiration; *rechts:* Hilfsmuskeln für die Inspiration

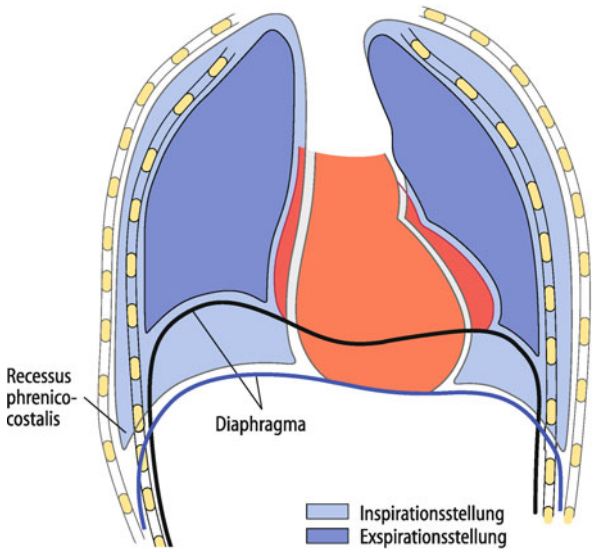


Abb. 32.4. Volumenänderung des Thorax. Formänderungen des Thoraxraums beim Übergang von der Exspirationsstellung *(dunkelblau)* zur Inspirationsstellung *(hellblau)*

sich auf einen festen Gegenstand aufstützen und den Kopf nach hinten beugen. Als Hilfsausatmer dienen vor allem die **Bauchmuskeln**, welche die Rippen herabziehen und als Bauchpresse die Baucheingeweide mit dem Zwerchfell nach oben drängen.

Zwerchfellbewegung. Der wirkungsvollste Inspirationsmuskel ist das **Diaphragma**, das über den N. phrenicus innerviert wird. Normalerweise wölbt sich das Zwerchfell kuppelförmig in den Thoraxraum hinein; in Ausatmungsstellung liegt es in einer Ausdehnung von drei Rippenhöhen der inneren Thoraxwand an (Abb. 32.4). Bei der Einatmung kontrahieren sich die Muskelzüge des Zwerchfells. Es kommt zu einer Abflachung, wodurch sich die Muskelplatte von der inneren Thoraxwand entfernt. Die dabei eröffneten Räume, die als **Recessus phrenicocostales** bezeichnet werden, bieten für die hier lokalisierten Lungenpartien eine gute Entfaltungsmöglichkeit und damit eine entsprechend gute Belüftung.

Brust- und Bauchatmung. Je nachdem, ob die Erweiterung des Brustraums bei normaler Atmung überwiegend durch Hebung der Rippen oder mehr durch Senkung des Zwerchfells zustande kommt, unterscheidet man einen **kostalen Atmungstyp** (Brustatmung) von einem **abdominalen Atmungstyp** (Bauchatmung).

Bei der **Brustatmung** wird die Atmungsarbeit hauptsächlich von der Interkostalmuskulatur geleistet, während das Zwerchfell mehr passiv den Druckänderungen im Thoraxraum folgt. Bei der **Bauchatmung** bewirkt die stärkere Kontraktion der Zwerchfellmuskulatur vor allem eine inspiratorische Erweiterung des unteren Thoraxraums, wobei wegen der Verlagerung der Baucheingeweide die Bauchwand vorgewölbt wird. Da bei Neugeborenen die Abwärtsneigung der Rippen in Ruhestellung weniger ausgeprägt ist, überwiegt bei Säuglingen der abdominale Atmungstyp.

Aufbau und Funktion der Atemwege

Die Atemwege leiten über ein verzweigtes Röhrensystem, deren Weite durch das vegetative Nervensystem kontrolliert wird, die Luft zur Gasaustauschzone. Hierbei wird die Inspirationsluft gereinigt, erwärmt und befeuchtet.

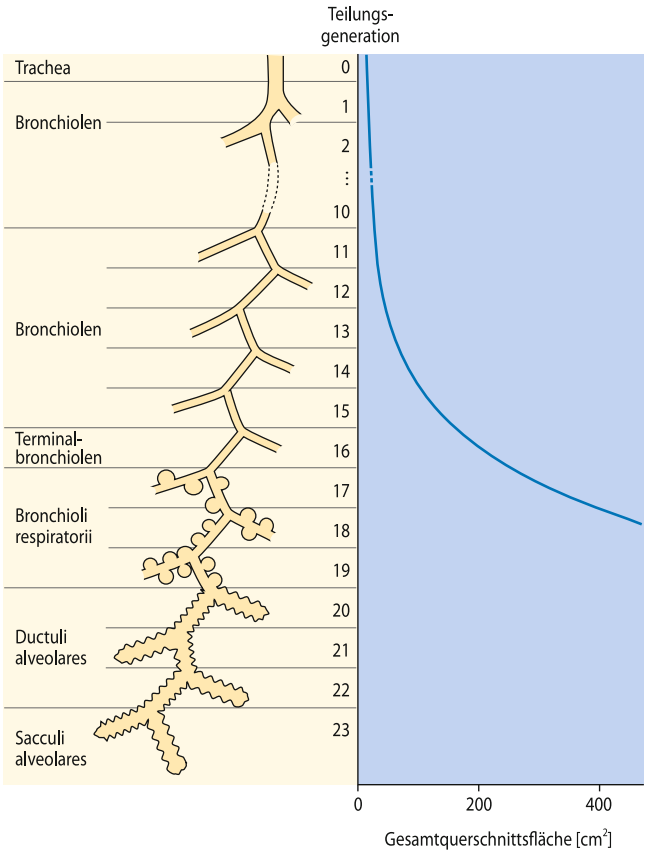


Abb. 32.5. Organisation der Atemwege. Aufzweigungen des Atemwegssystems *(links)* mit der Kurve des Gesamtquerschnitts *(rechts)*, die den einzelnen Teilungsgenerationen zugeordnet sind. Man erkennt die starke Zunahme des Atemwegsquerschnitts in der Übergangszone, die sich in der Respirationszone weiter fortsetzt

Aufbau des Atemwegssystems. Bei der inspiratorischen Erweiterung der Lunge wird die Frischluft über ein verzweigtes Röhrensystem zu den Gasaustauschgebieten geleitet. Über die **Trachea** gelangt die Luft in die beiden Hauptbronchien und verteilt sich dann auf die immer feineren Verzweigungen des Bronchialbaums (Abb. 32.5). Bis zu den **Terminalbronchiolen** der 16. Teilungsgeneration hat das Atemwegssystem vorwiegend eine Leitungsfunktion. Daran schließen sich die **Bronchioli respiratorii** an (17.–19. Generation), in deren Wänden bereits einige Alveolen vorkommen. Mit der 20. Aufzweigung beginnen die **Alveolargänge** (Ductuli alveolares), die mit Alveolen dicht besetzt sind. Dieser Bereich, der überwiegend dem Gasaustausch dient, wird als **Respirationszone** bezeichnet.

Offenhalten der Atemwege. Während die großen Bronchien in ihrer Wand Knorpelspangen besitzen, die es ermöglichen, dass die Atemwege unabhängig von der Atmungsstellung offen gehalten werden, verfügen die kleinen Bronchien und Bronchiolen nur über eine weiche bindegewebige Wandstruktur. Ein Kollabieren dieser weichwandigen Atemwege wird verhindert, indem das umgebende Lungengewebe, aufgrund des Bestrebens sich zusammenzuziehen (▶ Abschn. 32.3), einen radialen Zug auf die kleinen Bronchien ausübt. Die gleiche Zugwirkung führt dazu, dass auch Blutgefäße bei subatmosphärischem Blutdruck (z. B. in der Lungenspitze bei aufrechter Körperhaltung, ▶ Abschn. 32.3) offen gehalten werden.

Entsteht jedoch ein starker Überdruck in den Alveolen (z. B. bei forcierter Exspiration) können die kleinen Atemwege von außen komprimiert werden. Dieses Phänomen tritt insbesondere bei Patienten auf, bei denen die Zugwirkung des Lungengewebes durch Umbauprozesse vermindert wird (z. B. bei Lungenemphysem; ▶ Box 32.2). Bei diesen Patienten kann es dazu kommen, dass während forcierter Exspiration der Atemwegswiderstand so stark ansteigt, dass eine weitere Ausatmung verhindert wird. Bei diesem sog. ***air trapping***, kann es durch die intrapulmonale Druckentwicklung zu einer Schädigung des Lungengewebes kommen.

Innervation der Bronchien. Die Weite der Bronchien wird durch das vegetative Nervensystem kontrolliert. Unter dem Einfluss des **Sympathikus** kommt es (bei Ruheatmung in der Inspirationsphase) zu einer Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur und damit zu einer Erweiterung der Bronchien **(Bronchodilatation)**.

Der **Parasympathikus** bewirkt (bei Ruheatmung in der späten Exspirationsphase) eine Kontraktion der glatten Muskulatur, wodurch die Bronchien verengt werden **(Bronchokonstriktion)**. Auf diese Weise unterstützt die vegetative Steuerung der Bronchialweite bis zu einem gewissen Grade die Lungenbelüftung. Eine überstarke Aktivierung des Parasympathikus ist bei vielen Atemwegserkrankungen Ursache für eine Einengung der Bronchien und damit für eine Zunahme des Strömungswiderstands in den Atemwegen (z. B. bei Asthma bronchiale; ▶ Box 32.4).

Die Sympathikus-induzierte Bronchodilatation wird vermittelt über β_2-Adrenozeptoren der glatten Bronchialmuskulatur. Durch Stimulation der β_2-Rezeptoren kommt es intrazellulär über ein stimulierendes G-Protein zur Aktivierung der Adenylatzyklase. Der erhöhte cAMP-Spiegel führt über die Proteinkinase A zu einer Relaxation der Muskelzelle (z. B. durch vermehrte Aufnahme von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum).

Neben Azetylcholin wird eine Bronchokonstriktion auch durch andere Mediatoren, wie beispielsweise Histamin, Leukotrien D_4 oder Substanz P, bewirkt. Nach Bindung an spezifische Rezeptoren (z. B. Azetylcholin an M_3-Rezeptoren, Histamin an H_1-Rezeptoren) kommt es intrazellulär zur Aktivierung der Phospholipase C und somit zu Erhöhung der IP_3- (und DAG-) Konzentration, was zur Steigerung des intrazellulären Kalziumspiegels und so zur Kontraktion der Muskelzellen führt. Außerdem führt Azetylcholin nach Bindung an M_2-Rezeptoren über ein inhibitorisches G-Protein zur cAMP-Senkung, was den dilatatorischen Effekt des Sympathikus antagonisiert.

Reinigung der Atemluft. Die Reinigung der Inspirationsluft erfolgt teilweise bereits in der **Nase**, wo kleinere Partikel, Staub und Bakterien von den Schleimhäuten abgefangen werden. Deshalb besteht bei chronischer Mundatmung eine erhöhte Anfälligkeit für Erkrankungen des Atmungsapparats. Weitere eingeatmete Partikel lagern sich auf der **Schleimschicht** ab, welche die Wände der zuleitenden Atemwege überzieht. Der von Becherzellen und subepithelialen Drüsenzellen sezernierte Schleim wird ständig durch rhythmische Bewegung der Zilien des Respirationsepithels zur Epiglottis befördert und anschließend verschluckt. Der Schleimtransport sorgt also dafür, dass Fremdpartikel und Bakterien aus dem Atmungstrakt entfernt werden. Damit der Schleim ohne Behinderung transportiert werden kann, was als **mukozil-**

liäre Clearance bezeichnet wird, tauchen die Zilien in einen Flüssigkeitsfilm ein, der durch die Transportaktivität des Flimmerepithels konstant auf eine Höhe von etwa 7 µm eingestellt wird. Für die Transportfunktion der Flimmerepithelzellen sind epitheliale Natriumkanäle (ENaC), sowie die cAMP-regulierten Chloridionenkanäle (CFTR) und die durch Ca^{2+}-Ionen aktivierten Chloridkanäle (Anoctamin) entscheidend. Bei der Erkrankung Mukoviszidose ist die mukozilliäre Clearance defekt, was zu schweren Pneumonien (Lungenentzündungen) und zur Zerstörung des Lungengewebes führt (siehe Ventilationsstörungen). Sind die Zilien geschädigt, wie dies etwa bei **chronischer Bronchitis** oder beim **Rauchen** der Fall ist, kommt es zu Schleimansammlungen in den Atemwegen und damit zu einem erhöhten Atemwegswiderstand.

Hustenreflex. Größere in die Atemwege gelangte Fremdkörper und Schleimablagerungen lösen durch Reizung der Schleimhäute in der Trachea und den Bronchien den Hustenreflex (▶ Kap. 33.4) aus. Hierbei handelt es sich zunächst um eine forcierte Exspiration gegen die geschlossene Glottis, die sich plötzlich öffnet, sodass der Fremdkörper mit dem extrem beschleunigten Ausatmungsstrom herausbefördert wird.

▪▪▪ Die **Erwärmung** und **Befeuchtung** der Inspirationsluft findet zum überwiegenden Teil bereits im Nasen-Rachen-Raum statt. Insbesondere bieten hierfür die großen Oberflächen der Nasenmuscheln und die gut durchblutete Nasenschleimhaut mit ihren leistungsfähigen Schleimdrüsen günstige Voraussetzungen. In den tieferen Atemwegen wird die Luft weiter erwärmt und befeuchtet, sodass sie bei Eintritt in die Alveolen die Körpertemperatur (37°C) angenommen hat und vollständig mit Wasserdampf gesättigt ist.

Aufbau und Funktion der Alveolen

Alveolen bieten mit großer Gesamtoberfläche und kurzen Diffusionswegen günstige Bedingungen für den Atemgasaustausch; die alveoläre Oberflächenspannung wird durch Surfactant reduziert.

32.1. Lungenödem

Ursachen. Bei verschiedenen Lungenerkrankungen kann es zu einem verstärkten Wasseraustritt aus den Kapillaren in das Lungengewebe kommen. Übersteigt die Wasserfiltration den Abtransport mit der Lymphe, entsteht eine Flüssigkeitsansammlung im Lungengewebe, ein Lungenödem. Hierbei kann es zu einer Volumenzunahme des Interstitiums (interstitielles Lungenödem) oder zu einem Übertritt von Flüssigkeit in die Alveolen (alveoläres Ödem) kommen.

Ursache für die Entstehung eines Lungenödems kann die Erhöhung des intravasalen, hydrostatischen Drucks sein. Eine solche Druckzunahme ist oft Folge einer Stauung des Blutes vor dem linken Herz, z. B. bei Linksherzinsuffizienz als Folge von Herzklappenfehlern. Das Lungenödem kann sich aber auch durch eine gesteigerte Permeabilität der Lungenkapillaren für Wasser und Makromoleküle (Proteine) bilden, z. B. bei infektiösen Lungenerkrankungen, Sepsis oder durch Inhalation schädigender Gase (z. B. Stickstoffdioxid, Phosgen, Ozon). Selbst Sauerstoff (z. B. bei Aufenthalt in Überdruckkammern) kann aufgrund seiner oxidativen Wirkung ein Lungenödem induzieren.

Symptome. Die Flüssigkeitsansammlung im Interstitium führt zu einer Zunahme der Dicke der alveolokapillären Membran bis auf das 10-fache, wodurch der diffusive Gasaustausch (insbesondere für O_2) verschlechtert wird. Daneben kann bei einem Lungenödem die Ausdehnungsfähigkeit der Lunge eingeschränkt werden bzw. eine Obstruktion in den kleinen Atemwegen auftreten.

Therapie. Um den diffusiven Gasaustausch zu verbessern, sollte therapeutisch die Flüssigkeitsansammlung reduziert werden (z. B. durch Korrektur einer Herzinsuffizienz oder durch Diuretika). Gleichzeitig kann durch eine inspiratorische Hyperoxie der alveoläre O_2-Partialdruck (und somit die treibende Kraft für die O_2-Diffusion) erhöht werden.

Bedingungen für den alveolären Gasaustausch. Der Austausch der Atemgase zwischen der Gasphase und dem Blut in den Lungenkapillaren erfolgt in den Alveolen. Ihre Zahl wird auf etwa 300 Mio., ihre Gesamtoberfläche auf 80–140 m^2 geschätzt. Die Alveolen, deren Durchmesser jeweils 0,2–0,3 mm beträgt, sind von einem dichten Kapillarnetz umgeben. Das die Kapillaren durchströmende Blut wird daher auf einer großen Oberfläche mit den Alveolen in Kontakt gebracht.

Der alveoläre Gasaustausch zwischen der Gasphase und dem Kapillarblut geschieht durch **Diffusion**. Hierfür ist es wichtig, dass nicht nur eine große Austauschoberfläche vorliegt, sondern auch möglichst kurze Diffusionswege zu überwinden sind. Im Hinblick auf die letztgenannte Forderung bestehen in der Lunge ebenfalls günstige Voraussetzungen. Das Kapillarblut ist vom Gasraum nur durch eine dünne Gewebeschicht getrennt. Diese **alveolokapilläre Membran**, die aus dem Alveolarepithel (Typ-I-Epithelzellen), einem schmalen Interstitium und dem Kapillarendothel besteht, hat insgesamt eine Dicke von weniger als 1 µm (▶ Box 32.1).

Oberflächenspannung der Alveolen. Die innere Oberfläche der Alveolen ist von einem Flüssigkeitsfilm bedeckt. Epitheliale Natriumkanäle (ENaC) in der luminalen Membran der Alveolarepithelzellen führen durch Salz- und Flüssigkeitsresorption zu einer Begrenzung des alveolären Flüssigkeitsfilms. Diese Kanäle sind entscheidend für die Resorption der Alveolarflüssigkeit nach der Geburt. Fehlen der ENaC-Kanäle, z.B. bei Frühgeborenen, führt zum **Atemnotsyndrom**. Wie an jeder Grenzfläche zwischen Gas- und Flüssigkeitsphase sind auch in den Alveolen Anziehungskräfte wirksam, welche die Tendenz haben, die Oberfläche zu verkleinern. Diese **Oberflächenspannung** in den Alveolen ist maßgeblich dafür verantwortlich, dass die Lunge das

Bestreben hat, sich zusammenzuziehen, was neben den elastischen Rückstellkräften von Lunge und Thorax zur passiven Ausatmung beiträgt. Die Oberflächenspannung der Alveolen ist jedoch etwa 10-mal kleiner als dies für die wässrige Grenzschicht theoretisch zu erwarten wäre. Dies wird dadurch erreicht, dass der Flüssigkeitsfilm Substanzen enthält, welche die Oberflächenspannung herabsetzen. Diese oberflächenaktiven Substanzen, die Detergenzien ähnlich sind, werden als Surfactant bezeichnet und von den Alveolarepithelzellen des Typs II gebildet. Chemisch handelt es sich beim Surfactant zu 90% um Phospholipide (vor allem Phosphatidylcholinderivate), welche die spezifische Oberflächenaktivität bestimmen. Daneben enthält Surfactant Proteine, z. B. Albumin und sekretorisches IgA, sowie vier spezifische Apoproteine, SP-A, -B, -C und -D.

▪▪▪ Für die Sekretion von Surfactant werden in den Typ-II-Zellen **Lamellenkörperchen** *(lamellar bodies)* mit einem Durchmesser von etwa 1 µm gebildet, die aus konzentrisch angeordneten Schichten von Lipiden und Proteinen bestehen. Die Freisetzung erfolgt durch Exozytose, stimuliert z. B. durch die Lungendehnung eines tiefen Atemzugs (Gähnen, Seufzen). Anschließend entsteht unter Einwirkung von SP-B und SP-C eine monomolekulare Lipidschicht, wobei sich die Surfactantmoleküle (mithilfe von SP-A und SP-B) in Form eines Maschenwerks **(tubuläres Myelin)** anordnen. Sezerniertes Surfactant wird durch Phagozytose eliminiert bzw. in Typ-II-Zellen wieder aufgenommen und recycelt. Die wasserlöslichen Proteine SP-A und SP-D spielen neben der Bildung des Surfactantfilms eine wichtige Rolle als Opsonine für die Phagozytose von Krankheitserregern.

Die oberfächenaktiven Substanzen verhindern außerdem, dass die kleinen Alveolen in sich zusammenfallen und die enthaltene Alveolarluft in die großen Alveolen entleeren. Nach der **Beziehung von Laplace** (▶ Kap. 26.2) nimmt bei gleicher Wandspannung der Innendruck mit abnehmendem Alveolenradius zu. Am Beginn der Exspiration müsste also in den etwas kleineren Alveolen ein höherer Druck als in den größeren auftreten. Da die Alveolen miteinander in Verbindung stehen, würde ein Druckangleich erfolgen und damit eine Umverteilung der Gasvolumina zugunsten der großen Alveolen eintreten. Gegen einen solchen destabilisierenden Effekt ist die Lunge jedoch geschützt, weil mit der Abnahme des Alveolarradius auch eine Reduktion der **Oberflächenspannung** einhergeht. Während die Oberflächenspannung in stark gedehnten Alveolen etwa 0,05 N/m beträgt, reduziert sie sich in kleinen entdehnten Alveolen auf ein Zehntel dieses Werts. Dies erklärt sich daraus, dass bei einer Verkleinerung der Alveolen die oberflächenaktiven Substanzen dichter zusammenrücken und damit einen stärker spannungsmindernden Effekt ausüben.

In Kürze

Grundlagen der Atmungsfunktion

Der O_2-Transport von der Umgebungsluft bis zu den Orten des Sauerstoffverbrauchs in den Zellen erfolgt in vier Schritten:

- konvektiver Transport zu den Lungenalveolen durch Ventilation,
- Diffusion von den Alveolen in das Lungenkapillarblut,
- konvektiver Transport zu den Gewebekapillaren mit dem Blutstrom,
- Diffusion von den Gewebekapillaren in die umgebenden Zellen.

Atmung

Die **Einatmung** (Inspiration) erfolgt durch Kontraktion der Mm. intercostales externi (Hebung der Rippenbögen mit seitlich und nach vorne gerichteter Erweiterung des Thoraxraums) sowie durch Kontraktion des Diaphragmas (Senkung der Zwechfellkuppel mit Eröffnung der Recessus phrenicosostales).

Die **Ausatmung** (Exspiration) erfolgt passiv (durch die Oberflächenspannung der Alveolen und elastischen Eigenschaften des Lungengewebes sowie aktiv durch Kontraktion der Mm. intercostales interni interossei (Senkungen der Rippenbögen). Bei vertiefter Atmung wird die Interkostalmuskulatur durch die auxiliäre Atemmuskulatur unterstützt.

Atemwege

Die Atemwege bilden ein verzweigtes Röhrensystem mit 23 Teilungsgenerationen. Ihre Aufgaben sind die **Reinigung**, **Befeuchtung** und **Erwärmung** der Inspirationsluft. Eingeatmete Partikel bleiben im Bronchialschleim hängen und werden mit diesem durch rhythmische Zilienbewegungen mundwärts befördert.

Die Atemwege sind sowohl **sympathisch** (Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur = Bronchodilatation) als auch **parasympathisch** (Kontraktion der Bronchialmuskulatur = Bronchokonstriktion) innerviert.

Die **Alveolen** haben eine Gesamtoberfläche von etwa 80–140 m^2. Der Gasraum ist vom Lungenkapillarblut durch die nur 1 µm dicke alveolokapilläre Membran getrennt. Der Flüssigkeitsfilm auf der Innenwand der Alveolen erzeugt eine starke Oberflächenspannung an der Grenzfläche, die durch oberflächenaktive Substanzen (**Surfactant**) herabgesetzt wird.

32.2 Ventilation

Atemvolumina und -kapazitäten

❗ Das Atemzugvolumen kann sowohl bei der Einatmung als auch bei der Ausatmung vertieft werden; auch bei maximaler Exspiration bleibt Luft in der Lunge zurück.

Volumeneinteilung. Das Volumen des einzelnen Atemzugs ist bei der Ruheatmung im Verhältnis zum Gasvolumen der gesamten Lunge verhältnismäßig klein. Über das normale Atemzugvolumen hinaus können sowohl bei der Inspiration als auch bei der Exspiration erhebliche Zusatzvolumina aufgenommen bzw. abgegeben werden. Aber auch bei tiefster Ausatmung ist es nicht möglich, alle Luft aus der Lunge zu entfernen; ein Restvolumen bleibt immer in den Alveolen und den zuleitenden Atemwegen zurück. Für die quantitative Erfassung dieser Verhältnisse hat man die folgende Volumeneinteilung vorgenommen, wobei zusammengesetzte Volumina als **Kapazitäten** gekennzeichnet werden (◘ Abb. 32.6):

- **Atemzugvolumen:** In- bzw. Exspirationsvolumen, das beim Erwachsenen in Ruhe etwa 0,5 l beträgt und bei Belastung zunimmt.

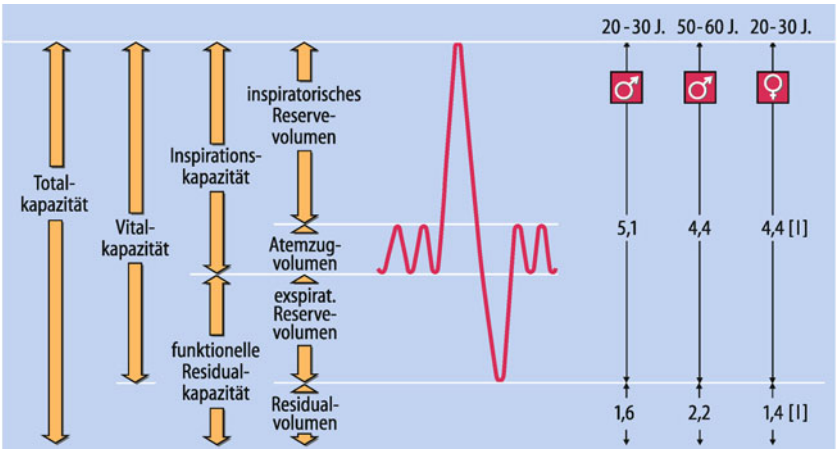


Abb. 32.6. Lungenvolumina und -kapazitäten. Die angegebenen Werte für die Vitalkapazität und das Residualvolumen *(rechts)* sollen die Abhängigkeit der Größen von Alter und Geschlecht verdeutlichen

- **Inspiratorisches Reservevolumen:** Volumen, das nach normaler Inspiration noch zusätzlich eingeatmet werden kann.
- **Exspiratorisches Reservevolumen:** Volumen, das nach normaler Exspiration noch zusätzlich ausgeatmet werden kann.
- **Residualvolumen:** Volumen, das nach maximaler Exspiration noch in der Lunge zurückbleibt.
- **Vitalkapazität:** Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann (= Summe aus Atemzug-, inspiratorischem und exspiratorischem Reservevolumen).
- **Inspirationskapazität:** Volumen, das nach normaler Exspiration maximal eingeatmet werden kann (= Summe aus Atemzug- und inspiratorischem Reservevolumen).
- **Funktionelle Residualkapazität:** Volumen, das nach normaler Exspiration noch in der Lunge enthalten ist (= Summe aus exspiratorischem Reserve- und Residualvolumen).
- **Totalkapazität:** Volumen, das nach maximaler Inspiration in der Lunge enthalten ist (= Summe aus Atemzug-, inspiratorischem und exspiratorischem Reserve- sowie Residualvolumen).

Von diesen Größen kommt neben dem Atemzugvolumen nur der Vitalkapazität und der funktionellen Residualkapazität eine größere Bedeutung zu.

Tab. 32.1. Standardwerte der European Respiratory Society für verschiedene Lungenfunktionsparameter. (Nach Quanjer 1993; Ulmer 2001)

Parameter	Sollwert-Formel	
Vitalkapazität (VC)	Männer Frauen	6,103 × H – 0,028 × A – 4,654 [l] 4,664 × H – 0,024 × A – 3,284 [l]
Residualvolumen (RV)	Männer Frauen	1,887 × H + 0,028 × A – 2,426 [l] 1,936 × H + 0,024 × A – 2,506 [l]
Intrathorakales Gasvolumen (≈ funktionelle Residualkapazität FRC)	Männer Frauen	6,98 × H + 0,017 × A – 1,734 × B – 7,511 [l] 3,456 × H + 0,0034 × A – 1,404 × B – 1,4 [l]
Totalkapazität (TLC)	Männer Frauen	7,99 × H – 7,08 [l] 6,6 × H – 5,79 [l]
Sekundenkapazität (FEV_1)	Männer Frauen	4,301 × H – 0,029 × A – 2,492 [l] 3,95 × H – 0,025 × A – 2,6 [l]
Relative 1-Sekunden-kapazität (rel. FEV_1)	Männer Frauen	–0,179 × A + 87,21 [%] –0,192 × A + 89,3 [%]
Peak expiratory flow (PEF)	Männer Frauen	6,14 × H – 0,043 × A + 0,15 [l/s] 5,5 × H – 0,03 × A – 1,11 [l/s]
Resistance (R)		0,22 (0,05–0,29) $kPal^{-1} \times s$
Compliance der Lunge (CL)		3,067–0,0182 × A [l/kPa]

H Größe in m, *A* Alter in Jahren, *B* Broca-Index [= Körpergewicht in kg / (Größe in cm – 100)]

Vitalkapazität

Die Vitalkapazität beschreibt die maximale Ausdehnungsfähigkeit der Lunge, die von zahlreichen individuellen Größen abhängt.

Vitalkapazität. Die Vitalkapazität (VC) stellt ein Maß für die Ausdehnungsfähigkeit von Lunge und Thorax dar. Selbst bei extremen Anforderungen an die Atmung wird die mögliche Atemtiefe niemals voll ausgenutzt. Die Angabe eines »Normalwertes« für die Vitalkapazität ist kaum möglich, da sie von **Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körperposition** und **Trainingszustand** abhängig ist (Tab. 32.1).

Einflussgrößen der Vitalkapazität. Wie Abb. 32.7 zeigt, nimmt die Vitalkapazität mit dem Alter ab. Dies ist auf den Elastizitätsverlust der Lunge und die zunehmende Einschränkung der Thoraxbeweglichkeit zurückzuführen. Die Abhängigkeit der Vitalkapazität (VC) von der Körpergröße lässt sich aufgrund zahlreicher Messdaten durch die folgende für jüngere Männer gültige Beziehung schnell abschätzen:

$$VC\ (l) = 7\ [\text{Körpergröße}\ (m) - 1] \qquad (1)$$

Die Werte der Vitalkapazität von Frauen weisen ähnliche Abhängigkeiten auf, sind jedoch meist um 10–20% kleiner (Tab. 32.1). Die Körperposition hat insofern eine Bedeutung, als die Vitalkapazität bei stehenden Personen etwas größer ist als bei liegenden, da beim Aufrichten die Blutfülle der Lunge abnimmt. Schließlich hängt die Vitalkapazität vom Trainingszustand ab; ausdau-

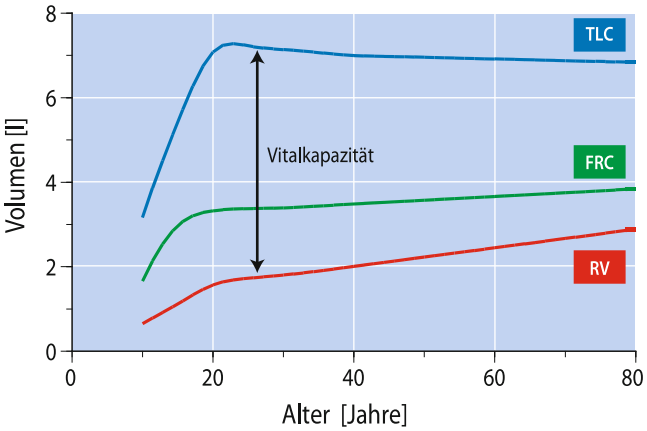


Abb. 32.7. Änderungen der Lungenvolumina im Alter. Altersabhängigkeit der Vitalkapazität, der Totalkapazität (TLC), der funktionellen Residualkapazität (FRC) und des Residualvolumens (RV) für die männliche Bevölkerung

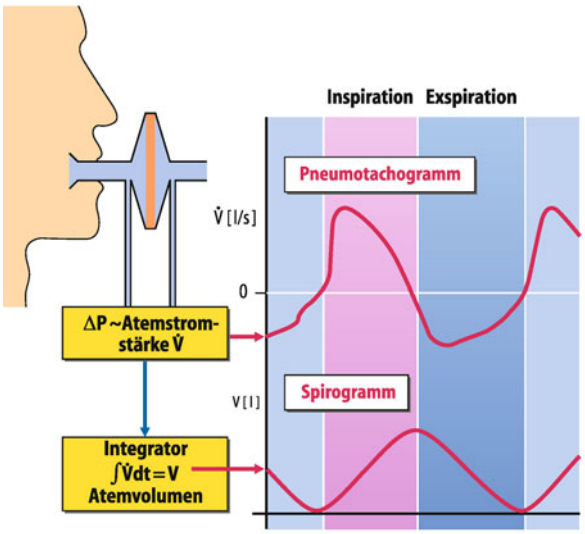


Abb. 32.8. Messprinzip des Pneumotachographen. Die Druckdifferenz an einer Widerstandsstrecke des Atemmundstückes ist der Atemstromstärke $\dot{V}$ proportional (Pneumotachogramm). Die zeitliche Integration von $\dot{V}$ liefert die ventilierten Volumina V (Spirogramm)

VIII

ertrainierte Sportler haben eine erheblich größere Vitalkapazität als untrainierte Personen.

Funktionelle Residualkapazität

Die funktionelle Residualkapazität dient dazu, die Atemgaspartialdrücke in den Alveolen während In- und Exspiration annähernd konstant zu halten.

Bedeutung der funktionellen Residualkapazität. Würde die Frischluft ohne eine Durchmischung mit der bereits in der Lunge enthaltenen Luft direkt in die Alveolen gelangen, so müssten dort die Atemgasfraktionen bei jedem Atemzug abwechselnd zu- bzw. abnehmen und so zu Schwankungen der Gaspartialdrücke im arteriellen Blut führen. Mit der funktionellen Residualkapazität (FRC), die mehrfach größer ist als das Volumen der in Ruhe eingeatmeten Frischluft, treten jedoch infolge des Mischeffektes nur noch geringe zeitliche Schwankungen in der Zusammensetzung der Alveolarluft auf. Die **funktionelle Residualkapazität** schafft somit einen Ausgleich der inspiratorischen und der exspiratorischen O_2- und CO_2-Fraktionen im Alveolarraum.

Größe der funktionellen Residualkapazität. Die Größe der FRC hängt von verschiedenen Parametern ab. Im Mittel findet man bei jüngeren Männern einen FRC-Wert von 3,0 l, bei älteren Männern von 3,4 l. Bei Frauen ist der FRC-Wert um 10–20% kleiner (Tab. 32.1).

Messung der Lungenvolumina

Lungenvolumina werden spirometrisch oder mit indirekten Verfahren bestimmt, wobei die aktuellen Gasbedingungen (Luftdruck, Temperatur, Wasserdampfdruck) während der Messung berücksichtigt werden müssen.

Spirometrie. Spirometer sind Geräte, die variierende Gasvolumina bei konstantem Druck aufnehmen können. Sie sind meist als Glockengasometer ausgebildet. Ein weitlumiger Schlauch verbindet das Mundstück des Probanden mit dem Spirometer. Die Volumenänderungen bei der Ein- oder Ausatmung, die zu einer entsprechenden Glockenbewegung führen, können an einer Skala abgelesen oder auf einem Schreiber aufgezeichnet werden **(Spirogramm)**. Mit einem solchen geschlossenen spirometrischen System können die Atemvolumina bestimmt werden.

Pneumotachographie. In einem sog. offenen spirometrischen System wird anstelle der Atemvolumina zunächst die **Atemstromstärke (Volumengeschwindigkeit)** mittels eines **Pneumotachographen** gemessen (Abb. 32.8). Die Aufzeichnung der Atemstromstärke nennt man **Pneumotachogramm**. Aus einer solchen Kurve der Volumengeschwindigkeit dV/dt kann man die geförderten Volumina V durch Integration ermitteln, die in den meisten Pneumotachographen bereits elektronisch durchgeführt wird, sodass neben dem Pneumotachogramm auch die Kurve der Atemvolumina (Spirogramm) direkt ausgegeben werden kann.

Messung der funktionellen Residualkapazität (FRC). Da die FRC dasjenige Volumen darstellt, das jeweils am Ende der normalen Exspiration in der Lunge zurückbleibt, kann diese Größe nicht spirometrisch, sondern nur auf indirekte Weise ermittelt werden. Im Prinzip geht man dabei so vor, dass man ein Fremdgas (Helium) in den Lungenraum einmischt (Einwaschmethode) oder den in der Lunge enthaltenen Stickstoff durch Sauerstoffatmung austreibt (Auswaschmethode). Das gesuchte Volumen ergibt sich dann aus einer Massenbilanz. Beide Methoden haben den Nachteil, dass bei Patienten mit ungleichmäßig belüfteten Lungenregionen die Ein- bzw. Auswaschung relativ lange dauert. Aus diesem Grunde wird heute vielfach anstelle der funktionellen

Residualkapazität das **intrathorakale Gasvolumen** mithilfe des **Körperplethysmographen** (▶ Abschn. 32.3, ◘ Abb. 32.11) bestimmt.

▪▪▪ **Umrechnungsbeziehungen für verschiedene Volumenmessbedingungen.** Bei der Spirometrie zur Bestimmung der Lungenvolumina und -kapazitäten müssen die Bedingungen, unter denen sich das Gas in der Lunge bzw. dem Spirometer befindet, berücksichtigt werden. Das Volumen V einer Gasmenge hängt von der jeweiligen Temperatur T und dem einwirkenden Druck P ab, wobei außerdem noch der Wasserdampfpartialdruck P_{H_2O} zu berücksichtigen ist. Deshalb müssen bei Volumenangaben zusätzlich die jeweils gültigen Messbedingungen spezifiziert werden. In der Atmungsphysiologie unterscheidet man die folgenden Bedingungen:

- STPD-Bedingungen *(standard temperature, pressure, dry)*: Es sind dies die physikalischen Standardbedingungen, bei denen die Volumenangaben auf T = 273 K, P = 760 mmHg (101 kPa) und P_{H_2O} = 0 mmHg (Trockenheit) bezogen werden.
- BTPS-Bedingungen *(body temperature, pressure, saturated)*: Hierbei handelt es sich um die in der Lunge herrschenden Bedingungen, also T = 273 + 37 = 310 K, P variierend nach Maßgabe des aktuellen Barometerdrucks P_B und P_{H_2O} = 47 mmHg (6,25 kPa) (Wasserdampfsättigung bei 37°C).
- ATPS-Bedingungen *(ambient temperature, pressure, saturated)*: Hierunter versteht man die aktuellen Messbedingungen außerhalb des Körpers (Spirometerbedingungen), d. h. die Volumenbestimmung erfolgt bei Zimmertemperatur T_a, aktuellem Barometerdruck P_B und Wasserdampfsättigung.

In ◘ Tab. 32.1 sind die Volumenmessbedingungen zusammengefasst, wobei zu berücksichtigen ist, dass man vom Gesamtdruck jeweils den Wasserdampfdruck abzuziehen hat, um den volumenbestimmenden Druck des »trockenen« Gases zu erhalten.

Für die Umrechnung eines Gasvolumens von den Zustandsbedingungen 1 auf die Zustandsbedingungen 2 gilt nach der allgemeinen Gasgleichung die Beziehung:

$$\frac{V_1}{V_2} = \frac{T_1}{T_2} \cdot \frac{P_2}{P_1} \tag{2}$$

Mithilfe der Angaben in ◘ Tab. 32.2 lässt sich diese allgemeine Formel auf den konkreten Fall anwenden. Möchte man beispielsweise ein für Körperbedingungen angegebenes Volumen (V_{BTPS}) auf Standardbedingungen (V_{STPD}) umrechnen, so gilt:

$$\frac{V_{STPD}}{V_{BTPS}} = \frac{273}{310} \cdot \frac{P_B - 47}{760} = \frac{P_B - 47}{863} \tag{3}$$

Dass eine Änderung der Bezugsbedingungen die Volumenwerte nicht unwesentlich beeinflusst, zeigt folgende Rechnung: Bei Ruheatmung beträgt die alveoläre Ventilation unter BTPS-Bedingungen etwa 5 l/min. Nach Gl. (3) reduziert sich dieser Wert unter STPD-Bedingungen auf 4,1 l/min, wenn man den mittleren Barometerdruck auf Meereshöhe (P_B = 760 mmHg) zugrunde legt.

Totraum

Als Toträume werden diejenigen Anteile der Atemwege und Alveolarräume bezeichnet, die zwar belüftet werden, in denen aber kein Gasaustausch stattfindet.

Anatomischer Totraum. Das Volumen der leitenden Atemwege wird als **anatomischer Totraum** bezeichnet. Hierzu gehören die Räume von Nase bzw. Mund, Pharynx, Larynx, Trachea, Bronchien und Bronchiolen. Das Volumen des Totraums hängt von der Körpergröße und der Körperposition ab. Für den sitzenden Probanden gilt die Faustregel, dass die Größe des Totraums (in ml) dem doppelten Körpergewicht (in kg) entspricht. Das Totraumvolumen des Erwachsenen beträgt somit etwa 150 ml. Bei einem tiefen Atemzug vergrößert sich dieser Wert, weil mit der zusätzlichen Erweiterung des Thoraxraums auch die Bronchien und Bronchiolen stärker gedehnt werden.

◘ **Tab. 32.2.** Charakteristika der Volumenmessbedingungen

Bedingung	T [K]	P [mmHg]
STPD	273	760
BTPS	310	P_B-47
ATPS		$P_B - P_{H_2O}$

▪▪▪ **Messung des Totraumvolumens.** Das exspiratorische Atemzugvolumen (V_E) setzt sich aus zwei Volumenanteilen zusammen: Der eine Teil des ausgeatmeten Volumens entstammt dem Totraum (V_D), der andere dem Alveolarraum (V_{EA}):

$$V_E = V_D + V_{EA} \tag{4}$$

Um diese beiden Teilvolumina bei Lungenfunktionsprüfungen getrennt zu erfassen, wendet man ein indirektes Messverfahren an. Man geht dabei von der Überlegung aus, dass sich auch die jeweils ausgeatmeten O_2- und CO_2-Mengen aus zwei Anteilen zusammensetzen. Der erste Anteil kommt aus dem Totraum, in dem von der vorhergehenden Inspiration her die Gasfraktionen der Frischluft (F_I) herrschen. Der zweite Teil wird aus dem Alveolarraum mit den dort herrschenden Gasfraktionen (F_A) exspiriert. Berücksichtigt man ferner, dass eine Gasmenge als Produkt aus Volumen V und Fraktion F dargestellt werden kann, dann gilt für jedes Atemgas:

Exspirationsmenge	= Totraummenge	+ Alveolarmenge	
$V_E \times F_E$	$= V_D \times F_I$	$+ V_{EA} \times F_A$	(5)

Nach Einsetzen von VEA aus Gl. (4) und Umformung gewinnt man hieraus:

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{F_E - F_A}{F_I - F_A} \tag{6}$$

Diese sog. **Bohr-Formel** gilt für alle Atemgase. Sie lässt sich jedoch für CO_2 noch weiter vereinfachen, da in diesem Fall die inspiratorische Fraktion = 0 gesetzt werden kann:

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{F_{A_{CO_2}} - F_{E_{CO_2}}}{FA_{CO_2}} \tag{7}$$

Nach Gl. (7) lässt sich der Totraumanteil des Exspirationsvolumens (V_D/V_E) ermitteln, weil alle Fraktionen der rechten Seite durch Gasanalyse bestimmt werden können (hinsichtlich der Schwierigkeiten, die sich bei der Messung der alveolären Fraktion ergeben; ▶ Abschn. 32.4).

32.2. Lungenemphysem

Pathologie. Das Lungenemphysem ist durch eine vermehrte Luftfüllung der Lunge gekennzeichnet. In den meisten Fällen handelt es sich nicht um eine passive Überdehnung, sondern um eine Destruktion des Gewebes durch proteolytische Prozesse. Normalerweise besteht im Lungengewebe ein Gleichgewicht zwischen der Aktivität von Proteasen und deren Hemmstoffen, den Antiproteasen, zu denen **α_1-An-**

▼

titrypsin und **α_2-Makroglobulin** gehören. Treten häufige bakterielle Infekte oder inhalative Noxen (z. B. Tabakrauch, Reizgase) auf, kommt es zum Überwiegen der proteolytischen Aktivität. Insbesondere werden vermehrt **Elastasen** aus neutrophilen Granulozyten und Alveolarmakrophagen freigesetzt. Dies führt zur irreversiblen Zerstörung elastischer Fasern und des alveolentragenden Gewebes der Lunge, wobei auch die Kapillaren von diesem Prozess betroffen sind. Bei fast 1% der Bevölkerung liegt genetisch bedingt ein **Mangel an α_1-Antitrypsin** vor. Diese Patienten entwickeln häufig bereits in der Jugend ein schweres Lungenemphysem.

Symptome. Das Lungenemphysem ist charakterisiert durch eine vermehrte Luftfüllung der Lunge, die bereits äußerlich durch eine Erweiterung des Brustkorbs in Ruhestellung (»Fassthorax«) sichtbar wird. Durch die Zerstörung der Lungenstruktur kommt es aber trotz des vergrößerten intrathorakalen Gasvolumens zu einer Reduktion der diffusiven Austauschfläche. Daneben führt die fehlende elastische Zugspannung auf die kleinen Bronchien dazu, dass bei der Exspiration der Atemwegswiderstand (Resistance; ▶ Abschn. 32.3) deutlich zunimmt. Es resultiert somit bei Emphysempatienten eine **Entspannungsobstruktion**, die das Ausatmen besonders bei forcierter Exspiration erschwert (sog. schlaffe Lunge).

Funktioneller Totraum. Unter dem **funktionellen** oder **physiologischen Totraum** versteht man alle diejenigen Anteile des Atmungstraktes, in denen kein Gasaustausch stattfindet. Vom anatomischen unterscheidet sich der funktionelle Totraum dadurch, dass ihm außer den zuleitenden Atemwegen auch noch diejenigen Alveolarräume zugerechnet werden, die zwar belüftet, aber **nicht durchblutet** sind. Solche Alveolen, in denen trotz Belüftung ein Gasaustausch nicht möglich ist, existieren beim Lungengesunden nur in geringer Zahl. Für den Gesunden stimmen daher die Volumina des anatomischen und des funktionellen Totraums praktisch überein. Anders liegen die Verhältnisse bei bestimmten Lungenfunktionsstörungen, bei denen neben der Ventilation auch die Durchblutung sehr ungleichmäßig über die Lunge verteilt ist (▶ Abschn. 32.5). In diesen Fällen kann der funktionelle Totraum erheblich größer sein als der anatomische Totraum.

Atemzeitvolumen

Das Atemzeitvolumen nimmt bei steigender Belastung zu; es setzt sich aus der pro Zeiteinheit in die Alveolen gelangenden Luftmenge (alveoläre Ventilation) und der Belüftung des funktionellen Totraums (Totraumventilation) zusammen.

Definition des Atemzeitvolumens. Das Atemzeitvolumen, d. h. das in der Zeiteinheit eingeatmete oder ausgeatmete Gasvolumen, ergibt sich definitionsgemäß als Produkt aus **Atemzugvolumen** und **Atmungsfrequenz**. In der Regel ist das Ausatmungsvolumen etwas kleiner als das Einatmungsvolumen, weil weniger CO_2 abgegeben als O_2 aufgenommen wird (respiratorischer Quotient < 1; ▶ Abschn. 32.4). Daher ist genau genommen zwischen dem inspiratorischen und dem exspiratorischen Atemzeitvolumen zu unterscheiden. Man hat vereinbart, die Ventilationsgrößen in der Regel auf die Ausatmungsphase zu beziehen und dies durch den Index E zu kennzeichnen. Für das (exspiratorische) Atemzeitvolumen $\dot{V}_E$ gilt also die Beziehung:

$$\dot{V}_E = V_E \cdot f \tag{8}$$

(Der Punkt über $\dot{V}_E$ bedeutet in diesem Fall »Volumen pro Zeiteinheit«; V_E ist das exspiratorische Atemzugvolumen, f die Atmungsfrequenz.)

Normwerte des Atemzeitvolumens Die Atmungsfrequenz des Erwachsenen liegt unter Ruhebedingungen im Mittel bei 14 Atemzügen/min, wobei allerdings größere interindividuelle Variationen (10–18/min) zu beobachten sind. Höhere Atmungsfrequenzen findet man bei Kindern (20–30/min), Kleinkindern (30–40/min) und Neugeborenen (40–50/min). Für den Erwachsenen in Ruhe ergibt sich also nach Gl. (8) ein Atemzeitvolumen von 7 l/min, wenn man ein Atemzugvolumen von 0,5 l und eine Atmungsfrequenz von 14/min zugrunde legt. Bei körperlicher Arbeit steigt das Atemzeitvolumen mit dem erhöhten O_2-Bedarf an, um bei extremer Belastung Werte von 120 l/min zu erreichen.

Atemgrenzwert. Das Atemzeitvolumen bei maximal forcierter, willkürlicher Hyperventilation wird als Atemgrenzwert bezeichnet. Diese Größe ist deshalb von diagnostischem Interesse, weil sich manche Funktionsstörungen erst zeigen, wenn die Atmungsreserven in Anspruch genommen werden. Die spirometrische Messung des Atemgrenzwerts erfolgt, wenn der Proband mit einer Atmungsfrequenz von 40–60/min forciert hyperventiliert. Der Test soll nur für die Dauer von etwa 10 s durchgeführt werden, um die nachteiligen Folgen der Hyperventilation (Alkalose, ▶ Kap. 35.3) zu vermeiden. Das Ergebnis der Untersuchung wird jedoch auf die Zeit von 1 min bezogen. Der Sollwert für den Atemgrenzwert (AGW) hängt vom Alter, vom Geschlecht sowie von den Körpermaßen ab. Er liegt z. B. für einen jungen Mann zwischen 120 und 170 l/min.

Alveoläre Ventilation und Totraumventilation. Derjenige Teil des Atemzeitvolumens $\dot{V}_E$, der zur Belüftung der Alveolen führt, wird als **alveoläre Ventilation** $\dot{V}_A$ bezeichnet. Der restliche Anteil heißt **Totraumventilation** ($\dot{V}_D$):

$$\dot{V}_E = \dot{V}_A + \dot{V}_D \tag{9}$$

Die drei Ventilationsgrößen stellen jeweils das Produkt aus dem entsprechenden Volumen und der Atmungsfrequenz dar. Bei der Ruheatmung des Erwachsenen setzt sich das Atemzugvolumen von 0,5 l aus einem alveolären Anteil von 0,35 l und einem Totraumanteil von 0,15 l zusammen. Bei einer Atmungsfrequenz von 14/min beträgt die Gesamtventilation 7 l/min, von der auf die alveoläre Ventilation 5 l/min und auf die Totraumventilation 2 l/min entfallen.

Alveoläre Ventilation in Abhängigkeit von der Atemzugtiefe. Die alveoläre Ventilation stellt die für den Ventilationseffekt maßgebende Größe dar. Sie entscheidet vorrangig darüber, welche Atemgasfraktionen im Alveolarraum

aufrechterhalten werden können. Dagegen sagt das Atemzeitvolumen sehr wenig über die Effektivität der Ventilation aus. Nehmen wir beispielsweise an, dass ein normales $\dot{V}_E$ von 7 l/min durch eine flache und rasche Atmung (V_E = 0,2 l und f = 35/min) zustande käme, so würde fast ausschließlich der vorgeschaltete Totraum belüftet, während der nachgeschaltete Alveolarraum von der Frischluft kaum erreicht würde. Eine solche Atmungsform, wie sie manchmal beim **Kreislaufschock** beobachtet wird, stellt also einen akuten Gefahrenzustand dar. Da das Totraumvolumen in seiner absoluten Größe festliegt, führt jede Vertiefung der Atmung zu einer Steigerung der alveolären Ventilation. Andererseits kann durch eine am Mund angesetzte Röhre (»**Giebel-Rohr**«) der Totraum künstlich vergrößert und damit der Patient veranlasst werden, vertieft zu atmen.

In Kürze

Lungenvolumina und -kapazitäten

Das **Atemzugvolumen** beträgt bei Ruheatmung des Erwachsenen etwa 0,5 l und wird den Erfordernissen angepasst. Die **Vitalkapazität** als Maß für die Ausdehnungsfähigkeit von Lunge und Thorax hängt von Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körperposition und Trainingszustand ab. Die **funktionelle Residualkapazität** (FRC) dient dem Ausgleich der inspiratorischen und exspiratorischen Atemgasfraktion im Alveolarraum.

Die **Atemvolumina** lassen sich im geschlossenen System mit einem Spirometer, im offenen System mit einem Pneumotachographen, der die Atemstromstärke misst, bestimmen.

Die **funktionelle Residualkapazität** wird mit der Heliumeinwaschmethode bzw. der Stickstoffauswaschmethode oder mit dem Körperplethysmographen gemessen.

Bei Messungen der Lungenvolumina müssen die Volumenmessbedingungen berücksichtigt werden: Werte unter Körperbedingungen (BTPS) oder Umgebungsbedingungen (ATPS) sind mithilfe der allgemeinen Gasgleichung auf Standardbedingungen (STPD) umzurechnen.

Totraum

Als Totraum werden Lungenabschnitte bezeichnet, die zwar belüftet werden, jedoch nicht am Gasaustausch teilnehmen. Der **anatomische Totraum** umfasst die leitenden Atemwege; sein Volumen beträgt beim Erwachsenen etwa 150 ml. Dem **funktionelle Totraum** werden neben dem Atemwegsvolumen auch noch diejenigen Alveolarräume zugerechnet, die zwar belüftet, aber nicht durchblutet sind. Beim Vorliegen von Lungenfunktionsstörungen kann der funktionelle Totraum erheblich größer sein als der anatomische Totraum.

Atemzeitvolumen

Das Atemzeitvolumen, das Produkt aus Atemzugvolumen und Atmungsfrequenz, beträgt beim Erwachsenen in Ruhe etwa 7 l/min und kann bei körperlicher Belastung bis auf 120 l/min ansteigen. Diese Größe setzt sich zusammen aus der alveolären Ventilation, die bei Ruheatmung etwa 5 l/min beträgt, und der Totraumventilation (etwa 2 l/min). Bei gegebenem Atemzeitvolumen führt vor allem eine vertiefte Atmung (weniger eine Frequenzsteigerung) zu einer besseren Belüftung der Alveolen.

32.3 Atmungsmechanik

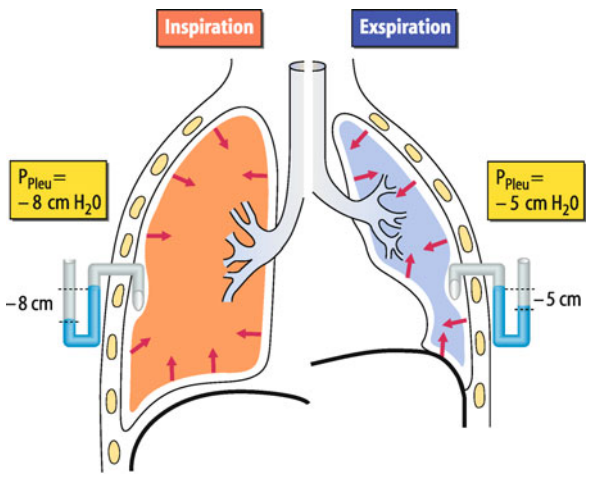
Elastische Atmungswiderstände

Aufgrund der elastischen Retraktion hat die Lunge das Bestreben, ihr Volumen zu verkleinern; bei der Inspiration müssen diese elastischen Atmungswiderstände überwunden werden, um Lunge und Thorax zu dehnen.

Der Begriff Atmungsmechanik wird gewöhnlich in einem sehr speziellen Sinn verwendet. Man versteht darunter die Analyse und die Darstellung der **Druck-Volumen-Beziehungen** und der **Druck-Stromstärke-Beziehungen**, die sich während des Atmungszyklus ergeben. Diese Beziehungen werden maßgeblich von den **Atmungswiderständen** und ihren Veränderungen unter pathologischen Bedingungen bestimmt. Aus diesem Grund sind atmungsmechanische Aspekte auch für die Lungenfunktionsdiagnostik von Bedeutung.

Elastische Retraktion der Lunge. Die Lungenoberfläche steht infolge der Dehnung ihrer elastischen Parenchymelemente und der Oberflächenspannung der Alveolen (▶ Abschn. 32.1) unter einer **Zugspannung** (◘ Abb. 32.9). Die Lunge hat also das Bestreben, ihr Volumen zu verkleinern. Ein Zusammenfallen (Kollabieren) der Lunge wird dadurch verhindert, dass zwischen Lungengewebe und Thoraxwand ein luftfreier Raum (Pleuraspalt) besteht. Durch die Adhäsionskräfte der im Pleuraspalt vorhandenen Flüssigkeit folgt die Lunge direkt jeder Thoraxbewegung. Gleichzeitig ermöglicht dieser Gleitraum, dass sich Lungengewebe und Thoraxwand trotzdem frei gegeneinander verschieben können.

Um die elastische Zugspannung der Lunge zu überwinden, muss bei Ruheatmung nur während der Inspiration Arbeit geleistet werden. Die Exspiration erfolgt aufgrund der Lungenretraktion und der Schwerkraftwirkung auf den Thorax weitgehend passiv. Das pulmonale Retraktionsbestreben hat zur Folge, dass im flüs-



◘ **Abb. 32.9. Intrapleuraler Druck**. Der elastische Zug der Lunge (Zugrichtung: *rote Pfeile*) bewirkt im Interpleuralspalt einen »negativen« Druck gegenüber dem Außenraum, der durch ein angeschlossenes Manometer nachgewiesen werden kann

sigkeitsgefüllten Spalt zwischen den beiden Pleurablättern ein **subatmosphärischer Druck** herrscht. Verbindet man eine Kanüle, deren Spitze sich im Interpleuralspalt befindet, mit einem Manometer, so lässt sich dieser Druck messen. Die Druckdifferenz zwischen dem Interpleuralspalt und dem Außenraum wird verkürzt als **intrapleuraler Druck** bezeichnet. Bei Ruheatmung liegt diese Druckdifferenz am Ende der Exspiration etwa 5 cm H_2O (0,5 kPa) und am Ende der Inspiration etwa 8 cm H_2O (0,8 kPa) unter dem Atmosphärendruck und wird daher als »negativ« bezeichnet (▶ Box 32.3).

Messung intrapleuraler Druckänderungen. Da bei der direkten Messung des intrapleuralen Drucks (Abb. 32.9) die Gefahr besteht, die Lunge zu verletzen, wendet man beim Menschen in der Regel ein weniger riskantes, indirektes Messverfahren an. Man bestimmt an Stelle der Druckänderungen im Interpleuralspalt die Veränderungen des **Ösophagusdruckes**. Beide Werte stimmen annähernd überein, weil der Ösophagus außerhalb der Lunge, aber innerhalb des Thorax liegt und durch die schlaffe Ösophaguswand eine unbehinderte Druckübertragung möglich ist. Praktisch geht man so vor, dass man dem Probanden einen dünnen Katheter, an dessen Ende ein Ballon von 10 cm Länge befestigt ist, in die Speiseröhre einführt. Wenn der Ballon im thorakalen Bereich des Ösophagus liegt, lassen sich über ein angeschlossenes Manometer die atmungsbedingten intrapleuralen Druckänderungen mit ausreichender Genauigkeit registrieren.

VIII

Intrapleurale Drücke beim Neugeborenen. Der Dehnungszustand der Neugeborenenlunge unterscheidet sich von dem der Erwachsenenlunge. Einige Minuten nach dem ersten Atemzug wird am Ende der Inspiration ein intrapleuraler Druck von etwa –10 cm H_2O (–1 kPa) gemessen. Am Ende der Exspiration ist jedoch die Druckdifferenz zwischen dem Interpleuralspalt und dem Außenraum gleich Null, sodass bei Eröffnung des Thorax die Lunge nicht kollabiert. Erst allmählich bildet sich ein stärkerer Dehnungszustand der Lunge in der endexspiratorischen Phase aus.

Messung der elastischen Atmungswiderstände

Das elastische Verhalten von Lunge und Thorax lässt sich durch Ruhedehnungskurven beschreiben; hierbei wird das Lungenvolumen in Abhängigkeit vom dehnenden Druck dargestellt.

32.3. Pneumothorax

Pneumothorax. Der enge Kontakt zwischen Lungenoberfläche und innerer Thoraxwand ist nur so lange gewährleistet, wie der Interpleuralspalt geschlossen und luftfrei bleibt. Wenn jedoch infolge einer Verletzung der Brustwand oder der Lungenoberfläche Luft in den Spalt eindringen kann, kollabiert die Lunge, d. h., sie zieht sich, ihrer inneren Zugspannung folgend, auf den Hilus hin zusammen. Eine solche Luftfüllung des Raumes zwischen den Pleuralblättern bezeichnet man als Pneumothorax. Die kollabierte Lunge, die den Kontakt zur Thoraxwand verloren hat, kann den Atmungsbewegungen nur noch unvollständig oder gar nicht mehr folgen, sodass eine effektive Ventilation nur eingeschränkt möglich ist. Ist der Pneumothorax auf eine Seite beschränkt, dann bleibt in körperlicher Ruhe eine ausreichende Arterialisierung des Blutes durch die Funktion des anderen Lungenflügels gesichert.

Ventilpneumothorax. Ein lebensbedrohlicher Zustand tritt auf, wenn während der Inspiration durch den Unterdruck zwar Luft durch eine Verletzung in den Pleuraspalt eindringen kann, diese jedoch aufgrund einer Verlegung der Öffnung während der Exspiration nicht wieder ausströmt. Bei diesem als Ventilpneumothorax bezeichneten Krankheitsbild kommt es durch das bei jedem Atemzug zunehmende Luftvolumen im Pleuraspalt zu einer Verlagerung der intrathorakalen Organe zur gesunden Seite. Dies führt zu einer ausgeprägten Einschränkung der Gasaustauschfläche und zu einem Abknicken der großen intrathorakalen Blutgefäße.

Messung der statischen Druck-Volumen-Beziehungen. Die Kontraktionskraft der Atemmuskulatur hat bei der Ventilation **elastische** und **viskose Widerstände** zu überwinden. Bei sehr langsamer Atmung ist der Einfluss der viskösen Widerstände (s. unten) gering, sodass in diesem Fall die Beziehung zwischen dem Lungenvolumen und dem jeweils wirksamen Druck fast ausschließlich durch die elastischen Eigenschaften von Lunge und Thorax bestimmt wird. Um eine solche »statische« Druck-Volumen-Beziehung zu messen, ist es notwendig, die Atemmuskulatur auszuschalten, damit sich allein die elastischen Kräfte auswirken können. Hierzu ist es erforderlich, dass der entsprechend trainierte Proband kurzfristig seine Atemmuskulatur entspannt, oder es muss durch Anwendung von Muskelrelaxanzien während künstlicher Beatmung eine Erschlaffung herbeigeführt werden. Eine Kurve, die unter statischen Bedingungen die Lungenvolumina in Abhängigkeit von den zugehörigen Drücken wiedergibt, wird als **Ruhedehnungskurve** oder auch als **Relaxationskurve** bezeichnet.

Ruhedehnungskurven. Die Ruhedehnungskurve des gesamten ventilatorischen Systems, d. h. von Lunge und Thorax zusammen, lässt sich bestimmen, in dem der Proband ein bestimmtes Luftvolumen inspiriert und bei entspannter Atemmuskulatur die Druckdifferenz zwischen dem alveolären und dem atmosphärischen Druck gemessen wird. Diese Druckdifferenz bezeichnet man als **intrapulmonalen Druck** P_{Pul}. Auf diese Weise werden für verschiedene ein- und ausgeatmete Volumina die zugehörigen intrapulmonalen Drücke bestimmt. Diese Situation ist vergleichbar einem Patienten, dem man unter Narkose bei relaxierter Atemmuskulatur ein definiertes Volumen (z. B. 0,5 l) in die Lunge insuffliert und den für die Dehnung des Atmungsapparates notwendigen Druck im Mundraum misst. Das Ergebnis einer solchen Untersuchung zeigt Abb. 32.10 (rote Kurve). Die Ruhedehnungskurve von Lunge und Thorax hat einen S-förmigen Verlauf, wobei jedoch im Bereich der normalen Atmungsexkursionen weitgehende Linearität besteht. In diesem Bereich setzt also das ventilatorische System der Inspirationsbewegung einen näherungsweise konstanten Widerstand entgegen.

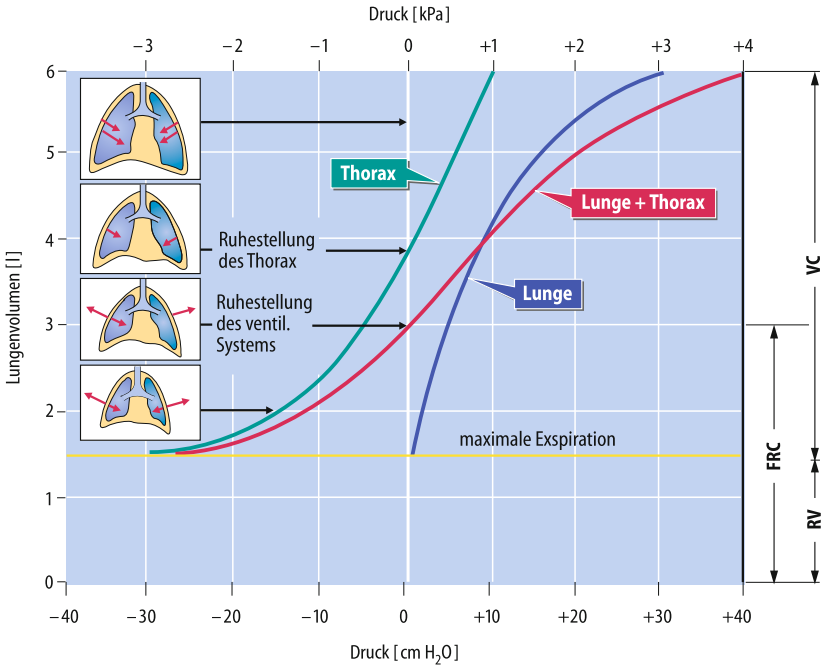


Abb. 32.10. Ruhedehnungskurven des gesamten Atmungsapparats *(rot)*, der Lunge *(blau)* und des Thorax *(grün)*. Die Druck-Volumen-Beziehungen gelten für passive Veränderung des Lungenvolumens bei entspannter Atmungsmuskulatur. In den eingezeichneten Schemata sind bei verschiedenen Lungenvolumina die am Thorax und an der Lungenoberfläche angreifenden elastischen Kräfte veranschaulicht. *FRC* funktionelle Residualkapazität; *VC* Vitalkapazität; *RV* Residualvolumen

Elastische Dehnung des Thorax. Für die elastische Dehnung des Thorax ist die Druckdifferenz zwischen dem Interpleuralspalt und dem Außenraum, d. h. der **intrapleurale Druck** P_{Pleu}, maßgebend. Wenn man bei dem oben beschriebenen Verfahren gleichzeitig den intrapleuralen Druck (oder den Ösophagusdruck, s. oben) registriert, kann man durch Zuordnung zu den jeweiligen Volumina die Ruhedehnungskurve für den Thorax allein bestimmen. Wie Abb. 32.10 zeigt, nimmt die Steilheit dieser Kurve (grün) mit dem Lungenvolumen zu.

Elastische Dehnung der Lunge. Der elastische Dehnungszustand der Lunge schließlich ist von der Differenz zwischen dem intrapulmonalen und dem intrapleuralen Druck $P_{Pul} - P_{Pleu}$ abhängig. Die Beziehung zwischen den Lungenvolumina und Werten für $P_{Pul} - P_{Pleu}$ liefert daher die Ruhedehnungskurve der Lunge allein und charakterisiert deren elastisches Verhalten. Diese Kurve (blau) weist eine mit dem Lungenvolumen abnehmende Steilheit auf.

■■■ Die drei Kurven in Abb. 32.10 zeigen, wie sich die **elastischen Kräfte bei verschiedenen Füllungszuständen der Lunge auswirken**. Das gesamte ventilatorische System befindet sich in einer elastischen Ruhelage ($P_{Pul} = 0$), wenn am Ende der normalen Ausatmung die funktionelle Residualkapazität FRC (▶ Abschn. 32.2) in der Lunge enthalten ist. In diesem Fall stehen die Erweiterungstendenz des Thorax und das Verkleinerungsbestreben der Lunge im Gleichgewicht. Bei einer inspiratorischen Volumenzunahme verstärkt sich der nach innen gerichtete elastische Zug der Lunge, während gleichzeitig die nach außen gerichtete Zugwirkung des Thorax abnimmt. Bei etwa 55% der Vitalkapazität hat der Thorax seine Ruhestellung ereicht ($P_{Pleu} = 0$), sodass eine darüber hinausgehende Volumenzunahme zu einer Umkehrung der Zugrichtung führt.

Compliance von Lunge und Thorax

Die Compliance ergibt sich aus dem Verhältnis der Volumenänderung zur jeweils dehnungsbestimmenden Druckänderung:

Compliance. Ein Maß für die elastischen Eigenschaften des Atmungsapparates bzw. seiner beiden Teile stellt die Steilheit der jeweiligen Ruhedehnungskurve dar, die als Volumendehnbarkeit oder als **Compliance** bezeichnet wird. Es gelten die Definitionen:

Compliance von Thorax und Lunge:

$$C_{Th+L} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{Pul}} \tag{10}$$

Compliance des Thorax:

$$C_{Th} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{Pleu}} \tag{11}$$

Compliance der Lunge:

$$C_{L} = \frac{\Delta V}{\Delta (P_{Pul} - P_{Pleu})} \tag{12}$$

Zwischen diesen drei Gleichungen besteht die Beziehung:

$$\frac{1}{C_{Th+L}} = \frac{1}{C_{Th}} + \frac{1}{C_{L}} \tag{13}$$

Da die Compliance jeweils den reziproken Wert des elastischen Widerstandes darstellt, folgt aus Gl. (13), dass sich der elastische Widerstand des gesamten Atmungsapparates aus den Widerständen von Thorax und Lunge additiv zusammensetzt.

Wie Abb. 32.10 zeigt, besitzt die Ruhedehnungskurve des ventilatorischen Systems (Lunge + Thorax) im Bereich der normalen **Atmungsexkursionen** die **größte Steilheit** und somit die größte Compliance. In diesem Bereich ergeben sich für den gesunden Erwachsenen folgende Compliancewerte:

C_{Th+L} = 0,1 l/cm H_2O = 1 l/kPa
C_{Th} = 0,2 l/cm H_2O = 2 l/kPa
C_L = 0,2 l/cm H_2O = 2 l/kPa

Eine Abnahme dieser Werte ist kennzeichnend für die restriktive Ventilationsstörung (▶ Box 32.5).

Messung der Lungencompliance. Die Messung der Compliancewerte bereitet wegen der notwendigen Ausschaltung der Atemmuskulatur Schwierigkeiten. Daher begnügt man sich oft mit der C_L-Bestimmung, die nach einem einfacheren Verfahren durchgeführt werden kann: Wenn nach Einatmung eines bestimmten Volumens die Thoraxstellung durch die angespannte Atemmuskulatur fixiert wird und die Glottis geöffnet ist, entspricht der Druck in den Alveolen dem atmosphärischen Druck. In diesem Fall ist $P_{Pul} = 0$, und Gl. (12) erhält die Form:

$$C_L = -\frac{\Delta V}{P_{Pleu}} \qquad (14)$$

Bei diesem Verfahren genügt es also, die der Volumenänderung entsprechende Änderung des intrapleuralen Drucks (oder einfacher des Ösophagusdrucks) zu messen und nach Gl. (14) den Quotienten aus den beiden Differenzen zu bilden. Die so ermittelte Compliance der Lunge hängt nicht nur von deren elastischen Eigenschaften, sondern auch vom jeweiligen Lungenvolumen ab. Je kleiner das Ausgangsvolumen, umso geringer ist die erzielte Volumenänderung unter sonst gleichen Bedingungen. 9- bis 12-jährige Kinder haben eine 2- bis 3-mal kleinere Compliance als Erwachsene. Für die diagnostische Beurteilung ist es daher notwendig, die Compliance auf das Ausgangsvolumen, in der Regel auf die funktionelle Residualkapazität (FRC), zu beziehen. Die so definierte Größe wird als **spezifische Compliance** der Lunge bezeichnet.

Viskose Atmungswiderstände

Viskose Atmungswiderstände sind sowohl bei der Inspiration als auch bei der Exspiration zu überwinden:

Die viskösen (nichtelastischen) Atmungswiderstände setzen sich aus folgenden Anteilen zusammen:

- den **Strömungswiderständen** in den leitenden Atemwegen,
- den nichtelastischen **Gewebewiderständen**,
- den **Trägheitswiderständen**, die so klein sind, dass sie vernachlässigt werden dürfen.

Strömungswiderstand. Die Strömung der Inspirations- und Exspirationsgase durch die Atemwege wird durch die jeweilige Druckdifferenz zwischen den Alveolen und dem Außenraum bewirkt. Die Differenz zwischen dem intraalveolären Druck und dem Außendruck stellt also die »treibende Kraft« für die Bewegung der Atemgase dar. Die Strömung in den Atemwegen ist teilweise laminar. Vor allem an den Verzweigungsstellen der Bronchien und an pathologisch verengten Stellen treten jedoch Wirbelbildungen **(Turbulenzen)** auf. Für die laminare Luftströmung gilt das **Hagen-Poiseuille-Gesetz**. Danach ist die Volumenstromstärke $\dot{V}$ der treibenden Druckdifferenz ΔP, d. h. dem intrapulmonalen Druck P_{Pul}, proportional. Für die Strömung in den Atemwegen gilt also:

$$\dot{V} = \frac{\Delta P}{R} = \frac{P_{Pul}}{R} \qquad (15)$$

R bezeichnet den **Strömungswiderstand**, der nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz von dem Querschnitt und der Länge des Rohres sowie von der Viskosität des strömenden Mediums abhängig ist. Obwohl für die turbulenten Anteile der Gesamtströmung andere Gesetzmäßigkeiten gelten, benutzt man Gl. (15), um den Gesamtströmungswiderstand bei der Atmung zu bestimmen:

$$R = \frac{\Delta P}{\dot{V}} = \frac{P_{Pul}}{\dot{V}} \qquad (16)$$

R wird gewöhnlich als **Atemwegswiderstand** oder als **Resistance** bezeichnet. Um seine Größe zu ermitteln, müssen also die Druckdifferenz zwischen Mund und Alveolen (in cm H_2O bzw. kPa) und gleichzeitig die Atemstromstärke (in l/s) gemessen werden (Abb. 32.11). Bei ruhiger Mundatmung findet man normalerweise Resistancewerte von etwa R = 2 cm H_2O/l × s (0,2 kPa/l × s). Der Atemwegswiderstand wird normalerweise hauptsächlich von den Strömungsverhältnissen in der Trachea und den großen Bronchien bestimmt, da in den kleinen Bronchien und Bronchiolen der Gesamtquerschnitt stark zunimmt (Abb. 32.5).

Gewebewiderstand. Neben dem Atemwegswiderstand ist bei der Inspiration und der Exspiration noch ein zweiter viskoser Widerstand zu überwinden, der durch die Gewebereibung und die nichtelastische Deformation der Gewebe im Brust- und Bauchraum entsteht. Dieser Widerstand ist jedoch verhältnismäßig klein. 90% des viskösen Widerstands werden normalerweise durch die Strömung in den Atemwegen und nur 10% durch die Gewebereibung hervorgerufen.

Ganzkörperplethysmograph. Die Bestimmung der Resistance erfordert die fortlaufende Messung des intrapulmonalen Drucks. Hierbei wendet man ein indirektes Messverfahren mithilfe des Körperplethysmographen an (Abb. 32.11 A). Der Körperplethysmograph besteht im Wesentlichen aus einer luftdicht abgeschlossenen Kammer, ähnlich einer Telefonzelle, die für einen sitzenden Probanden bequem Platz bietet. Der Proband atmet Luft durch ein Mundstück, an dem ein Drucksensor und ein Pneumotachograph (Abb. 32.8) angeschlossen sind. Zunächst bestimmt man das **intrathorakale Gasvolumen**, das gemessen am Ende einer normalen Exspiration beim Lungengesunden etwa der funktionellen Residualkapazität (▶ Abschn. 32.2) entspricht. Dazu wird am Ende der Ausatmung kurzeitig das Mundstück verschlossen, sodass der Pulmonalraum vom Kammerraum getrennt ist. Bei einer inspiratorischen Anstrengung des Probanden werden dann gleichzeitig die Änderung des Munddrucks und die des Kammerdrucks gemessen. Nach der Kalibrierung mithilfe einer Eichpumpe lässt sich daraus das intrathorakale Gasvolumen V aus dem Druck P berechnen, da P × V konstant ist.

Für die **Resistancebestimmung** lässt man den Probanden wieder frei atmen. Da infolge des Atemwegswiderstandes die intrapulmonalen Volumenänderungen den Thoraxbewegungen nur verzögert folgen, kommt es zu Druckänderungen in der Lunge. Dabei ändert sich der Druck in der abgeschlossenen Körperplethysmographenkammer näherungsweise proportional dazu in umgekehrter Richtung. Auf diese Weise ist man in der Lage, den jeweiligen intrapulmonalen Druck P_{Pul} auf dem Umweg über die Messung des Kammerdrucks zu bestimmen. Gleichzeitig wird die Atemstromstärke mit dem Pneumotachographen registriert. Man trägt beide Größen mit einem Zweikoordinatenschreiber kontinuierlich auf (Abb. 32.11 B). Der Quotient von intrapulmonalem Druck und Atemstromstärke (= Kehrwert der Steigung der Kurve) liefert dann nach Gl. (16) den gesuchten Resistancewert.

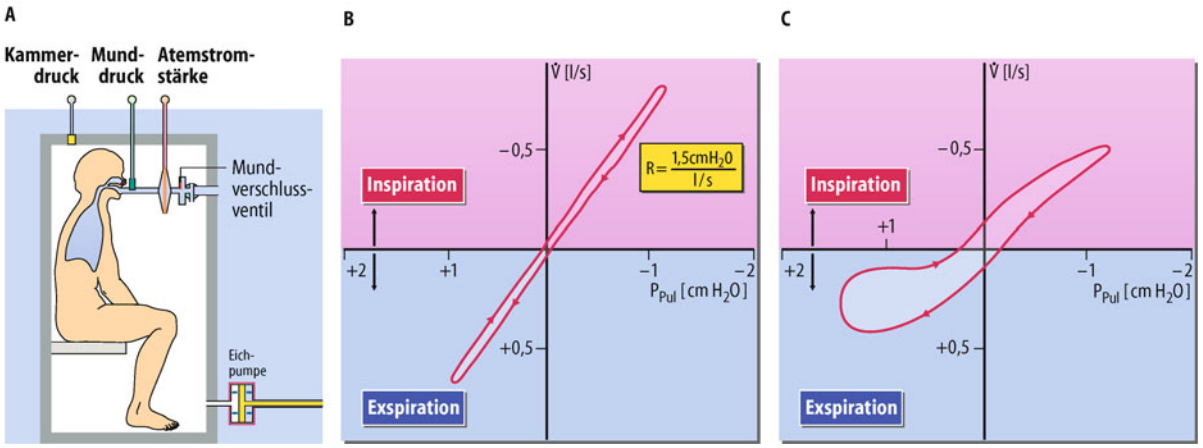


Abb. 32.11. Messung der Resistance. A Körperplethysmograph (vereinfacht dargestellt). **B** Registrierung der Resistancekurve eines Lungengesunden ($R = 1{,}5\ cm\ H_2O \times l^{-1} \times s$). Die Atemstromstärke $\dot{V}$ wird über einen Pneumotachographen gemessen, der intrapulmonale Druck P_{Pul} ergibt sich (nach Kalibrierung) indirekt aus der Änderung des Drucks in der Körperplethysmographenkammer. **C** Kurvenverlauf bei einem Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung (Zunahme der Resistance)

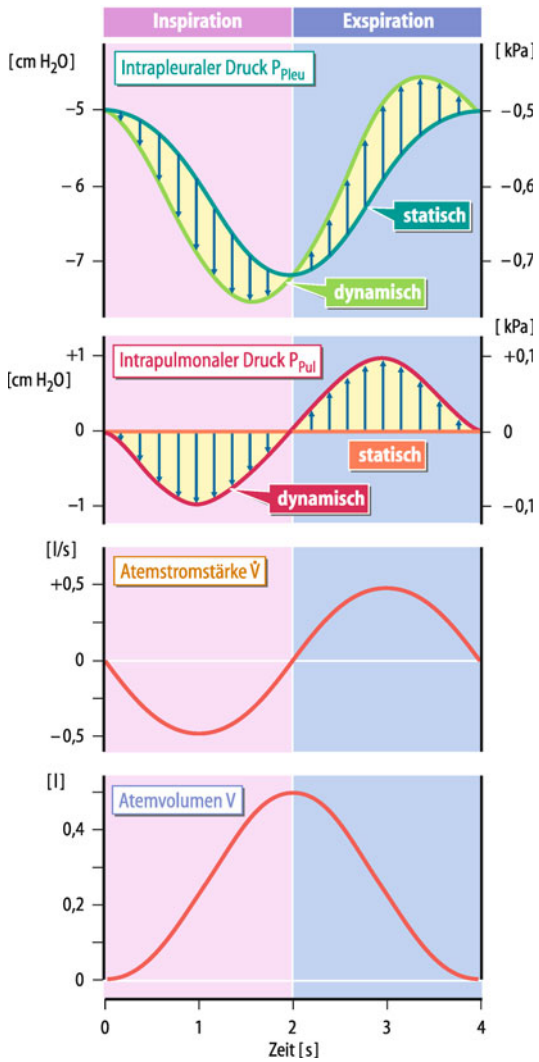


Abb. 32.12. Druckverläufe (schematisch) während der Atembewegung. Zeitliche Änderung des intrapleuralen Drucks P_{Pleu}, des intrapulmonalen Drucks P_{Pul}, der Atemstromstärke $\dot{V}$ und des Atemvolumens V während eines Atmungszyklus. Die als »statisch« gekennzeichneten Druckverläufe würden gelten, wenn nur elastische Atmungswiderstände zu überwinden wären. Infolge der zusätzlich vorhandenen viskösen Widerstände kommt es inspiratorisch zu einer Negativierung und exspiratorisch zu einer Positivierung von P_{Pleu} und P_{Pul} (dargestellt durch *blaue Pfeile*)

Druck- und Volumenänderungen bei dynamischer Atmung

Im Atmungszyklus hängen die Druck-Volumen-Beziehungen von den elastischen und viskösen Atmungswiderständen ab

Intrapleurale und intrapulmonale Druckänderungen. Während eines Atmungszyklus verändern sich die intrapleuralen und intrapulmonalen Drücke in gesetzmäßiger Weise. Es ist zweckmäßig, zunächst die Druckverläufe bei sehr langsamer Atmung, also unter quasi-stationären Bedingungen, zu betrachten. In diesem Fall dürfen die viskösen Atmungswiderstände vernachlässigt werden. Auf den Pleuraspalt wirkt sich dann nur der elastische Zug der Lunge aus und erzeugt hier einen »negativen« Druck. Während der Inspiration kommt es zu einer zunehmenden, während der Exspiration zu einer abnehmenden Negativierung des **intrapleuralen Drucks** P_{Pleu}. Dieser Druckverlauf ist schematisch in Abb. 32.12 dunkelgrün dargestellt und als »statisch« bezeichnet. Der Druck in den Alveolen entspricht jedoch während des gesamten Atmungszyklus etwa dem Außendruck, sofern die Glottis geöffnet ist; der **intrapulmonale Druck** P_{Pul} bleibt gleich 0.

Bei regulärer (dynamischer) Atmung dagegen führt die inspiratorische Thoraxerweiterung zu einer Senkung des alveolären Drucks unter den Außendruck. Dies ist insbesondere dadurch bedingt, dass die Luft infolge des viskösen Atemwegswiderstands nicht schnell genug in die Alveolen strömen kann. Bei Ruheatmung sinkt der **intrapulmonale Druck** im Verlauf der Inspiration auf etwa $-1\ cm\ H_2O$ ($-0{,}1\ kPa$) ab; umgekehrt steigt

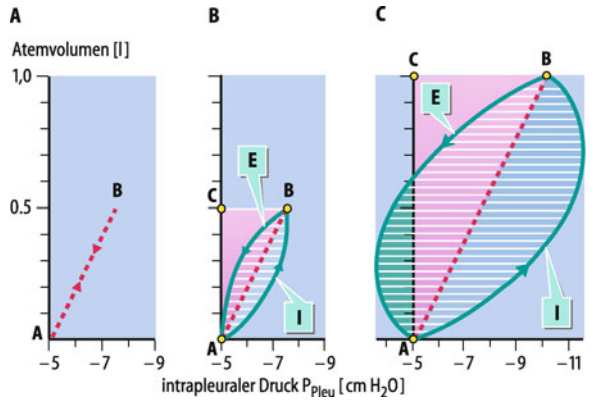


Abb. 32.13. Atmungszyklus im Druck-Volumen-Diagramm. A Fiktive Atmung gegen rein elastische Widerstände. **B** Normale Ruheatmung. **C** Vertiefte und beschleunigte Atmung; *I* Inspiration; *E* Exspiration. Die Anteile der Atmungsarbeit werden durch folgende Flächen dargestellt: *rot:* inspiratorische Arbeit gegen die elastischen Widerstände; *waagerecht schraffiert:* inspiratorische und exspiratorische Arbeit gegen die viskösen Widerstände; *grün:* Anteil der Exspirationsarbeit, der durch die Exspirationsmuskeln aufgebracht werden muss

VIII

er während der exspiratorischen Thoraxverkleinerung kurzzeitig auf etwa +1 cm H_2O (+0,1 kPa) an (Abb. 32.12, dunkelrote Kurve). Diese intrapulmonalen Drücke wirken sich auch auf den Pleuraspalt aus und beeinflussen additiv den **intrapleuralen Druckverlauf** (blaue Pfeile in Abb. 32.12). Die intrapleuralen Druckänderungen im Atmungszyklus sind also von den Thoraxexkursionen, der elastischen Zugspannung der Lunge und dem Strömungswiderstand in den Atemwegen abhängig.

Atmungsarbeit

Die Aufzeichnungen der Atemvolumina in Abhängigkeit von den intrapleuralen Drücken lässt den Einfluss der elastischen und viskösen Widerstände auf die Atmungsarbeit erkennen.

Druck-Volumen-Diagramm. Einen Überblick über die Druck-Volumen-Beziehungen im Atmungszyklus liefert die Aufzeichnung der geförderten Atemvolumina in Abhängigkeit von den jeweiligen intrapleuralen Drücken (Druck-Volumen-Diagramm; Abb. 32.13).

32.4. Asthma bronchiale

Symptome. Beim Bronchialasthma, eine der häufigsten Lungenerkrankungen in Mitteleuropa, kommt es zu entzündlich-obstruktiven Veränderungen der Atemwege mit **bronchialer Hyperreaktivität** und **anfallsweise auftretender Atemnot**. Die Atemwegsobstruktion wird verursacht durch

- eine Tonuserhöhung der glatten Bronchialmuskulatur (Bronchokonstriktion),
- eine vermehrte Schleimsekretion (Hyperkrinie) mit zäher Konsistenz (Dyskrinie) und/oder
- eine ödematöse Schwellung der Bronchialschleimhaut.

▼

Diese Funktionsstörungen führen zu einer Zunahme des Atemwegswiderstandes (Resistance, Abb. 32.11 C), wobei im Asthmaanfall insbesondere die Exspiration erschwert und verlängert ist.

Pathomechanismus. Die Funktionsstörungen der Atemwege entstehen durch eine Entzündungsreaktion in der Bronchialschleimhaut, wobei verschiedene Mediatoren beteiligt sind. So führt im Asthmaanfall die Freisetzung von **Histamin** aus bronchialen Mastzellen zu einer **Sofortreaktion** des Bronchialsystems. Anschließend werden Arachidonsäuremetaboliten (Leukotriene, Prostaglandine) und Interleukine vermehrt gebildet und erzeugen eine **verzögerte Reaktion**. Schließlich kommt es über chemotaktische Prozesse zu einer Vermehrung von T-Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten, die für die **Spätreaktion** verantwortlich sind. Alle genannten Mediatoren tragen zur Hyperreaktivität des Bronchialsystems bei, wobei eine Zunahme des Parasympathikustonus eine wichtige verstärkende Rolle spielt.

Ursachen. Als Auslöser für Bronchialasthma müssen zwei Ursachen unterschieden werden.

- Beim **exogen allergischen Asthma** kommt es nach einem Allergenkontakt (z. B. Blüten- oder Gräserpollen) zu einer überschießenden Histaminfreisetzung mit Erhöhung der Epithelpermeabilität, sodass Allergene in die Schleimhaut eindringen können und dort eine verstärkte Mediatorfreisetzung bewirken.
- Beim **nichtallergischen Asthma** führen unspezifische inhalative Reize (Kaltluft, Staub, Tabakrauch etc.) zu einer überschießenden Erregung von Bronchialwandsensoren (irritant receptors). Über vagale Reflexe führen diese Stimuli zu einer Freisetzung von Histamin aus Mastzellen und zur Auslösung einer Entzündungsreaktion.

Atemschleife. Wären bei der Inspiration allein **elastische Widerstände** zu überwinden, so müsste jede Volumenänderung in der Lunge der jeweiligen Änderung des intrapleuralen Druckes näherungsweise direkt proportional sein. Im Druck-Volumen-Diagramm würde die Abhängigkeit der beiden Größen durch eine Gerade dargestellt (Abb. 32.13 A). Bei der Exspiration müsste dieselbe Gerade in umgekehrter Richtung durchlaufen werden.

Wegen der zusätzlich zu überwindenden **viskösen Atmungswiderstände** ist jedoch die während der Inspiration aufgenommene Kurve nach unten durchgebogen (Abb. 32.13 B). Für die Förderung eines bestimmten Volumens ist also eine stärkere Abnahme des intrapleuralen Drucks notwendig, als dies nach Maßgabe der Proportionalitätsgeraden der Fall wäre. Erst am Ende der Einatmung (im Punkt B) erreicht die Inspirationskurve die Gerade, weil jetzt keine Bewegung mehr stattfindet und nur noch die elastische Zugspannung wirksam ist. Die Exspirationskurve ist infolge der viskösen Widerstände in umgekehrter Richtung durchgebogen und erreicht am Ende dieser Atmungsphase wie-

der den Ausgangspunkt A. Der geschilderte Kurvenverlauf des dynamischen Druck-Volumen-Diagramms wird manchmal auch als **Atemschleife** bezeichnet.

Druck-Volumen-Diagramm bei forcierter Atmung. Während in ◘ Abb. 32.13 B die Atemschleife für die Ruheatmung dargestellt ist, gibt ◘ Abb. 32.13 C die entsprechende Kurve bei vertiefter und beschleunigter Atmung wieder. Die Vertiefung kommt in einem verdoppelten Atemzugvolumen, die Beschleunigung in einer stärkeren Durchbiegung der Inspirations- und Exspirationskurve zum Ausdruck. Die stärkere Durchbiegung erklärt sich daraus, dass bei raschen alveolären Druckänderungen die Strömung nicht schnell genug folgen kann. Bei hoher Atmungsfrequenz wirken sich also die viskösen Atemwegswiderstände stärker aus als bei Ruheatmung.

Atmungsarbeit. Die physikalische Arbeit, die bei der Überwindung der elastischen und viskösen Widerstände geleistet wird, ergibt sich aus dem Produkt aus **Druck** und **Volumen**. Ändert sich der Druck während der Arbeit, so tritt an die Stelle des Produktes das **Integral** $\int P\,dV$. Der Vorteil des Druck-Volumen-Diagramms besteht darin, dass in ihm die Integralwerte für die Arbeit als Flächen veranschaulicht werden können.

Atmungsarbeit bei ruhiger und forcierter Atmung. Die Flächen, welche die inspiratorische Arbeit gegen die elastischen Widerstände repräsentieren, sind in ◘ Abb. 32.13 rot wiedergegeben. Unter dynamischen Bedingungen kommt sowohl bei der Inspiration als auch bei der Exspiration noch ein Arbeitsanteil hinzu, der zur Überwindung der viskösen Widerstände benötigt wird. Die entsprechenden Flächen sind in ◘ Abb. 32.13 waagerecht schraffiert dargestellt. Der viskose Exspirationsanteil ABEA ist bei Ruheatmung (◘ Abb. 32.13 B) kleiner als die zuvor elastisch gespeicherte Energie ABCA. Daher kann die Ausatmung rein passiv, d. h. ohne Mitwirkung der Exspirationsmuskeln, erfolgen. Dies gilt jedoch nicht mehr für die beschleunigte Atmung (◘ Abb. 32.13 C). In diesem Fall muss der Arbeitsanteil, der der grün schraffierten Fläche entspricht, von der Exspirationsmuskulatur aufgebracht werden.

▪▪▪ **O_2-Verbrauch der Atemmuskulatur** Insgesamt werden bei ruhiger Atmung etwa 2% des aufgenommenen Sauerstoffs für die Kontraktionsarbeit der Atemmuskeln benötigt. Bei körperlicher Arbeit steigt allerdings der Energiebedarf der Atemmuskulatur überproportional an, verglichen mit der erzielten Zunahme des Atemzeitvolumens und der O_2-Aufnahme in der Lunge. So ist es zu verstehen, dass bei schwerer körperlicher Belastung bis zu 20% des aufgenommenen Sauerstoffs für die Atmungsarbeit zur Verfügung gestellt werden müssen.

Ventilationsstörungen

❗ Bei Ventilationsstörungen kann die Ausdehnungsfähigkeit von Lunge bzw. Thorax oder der Strömungswiderstand in den Atemwegen pathologisch verändert sein.

Krankhafte Veränderungen im Bereich des Atmungsapparates führen in vielen Fällen zu Störungen der Lungenbelüftung. Aus diagnostischen Gründen ist es zweckmäßig, diese Störungen in zwei Gruppen zu unterteilen: die **restriktiven** und die **obstruktiven Funktionsstörungen**.

Restriktive Ventilationsstörungen. Als restriktive Ventilationsstörungen (▶ Box 32.5) werden alle Zustände bezeichnet, bei denen die Ausdehnungsfähigkeit von Lunge und/oder Thorax eingeschränkt ist. Dies ist beispielsweise bei pathologischen Veränderungen des Lungenparenchyms (z. B. bei der Lungenfibrose, ▶ Box 32.5) oder bei Verwachsungen der Pleurablätter der Fall.

Obstruktive Ventilationsstörungen. Obstruktive Ventilationsstörungen sind dadurch charakterisiert, dass die leitenden Atemwege eingeengt und damit die Strömungswiderstände erhöht sind. Solche Obstruktionen liegen etwa vor bei Schleimansammlungen oder Spasmen der Bronchialmuskulatur (chronische Bronchitis, Asthma bronchiale; ▶ Box 32.4). Bei der **Mukoviszidose** (zystische Fibrose) liegt ein rezessiv-vererbter Defekt des CFTR-*(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-)*Gens vor (▶ Box 3.1). Bei dieser Erkrankung ist die Chloridsekretion am Bronchialepithel gestört, wodurch vermehrt Natrium reabsorbiert wird und so der Wassergehalt des Bronchialsekrets abnimmt. Es entsteht ein hochvisköser Schleim, der nicht mehr abtransportiert werden kann und einen Reiz zur weiteren Sekretproduktion darstellt. Hieraus resultiert eine hochgradige Atemwegsobstruktion mit der Neigung zu rezidivierenden Infektionen. Da bei einer obstruktiven Ventilationsstörung die Ausatmung ständig gegen einen erhöhten Widerstand erfolgen muss, tritt vielfach im fortgeschrittenen Stadium eine Überblähung der Lunge mit einer vergrößerten funktionellen Residualkapazität auf **(Lungenemphysem)**. Beim Lungenemphysem liegen neben einer Überblähung auch noch strukturelle Veränderungen der Lunge vor (Verlust der elastischen Fasern, Schwund der Alveolarsepten, Reduktion des Kapillarbettes) (▶ Box 32.2).

Lungenfunktionsprüfungen

❗ Lungenfunktionsprüfungen gestatten die Differenzierung zwischen restriktiven und obstruktiven Ventilationsstörungen.

Differenzierung der Funktionsstörungen. Die Verfahren, die zum Nachweis der restriktiven bzw. obstruktiven Funktionsstörungen geeignet sind, ergeben sich unmittelbar aus den Charakteristika dieser Störungen:

- Eine Einschränkung der Ausdehnungsfähigkeit der Lunge bei einer restriktiven Störung lässt sich durch die **Abnahme der Compliance** nachweisen (s. oben).
- Die Erhöhung der Strömungswiderstände bei einer obstruktiven Störung erkennt man an einer **Zunahme der Resistance** (s. oben).

Die Verfahren zur Bestimmung der Compliance- und Resistancewerte erfordern einen größeren apparativen Aufwand. Es gelingt jedoch, eine grobe Differenzierung der Funktionsstörungen auch auf einfache Weise vorzunehmen (◘ Tab. 32.3).

Indirekte Zeichen einer restriktiven Störung. Die Abnahme der **Vitalkapazität** kann als indirektes Zeichen für das Vorliegen einer restriktiven Störung gewertet werden, wobei sowohl pul-

Tab. 32.3. Kriterien für die Differenzierung von Ventilationsstörungen

	Ventilationsstörung	
	restriktive	obstruktive
Compliance	↓	0
Resistance	0	↑
Vitalkapazität (VC)	↓	0 – ↑
Totalkapazität (TLC)	↓	0 – ↑
Intrathorakales Gasvolumen (IGV)	↓	↑
Relative Sekundenkapazität (FEV_1/VC)	0 – ↑	↓
Maximale Atemstromstärke (PEF)	0 – ↑	↓

monale als auch extrapulmonale Restriktionen diesen Parameter beeinflussen. Aber auch obstruktive Ventilationsstörungen können zu einer Abnahme der Vitalkapazität führen. Man darf daher auf eine Restriktion nur schließen, wenn gleichzeitig zur Vitalkapazität auch die **Totalkapazität** der Lunge verkleinert ist.

Intrathorakales Gasvolumen. Zur Differenzierung von Ventilationsstörungen kann außerdem das intrathorakale Gasvolumen (IGV) dienen. Als IGV bezeichnet man das Gasvolumen, das am Ende der normalen Ausatmung (bei entspannter Atemmuskulatur) in der Lunge enthalten ist. Es wird mit Hilfe des **Körperplethysmographen** (Abb. 32.11) bestimmt, indem am Ende der Exspiration das Atemrohr kurzfristig verschlossen und der Druck am Mund des Patienten sowie in der Körperplethysmographenkammer gemessen wird. Das so bestimmte IGV entspricht bei jungen, lungengesunden Menschen in etwa der funktionellen Residualkapazität (FRC).

Bei älteren Patienten (insbesondere mit Lungenemphysem; ▶ Box 32.2) werden einzelne Lungenabschnitte aufgrund einer regionalen Obstruktion vermindert belüftet, sodass hier ein mehr oder weniger abgeschlossenes Gasvolumen vorliegt **(»gefangene Luft«)**. Die Messungen des IGV mittels der Körperplethysmographie erfassen diese Lungenabschnitte, nicht jedoch die **Einwasch- bzw. Auswaschmethoden** zur Bestimmung der FRC (s. oben). Aus diesem Grund ergeben sich bei diesen Patienten Unterschiede zwischen IGV und FRC, wobei das intrathorakale Gasvolumen einen etwas größeren Wert liefert.

Bestimmung des Atemwegswiderstandes

Die Sekundenkapazität und die maximale Atemstromstärke können als Maß für den Strömungswiderstand dienen.

Sekundenkapazität. Eine obstruktive Funktionsstörung lässt sich auf einfache Weise durch die Sekundenkapazität (1-s-Ausatmungskapazität, *forced expiratory volume* FEV_1, **Tiffeneau-Test**) erfassen. Darunter versteht man dasjenige Volumen, das innerhalb einer Sekunde maximal forciert ausgeatmet werden kann (Abb. 32.14 A). Der Proband, der an ein geschlossenes oder offenes spirometrisches System angeschlossen ist, atmet nach maximaler Inspiration und kurzem Luftanhalten so schnell und so tief wie möglich aus. Aus der registrierten Exspirationskurve lässt sich dann das innerhalb einer Sekunde ausgeatmete Volumen bestimmen. Die **Sekundenkapazität** wird meist relativ bezogen auf die Vitalkapazität angegeben (Beispiel: absolute Sekundenkapazität = 3 l, Vitalkapazität = 4 l, daraus folgt: relative Sekundenkapazität = 75%). Für den Lungengesunden beträgt die **relative Sekundenkapazität** bis zu einem Alter von 50 Jahren 70–80%, im höheren Alter 65–70% (Tab. 32.1). Bei einer obstruktiven Störung ist infolge der erhöhten Strömungswiderstände die Ausatmung verzögert und damit die relative Sekundenkapazität unter die genannten Werte gesenkt.

32.5. Restriktive Ventilationsstörungen

Bei restriktiven Ventilationsstörungen ist die Ausdehnungsfähigkeit von Lunge und/oder Thorax vermindert. Als Auslöser unterscheidet man pulmonale von extrapulmonalen Ursachen:

- Häufige Ursache für **pulmonale Restriktionen** ist eine Vermehrung des nicht elastischen Bindegewebes in der Lungenstruktur. Eine solche herdförmig auftretende oder diffus narbige Bindegewebseinlagerung wird als **Lungenfibrose** bezeichnet. Ursachen hierfür können chronische Entzündungen der Alveolen durch inhalative Allergene (**exogen-allergische Alveolitis**) sein oder eine länger dauernde Inhalation anorganischer Stäube (**Pneumokoniose** z. B. durch Silikate, Asbestfasern, kobalthaltige Metallstäube). Schließlich ist eine Bindegewebevermehrung bei einigen Chemotherapeutika und Zytostatika bekannt.
- Bei **extrapulmonalen Restriktionen** ist die Ausdehnungsfähigkeit des Thorax eingeschränkt. So kann z. B. jede Deformation des Thoraxskeletts, wie eine Verkrümmung der Wirbelsäule (Kyphoskoliose), zur Behinderung der Atemexkursion führen. Ebenso vermindern Störungen, die die Beweglichkeit der Rippen-Wirbel-Gelenke einschränken (z. B. Morbus Bechterew), die Dehnbarkeit des thorakalen Atmungsapparates.

Die Verwachsung der Pleurablätter (z. B. als Folge chronischer Entzündungen, nach Operationen oder bei Bestrahlung der Lunge) schränkt ebenfalls die Dehnbarkeit des Gesamtatmungsapparates ein. Die Restriktion entsteht dadurch, dass sich das Lungengewebe während der Ventilation nicht mehr frei gegenüber der Thoraxwand verschieben kann, und so eine physiologische Entfaltung der Lunge (z. B. in die Recessus phrenicocostales) nur noch eingeschränkt möglich ist.

Fluss-Volumen-Kurve und maximale Atemstromstärke. Trägt man die mit einem Pneumotachographen (Abb. 32.8) gemessene Atemstromstärke gegen das in- bzw. exspirierte Volumen auf, erhält man die sog. Fluss-Volumen-Kurve. Wie bei der Bestimmung der Sekundenkapazität fordert man den Probanden auf, nach einer tiefen Inspiration maximal forciert auszuatmen (Abb.

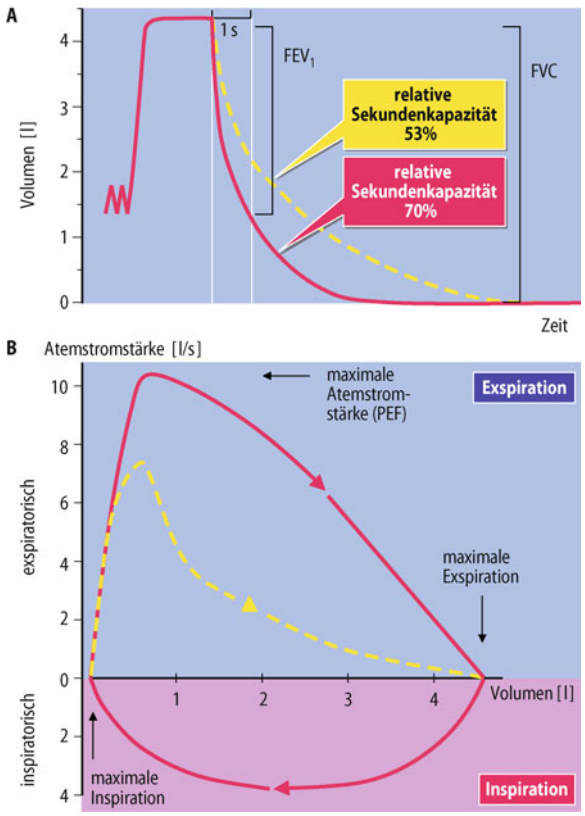


Abb. 32.14. Nachweis einer Atemwegsobstruktion. A Messung der **relativen Sekundenkapazität**. Nach tiefer Inspiration und kurzzeitigem Atemanhalten atmet der Proband so schnell wie möglich (maximal forciert) aus. Das in 1 s exspirierte Volumen (FEV_1) wird als prozentualer Anteil der forcierten Vitalkapazität (FVC) angegeben (*rote Kurve:* Lungengesunder; *gelbe Kurve:* Patient mit obstruktiver Ventilationsstörung). **B** Verlauf der **Fluss-Volumen-Kurve.** Nach tiefer Einatmung wird maximal forciert exspiriert (*rote Kurve:* Lungengesunder; *gelbe Kurve:* Exspiration eines Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung)

32.14 B). Anhand der gewonnen Kurve lässt sich neben der forcierten exspiratorischen Vitalkapazität (FVC) auch der Maximalwert der exspiratorischen Atemstromstärke (*peak expiratory flow,* **PEF)** bestimmen. Beim Lungengesunden sollte dieser Wert etwa 10 l/s (= 600 l/min) betragen (Tab. 32.1). Bei Vorliegen erhöhter Atemwegswiderstände wird der PEF-Wert wesentlich unterschritten. Während beim Lungengesunden die Fluss-Volumen-Kurve nach Erreichen des exspiratorischen Spitzenflusses annähernd linear abfällt, kommt es bei Patienten mit Atemwegsobstruktion zu einem abgeknickten Kurvenverlauf (Abb. 32.14 B).

Strömungswiderstand bei forcierter Atmung. Die exspiratorische Atemstromstärke kann über einen Grenzwert hinaus nicht gesteigert werden, auch wenn die exspiratorische Anstrengung noch weiter verstärkt wird. Der Grund hierfür ist in der Wandstruktur der Bronchiolen zu suchen, die keine knorpeligen Stützelemente besitzen. Solche weichwandigen Rohre werden komprimiert, wenn der von außen einwirkende (intrapulmonale) Druck größer ist als der Druck in ihrem Lumen. Bei sehr starkem Exspirationsdruck wird also der Strömungswiderstand in den Bronchiolen erhöht (s. oben).

32.6. Künstliche Beatmung

Die mechanische Beatmung dient als Unterstützung oder Ersatz einer unzureichenden Spontanatmung eines Patienten, wobei die Ursache einer respiratorischen Insuffizienz in einer Störung der Atemmechanik, in einer Lungenschädigung sowie einer zentralen oder peripheren Atemlähmung liegen kann. Während bei **assistierter Beatmung** eine vorhandene Spontanatmung des Patienten unterstützt werden soll (z. B. durch Aufrechterhaltung eines konstanten positiven Drucks in den Atemwegen), übernimmt bei der **kontrollierten Beatmung** eine mechanische Einheit die gesamte Ventilation.

Die am häufigsten eingesetzte, kontrollierte Beatmungsform ist die **Überdruckbeatmung**, bei der nach Intubation des Patienten eine Pumpe das Atemzugvolumen in die Lunge insuffliert. Hierbei unterscheidet man eine **volumenkonstante Beatmung**, bei der ein vorgegebenes Luftvolumen unter Druckzunahme zugeführt wird (Gefahr eines Barotraumas), von einer **druckkonstanten Beatmung**, bei der die mechanische Inspiration beendet wird, sobald ein vorgegebener Beatmungsdruck überschritten wird. Während bei der Spontanatmung ein intrapulmonaler Unterdruck während der Inspiration entsteht, wodurch die größeren thorakalen Gefäße des Niederdrucksystems gedehnt werden und somit der Strömungswiderstand abnimmt, wird bei der Überdruckbeatmung ein positiver intrapulmonaler Druck erzeugt, der zu einer Kompression der Blutgefäße führt. Diese Situation wird noch verstärkt, wenn auch während der gesamten Exspiration ein positiver Druck aufrechterhalten wird [PEEP-*(positive end-expiratory pressure-)*Beatmung].

Eine physiologischere Atembewegung wird durch die **Unterdruckbeatmung** (»Eiserne Lunge«) erzeugt, bei der der Thorax durch einen äußeren Unterdruck gedehnt und so eine Inspiration erzeugt wird.

In Kürze

Atmungsmechanik

Unter Atmungsmechanik versteht man die Analyse und die Darstellung der Druck-Volumen-Beziehungen und der Druck-Stromstärke-Beziehungen, die sich während des Atmungszyklus ergeben. Diese Beziehungen werden maßgeblich von den Atmungswiderständen und ihren Veränderungen bestimmt. Man unterscheidet zwischen elastischen und viskösen Atmungswiderständen:

Der **elastische Atmungswiderstand** entsteht dadurch, dass die Lunge das Bestreben hat, sich zusammenzuziehen. So resultiert im Interpleuralspalt ein subatmosphärischer Druck, der über den Ösophagus gemessen werden kann. Die elastischen Widerstände sind nur bei der Inspiration zu überwinden, während die Exspiration weitgehend passiv erfolgt. Ruhedehnungskurven (Relaxationskurven) beschreiben den Zusammenhang zwischen Druck und Volumen des Atmungsapparates bei passiver Dehnung. Die Steilheit die-

▼

ser Kurven ist ein Maß für die Volumendehnbarkeit oder Compliance. Compliancewerte ergeben sich für das Gesamtsystem (Lunge + Thorax) sowie gesondert für den Thorax und die Lunge.

Viskose Atmungswiderstände: Die Strömung der Luft durch die leitenden Atemwege ist überwiegend laminar und lediglich an Verzweigungsstellen und Einengungen der Bronchien turbulent. Nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz ergibt sich der Atemwegswiderstand (Resistance) aus dem Verhältnis des intrapulmonalen Drucks (Druckdifferenz zwischen Alveolen und Außenraum) zur Atemstromstärke. Die Resistance lässt sich mit dem Körperplethysmographen messen und beträgt bei Ruheatmung etwa 0,2 kPa/l × s. Am viskösen Atmungswiderstand ist zu etwa 10% auch der Gewebewiderstand beteiligt.

Bei sehr langsamer Atmung sind nur die elastischen Atmungswiderstände wirksam und führen in der Inspirationsphase zu einer zunehmenden Negativierung des intrapleuralen Drucks. Bei regulärer Atmung kommt es aufgrund des Einflusses der viskösen Widerstände zu einer Negativierung des intrapulmonalen Drucks in der Inspirationsphase und zu einer Positivierung in der Exspirationsphase.

Atemschleife

Die Aufzeichnung der geförderten Atemvolumina in Abhängigkeit von den jeweiligen intrapleuralen Drücken wird als Atemschleife bezeichnet. Aus der Atemschleife erkennt man, dass bei Ruheatmung die Exspiration passiv erfolgt, jedoch bei vertiefter und beschleunigter Atmung zusätzlich die Exspirationsmuskulatur zur Überwindung der Strömungswiderstände eingesetzt werden muss.

Störungen der Atmungsmechanik

Restriktive Ventilationsstörungen sind gekennzeichnet durch Abnahme der Ausdehnungsfähigkeit von Lunge oder Thorax, Abnahme der jeweiligen Compliance, der Vitalkapazität und des intrathorakalen Gasvolumens.

Obstruktive Ventilationsstörungen sind gekennzeichnet durch Zunahme des Strömungswiderstands (Resistance) durch Einengung der Atemwege, Abnahme der relativen Sekundenkapazität und der maximalen exspiratorischen Atemstromstärke (Atemstoß).

32.4 Pulmonaler Gasaustausch

Zusammensetzung des alveolären Gasgemisches

Die alveolären Atemgasfraktionen werden sowohl von der O_2-Aufnahme bzw. CO_2-Abgabe als auch von der alveolären Ventilation bestimmt.

Berechnung der alveolären Atemgasfraktionen. Der Inhalt der Alveolen wurde früher als Alveolarluft bezeichnet. Neuerdings hat man sich jedoch darauf geeinigt, dass die Bezeichnung »Luft« allein dem Gasgemisch mit atmosphärischer Zusammensetzung ($F_{O_2} = 0{,}209$; $F_{CO_2} = 0$; $F_{N_2} = 0{,}791$) vorbehalten bleiben soll. Da in den Alveolen der O_2-Anteil kleiner und der CO_2-Anteil größer ist als in der Atmosphäre, müssen wir konsequenterweise vom alveolären Gasgemisch sprechen.

Um die O_2- und CO_2-Fraktionen im alveolären Gasgemisch zu berechnen, gehen wir von einer Bilanzbetrachtung aus: Die **O_2-Aufnahme** des Blutes ($\dot{V}_{O_2}$) ergibt sich aus der den Alveolen inspiratorisch zugeführten O_2-Menge ($F_{I_{O_2}} \cdot \dot{V}_A$), abzüglich der von hier exspiratorisch abgeführten O_2-Menge ($F_{A_{O_2}} \cdot \dot{V}_A$). Die **$CO_2$-Abgabe** aus dem Blut ($\dot{V}_{CO_2}$) entspricht der CO_2-Menge, die exspiratorisch aus den Alveolen entfernt wird ($F_{A_{O_2}} \cdot \dot{V}_A$), da mit dem Inspirationsstrom praktisch kein CO_2 in die Alveolen gelangt. Daher gelten die Beziehungen:

$$\begin{aligned} \dot{V}_{O_2} &= F_{I_{O_2}} \cdot \dot{V}_A - F_{A_{O_2}} \cdot \dot{V}_A \\ \dot{V}_{CO_2} &= F_{A_2} \cdot \dot{V}_A \end{aligned} \qquad (17)$$

und nach Umformung:

$$F_{A_{O_2}} = F_{I_{O_2}} - \frac{\dot{V}_{O_2}}{\dot{V}_A},\ F_{A_{CO_2}} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_A} \qquad (18)$$

Bei Anwendung der Gl. (18) ist darauf zu achten, dass für alle Größen der Gleichung die gleichen Messbedingungen gelten und diese Bedingungen mit dem Wert angegeben werden (z. B. STPD, ▶ Abschn. 32.2).

Alveoläre Atemgasfraktionen bei Ruheatmung. Bei der Berechnung der alveolären Atemgasfraktionen gehen wir von Gl. (18) aus, wobei alle einzusetzenden Zahlenwerte auf Standardbedingungen bezogen werden sollen. Für den Erwachsenen in körperlicher Ruhe beträgt die O_2-Aufnahme $\dot{V}_{O_2(STPD)} = 0{,}28$ l/min (Referenzbereich: 0,25–0,30 l/min) und die CO_2-Abgabe $\dot{V}_{CO_2(STPD)} = 0{,}23$ l/min (Referenzbereich: 0,20–0,25 l/min). Die alveoläre Ventilation besitzt unter Körperbedingungen einen Wert von $\dot{V}_{A(BTPS)} = 5$ l/min; nach Umrechnung auf Standardbedingungen hat man in Gl. (18) $\dot{V}_{A(STPD)} = 4{,}1$ l/min einzusetzen (▶ Abschn. 32.2). Unter Berücksichtigung des Wertes für die inspiratorische O_2-Fraktion $F_{I_{O_2}} = 0{,}209$ (20,9 Vol.-%; ◘ Tab. 32.4) ergibt sich folgende **Zusammensetzung des alveolären Gasgemisches**:

$$\begin{aligned} F_{A_{O_2}} &= 0{,}14\ (14\ \text{Vol. \%}) \\ F_{A_{CO_2}} &= 0{,}056\ (5{,}6\ \text{Vol. \%}) \end{aligned}$$

Der Rest besteht aus Stickstoff und einem sehr kleinen Anteil an Edelgasen.

Analyse des alveolären Gasgemisches Mit schnell anzeigenden Messgeräten können die Atemgasfraktionen im exspirierten Gasgemisch fortlaufend verfolgt werden. Messgeräte für CO_2 nutzen die spezielle Infrarotabsorption dieses Gases, Messgeräte für O_2 dessen paramagnetische Eigenschaften aus. Auch Massenspektrometer werden für O_2- und CO_2-Analysen eingesetzt. Der Vorteil aller dieser Verfahren besteht darin, dass bei einer fortlaufenden Registrierung der Atemgasfraktionen die alveolären Fraktionsbereiche im Kurvenverlauf zu erkennen sind. Eine Sammlung von Gasproben ist also nicht notwendig.

Tab. 32.4. Inspiratorische, alveoläre und exspiratorische Fraktionen bzw. Partialdrücke der Atemgase bei Ruheatmung in Meereshöhe

	Fraktionen		Partialdrücke	
	O_2	CO_2	O_2	CO_2
Inspirationsluft	0,209	0,0003	150 mmHg (20 kPa)	0,2 mmHg (0,03 kPa)
Alveoläres Gasgemisch	0,14	0,056	100 mmHg (13,3 kPa)	40 mmHg (5,3 kPa)
Exspiriertes Gasgemisch	0,16	0,04	114 mmHg (15,2 kPa)	29 mmHg (3,9 kPa)

Gaspartialdrücke im alveolären Gasgemisch

Die alveolären Partialdrücke betragen bei Ruheatmung im Mittel 100 mmHg für O_2 und 40 mmHg für CO_2; Abweichungen hiervon ergeben sich bei veränderten Ventilations-Perfusions-Relationen.

Partialdrücke in der atmosphärischen Luft. Nach dem Dalton-Gesetz übt jedes Gas in einem Gemisch einen Partialdruck (Teildruck) P_{Gas} aus, der seinem Anteil am Gesamtvolumen, d. h. seiner Fraktion F_{Gas}, entspricht. Bei der Anwendung dieses Gesetzes auf die Atemgase ist zu berücksichtigen, dass sowohl die atmosphärische Luft als auch das alveoläre Gasgemisch neben O_2, CO_2, N_2 und Edelgasen auch noch Wasserdampf enthalten, der einen bestimmten Partialdruck P_{H_2O} ausübt. Da die Gasfraktionen für das »trockene« Gasgemisch angegeben werden, ist bei der Formulierung des Dalton-Gesetzes der Gesamtdruck (Barometerdruck P_B) um den **Wasserdampfdruck** P_{H_2O} zu reduzieren:

$$P_{Gas} = F_{Gas} \cdot (P_B - P_{H_2O}) \qquad (19)$$

Unter Berücksichtigung der Werte für die atmosphärischen O_2- und CO_2-Fraktionen (Tab. 32.4) betragen hiernach die zugehörigen Partialdrücke im Flachland etwa $P_{I_{O_2}} = 150$ mmHg (20 kPa) und $P_{I_{CO_2}} = 0{,}2$ mmHg (0,03 kPa). Mit zunehmender Höhe vermindern sich die O_2- und CO_2-Partialdrücke in der Inspirationsluft nach Maßgabe der Abnahme des Barometerdrucks P_B.

Partialdrücke im alveolären Gasgemisch. Für die Untersuchung des Gasaustausches in der Lunge ist es zweckmäßig, die O_2- und CO_2-Anteile im alveolären Gasgemisch in Partialdruckeinheiten anzugeben. Führt man in Gl. (18) die Partialdrücke nach Gl. (19) mit $P_{H_2O} = 47$ mmHg ein, so ergeben sich unter Berücksichtigung von Gl. (3) die Beziehungen:

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - \frac{\dot{V}_{O_2(STPD)}}{\dot{V}_{A(BTPS)}} \cdot 863\,(mm\ Hg)$$
$$P_{A_{CO_2}} = \frac{\dot{V}_{CO_2(STPD)}}{\dot{V}_{A(BTPS)}} \cdot 863\,(mm\ Hg) \qquad (20)$$

Diese **Alveolarformeln** erlauben die Berechnung der alveolären Partialdruckwerte. Legt man die Daten für die Ruheatmung im Flachland zugrunde ($P_{I_{O_2}} = 150$ mmHg, $\dot{V}_{O_2(STPD)} = 0{,}28$ l/min, $\dot{V}_{CO_2(STPD)} = 0{,}23$ l/min, $\dot{V}_{A(BTPS)} = 5$ l/min), so erhält man:

$$P_{A_{O_2}} = 100 \text{ mm Hg (13,3 kPa)}$$
$$P_{A_{CO_2}} = 40 \text{ mm Hg (5,3 kPa)}$$

Diese Daten gelten als **Normwerte** für den gesunden Erwachsenen. Dabei muss man jedoch einschränken, dass es sich allenfalls um zeitliche und örtliche Mittelwerte handelt. Geringe zeitliche Schwankungen der alveolären Partialdrücke treten auf, weil die Frischluft diskontinuierlich in den Alveolarraum einströmt. Regionale Variationen entstehen durch die ungleichmäßige Belüftung und Durchblutung der verschiedenen Lungenabschnitte (▶ Abschn. 32.5).

Wie aus den Gln. (20) deutlich wird, sind bei vorgegebenen Austauschraten für O_2 und CO_2 ($\dot{V}_{O_2}$ und $\dot{V}_{CO_2}$) die alveolären Partialdrücke vor allem von der alveolären Ventilation $\dot{V}_A$ abhängig. Eine Zunahme der alveolären Ventilation **(Hyperventilation)** hat einen $P_{A_{O_2}}$-Anstieg und einen $P_{A_{CO_2}}$-Abfall zur Folge, eine Abnahme **(Hypoventilation)** hat den umgekehrten Effekt. Diese Abhängigkeit der alveolären Partialdrücke von der alveolären Ventilation ist in Abb. 32.15 quantitativ dargestellt.

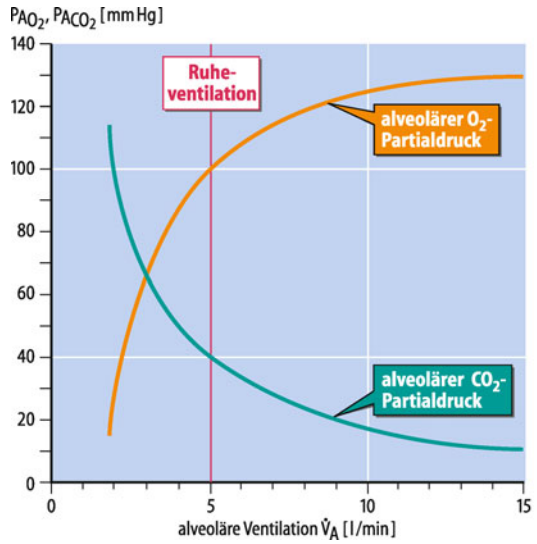


Abb. 32.15. Zusammensetzung des alveolären Gasgemisches. Abhängigkeit der alveolären Atemgaspartialdrücke ($P_{A_{O_2}}$ und $P_{A_{CO_2}}$) von der alveolären Ventilation $\dot{V}$ in Meereshöhe bei körperlicher Ruhe (O_2-Aufnahme: 280 ml/min, CO_2-Abgabe: 230 ml/min). Die *rote* Gerade gibt die Werte für $P_{A_{O_2}}$ und $P_{A_{CO_2}}$ unter normalen Ventilationsbedingungen an

Einfluss des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses. Da die im Alveolarbereich ausgetauschten Atemgase mit dem Blutstrom an- bzw. abtransportiert werden, sind die Austauschraten mit der Lungendurchblutung **(Lungenperfusion)** gekoppelt. Nach dem **Fick-Prinzip** (▶ Kap. 28.14) besteht eine direkte Proportionalität zwischen der Lungenperfusion $\dot{Q}$ und der O_2-Aufnahme $\dot{V}_{O_2}$ bzw. der CO_2-Abgabe $\dot{V}_{CO_2}$, sofern die arteriovenösen Differenzen avD als konstant angesehen werden können. Daher lassen sich die Gln. (20) auch folgendermaßen interpretieren: Die alveolären O_2- und CO_2-Partialdrücke sind vom Verhältnis der

alveolären Ventilation $\dot{V}_A$ zur Lungenperfusion $\dot{Q}$ abhängig. Für den Lungengesunden in körperlicher Ruhe hat dieses Verhältnis $\dot{V}_A/\dot{Q}$ einen Wert von 0,8–1,0.

Veränderte Ventilationsformen

Veränderungen der Ventilationsgrößen können durch Anpassung an die Stoffwechselbedingungen des Organismus, durch willkürliche Beeinflussung oder pathologische Zustände bedingt sein.

Kennzeichnung veränderter Ventilationszustände. Eine Veränderung der Ventilationsgröße kann durch willkürliche Beeinflussung der Atmung, durch Anpassung an die Stoffwechselbedürfnisse des Organismus (z. B. bei körperlicher Arbeit) oder durch pathologische Bedingungen verursacht sein. Zur Abgrenzung der Ursachen wurden folgende Fachausdrücke definiert:

- **Normoventilation:** Normale Ventilation, bei der in den Alveolen ein CO_2-Partialdruck von etwa 40 mmHg (5,3 kPa) aufrechterhalten wird.
- **Hyperventilation:** Steigerung der alveolären Ventilation, die über die jeweiligen Stoffwechselbedürfnisse hinausgeht ($P_{A_{CO_2}} < 40$ mmHg).
- **Hypoventilation:** Minderung der alveolären Ventilation unter den Wert, der den Stoffwechselbedürfnissen entspricht ($P_{A_{CO_2}} > 40$ mmHg).
- **Mehrventilation:** Atmungssteigerung über den Ruhewert hinaus (etwa bei körperlicher Arbeit), unabhängig von der Höhe der alveolären Partialdrücke.
- **Eupnoe:** Normale Ruheatmung.
- **Hyperpnoe:** Vertiefte Atmung mit oder ohne Zunahme der Atmungsfrequenz.
- **Tachypnoe:** Zunahme der Atmungsfrequenz.
- **Bradypnoe:** Abnahme der Atmungsfrequenz.
- **Apnoe:** Atmungsstillstand, hauptsächlich bedingt durch das Fehlen des physiologischen Atmungsantriebs (Abnahme des arteriellen CO_2-Partialdrucks).
- **Dyspnoe:** Erschwerte Atmung, verbunden mit dem subjektiven Gefühl der Atemnot.
- **Orthopnoe:** Dyspnoe bei Stauung des Blutes in den Lungenkapillaren (oft infolge einer Linksherzinsuffizienz), die insbesondere im Liegen auftritt und daher den Patienten zum Aufsetzen zwingt.
- **Asphyxie:** Atmungsstillstand oder Minderatmung bei Lähmung der Atmungszentren mit starker Einschränkung des Gasaustausches (Hypoxie und Hyperkapnie; ▶ Kap. 34.3, 34.4).

Diffusiver Gasaustausch in der Lunge

Der pulmonale Gasaustausch erfolgt durch Diffusion; in den Lungenkapillaren kommt es zu einem vollständigen Angleich der O_2- und CO_2-Partialdrücke an die alveolären Werte.

Gesetzmäßigkeiten des pulmonalen Gasaustausches. In den Lungenalveolen wird ein hoher O_2-Partialdruck (100 mmHg) aufrechterhalten, während das venöse Blut mit einem niedrigeren O_2-Partialdruck (40 mmHg) in die Lungenkapillaren eintritt. Für CO_2 besteht eine Partialdruckdifferenz in entgegengesetzter Richtung (46 mmHg am Anfang der Lungenkapillaren, 40 mmHg in den Alveolen). Diese Partialdruckdifferenzen stellen die »treibenden Kräfte« für die O_2- und CO_2-Diffusion und damit für den pulmonalen Gasaustausch dar.

Nach dem **1. Fick-Diffusionsgesetz** ist der Diffusionsstrom $\dot{M}$, d. h. die Substanzmenge, die durch eine Schicht der Fläche F und der Dicke d hindurch tritt, der wirksamen Konzentrationsdifferenz ΔC direkt proportional:

$$\dot{M} = D \cdot \frac{F}{d} \cdot \Delta C \qquad (21)$$

Der Proportionalitätsfaktor D, der **Diffusionskoeffizient**, hat einen vom Diffusionsmedium, von der Art der diffundierenden Teilchen und von der Temperatur abhängigen Wert. Wenn ein gelöstes Gas durch eine Flüssigkeitsschicht diffundiert, muss in Gl. (21) die Konzentration durch den Partialdruck P ersetzt werden, wobei beide Größen einander proportional sind.

$$\dot{M} = K \cdot \frac{F}{d} \cdot \Delta P \qquad (22)$$

Der Proportionalitätsfaktor K, der in diesem Fall eine andere Dimension und einen anderen Zahlenwert als D besitzt, wird zur besseren Unterscheidung als **Krogh-Diffusionskoeffizient** oder als **Diffusionsleitfähigkeit** bezeichnet.

Diffusionseigenschaften der Lunge. Für die Diffusionsmedien in der Lunge ist K_{CO_2} etwa 23-mal größer als K_{O_2}, d. h., unter sonst gleichen Bedingungen diffundiert etwa 23-mal mehr CO_2 als O_2 durch eine vorgegebene Schicht. Dies ist der Grund dafür, dass in der Lunge trotz kleiner CO_2-Partialdruckdifferenzen stets eine ausreichende CO_2-Abgabe durch Diffusion sichergestellt ist. Nach Gl. (22) erfordert ein effektiver Diffusionsprozess eine große Austauschfläche F und einen kleinen Diffusionsweg d. Beide Voraussetzungen sind in der Lunge mit einer Alveolaroberfläche von etwa 80–140 m^2 und einer Diffusionsstrecke von nur etwa 1 µm (◘ Abb. 32.16) in idealer Weise erfüllt.

O_2-Diffusion im Erythrozyten. Wie man aus ◘ Abb. 32.16 erkennt, ist der größte Diffusionsweg und damit auch der größte Diffusionswiderstand im Inneren der Erythrozyten zu überwinden. Hier wird jedoch die O_2-Diffusion durch einen zusätzlichen Transportprozess unterstützt. Die O_2-Moleküle werden, sobald sie in den Erythrozyten eingedrungen sind, an Hämoglobin Hb angelagert, das dabei in das Oxyhämoglobin HbO_2 übergeht (▶ Kap. 34.2). Die HbO_2-Moleküle haben nun ebenfalls die Möglichkeit, in Richtung auf das Zentrum des Erythrozyten zu diffundieren und damit den intraerythrozytären O_2-Transport zu beschleunigen ***(facilitated diffusion)***.

Die CO_2-Moleküle diffundieren in entgegengesetzter Richtung vom Erythrozyten in den Alveolarraum. Dies kann allerdings erst geschehen, nachdem CO_2 aus seinen chemischen Bindungen freigesetzt worden ist (▶ Kap. 34.4).

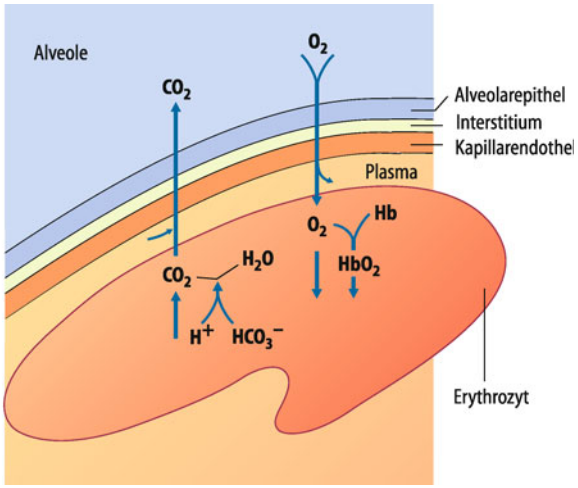


Abb. 32.16. O_2- und CO_2-Transportwege beim pulmonalen Gasaustausch

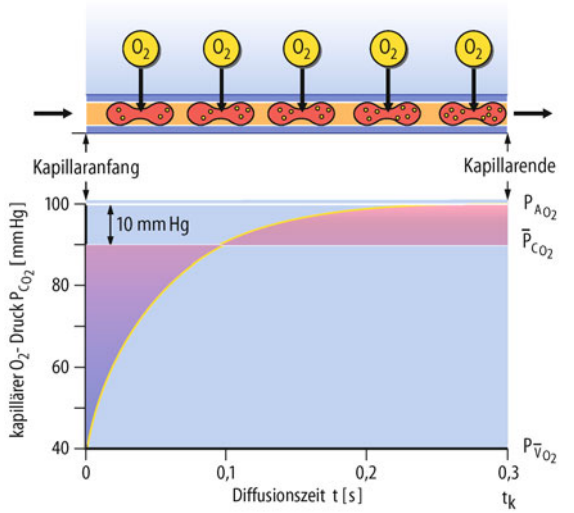


Abb. 32.17. Zunahme des O_2-Partialdrucks im Erythrozyten während der Passage durch die Lungenkapillare. *Oben:* O_2-Aufnahme der Erythrozyten (angedeutet durch *rote Punktierung*). *Unten:* Zugehörige Kurve des kapillären O_2-Partialdrucks $P_{C_{O_2}}$ in Abhängigkeit von der Diffusionszeit; alveolärer O_2-Partialdruck $P_{A_{O_2}}$; venöser O_2-Partialdruck $P_{V_{O_2}}$; $\bar{P}_{C_{O_2}}$ O_2-Partialdruck, gemittelt über die gesamte Zeit des Diffusionskontaktes; t_k Kontaktzeit

Bestimmung der Diffusionskapazität

Mit der Messung der Diffusionskapazität der Lunge lässt sich der Diffusionswiderstand in den Alveolen erfassen.

Dynamik des diffusiven Gasaustausches. Während seiner Passage durch die Lungenkapillare steht der einzelne Erythrozyt nur für verhältnismäßig kurze Zeit von etwa 0,3–0,7 s mit dem Alveolarraum in Diffusionskontakt. Diese **Kontaktzeit** reicht jedoch aus, um die Gaspartialdrücke im Blut denen des Alveolarraums praktisch vollständig anzugleichen. Abb. 32.17 zeigt, wie sich der O_2-Partialdruck im Kapillarblut dem alveolären O_2-Partialdruck zunächst schnell, dann immer langsamer nähert. Dieser Modus des O_2-Partialdruckanstiegs ist eine Folge des Fick-Diffusionsgesetzes: Die anfangs große alveolokapilläre O_2-Partialdruckdifferenz wird im Laufe der Passagezeit immer kleiner, sodass die Diffusionsrate ständig abnehmen muss.

Partialdrücke in den Lungenkapillaren. Das Blut, das mit einem O_2-Partialdruck von 40 mmHg in die Kapillare eintritt, verlässt diese mit einem O_2-Partialdruck von 100 mmHg. Ebenso erfolgt innerhalb der Kontaktzeit ein Angleich des CO_2-Partialdrucks an den alveolären Wert. Der CO_2-Partialdruck, der am venösen Kapillarende 46 mmHg beträgt, fällt mit der Abdiffusion des CO_2 auf 40 mmHg ab. In der Lunge des Gesunden gleichen sich die Partialdrücke im Blut den alveolären Werten praktisch vollständig an.

O_2-Diffusionskapazität der Lunge. Ein Maß für die »Diffusionsfähigkeit« der gesamten menschlichen Lunge kann man aus dem Fick-Diffusionsgesetz (Gl. 22) gewinnen. Hierzu geht man von der Überlegung aus, dass die in der gesamten Lunge diffundierende O_2-Menge mit der O_2-Aufnahme $\dot{V}_{O_2}$ identisch ist. Ferner fasst man die im Einzelfall nicht bestimmbaren Faktoren K, F und d zu einer neuen Konstanten $D_L = K \times F/d$ zusammen. Dann ergibt sich:

$$\dot{V}_{O_2} = D_L \cdot \overline{\Delta P_{O_2}};\ D_L = \frac{\dot{V}_{O_2}}{\overline{\Delta P_{O_2}}} \qquad (23)$$

Die Größe D_L wird als **O_2-Diffusionskapazität** der Lunge bezeichnet. $\overline{\Delta P_{O_2}}$ stellt in diesem Fall die mittlere O_2-Partialdruckdifferenz zwischen dem Alveolarraum und dem Lungenkapillarblut dar. Da die O_2-Partialdrücke vom venösen zum arteriellen Kapillarende ansteigen, muss sich die Mittelbildung über die gesamte Kapillarlänge erstrecken (Abb. 32.17).

Mittlere O_2-Partialdruckdifferenz Wenn man die O_2-Diffusionskapazität bestimmen will, muss man also nach Gl. (23) die Sauerstoffaufnahme $\dot{V}_{O_2}$ und die mittlere diffusionswirksame O_2-Partialdruckdifferenz $\overline{\Delta P_{O_2}}$ messen. Während die Messung von $\dot{V}_{O_2}$ mit dem offenen oder dem geschlossenen spirometrischen System keine Schwierigkeiten bereitet, erfordert die Bestimmung der O_2-Partialdruckdifferenz einen erheblichen messtechnischen Aufwand.

Normwerte der Diffusionskapazität und Diffusionsstörungen. Für einen gesunden Erwachsenen in körperlicher Ruhe findet man eine Sauerstoffaufnahme von etwa $\dot{V}_{O_2}$ = 300 ml/min und eine mittlere O_2-Partialdruckdifferenz von etwa $\overline{\Delta P_{O_2}}$ = 10 mmHg (1,33 kPa). Nach Gl. (23) beträgt also der Wert für die normale O_2-Diffusionskapazität $D_L = 30\ ml \times min^{-1} \times mmHg^{-1}$ ($230\ ml \times min^{-1} \times kPa^{-1}$). Unter pathologischen Bedingungen ergeben sich manchmal erheblich kleinere D_L-Werte. Dies ist ein Zeichen für einen erhöhten Diffusionswiderstand in der Lunge, der durch eine Reduktion der Austauschfläche F oder eine Zunahme des Diffusionsweges d bedingt sein kann. Für sich allein stellt D_L allerdings noch kein Maß für die erreichte O_2-Partialdruckangleichung an den alveolären Wert dar. Ähnlich wie die alveoläre Ventilation muss die Diffusionskapazität auf die Lungendurchblutung $\dot{Q}$ bezogen werden. Das Verhältnis $D_L/\dot{Q}$ ist also die entscheidende Größe für die Effektivität des alveolären Gasaustausches. Eine Abnahme von $D_L/\dot{Q}$ wird als Diffusionsstörung bezeichnet (▶ Box 32.1).

In Kürze

Pulmonaler Gasaustausch

Die alveolären O_2- bzw. CO_2-Fraktionen sind vom Verhältnis der O_2-Aufnahme bzw. CO_2-Abgabe zur alveolären Ventilation abhängig. Bei Ruheatmung beträgt

- die alveoläre O_2-Fraktion 14 Vol.-%,
- die alveoläre CO_2-Fraktion 5,6 Vol.-%.

Aus der **Alveolarformel** berechnen sich unter Ruhebedingungen im Mittel folgende alveoläre Partialdrücke:

- O_2-Partialdruck = 100 mmHg (13,3 kPa)
- CO_2-Partialdruck = 40 mmHg (5,3 kPa)

Die alveolären Atemgaspartialdrücke hängen vom Verhältnis der alveolären Ventilation zur Lungenperfusion ab.

Veränderung der Ventilationsgröße

Eine Veränderung der Ventilationsgröße kann verschiedene Ursachen haben:

- willkürliche Beeinflussung der Atmung,
- Anpassung an die Stoffwechselbedürfnisse des Organismus (z. B. bei körperlicher Arbeit),
- pathologische Bedingungen.

Beispiele sind Hyper- und Hypoventilation. Eine **alveoläre Hyperventilation** ist gekennzeichnet durch Zunahme der Ventilation über die Stoffwechselbedürfnisse hinaus mit Anstieg des O_2- und Abfall des CO_2-Partialdrucks in den Alveolen. Eine **alveoläre Hypoventilation** ist gekennzeichnet durch Minderung der Ventilation unter den Bedarf mit Abfall des alveolären O_2- und Anstieg des CO_2-Partialdrucks.

Für die Kennzeichnung der Atmung unter pathologischen Bedingungen sind die Begriffe Apnoe, Dyspnoe, Orthopnoe und Asphyxie von Bedeutung.

1. Fick-Diffusionsgesetz

Das 1. Fick-Diffusionsgesetz beschreibt den pulmonalen Gasaustausch. Der Diffusionsstrom ist hierbei

- proportional zur Partialdruckdifferenz,
- proportional zur Austauschfläche,
- umgekehrt proportional zur Schichtdicke.

Der Proportionalitätsfaktor (**Krogh-Diffusionskoeffizient**) hat für CO_2 einen etwa 23-mal größeren Wert als für O_2.

Diffusiver Gasaustausch

Für den diffusiven Gasaustausch gilt: Während der Kontaktzeit von etwa 0,3–0,7 s kommt es zum vollständigen Angleich der Partialdrücke im Blut an die Werte der Alveolarluft. Ein Maß für die Diffusionsverhältnisse in der gesamten Lunge ist die Diffusionskapazität, die normalerweise für den Erwachsenen in Ruhe 30 ml × min^{-1} × $mmHg^{-1}$ beträgt.

32.5 Lungenperfusion und Arterialisierung des Blutes

Verteilung der Lungendurchblutung

Die Lungendurchblutung ist regional unterschiedlich und lageabhängig; in aufrechter Position sind die basalen Lungenpartien stärker durchblutet als die Lungenspitzen.

Pulmonaler Strömungswiderstand. Die Lungenperfusion von 5–6 l/min in Ruhe wird durch eine mittlere Druckdifferenz zwischen Pulmonalarterie und linkem Vorhof von nur 8 mmHg (1 kPa) aufrechterhalten (▶ Box 32.7). Verglichen mit dem Körperkreislauf hat das Lungengefäßsystem also einen sehr kleinen Strömungswiderstand. Wenn bei schwerer körperlicher Arbeit die Lungendurchblutung auf das 4-fache des Ruhewertes ansteigt, nimmt der Pulmonalarteriendruck lediglich um den Faktor 2 zu. Dies bedeutet, dass der Strömungswiderstand mit zunehmender Durchblutung reduziert wird. Die Widerstandsminderung erfolgt dabei druckpassiv durch Dilatation der Lungengefäße und durch Eröffnung von Reservekapillaren. Während in Ruhe nur etwa 50% der vorhandenen Kapillaren durchblutet werden, erhöht sich dieser Anteil mit steigender Belastung. Damit nimmt gleichzeitig die Oberfläche für den pulmonalen Gasaustausch, also auch die Diffusionskapazität (▶ Abschn. 32.4) zu, sodass die O_2-Aufnahme und die CO_2-Abgabe den Stoffwechselbedürfnissen entsprechend gesteigert werden können.

Änderungen des Strömungswiderstandes beim Atmen. Der pulmonale Strömungswiderstand wird bis zu einem gewissen Grad durch die Atmungsexkursionen beeinflusst. Bei der Einatmung erweitern sich die Arterien und Venen, weil der Zug der außen angreifenden elastischen Fasern zunimmt. Gleichzeitig kommt es jedoch zu einem Anstieg des Strömungswiderstandes in den Kapillaren, weil diese in Längsrichtung gestreckt und dabei eingeengt werden. Da der kapilläre Einfluss überwiegt, nimmt der Strömungswiderstand im pulmonalen Gefäßsystem mit ansteigendem Lungenvolumen zu. Der Widerstand der Lungengefäße ist etwa in Atemruhelage am geringsten.

Regionale Perfusionsverteilung. Die Lungendurchblutung weist besonders starke **regionale Inhomogenitäten** auf, deren Ausmaß hauptsächlich von der Körperlage abhängt. In aufrechter Position sind die basalen Lungenpartien wesentlich stärker durchblutet als die Lungenspitzen. Ursache hierfür ist die hydrostatische Druckdifferenz zwischen den Gefäßregionen im Basis- und Spitzenbereich, die bei einer Höhendifferenz von 30 cm immerhin 23 mmHg (3 kPa) beträgt. Daher liegt der arterielle Druck in den oberen Lungenpartien unterhalb des alveolären Drucks, sodass die Kapillaren weitgehend kollabiert sind. In den unteren Lungenpartien dagegen haben die Kapillaren ein weites Lumen, weil der Gefäßinnendruck den alveolären Druck übersteigt. Als Folge dieser regionalen Verteilung der Strömungswiderstände findet man eine fast lineare Abnahme der Durchblutung von der Basis bis zur Spitze der Lunge. Bei körperlicher Arbeit, aber auch im Liegen nehmen die regionalen Inhomogenitäten der Lungenperfusion ab.

Regionale Veränderungen der Lungenperfusion

Eine Verminderung des alveolären O_2-Partialdrucks führt zu einer Vasokonstriktion der Lungenarteriolen und somit zu einer Reduktion der Lungendurchblutung.

Hypoxische Vasokonstriktion. Die regionale Lungenperfusion wird durch die jeweiligen Atemgasfraktionen in den benachbarten Alveolarräumen mit beeinflusst. Insbesondere führt eine Abnahme des alveolären O_2-Partialdrucks zu einer Konstriktion der Arteriolen und damit zu Minderdurchblutung **(Euler-Liljestrand-Mechanismus)**. Durch diese hypoxiebedingte Widerstandserhöhung besteht die Möglichkeit, die Durchblutung schlecht ventilierter Lungenbezirke einzuschränken und den Blutstrom in gut ventilierte Gebiete umzuleiten. Bis zu einem gewissen Grade wird also die regionale Lungenperfusion $\dot{Q}$ der jeweiligen alveolären Ventilation $\dot{V}_A$ angepasst. Allerdings kann dieser Mechanismus nicht verhindern, dass insbesondere unter pathologischen Bedingungen auch Inhomogenitäten des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses $\dot{V}_A/\dot{Q}$ auftreten.

Hypoxische Vasokontriktion. Der Mechanismus, der hypoxiebedingt zur Kontraktion glatter Muskelzellen präkapillärer pulmonaler Arterien führt, ähnelt vermutlich der Signaltransduktion in den O_2-sensitiven Sensorzellen des Glomus caroticum (▶ Kap. 33.3). So spielt offensichtlich die Aktivität der **NADPH-Oxidase** eine Rolle, die unter Hypoxiebedingungen zu einer verminderten Bildung reaktiver O_2-Spezies führt. Hierdurch kommt es zum Schließen von K_v-Kaliumkanälen, was zu einer Depolarisation der Zellen und (vermittelt über L-Typ Ca^{2+}-Kanäle) zu einem Ca^{2+}-Einstrom führt. Die hypoxische Vasokonstriktion wird noch von anderen Mediatoren (NO, Prostaglandin E_1, Endothelin 1) moduliert, woraus sich therapeutische Ansatzpunkte für die pulmonale Hypertonie (▶ Box 32.7) bei Lungenerkrankungen ergeben.

Venös-arterielle Shunts. Während der überwiegende Anteil des Herzzeitvolumens mit den Alveolen in Diffusionskontakt tritt, nimmt ein kleiner Teil des zirkulierenden Blutvolumens nicht am Gasaustausch teil. Dieses Blut, das in venöser Form direkt dem arterialisierten Blut zugemischt wird, bezeichnet man als **Kurzschluss- oder Shuntblut**. Normalerweise bestehen anatomische Kurzschlüsse über die Vv. bronchiales und die in den linken Ventrikel mündenden kleinen Herzvenen (Vv. cordis minimae = Vv. Thebesii). Hierzu kommen noch funktionelle Kurzschlüsse über die durchbluteten, aber nicht belüfteten Alveolen. In allen diesen Fällen gelangt das venöse Blut unter Umgehung der Gasaustauschgebiete direkt in das arterielle System.

Obwohl beim Gesunden der Kurzschlussblutanteil nur etwa 2% des gesamten Herzzeitvolumens ausmacht, wird dadurch doch der arterielle O_2-Partialdruck um 5–8 mmHg gegenüber dem O_2-Partialdruck am Ende der Lungenkapillaren gesenkt. Unter bestimmten Bedingungen können bei angeborenen Herzfehlern (z. B. Ventrikelseptumdefekt) oder bei Gefäßmissbildungen (z. B. offener Ductus Botalli) wesentlich größere Anteile des venösen Blutes in die arterielle Strombahn gelangen und dort zu einer **Hypoxie** (Abnahme des O_2-Partialdrucks im Blut) sowie zu einer **Hyperkapnie** (Erhöhung des CO_2-Partialdrucks) führen.

Arterialisierung des Blutes

Maßgebend für die Arterialisierung des Blutes sind Ventilation, Diffusion und Perfusion sowie deren regionale Verteilungen (Distribution).

Arterialisierungsfaktoren. Unter der Arterialisierung des Blutes versteht man die durch den pulmonalen Gasaustausch herbeigeführten Änderungen der O_2- und CO_2-Partialdrücke. Faktoren, die den Grad der Arterialisierung beeinflussen, sind in erster Linie die alveoläre Ventilation $\dot{V}_A$, die Lungenperfusion $\dot{Q}$ und die Diffusionskapazität D_L (Abb. 32.18). Wie bereits ausgeführt, bestimmen diese Größen jedoch nicht unabhängig voneinander den Atmungseffekt. Maßgebend sind vielmehr ihre wechselseitigen Verhältnisse, speziell die Quotienten $\dot{V}_A/\dot{Q}$ und $D_L/\dot{Q}$. Zusätzlich wird die Arterialisierung noch durch **regionale Unterschiede (Inhomogenitäten)** von Ventilation, Perfusion und Diffusion beeinflusst. Diese ungleichmäßige Verteilung oder **Distribution** mindert den Arterialisierungseffekt, d. h., sie führt zu einer Herabsetzung des arteriellen O_2-Partialdrucks und zu einer geringgradigen Erhöhung des arteriellen CO_2-Partialdrucks.

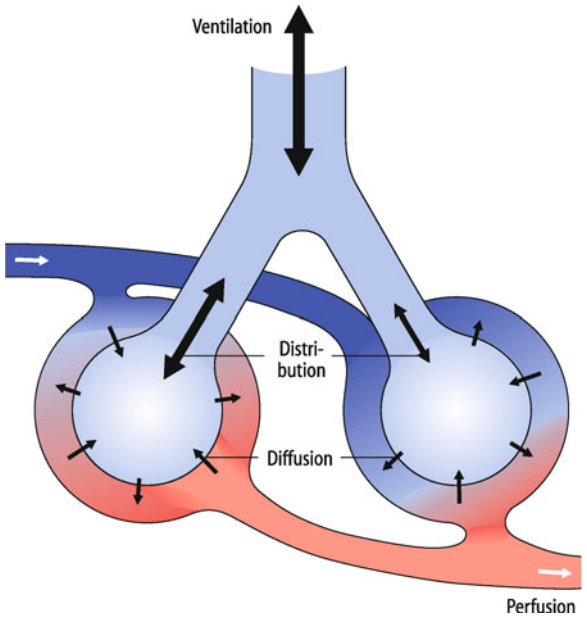


Abb. 32.18. Schematische Darstellung der für den Arterialisierungseffekt in der Lunge maßgebenden Faktoren

Inhomogenitäten des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses. Der inhomogenen $\dot{V}_A/\dot{Q}$-Verteilung kommt in der normalen und pathologischen Physiologie eine besondere Bedeutung zu. In aufrechter Körperposition werden die regionalen Differenzen des Ventilatons-Perfusions-Verhältnisses hauptsächlich durch die inhomogene Lungenperfusion verursacht. Zwar ist auch die alveoläre Ventilation in den oberen Lungenpartien geringer als in der Basis, in sehr viel stärkerem Maße gilt dies jedoch für die Perfusion.

32.7. Pulmonale Hypertonie

Pathologie. Unter pathologischen Bedingungen kann der Blutdruck in den Lungenarterien deutlich zunehmen. Man spricht von einer pulmonalen Hypertonie, wenn der mittlere Pulmonalarteriendruck in Ruhe über 20 mmHg (Normwert: 14 mmHg) liegt.

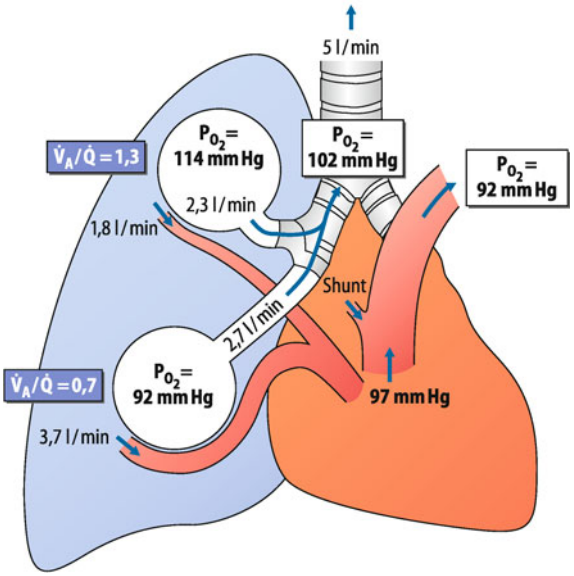
▼

Ursachen. Neben einer Stauung des Blutes vor dem linken Herzen (z. B. bei Linksherzinsuffizienz) kann die pulmonale Hypertonie durch eine verstärkte Pumpleistung des rechten Ventrikels verursacht sein. Eine solche vermehrte Rechtsherzbelastung tritt beispielsweise auf, wenn aufgrund eines angeborenen Defekts der Herzscheidewand Blut direkt aus der linken in die rechte Herzkammer übertritt (Links-rechts-Shunt).

Die häufigsten Ursachen für eine pulmonale Hypertonie liegen aber in einer **Widerstandserhöhung in der Lungenstrombahn**. So führt eine Reduktion der Zahl der Lungenkapillaren, z. B. bei Lungenemphysem (▶ Box 32.2) oder bei Lungenfibrose (▶ Box 32.5) zu einer Abnahme des Gesamtgefäßquerschnitts. Die Zahl der durchbluteten Kapillaren ist ebenfalls vermindert bei einer akuten Verlegung von Lungenarterien durch Thromben, die mit dem Blutstrom verschleppt wurden (Lungenembolie). Aber auch Ventilationsstörungen oder ein Aufenthalt in großen Höhen können eine pulmonale Hypertonie bewirken: Durch Abnahme des alveolären O_2-Partialdrucks kommt es in diesen Fällen zu einer Vasokonstriktion der Lungenarteriolen (Euler-Liljestrand-Mechanismus). Schließlich erhöht auch die Zunahme der Blutviskosität (bei Polyglobulie; ▶ Kap. 23.3) den Widerstand in der Lungenstrombahn.

Die Widerstandserhöhung führt zu einer chronischen Belastung des rechten Herzens mit Hypertrophie bzw. Dilatation des Kammermyokards (**Cor pulmonale**).

Beeinflussung der arteriellen Blutgase durch Verteilungsinhomogenitäten. ◘ Abb. 32.19 erläutert die Auswirkungen der regionalen Inhomogenitäten in der Lunge. Zur besseren Übersicht ist der Alveolarraum lediglich in ein oberes und ein unteres Teilgebiet gegliedert. Die Angaben zur alveolären Ventilation und zur Perfusion beziehen sich auf beide Lungenflügel. Auf der Grundlage der angegebenen Daten stellt sich im oberen Teilgebiet ein alveolärer P_{O_2} von 114 mmHg und im unteren Teilgebiet von 92 mmHg ein. Der mittlere alveoläre P_{O_2} beträgt dann unter Berücksichtigung der Ventilationsverteilung 102 mmHg. Das in den beiden Teilgebieten unterschiedlich arterialisierte Blut erhält nach der Mischung einen P_{O_2} von 97 mmHg, wobei die Perfusion der Lungenbasis einen dominierenden Einfluss ausübt. Durch Beimischung von Shuntblut sinkt der P_{O_2} um weitere 5 mmHg ab, sodass der arterielle P_{O_2} nur noch 92 mmHg beträgt. Obwohl also in allen Lungengebieten ein vollständiger Angleich des kapillären P_{O_2} an den alveolären Wert stattfindet, liegt, infolge der funktionellen Inhomogenitäten und venösarteriellen Kurzschlüsse, der arterielle P_{O_2} um etwa 10 mmHg unter dem mittleren alveolären P_{O_2}. Aus den gleichen Gründen kommt es zu einem P_{CO_2}-Anstieg im arteriellen Blut, der jedoch so gering ist, dass er in der Regel vernachlässigt werden kann.



◘ **Abb. 32.19. Auswirkungen der regionalen Inhomogenitäten in der Lunge auf die Arterialisierung des Blutes.** Die Lunge ist vereinfachend in zwei unterschiedlich belüftete und durchblutete Bezirke unterteilt; die Angaben zur alveolären Ventilation und zur Perfusion beziehen sich auf beide Lungenflügel. Infolge der funktionellen Inhomogenitäten und der venösarteriellen Shunts entsteht eine alveoloarterielle O_2-Partialdruckdifferenz von 10 mmHg

Gaspartialdrücke im arteriellen Blut

Die arteriellen Blutgaspartialdrücke sind vom Lebensalter abhängig und lassen sich mit Gaselektroden bestimmen.

Arterielle Blutgaswerte. Der Gesamteffekt der Atmung kommt in der jeweiligen Höhe der arteriellen O_2- und CO_2-Partialdrücke zum Ausdruck. Die beiden Werte liefern also einen globalen Maßstab für die Beurteilung der Lungenfunktion. Daher ist es notwendig, ihre »Normalwerte« zu kennen. Wie fast alle biologischen Größen weisen auch die arteriellen Blutgaswerte nicht unbeträchtliche physiologische Variationen auf.

Abhängigkeit vom Lebensalter. Während der arterielle O_2-Partialdruck bei gesunden Jugendlichen im Mittel 90 mmHg (12,0 kPa) beträgt, findet man bei 40-jährigen Werte um 80 mmHg (10,6 kPa) und bei 70-jährigen um 70 mmHg (9,3 kPa). Diese Abnahme des arteriellen O_2-Partialdrucks ist wahrscheinlich auf die mit dem Alter zunehmenden Verteilungsungleichmäßigkeiten in der Lunge zurückzuführen. Der arterielle CO_2-Partialdruck, der beim Jugendlichen etwa 40 mmHg (5,3 kPa) beträgt, verändert sich dagegen mit dem Alter nur wenig.

▪▪▪ Messung der arteriellen Blutgaswerte. Zur Bestimmung des arteriellen **O_2-Partialdrucks** wendet man heute hauptsächlich das **polarographische Verfahren** (◘ Abb. 32.20, links) an. Eine Messelektrode (Platin oder Gold) und eine Bezugselektrode, die beide in eine Elektrolytlösung eintauchen, sind mit einer Spannungsquelle (Polarisationsspannung 0,6 V) verbunden. Gelangen O_2-Moleküle durch eine gasdurchlässige Kunststoffmembran an die Oberfläche des Edelmetalls, so werden sie dort reduziert. Die damit ver-

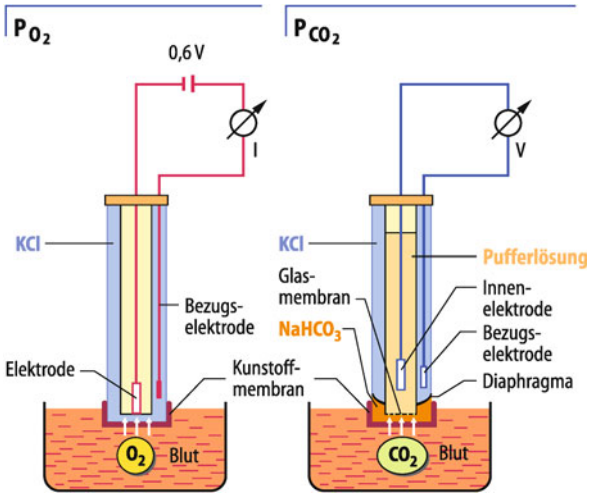


Abb. 32.20. Messanordnung zur Bestimmung des O_2-Partialdrucks *(links)* **und des CO_2-Partialdrucks** *(rechts)* **im Blut**

bundene Ladungsverschiebung in dem geschlossenen Stromkreis kann mit einem Amperemeter gemessen werden. Die Stromstärke ist unmittelbar abhängig von der Zahl der O_2-Moleküle, die durch Diffusion an die Elektrodenoberfläche gelangen, und damit direkt proportional zum O_2-Partialdruck in der Lösung. Die gesamte Elektrodenanordnung lässt sich so klein ausbilden, dass für die O_2-Partialdruckmessung nur einige Tropfen arteriellen Blutes benötigt werden. Diese kann man bei Patienten mit normaler Kreislauffunktion in der Regel aus dem gut durchbluteten Ohrläppchen gewinnen, wobei darauf zu achten ist, dass das Blut unter Luftabschluss in die Messkammer überführt wird.

Die Messung des arteriellen **CO_2-Partialdrucks** kann ebenfalls in sehr kleinen Blutproben erfolgen (Abb. 32.20, rechts). Hierzu benutzt man eine Elektrodenanordnung, wie sie auch für die **pH-Messung** eingesetzt wird, die allerdings zusätzlich von der Blutprobe durch eine gasdurchlässige Kunststoffmembran getrennt ist. Da die Membran für Ionen undurchlässig ist, kann der pH-Wert eines Elektrolyten ($NaHCO_3$) nur durch Änderungen des CO_2-Partialdrucks in der Blutprobe beeinflusst werden. Die elektrometrische Anzeige gibt daher nach entsprechender Kalibrierung direkt den CO_2-Partialdruck des Blutes an.

In Kürze

Lungenperfusion

Das Lungengefäßsystem besitzt nur einen **geringen Strömungswiderstand**. Bei Erhöhung des Pulmonalarteriendrucks während körperlicher Arbeit kommt es zu einer zusätzlichen Widerstandsminderung, da die Gefäße druckpassiv erweitert und Reservekapillaren eröffnet werden.

Bei **aufrechter Körperhaltung** (Orthostase) sind wegen der hydrostatischen Druckdifferenz die basalen Lungenpartien wesentlich stärker durchblutet als die Lungenspitzen.

Alveoläre Hypoventilation führt zu einer hypoxiebedingten Konstriktion der Arteriolen und damit zu einer Widerstandserhöhung, sodass die Durchblutung an die verminderte Ventilation angepasst wird (Euler-Liljestrand-Mechanismus).

Ein kleiner Teil des zirkulierenden Blutes (2%) nimmt nicht am Gasaustausch teil (venös-arterielle Shuntperfusion).

Arterialisierung des Blutes

Unter der Arterialisierung des Blutes versteht man die durch den pulmonalen Gasaustausch herbeigeführten Änderungen der O_2- und CO_2-Partialdrücke. Diese Partialdruckwerte, die sich nach der Lungenpassage im Blut einstellen, werden beeinflusst durch die alveoläre Ventilation, die Lungenperfusion, die Diffusionskapazität und die Verteilung (Distribution) dieser Größen.

In den Lungenspitzen hat das Ventilations-Perfusions-Verhältnis und damit auch der alveoläre O_2-Partialdruck einen größeren Wert als in der Lungenbasis. Nach Mischung des arterialisierten Blutes aus allen Regionen und Beimischung des Shuntblutes ergibt sich dann ein arterieller O_2-Partialdruck, der um etwa 10 mmHg unter dem mittleren alveolären Wert liegt.

Beim Jugendlichen liegt der arterielle O_2-Partialdruck bei etwa 90 mmHg. Dieser Wert vermindert sich mit zunehmendem Alter.

Literatur

Dietl P (2010) Cellular and molecular biology of the pulmonary alveolar epithelium in health and disease. Cell Physiol Biochem 25: 1–166

Lumb AB (2005) Nunn's applied respiratory physiology. Butterworth-Heinemann, Oxford

Matthys H, Seeger W (2001) Klinische Pneumologie. Springer, Berlin Heidelberg New York

Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC (1993) Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 6 Suppl: 5

Thews G, Ulmer WT (1991) Atemwege und Lunge. In: Hierholzer K, Schmidt RF (Hrsg) Pathophysiologie des Menschen. VCH, Weinheim

Ulmer WT, Nolte D, Lecheler J, Schäfer T (2001) Die Lungenfunktion. Thieme, Stuttgart

West JB (2008) Respiratory physiology. The essentials. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

West JB (2008) Pulmonary pathophysiology. The essentials. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Kapitel 33
Atemregulation

Diethelm Wolfgang Richter

33.1 Atemrhythmus – 725

33.2 Atemzentrum – 728

33.3 Chemische Kontrolle der Atmung – 733

33.4 Reflektorische Kontrolle der Atmung – 737

Literatur – 739

Einleitung

Ein frühgeborener, scheinbar gesunder Säugling wurde schlafen gelegt und kurz darauf in Bauchlage mit feuchtem Gesicht tot in seinem Bett aufgefunden. Er ist am plötzlichen Kindstod (*sudden infant death syndrom*, SIDS) gestorben.

Die weltweit intensive Suche nach den Ursachen für SIDS hat mehrere Gründe für eine Störung der nervösen Atemregulation aufgedeckt, u. a. Bauchlage der Säuglinge, Fieber oder Hyperthermie, Infektionen der oberen Luftwege und Entwicklungsstörungen.

Wahrscheinlich kam es zu einem Kollaps der kardiorespiratorischen Funktionen, dem eine zentrale Hypoxie auf Grund einer Blockade der zentralen Atmungsregulation vorausging. Zu denken ist an eine tauchreflexartige Hemmung und/oder Störung der synaptischen Interaktion zwischen den Nervenzellen des Atemzentrums.

33.1 Atemrhythmus

Atmung und Atemphasen

Die äußere Atmung erfolgt in drei Zyklusphasen: Inspiration, Postinspiration und aktive Exspiration.

Lungenbelüftung. Der pulmonale Gasaustausch basiert auf einer ständigen Belüftung der Lunge, die durch periodische Bewegungen des Brustkorbs und des Zwerchfells mit Frischluft versorgt wird. Zugrunde liegt eine langsam ansteigende und dann wieder abnehmende Kontraktion inspiratorischer Muskeln und eventuell auch exspiratorischer Atemmuskeln. Alle Muskelkontraktionen werden durch eine rhythmische, zentralnervöse Aktivität gesteuert.

Die Mechanik der Lungenbelüftung ist funktionell in zwei Phasen unterteilt: die **Einatmung (Inspiration)** und die **Ausatmung (Exspiration**; ◘ Abb. 33.1 B). Unter Ruhebedingungen erfolgen diese glatt ineinander übergehenden Bewegungen mit einer Frequenz von 10–15 pro Minute. Damit dauert ein Atemzyklus in Ruhe 4–6 s (t_{gesamt}), wobei für die Einatmungsphase (t_I) 1,5–2,5 s und für die Ausatmungsphase (t_E) 2,5–3,5 s benötigt werden. Unter **Ruhebedingungen (Eupnoe)** dauert die Ausatmung also länger. Festzuhalten ist, dass die ruhige Ausatmung durch ein Nachlassen der inspiratorischen Muskeln während der postinspiratorischen Atemphase kontrolliert wird. Die Retraktionskraft der geblähten Lunge wird also durch eine postinspiratorische Haltefunktion inspiratorischer Muskeln gebremst. Erst nach dieser postinspiratorischen Kontraktion können exspiratorische Muskeln aktiviert werden. Die »aktiven« exspiratorischen Muskelbewegungen sind in Ruhe gering oder treten gar nicht auf (und sind bei einer Untersuchung kaum sichtbar; überprüfen Sie dies an ihren eigenen Bauchmuskeln).

Der Atemrhythmus besteht also aus drei Zyklusphasen, der **Inspiration (I-Phase), Postinspiration (E_1**, oder **PI-Phase)** und **aktiven Exspiration (E_2)**.

▪▪▪ **Hecheln.** Beim oberflächlichen, schnellen Atmen (vergleiche Hecheln von Tieren zur Thermoregulation) besteht der nervöse Atemrhythmus aus nur zwei Zyklusphasen, eine schwache Inspiration und eine Postinspiration führen nur zu einer Totraumventilation der oberen Luftwege (◘ Abb. 33.2 B). Ein derart schnelles Atmen in drei Zyklusphasen, also mit aktiver Exspiration, würde durch die vermehrte Abgabe von CO_2 eine respiratorische Alkalose und als Konsequenz einer verminderten Hirndurchblutung Ohnmacht auslösen.

Atembewegungen

Die Lungenventilation resultiert aus rhythmischen Einatmungs- und Ausatmungsbewegungen; die initiale Ausatmungsphase wird dabei durch eine langsam nachlassende Kontraktion der inspiratorischen Muskeln während der Postinspiration gesteuert.

Inspirationsbewegungen. Die kontinuierliche Einatmung wird durch eine rampenförmig anwachsende Aktivität (**inspiratorische Rampe;** ◘ Abb. 33.1 C, ◘ Abb. 33.2 A) der Nerven, die zu inspiratorischen Muskeln ziehen (Nn. phrenici und Nn. intercostales externi der oberen Thorakalsegmente), gesteuert. Diese Aktivität führt zu einer sich laufend verstärkenden Kontraktion des Zwerchfells und damit zur zunehmenden Senkung der Zwerchfellkuppel (◘ Abb. 33.1 A) sowie zum Öffnen großer Ausdehnungsräume (z. B. Recessus costodiaphragmaticus). Gleichzeitig wird der Thorax durch Aktivierung der externen Interkostalmuskeln erweitert.

Traditionell als »Passiv« bezeichnete Exspirationsbewegungen. Die Ausatmung beginnt, sobald die Kontraktionen der inspiratorischen Muskeln auch nur geringfügig nachlassen, denn ab diesem Zeitpunkt wird der Thoraxraum aufgrund der Entspannung der elastischen Elemente in der Lunge und im Thorax wieder verkleinert (◘ Abb. 33.1 B, C). Die erste Phase der Ausatmung erfolgt also **aber nicht passiv**, sondern ist durch ein kontrolliertes Nachlassen der Kontraktion und eine abklingende Haltefunktion inspiratorischer Muskeln (**postinspiratorische Relaxation**) gekennzeichnet, wodurch eine zu schnelle Entdehnung oder Kollaps der Lunge verhindert wird (◘ Abb. 33.1 C, ◘ Abb. 33.2 A).

Aktive Exspirationsbewegungen. Der nachfolgende, zweite Teil der Exspiration (E_2) verläuft **aktiv** (◘ Abb. 33.1 C, ◘ Abb. 33.2 A) durch die Aktivierung der exspiratorischen Mm. intercostalis interni der unteren Thorakalsegmente sowie der exspiratorischen Abdominal- und Lumbalmuskeln (Mm. transversus und obliquus abdominis, M. quadratus lumborum). Letztere erhöhen den abdominalen Druck und drängen damit die Zwerchfellkuppel nach oben (◘ Abb. 33.1 A).

Postinspiration

Die Postinspiration spielt eine wichtige Rolle nicht nur bei der Steuerung der Inspiration und Exspiration, sondern auch bei der Anpassung kardiorespiratorischer Funktionen und sogar der Motorik; durch willkürliche Feininnervation der Kehlkopfadduktoren kann sie außerdem zur Phonation benutzt werden.

Die **Postinspiration** hat vielfältige Aufgaben. Sie stabilisiert den Atemrhythmus, da sie jede Inspiration unwiderruflich beendet.

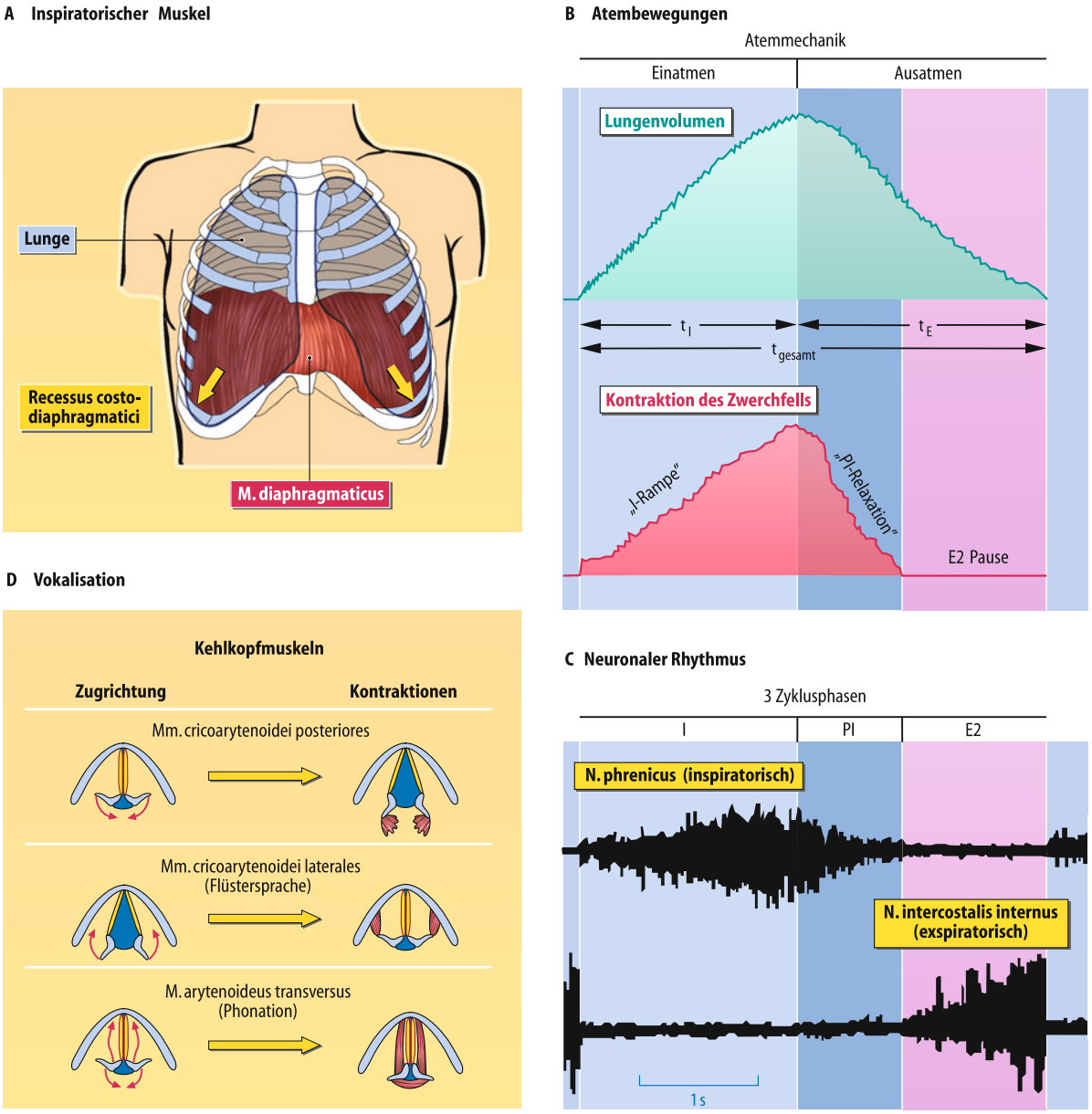


Abb. 33.1. Atemmechanik. A Der wichtigste inspiratorische Muskel ist das Zwerchfell. Bei seiner Kontraktion eröffnen sich große Recessus, in die sich die Lunge ausdehnen kann (Pfeile). **B** Die rhythmischen Atembewegungen bestehen aus zwei Phasen, der Einatmung und der Ausatmung. Der neuronale Atemrhythmus besteht dagegen aus drei Zyklusphasen, der Inspiration (I-Phase), der postinspiratorischen Relaxation der inspiratorischen Aktivität (PI-Phase) und der aktiven Exspiration (E_2-Phase), während der inspiratorische Muskeln inaktiv sind. Das Lungenvolumen wird dadurch bis auf ein Maximum am Ende der Inspiration vergrößert und nimmt während der Postinspiration und aktiven Exspiration dann wieder gleichmäßig ab. **C** Die inspiratorischen Nerven zeigen eine anwachsende inspiratorische und eine abnehmende postinspiratorische Entladung. Während der aktiven Exspiration entladen sie nicht. In dieser dritten Phase entladen dagegen exspiratorische Nerven zu den Mm. intercostales interni. **D** Die Kehlkopfmuskulatur zeigt ebenfalls atmungskorrelierte Aktivitätsänderungen: während der Inspiration werden die Mm. cricoarytenoidei posteriores aktiviert und öffnen die Stimmritze. Während der Postinspiration kontrahieren sich die Mm. cricoarytenoidei laterales und der M. arytenoideus transversus und verengen die Stimmritze. Bei der Phonation werden sie verstärkt aktiviert, denn diese erfolgt in der Postinspiration

Gleichzeitig beeinflusst sie viele andere motorische Verhaltensweisen, indem sie sogar die Formatio reticularis hemmt.

Phonation. Während der Inspiration werden die Adduktormuskeln des Kehlkopfes (Mm. cricoarytenoidei posteriores) unwillkürlich stärker aktiviert. Die Stimmritze öffnet sich, so dass der Widerstand für die inspiratorische Luftströmung erniedrigt ist (Abb. 33.1 D). Während der Postinspiration werden die Adduktormuskeln des Kehlkopfes (M. cricoarytenoideus lateralis, M. arytenoideus transversus) aktiviert, wodurch sich die Stimmritze verengt (Abb. 33.1 D). Der passive exspiratorische Luftstrom wird dadurch abgebremst und kann durch willkürliche Feininnervation der Kehlkopf- und Stimmbandadduktoren zur Phonation benutzt werden. Die aktive Kontraktion der exspiratorischen Muskeln liefert einen zusätzlichen, jedoch vergleichsweise unpräzise geregelten Luftstrom, vor allem beim Sprechen oder Singen langer Passagen.

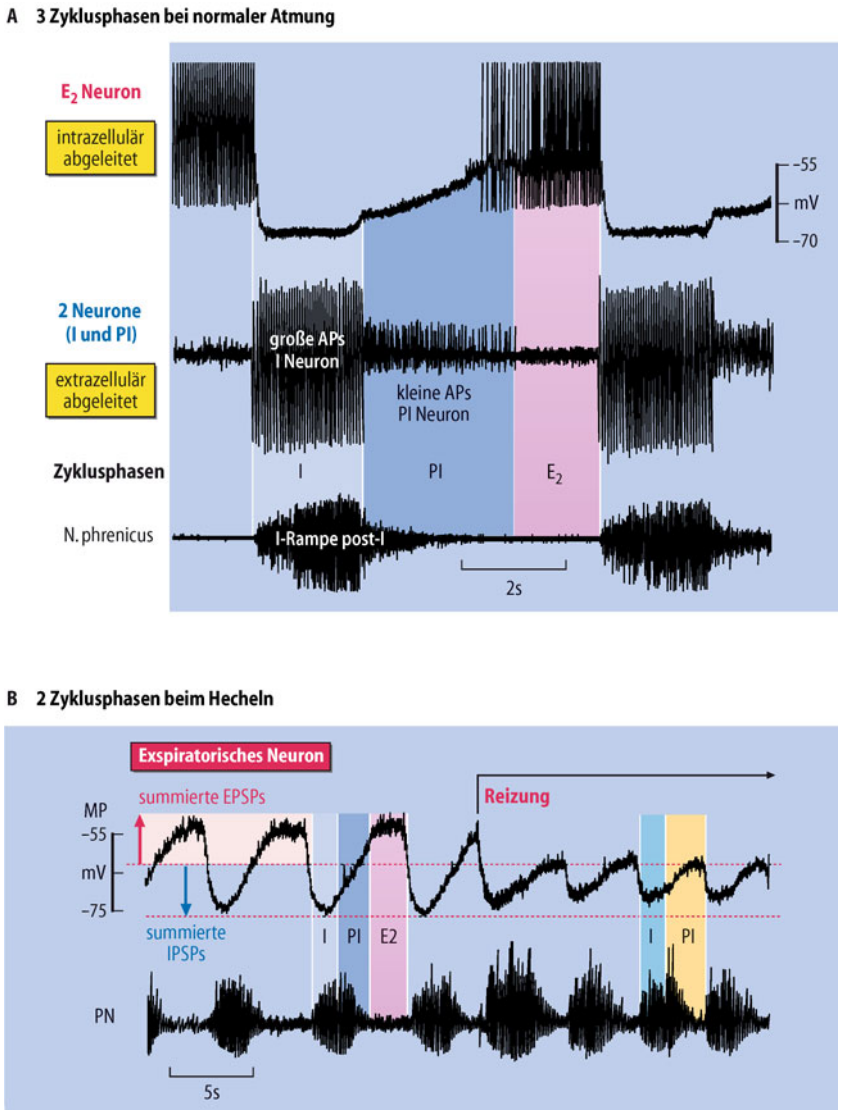


Abb. 33.2. Zyklusphasen des nervösen Atemrhythmus. A Der normale Atemrhythmus läuft in drei Zyklusphasen ab: Inspiration (I), Postinspiration (PI) und Exspiration (E_2). Verschiedene Neuronentypen (Ableitungen a–c) des Atemzentrums zeigen eine spezifische sequenzielle Aktivierung bzw. Hemmung der Neurone. Ein exspiratorisches Neuron (Ableitung a) ist während der Inspiration maximal gehemmt (wenn inspiratorische Neurone entladen (s. große Aktionspotenziale in den extrazellulären Ableitungen b und c), und ihr Membranpotenzial hyperpolarisiert. Während der Postinspiration, wenn postinspiratorische Neurone entladen (s. kleine Aktionspotenziale in den extrazellulären Ableitungen b und c), werden sie weniger stark gehemmt, und ihr Membranpotenzial beginnt zu depolarisieren. Während der Exspiration werden sie nicht mehr gehemmt und bekommen zudem erregende Zuströme von anderen exspiratorischen Neuronen. Nun entladen sie Aktionspotenziale. Der N. phrenicus zeigt die typischen inspiratorisch-postinspiratorischen Aktivitätskomponenten. **B** Manche Tiere benutzen die Atmung auch für die Temperaturregulation; sie hecheln. Hecheln ist ein Atemrhythmus mit zwei Zyklusphasen: der Inspiration und der Postinspiration. Eine aktive Exspiration »darf« nicht auftreten, denn sonst würde der Säuren-Basen-Haushalt entgleisen (s. Text). An der Phrenikusaktivität (PN) und in exspiratorischen Neuronen sieht man nur noch inspiratorische und postinspiratorische Aktivitäts- bzw. Membranpotenzialschwankungen. Das im Bildteil B dargestellte Hecheln wurde durch elektrische Reizung von pulmonalen Afferenzen im N. vagus ausgelöst

Ein postinspiratorisches Anhalten des Atems kennzeichnet Erwartungs- und Schreckreaktionen ebenso wie diverse emotionale Reaktionen. Auch beim konzentrierten, feinmotorischen Arbeiten halten wir die Atmung an, um die Zielmotorik zu verbessern. Bei Atemübungen des Yoga wird die Postinspiration wohl ebenso bewusst eingesetzt. Beim Tauchen löst der **Tauchreflex** ein (postinspiratorisches) Schließen der Stimmritze, eine Blockade der Atmung und eine Abnahme der Herzfrequenz aus. Dieser Reflex scheint auch beim plötzlichen Kindstod (SIDS, s. Einleitung) eine Rolle zu spielen.

▪▪▪ **Japanisches Bogenschießen.** Was den richtigen Einsatz der Motorik beim Bogenschießen betrifft, beschrieb auch der Philosoph Eugen Herrigel die besondere Bedeutung der PI-Phase im Festhalten des Atems: »Das **Einatmen**, sagte der Meister einmal, bindet und verbindet. Im **Festhalten des Atem** geschieht alles Rechte und das **Ausatmen** löst und vollendet, indem es alle Beschränkungen überwindet.«

In Kürze

Atemrhythmus

Der nervöse Atemrhythmus oszilliert in drei Zyklusphasen:

- Während der **Inspiration** (I-Phase) erfolgt die Einatmung. Dabei kommt es zu einer sich laufend verstärkenden Kontraktion des Zwerchfells.
- Während der **Postinspiration** (PI) beginnt die passive Ausatmung (E_1-Abschnitt). Diese Phase stabilisiert den Atemrhythmus, da sie jede Inspiration unwiderruflich beendet.
- Die **aktive Ausatmung** während des zweiten, daher als E_2 bezeichneten Abschnitts der Exspiration wird durch die Kontraktion der exspiratorischen Abdominal- und Lumbalmuskeln verursacht.

33.2 Atemzentrum

Hirnstammareale

Der Atemrhythmus entsteht in einem bilateral angelegten Netzwerk respiratorischer Neurone in der ventrolateralen Medulla oblongata.

Ventrale respiratorische Gruppe. Der Atemrhythmus (**Rhythmogenese**) entsteht im bilateralen Netzwerk der **v**entralen **r**espiratorischen **G**ruppe (**VRG**), die den sog. Prä-Bötzinger-Komplex (PBC) einschließt und neben den Arealen der **r**ostro**v**entrol**a**teralen **M**edulla (**RVLM**; s. Kreislaufregulation) lokalisiert ist. Die Neurone der VRG sind untereinander zu einem Netzwerk verschaltet und mit anderen funktionell unterschiedlichen neuronalen Netzwerken synaptisch gekoppelt. Dies sind z. B. Netzwerke, die den Tonus (Grundaktivität) der Bronchialmuskulatur und die Aktivität des sympathischen und parasympathischen Nervensystems regeln (**kardiorespiratorische Kopplung**).

Auch die **zentralen chemosensiblen Strukturen** sind in den benachbarten Gebieten der VRG lokalisiert (Abb. 33.3 rechts).

Prä- und Bötzinger-Komplex. Bei der VRG unterscheidet man zwischen einem rostral gelegenen Bötzinger-Komplex, einem kaudal sich anschließenden Prä-Bötzinger-Komplex (PBC) und einer kaudalen VRG in Höhe des Obex. Die VRG steht damit in enger räumlicher Beziehung zu den im Nucl. ambiguus (Abb. 33.3 rechts) lokalisierten Motoneuronen des Pharynx und des Larynx. In unmittelbarer Umgebung des Nucl. ambiguus liegen auch die **bronchomotorischen Neurone**. Dorsomedial vom Nucl. ambiguus liegen die **kardialen Vagusneurone** (Abb. 33.3 links).

Parafaziale respiratorische Neuronengruppe (pFRG). Noch unklar ist die Bedeutung eines rostral im Hirnstamm gelegenen, parafazialen Gebietes. Dort sind Neurone lokalisiert worden, die ebenfalls zur Entstehung des Atemrhythmus beitragen sollen. Die Mechanismen sind jedoch noch unklar.

Dorsale respiratorische Gruppe. Die inspiratorischen Neurone der dorsalen respiratorischen Gruppe (DRG) liegen in den ventralen Kernen des Nucl. tractus solitarius (TS bzw. NTS), sind aber an der Rhythmogenese nicht beteiligt. Neben einigen retikulospinalen inspiratorischen »Ausgangsneuronen« enthält der NTS (Abb. 33.3 rechts) im Wesentlichen Interneurone für die afferenten Zuflüsse aus dem Respirationstrakt, der Lunge und dem Herz-Kreislauf-System (Husten-, Nies-, Hering-Breuer- und Chemorezeptorreflex). Die Interneurone sind für die **reflektorische Anpassung** der Atmung und des Kreislaufs zuständig.

Pontine respiratorische Gruppe (PRG). Die Netzwerkanteile der pontinen respiratorischen Gruppe liegen im Nucl. parabrachialis und Nucl. Kölliger-Fuse. Auch sie sind an der Rhythmogenese primär nicht beteiligt, sie üben aber wichtige **modifizierende**, überwiegend hemmende Einflüsse auf das medulläre respiratorische Netzwerk aus. Die Postinspiration und der Atemrhythmus sind deutlich gestört, wenn die Neurone der pontinen respiratorischen Gruppe ausfallen (Abb. 33.3 rechts).

Locus coeruleus. Die Neurone des Locus coeruleus (Abb. 33.3 rechts) üben ebenfalls einen **modulierenden Einfluss** auf die Aktivitäten der respiratorischen und kardiovaskulären Netzwerke aus. Einige der Locus-coeruleus-Neurone weisen eine Chemosensibilität gegenüber CO_2 auf und tragen damit zur **zentralen Chemosensibilität** bei.

Respiratorische Neuronenklassen

Im medullären respiratorischen Netzwerk unterscheidet man inspiratorische, postinspiratorische und exspiratorische Neuronenklassen.

Klassifikation der Neurone. Im respiratorischen Netzwerk unterscheidet man im Wesentlichen drei unterschiedliche Neuronenklassen (Abb. 33.3). Sie sind untereinander synaptisch gekoppelt und steuern die alternierend auftretenden Aktivitäts- und Hemmphasen.

- Inspiratorische **(I-)Neurone** sind während der Einatmung aktiv,
- postinspiratorische **(PI-)Neurone** entladen während der ersten, passiven Ausatmungsphase (Postinspiration) und
- exspiratorische **(E_2-)Neurone** sind während der zweiten, aktiven Ausatmungsphase erregt.

Weitere Unterteilung der Neuronenklassen Die Klasse der I-Neurone ist in weitere Neuronenklassen unterteilt. Neben Neuronen, die (a) während der gesamten Inspirationsphase mit einer »rampenförmig« anwachsenden Frequenz (aug-I-Neurone) entladen, unterscheidet man noch inspiratorische Neurone, die (b) kurz vor oder zu Beginn der Inspiration (prä-I-Neurone), (c) während der frühen (früh-I-Neurone) und (d) während der terminalen Phase der Inspiration (spät-I-Neurone) entladen.

Netzwerkverschaltung

Die Neurone der ventralen respiratorischen Gruppe (VRG) produzieren eine rhythmische Aktivität, die über retikulospinale Bahnen auf die respiratorischen Motoneurone im Rückenmark übertragen wird.

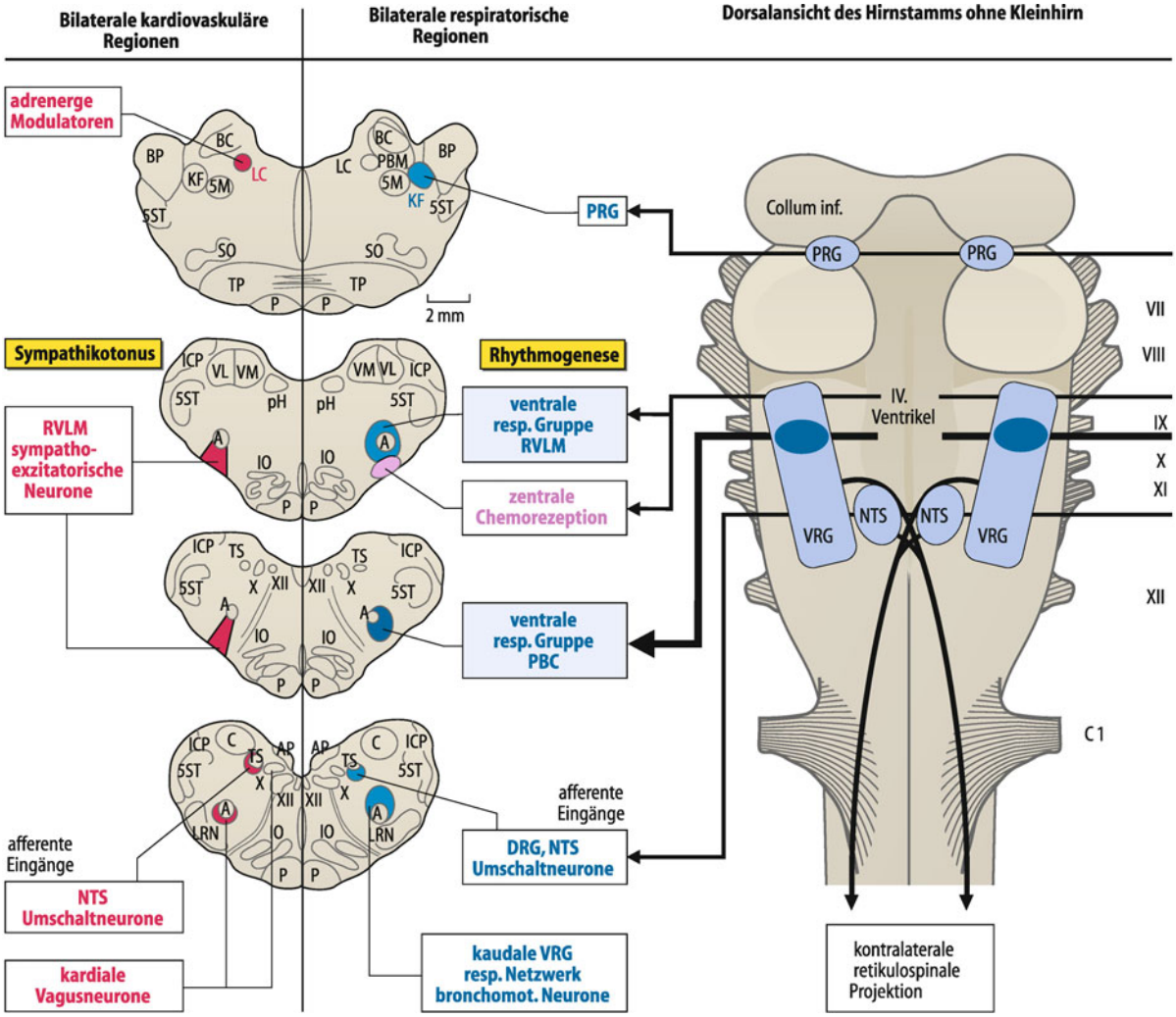
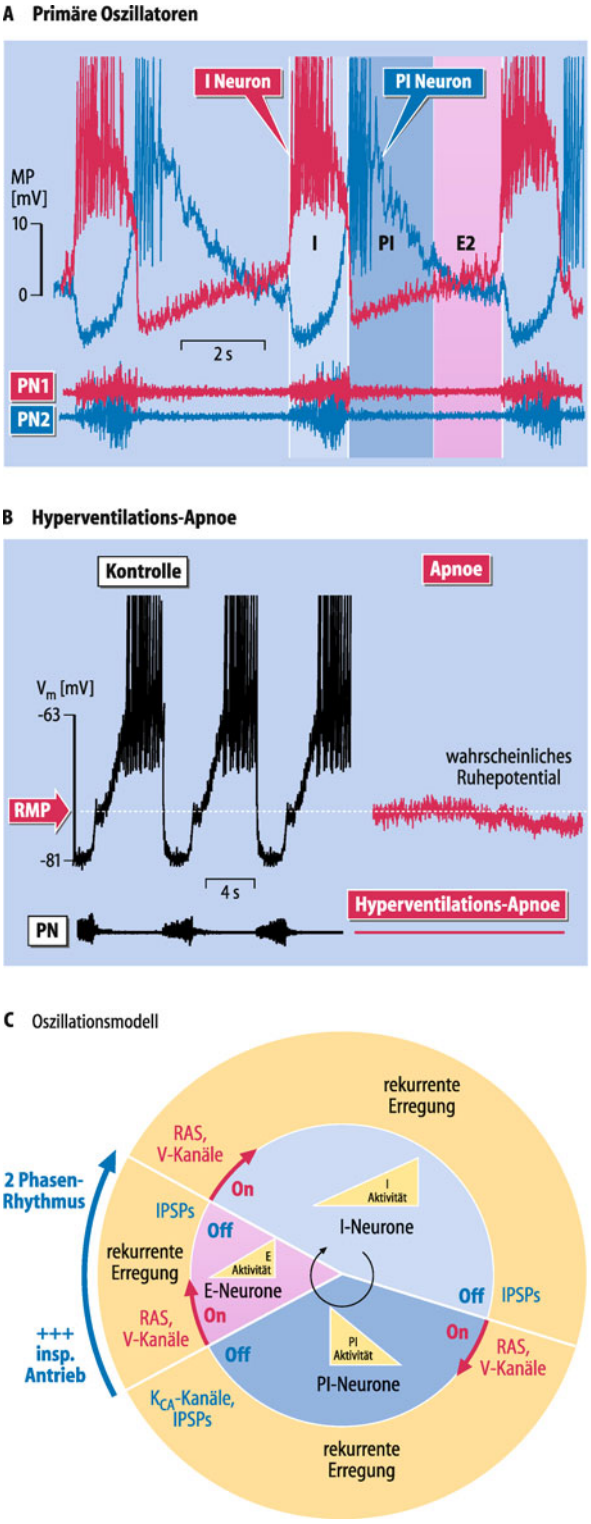


Abb. 33.3. Lokalisation des kardiorespiratorischen Netzwerks in der Medulla oblongata und der Pons. Im rechten Teil ist die Lokalisation der respiratorischen Neuronengruppen auf die dorsale Oberfläche des Hirnstamms projiziert. In dem Querschnittsschema ist rechts das respiratorische Netzwerk und links das kardiovaskuläre Netzwerk markiert, um auf ihre benachbarte Lokalisation aufmerksam zu machen. Sowohl das respiratorische wie auch das kardiovaskuläre Netzwerk sind jedoch bilateral angelegt. Die Rhythmogenese der Atmung beginnt wahrscheinlich im PBC und im Nucl. parafacialis. *5M* Nucl. motorius trigemini; *5ST* Tractus spinalis trigemini; *A* Nucl. ambiguus; *AP* Area postrema; *BC* Brachium conjunctivum; *BP* Brachium pontis; *C* Nucl. cuneatus; *Coll. inf.* Colliculus inferior; *DRG* dorsale respiratorische Gruppe; *ICP* Pedunculus cerebelli inferior; *IO* Nucl. olivaris inferior; *KF* Nucl. Kölliker-Fuse; *LC* Locus coeruleus; *LRN* Nucl. reticularis lateralis; *NTS* Nucl. tractus solitarius; *P* Tractus pyramidalis; *PBC* Prä-Bötzinger Komplex; *PBM* Nucl. parabrachialis medialis; *pH* Nucl. Praepositus hypoglossi; *PRG* pontine respiratorische Gruppe; *RVLM* rostroventrolaterale Medulla. *SO* Nucl. olivaris superior; *TB* Corpus trapezoideum; *TS* Tractus solitarius; *VL* Nucl. vestibularis lateralis; *VM* Nucl. vestibularis medialis; *VRG* ventrale respiratorische Gruppe; *X* Nucl. dorsalis vagi; *XII* Nucl. hypoglossi

Das Netzwerk der respiratorischen Neurone wird durch erregende Zuflüsse von den Chemorezeptoren und aus der spontan aktiven **Formatio reticularis** (retikuläres aktivierendes System, **RAS**), vom Kortex und vielen anderen supraspinalen Gebieten (z. B. Hypothalamus) aktiviert. Fehlen diese Antriebe, wie beispielsweise nach einer starken Hyperventilation (Abb. 33.4 B), so führt dies zur Abschwächung der Spontanatmung, die bis zum Atemstillstand (**Apnoe**) führen kann. Daneben gibt es auch hemmende Zuflüsse, wie z. B. über trigeminale Afferenzen aus den nasofazialen Arealen, die die Atmung blockieren (Tauchreflex).

Über die spezifischen synaptischen Verbindungen der verschiedenen respiratorischen Neuronenklassen werden erregende postsynaptische Potenziale (glutamaterge EPSP, AMPA und NMDA Rezeptoren) und hemmende postsynaptische Potenziale (glyzinerge und GABAerge IPSP) ausgelöst. Die zeitliche und räumliche Integration der postsynaptischen Potenziale führt zu periodischen Oszillationen des Membranpotenzials und während der überschwelligen Depolarisationen zu salvenartigen Entladungen von Aktionspotenzialen (*bursts*; Abb. 33.4 A).

Ansteuerung der spinalen Motoneurone. Dem rhythmusgenerierenden Netzwerk sind inspiratorische und exspiratorische »Ausgangsneurone« mit retikulospinalen Axonprojektionen nachgeschaltet (Abb. 33.3). Diese aktivieren die spinalen Motoneurone der Atemmuskulatur über mono- und oligosynaptische Verbindungen. Inspiratorische retikulospinale Neurone weisen neben der inspiratorischen auch eine postinspiratorische Aktivitätskomponente auf. Dies bedingt die biphasische sowohl



◀ **Abb. 33.4. Zelluläre Prozesse der Rhythmogenese. A** Primäre Oszillatoren. Die primären Oszillatoren des respiratorischen Netzwerks sind die alternierend entladenden inspiratorischen und postinspiratorischen Neurone. Beide Neuronenklassen sind reziprok (antagonistisch) miteinander verschaltet. Dies bedingt, dass eine Neuronenklasse synaptisch gehemmt wird, sobald die andere Neuronenklasse aktiv ist. **B** Synaptisch ausgelöste Schwankungen des Membranpotenzials. Die Aktivität exspiratorischer Neurone wird ausschließlich durch erregende und hemmende synaptische Zuströme bestimmt, die Oszillationen des Membranpotenzials auslösen. Wenn der chemorezeptive Antrieb (z. B. bei Hyperventilation sauerstoffangereicherter Luft) abnimmt, tritt eine Apnoe auf, und das Membranpotenzial stabilisiert sich auf einen »Ruhewert« (*rote Spur in der rechten Bildhälfte*). **C** Oszillationsmodell. Der Beginn der Entladungen einer Neuronenklasse (*on*) wird durch die Aktivierung von spannungsgeregelten Ionenkanälen (V-Kanäle) ausgelöst. Außerdem laufen ständig erregende Zuströme aus der Formatio reticularis ein (retikuläres aktivierendes System, RAS). Ist eine Neuronenklasse einmal überschwellig aktiviert, bekommt sie über rekurrente Verbindungen innerhalb ihrer synergistischen Population ständig anwachsende EPSP, die sich zu einer »rampenförmigen« Depolarisation und Entladungsfrequenz aufsummieren. Nur die postinspiratorischen Neurone zeigen eine abklingende Aktivitätssalve, weil sie relativ schnell adaptieren. Eine Aktivitätsphase wird entweder durch eine später einsetzende rekurrente Hemmung der inspiratorischen Neuronenklassen ausgelöst oder durch eine Ca^{2+}-abhängige Adaptation (K_{Ca}-Ströme) der postinspiratorischen Neuronenklassen (*off*)

inspiratorische als auch postinspiratorische Aktivierung inspiratorischer Motoneurone und Muskeln.

Respiratorische Mitinnervation. Eine kollaterale Innervation erhalten auch die pontinen respiratorischen Neurone sowie die vagal laryngealen und hypoglossalen Motoneurone des Hirnstamms.

Über eine atemsynchrone Mitinnervation der kranialen Motoneurone (der IX., X., XII. Hirnnerven) sowie der bronchomotorischen Neurone wird der Tonus der Zungen-, Pharynx-, Larynx- und Brochialmuskulatur rhythmisch an die Atmung angepasst und somit der Zugang des oberen Luftweges bzw. der Strömungswiderstand der Luft geregelt (▶ Box 33.1).

Die respiratorischen Neurone des PBC liegen außerdem in enger Nachbarschaft zu dem bilateral angelegten kardiovaskulären Netzwerk (Abb. 33.3 A), das durch synaptische Kopplung mit dem respiratorischen Netzwerk moduliert wird. Sympathoexzitatorische Neurone zeigen eine deutliche Aktivitätssteigerung während der Inspiration, und kardiale Vagusneurone werden vorwiegend während der Postinspiration aktiviert. Dies erklärt die gekoppelte **kardiorespiratorische Regulation**, die u. a. in den respiratorischen Schwankungen des arteriellen Blutdrucks und der respiratorischen Arrhythmie des Herzens sichtbar wird.

Rhythmogenese der Atmung

Grundlage der Rhythmogenese ist ein Wechselspiel zwischen synaptisch ausgelösten Membranpotenzialänderungen und spannungsgesteuerten Membranleitfähigkeiten der inspiratorischen und postinspiratorischen Neurone:

Der **respiratorische Rhythmus** stellt normalerweise einen oszillierenden Wechsel der Entladung inspiratorischer und postinspiratorischer Neuronenklassen dar. Exspiratorische Neuronenklassen werden dagegen nicht notwendigerweise überschwellig aktiviert.

Respiratorische Neurone zeigen unter in-vivo-Bedingungen keine Schrittmachereigenschaften. Ihre Aktivität wird ausschließlich durch erregende und hemmende synaptische Zuströme bestimmt. Der Ausdruck »Schrittmacherzellen« ist also irreführend. Die synaptische Hemmung blockiert durch ihre Hyperpolarisation des Membranpotenzials und der starken Erhöhung der zellulären Membranleitfähigkeit nämlich alle endogenen Schrittmacherströme. Damit kann also eine echte Schrittmacherfunktion unter in-vivo-Bedingungen nicht entfaltet werden. Man sollte nur von »endogenen Entladungseigenschaften« (Burster) sprechen, die an in vitro isolierten Neuronen des Prä-Bötzinger-Komplexes und des Nucl. parafacialis beoachtet wurden.

Die zeitliche und räumliche Summation der EPSP bzw. IPSP löst langsame Oszillationen des Membranpotenzials aus. Wenn die chemorezeptiven und retikulären Antriebe abnehmen, tritt eine Apnoe auf und das Membranpotenzial der Neurone stabilisiert sich auf einen »Ruhepotenzialwert« von ca. –70 mV (Abb. 33.4). In diesem Spannungsbereich bleiben die endogenen Burster-Neurone inaktiv. Dies illustriert die lebenswichtige Bedeutung der tonisch erregenden Zuströme von chemorezeptiven Afferenzen und der Formatio reticularis (Abb. 33.4). Das respiratorische Netzwerk ist auch Ziel vieler neuronaler Systeme, welche die respiratorischen Neurone und deren synaptische Interaktion sehr stark über die Freisetzung von Neuromodulatoren (Serotonin, Dopamin, Noradrenalin, Endorphine) beeinflussen und darüber den Atemrhythmus verändern können.

Steuerung der Inspirationsphase. Die Inspiration wird eingeleitet, sobald die inspiratorischen Neurone nicht mehr durch die synaptischen Zuflüsse von den exspiratorischen (oder postinspiratorischen) Neuronen gehemmt werden. Durch das Abklingen der inhibitorischen Hyperpolarisation werden verschiedene spannungsgeregelte Ionenkanäle aktiviert: ein niederschwelliger Ca_T-Strom und ein persistierender Na_p-Strom. Diese einwärts gerichteten Nettoströme verstärken die Membrandepolarisation, die mit der Disinhibition angefangen hatte, und führen zur überschwelligen *(rebound)* Erregung der I-Neurone (*on* = Anschalten; Abb. 33.4).

▪▪▪ Eine **inspiratorische Salvenentladung** entsteht durch die postsynaptische Summation rekurrent erregender synaptischer Zuströme von anderen inspiratorischen Neuronen. Die inspiratorische Salve wird durch synaptische Hemmung beendet

Über eine **positive Rückkopplung** mittels erregender, glutamaterger Zuströme von synergistischen Neuronen kann sich die Aktivität in den I-Neuronen langsam aufsummieren. Ihre Aktivität nimmt stetig zu, steigt aber nicht exponentiell an, da gleichzeitig auch hemmende Zuströme von früh-I-Neuronen (hemmende Interneurone) eintreffen. Resultat dieser **zellulären Integration** (*cellular computation*) ist eine linear anwachsende, rampenförmige Depolarisation und Entladungsfrequenz der aug-I-Neurone. Schließlich werden spät-I-Interneurone aktiv, deren Entladung zu einer ersten, noch reversiblen Hemmung der aug-I-Neurone führt.

Während der gesamten Inspiration werden die PI und E_2 Neurone von den aug-I-Neuronen synaptisch gehemmt (*off* = Ausschalten der Entladung exspiratorischer und postinspiratorischer Neurone; Neurotransmitter sind GABA und Glyzin).

Steuerung der Postinspirationsphase. Die kurzfristige Abnahme der inspiratorischen Aktivität während der späten Inspirationsphase führt in PI-Neuronen zu einer Enthemmung (**Disinhibition**). Erregende synaptische Eingänge zu den PI-Neuronen werden dadurch wirksam. Diese laufen zwar schon während der Inspiration ein, werden da aber durch hemmende synaptische Ströme kurz geschlossen. Daher werden die PI-Neurone im Wesentlichen durch die Afferenzen der **Lungendehnungsrezeptoren**, die zu diesem Zeitpunkt noch maximal aktiviert sind, und Eingänge vom retikulären aktivierenden System (RAS) aktiviert. Es resultieren eine steile Membrandepolarisation und eine rasche, überschwellige Erregung der PI-Neurone.

▪▪▪ Die **postinspiratorischen Neurone** hemmen die I-Neurone und schalten damit die Inspiration irreversibel aus; es beginnt die Postinspiration. Alle übrigen Neurone des respiratorischen Netzwerks und Neurone des RAS werden auch gehemmt:

Die PI-Phase wird automatisch beendet, wenn die Adaptation der Entladung der PI-Neurone nicht durch verstärkte erregende Zuströme (z. B. kortikale Zuströme beim Sprechen oder limbische Zuströme beim erschreckten Atemanhalten) kompensiert wird.

Steuerung der Exspirationsphase. Auch die Einleitung der aktiven Exspiration (E_2-Phase) erfolgt durch Disinhibition, in diesem Fall durch den Abfall der Entladung der PI-Neurone.

Die E_2-Phase wird beendet, wenn prä-I-Neurone zu entladen beginnen und die E_2-Neurone synaptisch hemmen (**Ausschalten** der Exspiration). Mit Abnahme der von E_2-Neuronen ausgeübten Hemmung (Disinhibition) der I-Neurone kann der nächste Atmungszyklus eingeleitet werden.

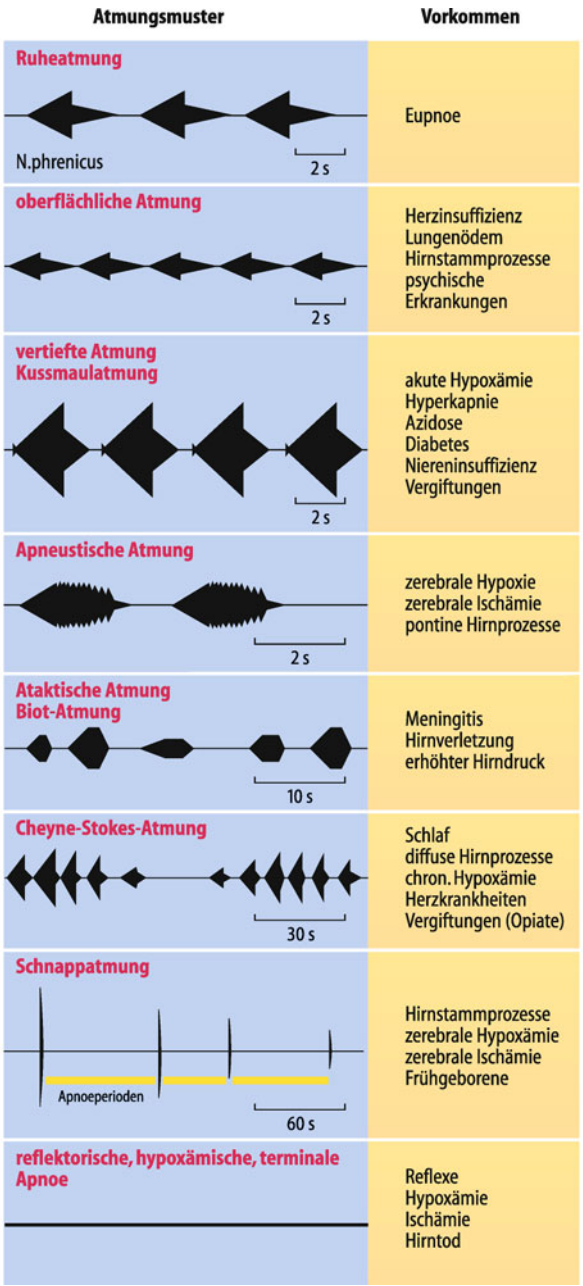
▪▪▪ **E2-Exspirationsphase.** Der erregende Zustrom vom RAS und auch die synaptische Aktivierung durch periphere Afferenzen (z. B. bronchiale Sensoren) führent zu einer überschwelligen Erregung der exspiratorischen Neurone. Sobald diese entladen, hemmen sie die I- und PI -Neurone.

Atmung mit zwei Aktivitätsphasen. Unter bestimmten Bedingungen kann die Phase der aktiven Ausatmung völlig fehlen. Unter dem Einfluss supramedullärer Strukturen des ZNS (Kortex, limbisches System, Hypothalamus) oder als Folge von Reflexen (z. B. Fieber, Entladungen von nozizeptiven Afferenzen bei Schmerzreizen) kann es zu einer verstärkten Aktivierung der inspiratorischen und postinspiratorischen Netzwerkanteile kommen. Diese Aktivierung kann bewirken, dass die inspiratorische Aktivität sofort wieder einsetzt, wenn die Postinspiration aufhört. Das respiratorische Netzwerk »oszilliert« dann in zwei Zyklusphasen, der **Inspiration** und **Postinspiration**, während eine E_2-Phase fehlt. Diese Beobachtung zeigt, dass der **primäre Oszillator** prinzipiell nur aus antagonistisch verschalteten inspiratorischen und postinspiratorischen Neuronen bestehen kann (Abb. 33.4 A).

Rhythmusstörungen

Der Atemrhythmus wird durch verschiedene pathologische Zustände beeinträchtigt. Dabei ist die Zyklusphase, in der die Störung auftritt, von diagnostischer Wichtigkeit:

Hochfrequente, oberflächliche Atmung. Eine hochfrequente, oberflächliche Atmung kann bei Herzinsuffizienzen, Lungenödem, Fieber, pathologischen Prozessen im Hirnstamm und psychischen Erkrankungen auftreten ◘ Abb. 33.5 für diese und die nachfolgenden Rhythmusstörungen).



◘ **Abb. 33.5. Atemrhythmusstörungen.** Auf der *linken* Seite der Abbildung sind die verschiedenen Aktivitätsmuster des N. phrenicus schematisch dargestellt, wie sie bei verschiedenen Atemrhythmusstörungen auftreten. Diese sind in der *rechten* Bildhälfte benannt. Bitte beachten Sie die unterschiedliche Zeitskalierung

Kussmaul-Atmung. Als erstes Zeichen einer azidotischen Störung des Säuren-Basen-Status (Coma diabeticum, Azidose bei Niereninsuffizienz) kommt es zur vertieften und beschleunigten Kussmaul-Atmung. Eine ähnliche Atmung kann aber auch Zeichen für eine arterielle Hypoxie, Hyperkapnie und Vergiftungen (mit Salizylsäure, Methanol) sein.

Apneusis/pathologisches Atemhalten. Bei Störungen der medullären und pontinen Durchblutung treten häufig abnorm verlängerte Inspirationsbewegungen auf, eine sog. (inspiratorische) Apneusis, also Atemhalten.

Biot-Atmung. Bei Hirnverletzungen im Bereich des Stammhirns, Meningitiden und einem erhöhten Hirndruck können Atembewegungen auftreten, die unregelmäßig ablaufen und periodisch aussetzen. Dies ergibt das Bild der **ataktischen** oder Biot-Atmung.

Cheyne-Stokes-Atmung. In der Amplitude periodisch anwachsende und abfallende Atembewegungen sind typisch für die Cheyne-Stokes-Atmung. Man beobachtet sie in geringer Ausprägung während des Schlafs, beim Aufenthalt in Höhenregionen und verstärkt bei Herzerkrankungen mit chronischer arterieller Hypoxie, diffusen Hirnprozessen und bei manchen Schlaganfällen sowie Vergiftungen (Opiate).

Abgeflachte Atmung. Bei Gehirnerschütterungen und Demyelinisierungserkrankungen ist dagegen meist eine regelmäßige, aber abgeflachte Atmung zu beobachten.

Apnoen. Besonders beeindruckende und diagnostisch wichtige Störungen stellen Apnoen dar. Kurze Apnoeperioden bei sonst normaler Atmung sind bei schlafenden Neugeborenen durchaus physiologisch. Klinisch diagnostisch sollte man zwischen einer Apneusis und einer Apnoe – bei beiden treten keine Atembewegungen auf – unterscheiden.

33.1. Apnoe

Die Apnoe (Nicht-Atmung) ist ein Atemstillstand. Dieser kann in den unterschiedlichsten alltäglichen Situationen auftreten, so z. B. bei Schreckreaktionen, aber auch als Folge von Reflexen (Tauchen, Würgen, Pressen oder Aspiration). Konsequenz eines jeden Atemstillstandes ist ein Abfall des arteriellen P_{O_2} und ein Anstieg des arteriellen P_{CO_2}. Dieser Prozess kann also nur befristet (10–30 s) toleriert werden und daher wird ein Atemstillstand schon bald von einer vertiefen Atmung abgelöst. Länger dauernde Atemstillstände sind lebensgefährlich, da eine Hypoxie droht. Diagnostisch wichtig sind ohne erkennbare Ursachen wiederholt auftretende Apnoen, die länger als 20 s dauern.

Eine klinisch wichtige Form von wiederholt auftretenden Apnoen sind Schlafapnoen. Das **Schlafapnoesyndrom** beschreibt eine Atmung, bei der während des

▼

Schlafes immer wieder Atempausen auftreten, die über 10 s dauern, was sich während einer Nacht hundertfach wiederholen kann. Als krankhaft wertet man mehr als 10 Pausen pro Stunde.

Ursachen. Am häufigsten treten »obstruktive« Schlafapnoen auf. Dabei sind die oberen Atemwege meist durch Missbildungen, Schwellungen, Tumore oder einfach nur Fettpolster verengt. Wenn im Schlaf dann auch noch die Muskeln des Rachens und der Zunge erschlaffen, können die oberen Luftwege erheblich eingeengt werden. Wenn die Zunge nach unten fällt, kann es zu einer kompletten Verlegung der oberen Atemwege führen. Die dabei ausgelösten laryngealen Reflexe und der einsetzende Anstieg des P_{CO_2} wecken die Person *(arousal)* normalerweise auf und sie schnappt nach Luft. Insgesamt kommt es damit nicht nur zu einem wiederholten Abfall des P_{O_2}, sondern auch zu einem chronischen Schlafentzug.

Diagnostik. Hinweise auf ein Schlafapnoesyndrom sind Tagesmüdigkeit, Kopfschmerzen beim Erwachen, Gereiztheit und ungeklärter hoher Blutdruck. Eine ausführliche Befragung des Betroffenen sowie der/des Partnerin/Partners kann wichtige Informationen liefern. Denn der Partner oder die Partnerin berichtet oft von unregelmäßigem Schnarchen, das von längeren Atempausen unterbrochen ist. Wichtig sind auch eventuell vorliegende Begleiterkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck oder Herzschwäche sowie eingenommene Medikamente. Ebenfalls sinnvoll ist eine gründliche Untersuchung durch einen Hals-Nasen-Ohren-Arzt, um eventuelle Raumforderungen (z. B. Polypen) oder Fehlbildungen in den oberen Atemwegen zu erkennen.

Therapie. Wer übergewichtig ist, sollte versuchen abzunehmen. Es ist ratsam, Alkohol sowie Beruhigungs- und Schlafmittel zu meiden.

Eine effektive Methode ist die Überdruckbeatmung mittels einer Maske, die so genannte CPAP-Therapie (*continous positive airway pressure*). Mit diesem Gerät werden die Atemwege durch positive Druckregelung offen gehalten und so die Verlegung der Luftwege vermieden. Eine Operation ist nur in Einzelfällen sinnvoll, z. B. bei nachgewiesenen krankhaften Veränderungen. Dazu zählen die Uvulo-Palato-Plastik, das Entfernung von Polypen oder der Rachenmandel oder die Begradigung einer Nasenscheidenwandverbiegung.

Lang anhaltende Apnoeperioden sind jedoch Zeichen für eine Störung der Energieversorgung des Hirnstamms oder Folge pathologischer bzw. unreifer Regelmechanismen mit fehlender zentraler Chemorezeption (**Ondine-Hirschsprung-Syndrom**; nach Jean Giraudoux's Erzählung »Ondine«, 1939). Längere und zu einer schweren Hypoxie führende Apnoen sind wahrscheinlich auch die Auslöser für den **plötzlichen Kindstod (*sudden infant death*-Syndrom)**. Dabei sind initial offensichtlich auch reflektorische Apnoen, vor allem der reflektorische Atemstillstand beim **Tauchreflex** (s. oben), beteiligt. Dieser wird bei in Bauchlage schlafenden Säuglingen durch Kondenswasserbildung im fazialen Gesichtsbereich ausgelöst (▶ Box 33.1).

Schnappatmung. Nur noch vereinzelte, kurze Inspirationsbewegungen sind bei der Schnappatmung zu beobachten. Sie ist Zeichen einer gravierenden Störung des respiratorischen Netzwerks während der Agonie. Die Atemzüge treten immer seltener auf und werden zunehmend schwächer, bis eine **terminale Apnoe** eintritt.

Hirntod. Man sollte nicht vergessen, dass ein Fehlen jeglicher Atembewegungen nicht notwendigerweise eine irreversible Schädigung des Atemzentrums und damit den Hirntod anzeigen muss.

In Kürze

Atemzentrum

Der Atemrhythmus entsteht in einem bilateral angelegten Netzwerk respiratorischer Neurone, das in der Medulla oblongata lokalisiert ist und als **ventrale respiratorische Gruppe** (VRG) bezeichnet wird. Das VRG enthält drei verschiedene Neuronenklassen, die untereinander synaptisch gekoppelt sind:

- inspiratorische Neurone, die während der Einatmung aktiv sind,
- postinspiratorische Neurone, die während der passiven Ausatmung entladen, und
- exspiratische Neurone, die während der aktiven Ausatmung erregt sind.

Diese Neurone produzieren eine rhythmische Aktivität, die über retikulospinale Bahnen auf respiratorische Motoneurone im Rückenmark übertragen werden.

Rhythmogenese

Der respiratorische Rhythmus stellt primär einen oszillierenden Wechsel der Aktivitäten von inspiratorischen und postinspiratorischen Neuronenklassen dar. Dies funktioniert über das Prinzip der Enthemmung (Disinhibition), z. B. beginnt die Inspiration, wenn die inspiratorischen Neurone nicht mehr durch die synaptischen Zuflüsse von den exspiratorischen (oder postinspiratorischen) Neuronen gehemmt werden. Fehlfunktionen dieser Prozesse führen zu **Rhythmusstörungen**.

33.3 Chemische Kontrolle der Atmung

Periphere oder arterielle Chemorezeptoren

! Das Atemzentrum in der Medulla oblongata wird von arteriellen Chemorezeptoren über Veränderungen der arteriellen Blutgaskonzentration informiert

Veränderungen der arteriellen Blutgaskonzentrationen wirken auf die respiratorischen Neurone und beeinflussen so die At-

mung. Das Atemzentrum in der Medulla oblongata wird dabei von peripheren Chemorezeptoren über die CO_2-, O_2- und H^+-Ionenkonzentrationen im Blut informiert. Daneben gibt es auch (zentrale) chemosensible Areale im Hirnstamm (s. unten).

Die **O_2-Rezeption** erfolgt in **Typ-I-Glomuszellen** der Glomera carotica und aortica. Glomera sind Gefäßknäuel, die über kleine Seitenäste der benachbarten großen Arterien versorgt werden. Sie gehören zu den am besten durchbluteten Organen unseres Körpers (Durchblutung von ca. 20 $ml \times min^{-1} \times g^{-1}$; vgl. dazu die Gehirndurchblutung mit 0,8 $ml \times min^{-1} \times g^{-1}$) und sind deshalb für die Rezeption der Blutgase gut geeignet. Sie übertragen die Erregung auf afferente Nervenfasern, die die Information über Neurone der dorsalen respiratorischen Gruppe (DRG) zum Atemzentrum leiten.

Die **arteriellen Chemorezeptoren** befinden sich bilateral im Glomus caroticum, das an der Teilungsstelle der A. carotis communis in die A. carotis externa und A. carotis interna liegt. Das Glomus caroticum wird vom Karotissinusnerven, einem Ast des N. glossopharyngeus (IX), innerviert. Weitere Chemorezeptoren befinden sich in mehreren Glomera entlang des Aortenbogens und der rechten A. subclavia, die vom Aortennerven, einem Ast des N. laryngeus superior, innerviert werden (Abb. 33.6 A).

Wenn der arterielle O_2-Partialdruck (P_{O_2}) abnimmt, der P_{CO_2} zunimmt oder die $[H^+]_a$ ansteigt, antworten diese Sensorzellen mit einer Membrandepolarisation und Freisetzung von Neurotransmittern. Dabei werden gleichzeitig Dopamin und ATP freigesetzt. ATP stimuliert ionotrope P_2X-Rezeptoren (unspezifische Kationenkanäle) und erregt dadurch die afferenten Nervenfasern, während Dopamin als Kotransmitter neuromodulatorisch wirksam ist (Abb. 33.6).

O_2-Empfindlichkeit der Chemorezeptoren. Die Schwelle der O_2-Rezeption liegt bei einem arteriellen P_{O_2} von ca. 110 mmHg. Die O_2-Sensitivität der Glomuszellen ist also so hoch, dass sie schon bei einem normalen arteriellen P_{O_2} von 95–100 mmHg aktiviert sind. Die Ursache für diese extreme O_2-Empfindlichkeit scheint ein besonderes Zytochrom a_{592} mit niedriger O_2-Bindungskapazität zu sein. Die O_2-Empfindlichkeit aller anderen Körperzellen ist wesentlich niedriger (vgl. kritischer mitochondrialer P_{O_2} von etwa 1 mmHg).

Zytochrom a_{592}. Die O_2-Bindungsaffinität des Zytochroms a_{592} ist so gering, dass sein Redox-Status schon bei normalen P_{O_2}-

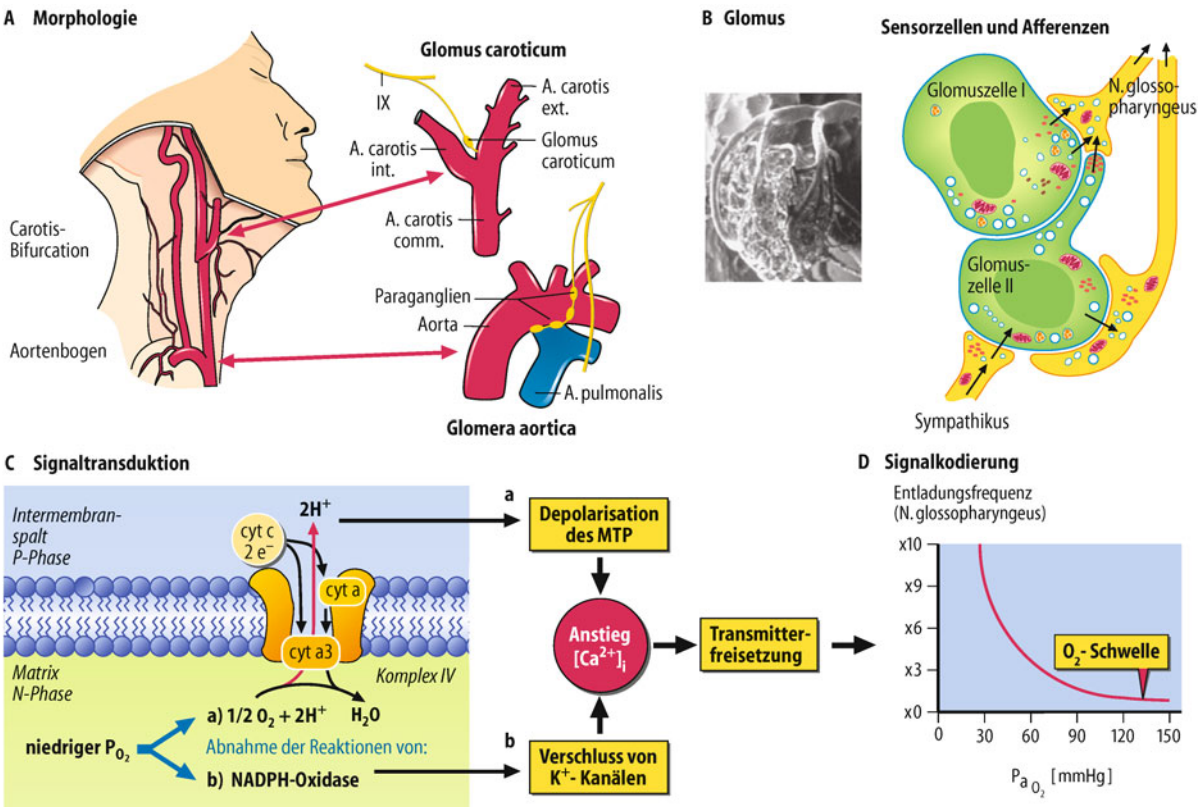


Abb. 33.6. Arterielle Chemorezeptoren. A Die arteriellen Chemorezeptoren liegen in den Glomera carotica und in verschiedenen Glomera um den Aortenbogen bzw. in der Nähe der A. subclavia. Die afferenten Nervenfasern verlaufen über die beidseitigen Karotissinusnerven zu den Nn. glossopharyngei bzw. über die beidseitigen Aortennerven und die Nn. laryngei superiores zu den Nn. vagi und endigen an Neuronen der verschiedenen Nuclei tractus solitarii (NTS). **B** Glomera sind Gefäßknäuel mit einer sehr starken Durchblutung. In enger Nachbarschaft zu den Kapillaren liegen Typ-I-Glomuszellen, die die arteriellen Chemosensoren darstellen. Die Typ-II-Glomuszelle (untere Zelle mit Zellfortsätzen) ist selbst kein Chemosensor, sondern hat unterstützende Funktionen. (Foto des Glomus mit freundlicher Genehmigung von Prof. Acker, MPI Dortmund.) C Die Typ-I-Glomuszellen besitzen ein besonderes Zytochrom a_{592} mit erstaunlich niedriger O_2-Affinität. Die Mechanismen der Chemorezeption lassen sich inzwischen molekularbiologisch als eine Kaskade von intrazellulären Reaktionen beschreiben (s. Text). **D** Die Entladung der afferenten Fasern eines isoliert perfundierten Glomus caroticum zeigt einen vielfachen Anstieg der Entladungsfrequenz, sobald der arterielle P_{O_2} unter einen Wert von ca. 110 mmHg abfällt (»O_2-Schwelle« der Chemorezeption). Bei fallendem arteriellem P_{O_2} steigt die Entladungsrate exponentiell an

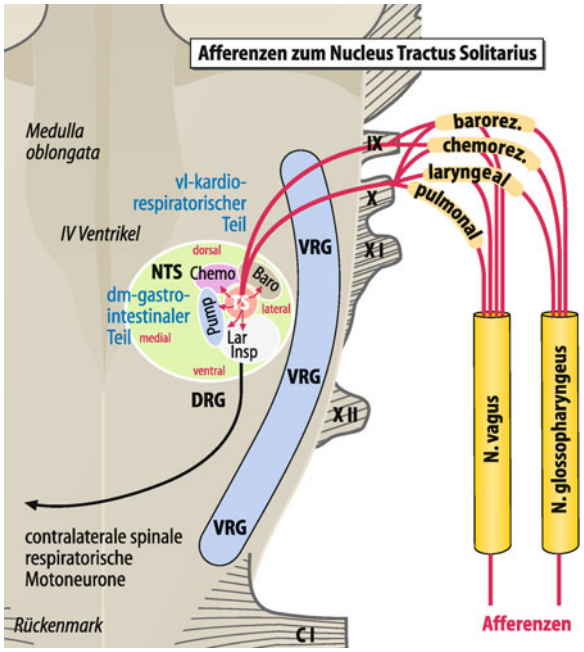


Abb. 33.7. Afferenzen zum Nucleus tractus solitarius. Die Afferenzen aus dem Respirationstrakt und der Lunge (laryngeale und pulmonale Afferenzen), aber auch die Afferenzen der arteriellen Chemorezeptoren und Barorezeptoren verlaufen in den N. glossopharyngeus bzw. die Nn. vagi und projizieren zum Nucleus tractus solitarius (NTS). Der NTS weist eine komplexe Struktur auf: Die laryngealen und pulmonalen Afferenzen ziehen zu den medialen und ventralen Subkernen des NTS, während die Chemorezeptor- und Barorezeptorafferenzen zu den dorsalen Subkernen ziehen. Hier liegen die Interneurone, über die die weitere Verschaltung festgelegt wird. Im medialen Teil des NTS endigen die nicht eingezeichneten Afferenzen aus dem Magen-Darm-Trakt. In den ventralen Abschnitten des NTS liegen respiratorische Neurone der dorsalen respiratorischen Gruppe (DRG), deren Axone zu den spinalen Motoneuronen des N. phrenicus ziehen

Werten erhöht ist. Bei stärkerer Hypoxie wird zusätzlich auch der Zytochrom-a_3-Oxidasenkomplex reduziert. Beides führt zu einer Abnahme des mitochondrialen transmembranalen Potenzials (MTP) und zur Abnahme der Ca^{2+}-Pufferkapazität der Mitochondrien. Dadurch steigt die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration an und die Transmitterfreisetzungsrate der Glomuszellen wird gesteigert (Abb. 33.6 C).

CO_2- und $[H^+]$-Empfindlichkeit der arteriellen Chemorezeptoren. Die CO_2- und $[H^+]$-Empfindlichkeit beruht wahrscheinlich primär auf einer Ansäuerung des Zytosols der Sensorzellen. Diese führt über Funktionsänderungen von K^+- und Ca^{2+}-Kanälen sowie der Ionentransportsysteme in der Plasmamembran der Zellen (Na^+/H^+-Austausch und $3Na^+/Ca^{2+}$-Austausch) sekundär zu einer Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration. Daraus resultiert ebenfalls eine gesteigerte Exozytose der Transmitter.

▪▪▪ Die **Glomuszellen** besitzen als sekundäre Sinneszellen selbst keine Axone. Die Hypoxie-induzierte Erhöhung der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration aktiviert ihre Synapsen an afferenten Nervenfasern (sekundäres Neuron), die erregt werden und diese Information zu den Umschaltneuronen im Nucl. tractus solitarius der Medulla oblongata weiterleiten (Abb. 33.6 D, Abb. 33.7). Hier werden Interneurone aktiviert, die das gesamte respiratorische Netzwerk synaptisch aktivieren. Damit kommt es zu einer Aktivitätssteigerung in allen respiratorischen Neuronenklassen.

Blutgas-Antwortkurven

Die Anpassung der Ventilation wird über arterielle und zentrale Chemorezeptoren und chemosensible Strukturen im Hirnstamm vermittelt:

Die afferente Information über veränderte Blutgaskonzentrationen im Blut führt zu einer Veränderung der Ventilation (Ventilationsantwort). Ein Abfall des arteriellen P_{O_2}-Druckes (Hypoxie) und eine Erhöhung des arteriellen P_{CO_2} (Hyperkapnie) führen z. B. zu einer Steigerung des Atemzeitvolumens (O_2- bzw. CO_2-Antwortkurve). Auch bei Azidose (Absinken des arteriellen pH) kommt es zu einer deutlichen Steigerung der Ventilation (pH-Antwortkurve).

CO_2-Ventilationsantwort. Der effektivste Atmungsantrieb erfolgt über den arteriellen P_{CO_2}. Die CO_2-Antwortkurve (Abb. 33.8) steigt bis zu einem Atemminutenvolumen von 70–80 l/min bei einem arteriellen P_{CO_2} von 60–70 mmHg. Die Steilheit dieser Beziehung zeigt eine hohe Empfindlichkeit der Atmungsregulation durch den arteriellen P_{CO_2} an; sie beträgt ca. 2–3 $l \times min^{-1} \times mmHg^{-1}$. Dabei sind erhöhte Werte mit einem zunehmenden Gefühl der Atemnot (**Dyspnoe,** ▶ Box 33.3) verbunden. Bei arteriellen P_{CO_2}-Werten über 70 mmHg tritt eine narkotische Wirkung des CO_2 ein und die Ventilation fällt wieder ab (▶ Box 33.2).

pH-Ventilationsantwort. Die physiologische pH-Antwortkurve (Abb. 33.8) zeigt bei metabolischen Azidosen nur einen überraschend flachen Anstieg (ca. 2 l/min pro 0,1 pH-Änderung). Diese scheinbar geringe Empfindlichkeit der physiologischen Atmungsregulation erklärt sich durch die vermehrte Abgabe von CO_2 bei der resultierenden Hyperventilation. Es ist gerade diese gesteigerte Abgabe von CO_2, die eine respiratorische Kompensation einer **nicht respiratorischen** (also einer stoffwechselbedingten) **Azidose** bewirkt. Bei einem konstant gehaltenen arteriellen P_{CO_2} erhöht sich die Steilheit der pH-Antwortkurve auf 20 l/min pro 0,1 pH-Änderung.

O_2-Ventilationsantwort. Bei Abnahme des P_{O_2} in der Inspirationsluft und des P_{O_2} im arteriellen Blut beobachtet man eine Steigerung des Atemzeitvolumens durch Erhöhung des Atemzugvolumens und Steigerung der Atemfrequenz (Abb. 33.8). Eine Erhöhung des arteriellen P_{O_2} über den Normwert von 100 mmHg führt dagegen nur zu einem geringfügigen Ventilationsabfall. Eine arterielle Hypoxie (**Hypoxämie**) kann bei Aufenthalt in einer Umgebung mit erniedrigtem arteriellem P_{O_2} (z. B. große Höhen) auftreten, aber auch Folge von Ventilationsstörungen, Störungen des Gasaustausches in der Lunge oder Durchblutungsstörungen sein. Die sog. O_2-Antwortkurve, d. h. die Änderung des Atemzeitvolumens in Abhängigkeit vom arteriellen P_{O_2}, zeigt unter normalen Bedingungen (**physiologische Antwortkurve**) nur eine geringe Steilheit (Abb. 33.8, rote Kurve). Praktisch tritt eine Steigerung des Atemzeitvolumens erst auf, wenn die arteriellen P_{O_2}-Werte von 50–60 mmHg unterschritten werden, wenn also bereits eine erhebliche arterielle Hypoxie besteht. Diese scheinbar geringe O_2-Empfindlichkeit der Atmungsregulation kommt durch eine Verminderung des CO_2-Antriebs zustande,

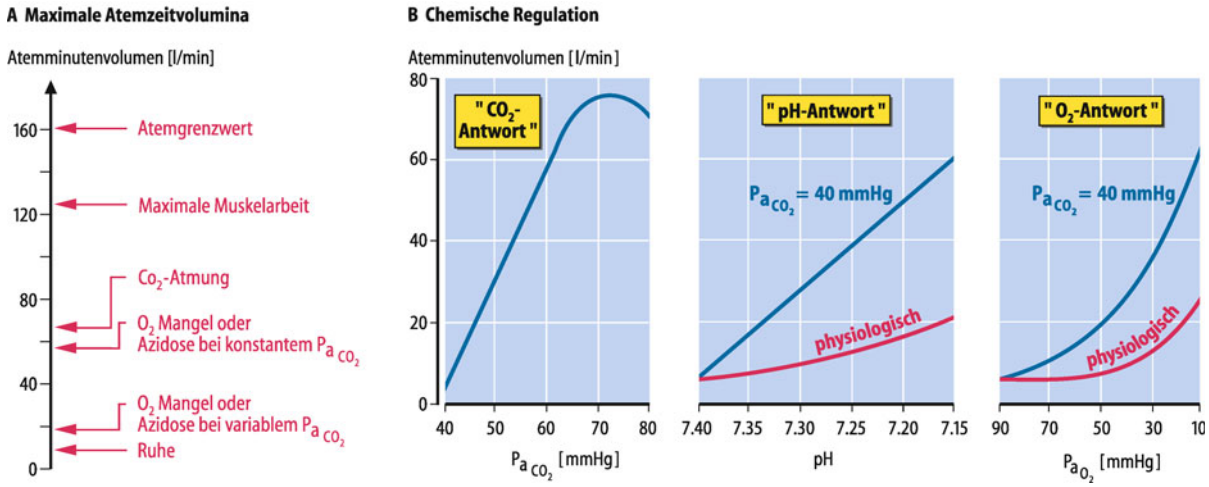


Abb. 33.8. Änderung der Atemzeitvolumina bei willkürlicher Mehrventilation und chemorezeptiver Atmungsregulation. A Maximale Atemzeitvolumina, die bei verschiedenen Regulationsprozessen erreicht werden können. **B** Sog. Antwortkurven der Atmungsregulation. Die chemorezeptive Regulation besteht in einer »Antwort« auf Änderungen des arteriellen P_{O_2}, des arteriellen P_{CO_2} und der $[H^+]_a$ (arterielle H^+-Konzentration). *Rote Kurven* physiologische Ventilationsantwort; *blaue Kurven* Ventilationsantwort bei konstantem alveolären CO_2-Partialdruck

VIII

da eine Hypoxie-bedingte Erhöhung der Atemfrequenz zum Abfall des arteriellen P_{CO_2} führt. Möchte man deshalb die tatsächliche Sensitivität der O_2-Chemorezeption messen, muss der arterielle P_{CO_2} konstant gehalten werden, normalerweise bei 40 mmHg. Nun zeigt die O_2-Antwort (Abb. 33.8, schwarze Kurve) eine stärkere Reaktion auf jeden P_{O_2}-Abfall im arteriellen Blut und einen wesentlich steileren Verlauf bis zu Atemminutenvolumina von 50–60 l/min.

33.2. Tauchunfälle durch Hyperventilation

Apnoe beim Oberflächentauchen. Beim Tauchen kommt es immer wieder zu tödlichen Unfällen durch Ertrinken. Die Unfälle können in nur wenigen Metern Wassertiefe passieren.

Erklärung. Die Unfälle geschehen, weil die betreffenden Personen vor dem Tauchen willkürlich sehr stark hyperventilieren. Hyperventiliert man vor dem Tauchen mit frequenten, tiefen Inspirations- und Exspirationsbewegungen, so sinkt der P_{CO_2}, ohne dass der P_{O_2} wesentlich ansteigen kann. Dem Organismus wird also nicht wesentlich mehr Sauerstoff zugeführt. Taucht man also nach einer derartig starken Hyperventilation sofort ab, kann der P_{O_2} abfallen, ohne dass der Atemreiz des zu geringen P_{CO_2} einsetzt. Es ist also zu berücksichtigen, dass »Luftnot« im Wesentlichen vom P_{CO_2} und weniger vom P_{O_2} abhängt. In der Zwischenzeit kann jedoch eine zerebrale Hypoxie einsetzen, worauf es zur Bewusstlosigkeit unter Wasser kommen kann.

Vorsichtsmaßnahme. Vor einem Tauchgang sollte niemals mehr als drei- bis viermal hyperventiliert werden.

Unfälle beim Tieftauchen. Eine plötzliche Bewusstlosigkeit kann bei Extremtauchern ohne Atemgerät auch kurz vor dem Auftauchen auftreten.

Erklärung. Beim Tieftauchen steigt der Wasserdruck mit zunehmender Tauchtiefe an. Dadurch steigt der Gewebsdruck und zwangsläufig auch der P_{O_2}. Die Sauerstoffversorgung des Gehirns ist damit über lange Zeit gesichert. Beim Auftauchen an die Wasseroberfläche fällt der P_{O_2} mit dem abfallenden Wasser- und Gewebsdruck natürlich auch. Ein schnell abfallender P_{O_2} kann daher auch hier eine plötzliche Bewusstlosigkeit noch vor der Wasseroberfläche auslösen.

Vorsichtsmaßnahme. Aus diesem Grund befinden sich bei Apnoe-Tauchwettbewerben stets Beobachter im Wasser, die die Apnoetaucher unter Kontrolle halten und gegebenenfalls eingreifen können.

Zentrale Chemorezeption

Die Ansäuerung des zerebralen Extrazellulärraums und Liquors führt über eine zentrale Chemorezeption zu einer Aktivierung des medullären respiratorischen Netzwerks und damit zu einer Mehrventilation:

Bei der guten Diffusionseigenschaft von CO_2 löst jede Änderung des arteriellen P_{CO_2} unmittelbar Veränderungen des P_{CO_2} und der H^+-Konzentration in der **extrazellulären Flüssigkeit** der Medulla oblongata aus. Wegen der Sekretion durch den Plexus chorioideus verzögert, steigt auch der P_{CO_2} und die H^+-Konzentration im Liquor cerebrospinalis. Die P_{CO_2}- und $[H^+]_a$-Antwor-

ten der Ventilation (Abb. 33.8) werden im Wesentlichen über **zentrale Chemorezeptoren** ausgelöst, die sich direkt an der ventralen Oberfläche des Hirnstamms befinden. Wie die arteriellen (peripheren) Chemorezeptoren reagieren auch sie auf ATP, das bei einem Anstieg des arteriellen P_{CO_2} freigesetzt wird (Abb. 33.3).

In Kürze

Chemische Kontrolle der Atmung

Die Information über eine Veränderung der Blutgaskonzentrationen kann auf zwei Arten in die Medulla oblongata gelangen:

Die veränderte Blutgaskonzentration wird von **peripheren (arteriellen) Chemorezeptoren** in den Glomera carotica und aortica gemessen. Die chemorezeptive Information wird dann über den Karotissinusnerven (Ast des N. glossopharyngeus) oder den Aortennerven (Ast des N. laryngeus superior) polysynaptisch zum Atemzentrum geleitet. Die O_2-Konzentrationsänderungen werden überwiegend durch die peripheren Chemorezeptoren erfasst.

Zentrale chemosensible Areale: Eine Änderung des arteriellen P_{CO_2} löst unmittelbar Veränderungen des P_{CO_2} und der H^+-Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit der Medulla oblongata aus. Die CO_2- und H^+-Antworten der Ventilation werden im Wesentlichen über diese zentralen Chemorezeptoren ausgelöst.

Die reflektorische Ventilationsanpassung gewährleistet, dass die Atemgase im arteriellen Blut normalerweise konstant gehalten werden.

33.4 Reflektorische Kontrolle der Atmung

Schutzreflexe

Schutzreflexe und Anpassungsreaktionen werden von mechano- und chemosensiblen Sinneszellen des Respirationstraktes und der Lunge ausgelöst.

Der Respirationstrakt und das spezifische Lungengewebe sind mit chemo- und mechanosensiblen Sinneszellen ausgestattet, von denen wichtige Schutzreflexe ausgelöst werden. Eine Übersicht über die Lokalisation der Sinneszellen, ihre adäquate Reizung, ihre afferenten Nerven und die ausgelösten Reflexe (Schnüffeln, Niesen, Husten, Aspirieren, Lungendehnungsreflex, juxtakapillärer Reflex) gibt Tab. A7 »Reflexe aus den oberen Luftwegen und der Lunge« im Anhang.

In spezifischen Unterkernen des Nucl. tractus solitarius (NTS) liegen sekundäre oder tertiäre Interneurone, die die Aktivität des respiratorischen Netzwerks über oligosynaptische Verbindungen verändern und somit letztlich die Atembewegungen bzw. die Luftströmung im Respirationstrakt den jeweiligen Situationen anpassen. All diese Reflexe beeinflussen auch kardiovaskuläre Funktionen.

Lungendehnungsreflex (Hering-Breuer-Reflex)

Lungendehnungsrezeptoren lösen bei jeder Einatmung reflektorisch eine Hemmung und schließlich eine Beendigung der Inspiration aus und begrenzen dadurch die Amplitude der Atemexkursionen; dies schützt vor einer Überdehnung der Alveolen.

Bei jeder Einatmung wird der Bronchialbaum gedehnt. Dies ist der adäquate Reiz für die dort lokalisierten Lungendehnungsrezeptoren, die auf den Reiz nur langsam adaptieren. Reflektorisch lösen sie eine zunehmende Hemmung und schließlich Beendigung der Inspiration und somit Aktivierung der Postinspiration aus. Sie leiten damit die Ausatmung ein. Bei einem pathologisch erhöhten Lungenvolumen aktivieren sie sogar exspiratorische Neurone. Der Reflex wird nach den Erstbeschreibern **Hering-Breuer-Reflex** genannt.

Die Information über den momentanen Dehnungszustand des Respirationstraktes wird an spezifische P-Neurone (sog. **Pumpen-Interneurone**) im medialen und ventrolateralen NTS gemeldet, die eine entsprechende Regelung der Aktivität in der VRG auslösen. Diese besteht aus einer graduierten Hemmung inspiratorischer Neurone und einer Aktivierung postinspiratorischer Neurone des VRG und PRG Netzwerks.

Laryngeale und tracheale Reflexe

Freie, mechano- und chemosensible afferente Nervenendigungen im subepithelialen Gewebe des Kehlkopf- und Trachealbereichs können starke inspirations- und exspirationsfördernde Reflexe auslösen.

Die Afferenzen dieser freien Nervenendigungen im subepithelialen Gewebe von Kehlkopf und Trachea ziehen zu den ventralen Kernen des NTS. Die weitere Projektion der dort aktivierten Interneurone scheint über pontine Areale zu verlaufen. Die reflektorische Veränderung des Atemrhythmus besteht in einer starken Aktivierung vorwiegend der inspiratorischen und exspiratorischen (aber auch der postinspiratorischen) Neurone. Das dadurch ausgelöste **Husten** erhöht die Strömungsgeschwindigkeit des exspiratorischen Luftstroms auf Werte von bis zu 200–300 km/h. Die turbulente Luftströmung reinigt die Trachea und den Larynx, und die störenden Partikel werden ausgestoßen. Aufgrund des Strömungswiderstands steigt der intrapulmonale Druck bis auf 30 cm H_2O. Es besteht deshalb die Gefahr einer mechanischen Überbeanspruchung der Alveolarwände und einer Überblähung der Lunge.

Deflationsreflex (Head-Reflex)

Der Deflationsreflex beendet eine forcierte Exspiration, indem es zur Aktivierung der Inspiration und Postinspiration sowie zur Hemmung der Exspiration kommt.

Bei einer forcierten Exspiration werden schnell adaptierende **Irritantsensoren** aktiviert, die ebenfalls zum NTS projizieren. Die Aktivierung entsprechender Interneurone führt zur Aktivierung der Inspiration und Postinspiration sowie zur Hemmung der Ex-

spiration. Der Reflex wird daher **Deflationsreflex** oder, nach dem Erstbeschreiber, **Head-Reflex** genannt.

Juxtakapillärer Reflex

Eine Erhöhung des Extrazellulärvolumens um die Lungenkapillaren führt zu einer massiven Hemmung der Inspiration und einer starken Bradykardie; dies wird juxtakapillärer Reflex (J-Reflex) genannt.

Im juxtakapillären Interstitium der Alveolarsepten, also im Extrazellulärraum um die Lungenkapillaren, befinden sich mechanosensible, freie Nervenendigungen mit unmyelinisierten Axonen. Sie lösen pulmonale C-Faser-Reflexe aus. Jede Erhöhung des Extrazellulärvolumens (z. B. Ödeme) führt zur Aktivierung dieser Sinneszellen und über medulläre Reflexe zu einer massiven Hemmung der Inspiration und einer starken Aktivierung der kardialen Vagusneurone. Der Reflexerfolg besteht also im Extremfall aus einer vollständigen Unterdrückung der Atmung (**reflektorische Apnoe**) und einer massiven **Bradykardie** mit Abfall des arteriellen Blutdruckes. Auch motorische Reflexe werden stark gehemmt, weshalb angenommen wird, dass dieser Reflex eine zu hohe Arbeitsbelastung limitiert. Alle Erkrankungen, die zu einem **Lungenödem** führen können (z. B. Lungenentzündungen, Mitralstenose und Insuffizienz des linken Herzens), können über diesen Reflex Atemstörungen verursachen.

33.3. Atemnot (Dyspnoe)

Dyspnoe ist der medizinische Fachausdruck für Atemnot, die ein Kranker in Ruhe oder bei leichter Belastung empfindet. Bei stärkerer Dyspnoe haben die Betroffenen Beklemmungsgefühle und Erstickungsangst. Außenstehende nehmen die Luftnot meist als beschleunigte Atmung wahr. In Extremfällen sitzen die Betroffenen vornüber gebeugt und stützen sich mit den Armen breit ab, um ihrem Schultergürtel ein Widerlager für die Aktivierung der Atemhilfsmuskulatur zu verschaffen.

Diagnostik. Ein wichtiges diagnostisches Kriterium ist die Häufigkeit bzw. die Geschwindigkeit der Entstehung: Akute Luftnot ist plötzlich aufgetreten, chronische Luftnot besteht über einen längeren Zeitraum (> 3 Monate). Rezidivierend (wiederkehrend) ist eine Luftnot, die immer wieder auftritt.

Wesentlich ist die Bestimmung der Sauerstoffsättigung im Blut, aus einer arteriellen Blutprobe oder infrarot-spektrometrisch durch die Haut (Pulsoxymetrie). Ein Röntgenbild des Brustkorbes ist unverzichtbar, ebenso Standard-Laborparameter einschließlich Blutbild. Eine apparative Lungenfunktionsmessung objektiviert die Lungenvolumina und die Atemkapazität. EKG, Belastungs-EKG und Echokardiografie lassen Herzerkrankungen erkennen. Luftröhre und Bronchien können gegebenenfalls endoskopisch untersucht werden.

Beispiele für Krankheiten mit Dyspnoe. Zahlreiche Krankheiten aus allen Gebieten der Medizin, bei denen eine Azidose des Blutes aufgrund einer Störung der kardiorespiratorischen Funktionen auftritt, gehen mit Atemnot einher. Hier können nur einige wichtige Krankheitsbilder genannt werden, so eine akute Dyspnoe bei Lungenembolie, Asthma und Herzinfarkt oder eine chronische Dyspnoe bei restriktiven Lungen Erkrankungen wie Lungenentzündung, Lungenemphysem, Lungenfibrose oder bei Herzinsuffizienz und Anämie.

Kollaterale Mitinnervation

Durch kollaterale Mitinnervation wird die Atmung mit der kardiovaskulären Regulation und mehreren sensomotorischen Reaktionen koordiniert:

Kardiorespiratorische Regulation. Ein ausreichender Gasaustausch und Gastransport ist nur gesichert, wenn die respiratorischen Bewegungen mit den kardiovaskulären Funktionen abgestimmt werden. Beispielsweise muss ein erhöhter Sauerstoffbedarf bei körperlicher Arbeit durch eine entsprechende Erhöhung der Lungenventilation, des Herzzeitvolumens und der Durchblutung der Muskulatur gedeckt werden.

Das respiratorische Netzwerk ist mit dem kardiovaskulären Netzwerk synaptisch gekoppelt. Funktionell wirken also beide Netzwerke zusammen und können als gemeinsames kardiorespiratorisches Netzwerk betrachtet werden. Bei Arbeit erfolgt eine **Feed-foreward-Regelung** durch Aktivierung des kardiorespiratorischen Netzwerks über pyramidale und extrapyramidale Bahnen und eine reflektorische Aktivierung in Form einer **Feed-backward-Regelung** durch die verschiedenen Afferenzen aus der Skelettmuskulatur und den Gelenken.

Die Atmung muss an fast alle sensomotorischen Reaktionen angepasst werden. Dies gilt besonders für bestimmte Ausdruckshandlungen, wie z. B. Lachen, Seufzen und Weinen. Reflektorische Vorgänge wie Schnüffeln, Schlucken, Husten, Niesen und auch Erbrechen verlangen eine direkte Beteiligung der Atmung bei Erhalt der lebensnotwendigen Rhythmizität. Die Voraussetzung für diese dynamischen Regelprozesse bilden afferente Zuflüsse aus den entsprechenden Hirnstrukturen sowie peripheren Sinneszellen.

Willkürliche Ventilationssteigerung. Maximale Ventilationssteigerungen (Abb. 33.8 A), die bei schwerster Arbeit Werte von ca. 120–130 l/min und bei willkürlicher oder psychopathologischer Hyperventilation sogar Werte von 140–160 l/min erreichen, können nicht durch chemischen Atemantrieb, sondern nur durch **Mitinnervation** des respiratorischen Netzwerks durch kortikale und limbische Strukturen erreicht werden (s. unten).

Die maximale willkürliche Hyperventilation kann nur für kurze Zeit durchgehalten werden, da sich durch die erhöhte Ab-

gabe von CO_2 eine **respiratorische Alkalose** entwickelt, die zu einer Vasokonstriktion der Hirngefäße, Minderdurchblutung des Gehirns und zur Bewusstseinsstörung führt.

Anpassung der Atmung bei Arbeit. Bei Arbeit fällt der P_{O_2}-Wert im arteriellen Blut nicht ab und der arterielle P_{CO_2}-Wert ist sogar erniedrigt. Nur der arterielle pH-Wert vermindert sich langsam. Bei Arbeitsbeginn kann die Anpassung der Atmung (und auch der kardiovaskulären Funktionen) also weder über die arteriellen noch die zentralen Chemosensoren geregelt sein. Diese werden erst in späteren Phasen der Ventilations- und Kreislaufanpassung wirksam. Die **Startreaktion** zu Beginn der Arbeit entsteht vielmehr durch eine Mitinnervation des medullären kardiorespiratorischen Netzwerks durch die sensomotorischen Netzwerke. Diese Regelmechanismen sind bei Erkrankungen des ZNS (z. B. Demyelinisierung oder Läsionen der spinalen Vorderseiten- und Hinterstränge) gestört.

An der Steuerung der Atmungsbewegungen sind auch spinale Eigenreflexe, insbesondere der interkostalen Atmungsmuskeln, beteiligt. Wie die anderen quergestreiften Muskeln enthält auch die Atemmuskulatur Muskelspindeln und Sehnenorgane. Über spinale Reflexe kann dadurch eine Feinanpassung der Atembewegungen erfolgen.

In Kürze

Reflektorische Kontrolle der Atmung

Der von der Aktivität in der VRG vorgegebene Atemrhythmus wird durch reflektorische Einflüsse modifiziert. Mehrere Reflexe stehen zur Verfügung, um die Lunge zu schützen und den Gasaustausch an die Stoffwechselbedürfnisse des Organismus anzupassen.

- **Lungendehnungsreflex**: Durch diesen, auch als Hering-Breuer-Komplex bekannten Reflex wird die Amplitude der Atemexkursionen begrenzt.
- **Laryngeale und tracheale Reflexe**: z. B. Husten, dabei wird die Strömungsgeschwindigkeit des exspiratorischen Luftstroms extrem erhöht und die Trachea und der Larynx so gereinigt.
- **Deflationsreflex**: Hierbei kommt es zu einer Aktivierung der Inspiration sowie zu einer Hemmung der Exspiration.
- **J-Reflex**: Bei einer Erhöhung des Extrazellulärvolumens um die Lungenkapillaren kommt es zur Hemmung der Inspiration.

Kardiorespiratorisches Regelsystem

Eine herausragende Bedeutung kommt der **synaptischen Kopplung** mit dem kardiovaskulären Netzwerk zu. Beide Netzwerke operieren als funktionell gekoppeltes kardiorespiratorisches Regelsystem.

Eine Vielzahl von **zentralnervösen Vernetzungen** des Atemzentrums sichert eine adäquate Anpassung der Atmung an das physische und psychische Verhalten.

Literatur

Daley KC (2004) Update on sudden infant death syndrome. Curr Opin Pediatr 16(2): 227–232 (Review)

Herrigel E (1982) Zen in der Kunst des Bogenschießens. Barth, Weilheim

Richter DW, Spyer KM (2001) Studying rhythmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models. TINS 24: 464–472

Widdicombe J (1998) Upper airway reflexes. Curr Opin Pulm Med 4: 376–382

Kapitel 34
Atemgastransport

Wolfgang Jelkmann

34.1 Biophysikalische Grundlagen – 741

34.2 Hämoglobin – 742

34.3 Transport von O_2 im Blut – 743

34.4 Transport von CO_2 im Blut – 748

34.5 Fetaler Gasaustausch – 749

Literatur – 750

Einleitung

Der in Wien 1914 geborene und bis zu seinem Tode 2002 in Cambridge arbeitende Chemiker und Nobelpreisträger Max Perutz nannte das O_2-Bindungsverhalten des Hämoglobins in seinen Vorlesungen unmoralisch: »Stellen wir uns zwei Hämoglobinmoleküle vor. Das eine davon habe schon drei Moleküle O_2 aufgenommen und das andere noch keins. Wenn jetzt noch ein viertes O_2-Molekül kommt ist die Frage: Gehts zum Reichen, das schon drei hat oder zum Armen, das noch keins hat? Die Wahrscheinlichkeit ist ungefähr 100:1, dass es zum Reichen geht. Stellen Sie sich jetzt zwei andere Hämoglobinmoleküle vor: Das eine hat vier Moleküle O_2, ist also gesättigt, und das andere hat nur eins. Welches Molekül wird wohl im Gewebe am wahrscheinlichsten O_2 verlieren, das arme oder das reiche? Das arme verliert den Sauerstoff am leichtesten. So ist die Verteilung des O_2 im Hämoglobinmolekül wie in dem biblischen Gleichnis: Denn der da hat, dem wird gegeben und wer nichts hat, von dem wird man nehmen auch das, was er hat.« Physiologisch ist das »unmoralische Verhalten« der Hämoglobinmoleküle jedoch sehr sinnvoll, weil es die O_2-Versorgung der Gewebe verbessert, wie in diesem Kapitel erklärt wird.

34.1 Biophysikalische Grundlagen

Aufnahme der Atemgase ins Blut

Die Konzentration eines physikalisch gelösten Gases hängt von seinem Partialdruck und seinem Löslichkeitskoeffizienten ab.

Gasaustausch. Die Körperzellen benötigen für die oxidative Energieumwandlung Sauerstoff (O_2), wofür sie Kohlendioxid (CO_2) abgeben. Der Gasaustausch erfolgt in mehreren Schritten:

- Die Lungenbelüftung sorgt für den Gasaustausch mit der Umgebung (»äußere Atmung«; ▶ Kap. 32.2),
- das Blut transportiert konvektiv die Atemgase im Körper,
- in den Kapillaren findet der diffusive Austausch mit dem Gewebe statt (»innere Atmung«).

Der O_2-Partialdruck fällt dabei von ca. 160 mmHg (21 kPa) in der Luft (in Meereshöhe) auf weniger als 5 mmHg (0,7 kPa) in der intrazellulären Flüssigkeit. Der CO_2-Partialdruck beträgt 40–60 mmHg (5–8 kPa) in den Körperzellen und 0,3 mmHg (0,04 kPa) in der Luft. Zum Verständnis der Beziehung zwischen dem Partialdruck und dem Volumen der transportierten Gase müssen hier einige physikalische Grundgesetze in Erinnerung gerufen werden.

Löslichkeit von Gasen. Die Konzentration (C) eines in einer Flüssigkeit gelösten Gases (G) ist seinem Partialdruck (P) proportial: $C_G = P_G \times \alpha_G$ (Henry-Gesetz). Der Proportionalitätsfaktor α **(Bunsen-Absorptions- oder Löslichkeitskoeffizient)** ist ein Maß für die physikalische Löslichkeit des Gases. Er hat die Dimension: Gasvolumen in Milliliter [STPD, *standard temperature* (0°C) *and pressure* (760 mmHg), *dry*; ▶ Kap. 32.2] pro Milliliter Flüssigkeit pro Atmosphäre Druck (atm, 760 mmHg). Der Löslichkeitskoeffizient hängt von der Art des Gases, dem Lösungsmittel und der Temperatur ab.

Löslichkeitskoeffizienten von O_2 und CO_2. Der Löslichkeitskoeffizient von **O_2** bei 760 mmHg beträgt in wässrigen Lösungen 0,024 ml/ml. Unter der Annahme eines arteriellen O_2-Partialdruckes von 95 mmHg errechnet sich also ein O_2-Gehalt von 0,003 ml pro ml Blut. Klinisch wird das Volumen des gelösten O_2 häufig in Vol.-% (ml O_2 pro 100 ml Blut) angegeben, in unserem Beispiel also 0,3 Vol.-% O_2. Sollen Gasvolumina molar ausgedrückt werden, gilt: 1 ml = 45 µmol (22,4 l = 1 Mol).

Der Löslichkeitskoeffizient von **CO_2** bei 760 mmHg beträgt in wässrigen Lösungen 0,57 ml/ml und ist somit 24-fach höher als der von O_2. Beim arteriellen CO_2-Partialdruck von 40 mmHg ergeben sich ca. 3 Vol.-% physikalisch gelöstes CO_2.

Gelöstes O_2 und CO_2 im Blut. In körperlicher Ruhe verbraucht der Mensch etwa 300 ml O_2/min. Bei einem Herzzeitvolumen von 5 l/min könnten in rein physikalischer Lösung jedoch nur 15 ml O_2 mit dem Blut angeliefert werden (0,003 ml O_2 × 5.000 ml Blut/min). Tatsächlich liegen O_2 und CO_2 im Blut aber nur zu einem geringen Anteil gelöst vor. O_2 wird größtenteils an Hämoglobin gebunden und CO_2 in HCO_3^- umgewandelt. Infolge dessen besteht keine lineare Korrelation zwischen dem Gehalt und dem Partialdruck der Atemgase im Blut. O_2 folgt einer sigmoiden und CO_2 einer hyperbolen **Bindungskurve** (s. unten).

Diffusion der Atemgase

Partialdruckdifferenzen und Diffusionskonstanten von O_2 und CO_2 bestimmen den Diffusionsstrom; N_2 ist ein inertes Gas.

Diffusionskoeffizienten. Die Stärke des O_2- und CO_2-Diffusionsstroms in der Lunge und in den peripheren Geweben ist nach dem 1. Fick-Diffusionsgesetz (▶ Kap. 32.4) der **Partialdruckdifferenz** der Atemgase sowie der **Diffusionsfläche** proportional und der Schichtdicke des Hindernisses umgekehrt proportional. Da die Molekülgröße von O_2 kleiner ist als die von CO_2, ist der **Diffusionskoeffizient** von O_2 etwas größer als der von CO_2 (Graham-Gesetz: Der Diffusionskoeffizient ist umgekehrt proportional der Quadratwurzel aus der molekularen Masse). Das Produkt aus Diffusionskoeffizient und Löslichkeitskoeffizient ergibt die **Krogh-Diffusionskonstante** (ml Gas/cm × min × 760 mmHg). Da CO_2 24-mal besser löslich ist als O_2 (s. oben), ist die Diffusionskonstante von CO_2 ca. 20-mal so groß wie die von O_2.

34.1. Dekompressionskrankheit

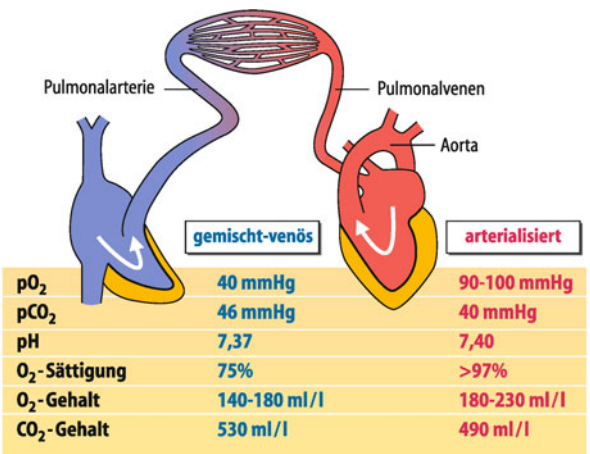
Ursachen. Bei einem raschen Abfall des Umgebungsdruckes, wie er bei Tauchern durch zu schnelles Aufsteigen oder bei Fliegern durch einen Druckverlust in der Flugzeugkabine vorkommen kann, werden Stickstoff und Sauerstoff aus den Körperflüssigkeiten freigesetzt und gehen in die Gasform über.

▼

Pathologie und Symptome. Intra- und extrazellulär bilden sich Gasblasen, die durch mechanischen Druck Gewebe schädigen und als Gasembolien Gefäße verlegen können. Die Embolien entstehen vor allem durch Stickstoffansammlungen, da der Sauerstoff umgesetzt wird bzw. entweichen kann. Leichte Formen des Dekompressionstraumas äußern sich in Mikrozirkulationsstörungen in der Haut mit Rötung, Schwellung und Juckreiz. Wenn der Außendruck akut auf die Hälfte des Ausgangswertes abfällt, kommt es zur lebensbedrohlichen Dekompressionskrankheit. Diese ist vor allem durch zentralnervöse Störungen gekennzeichnet, weil im fettreichen Nervengewebe viel Stickstoff gespeichert ist, welcher nun entweicht. Innerhalb einer halben Stunde nach dem Unfall zeigen sich erste Symptome der Erkrankung (Kopfschmerzen, Sehstörungen, Schwindelgefühl, Gelenk- und Muskelschmerzen, Sensibilitätsstörungen und Schwäche in den Beinen). In schwersten Fällen kann sich ein zerebrales psychoorganisches Syndrom mit Desorientierung und Bewusstseinseintrübung entwickeln.

Therapie. Zur Therapie ist eine sofortige Rekompression in einer Überdruckkammer indiziert.

Alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz. Normalerweise besteht weder für O_2 (da die Partialdruckdifferenzen groß sind) noch für CO_2 (da die Diffusionskonstante groß ist) beim Gasaustausch in der Lunge und in der Peripherie eine Diffusionsbegrenzung. Die geringe Differenz zwischen dem O_2-Partialdruck im Alveolarraum (100 mmHg) und dem in den Arterien des großen Kreislaufs (etwa 95 mmHg) – **die alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz ($AaDO_2$)** – ergibt sich vor allem durch Inhomogenitäten des Belüftungs-Durchblutungs-Verhältnisses in der Lunge. In Abb. 34.1 sind die wichtigsten Blutgaswerte für den gemischtvenösen und arteriellen Strom gegenübergestellt.



pO_2	40 mmHg	90-100 mmHg
pCO_2	46 mmHg	40 mmHg
pH	7,37	7,40
O_2-Sättigung	75%	>97%
O_2-Gehalt	140-180 ml/l	180-230 ml/l
CO_2-Gehalt	530 ml/l	490 ml/l

Abb. 34.1. Blutgasstatus in den großen Venen und Arterien. Normalwerte (in Meereshöhe) der gemischt-venösen (rechter Vorhof, Pulmonalarterie; *blau*) und arteriellen (Pulmonalvenen; Aorta; *rot*) Blutgase des gesunden jungen Erwachsenen bei körperlicher Ruhe (1 mmHg = 0,133 kPa). Der O_2-Gehalt des arterialisierten Blutes hängt von der Hämoglobinkonzentration ab

Stickstoff. N_2 ist physiologisch inert, d. h., es wird im Organismus nicht umgesetzt. Seine Löslichkeit und Diffusionsgeschwindigkeit sind vergleichsweise gering. Bei atmosphärischem Druck enthält 1 l Blut 9 ml N_2. Medizinische Probleme treten auf, wenn der Umgebungsdruck plötzlich abnimmt und sich Gasblasen im Blut bilden (Dekompressionskrankheit; ▶ Box 34.1).

In Kürze

Biophysikalische Grundlagen

Die Konzentration eines gelösten Gases ist proportional seinem Partialdruck. Außerdem hängt sie vom Löslichkeitskoeffizienten ab. Die Atemgase werden in der Lunge und in den Geweben durch Diffusion ausgetauscht. Der Proportionalitätsfaktor, der Bunsen-Löslichkeitskoeffizient, hat im Blut für CO_2 einen etwa 24-mal größeren Wert als für O_2.

34.2 Hämoglobin

Aufgaben und Aufbau des Hämoglobins

Der rote Blutfarbstoff Hämoglobin ist ein tetrameres Protein; jede seiner vier Untereinheiten besteht aus einer Globinkette und einer Hämgruppe.

Aufgaben des Hämoglobins. Der in den Erythrozyten enthaltene rote Blutfarbstoff **Hämoglobin** hat verschiedene Aufgaben:

- Er dient als Vehikel für O_2. In den Lungenkapillaren wird O_2 vom Hämoglobin angelagert **(Oxygenation)**. Über 98% des O_2 im arterialisierten Blut ist an Hämoglobin gebunden. In den Gewebekapillaren wird der Sauerstoff wieder abgegeben **(Desoxygenation)**.
- Hämoglobin trägt zur Pufferung (▶ Kap. 35.1) bei.
- Der CO_2-Transport (▶ Abschn. 34.4) erfolgt zu einem kleinen Teil ebenfalls durch Hämoglobin.

Molekulare Struktur. Hämoglobin ist ein tetrameres kugelförmiges Protein (Abb. 34.2) mit einer molekularen Masse von 64,5 kDa. Seine vier Untereinheiten bilden eine Funktionseinheit, da sie sich wechselseitig beeinflussen. Jede Untereinheit besteht aus einer Polypeptidkette, dem **Globin**, und einer prosthetischen Gruppe, dem Häm. Jeweils zwei der vier Globinketten sind identisch.

Das **Häm** ist aus vier über Methinbrücken miteinander verbundenen Pyrrolringen aufgebaut (Porphyrinring), die in der Mitte über ihre vier Stickstoffatome ein zweiwertiges Eisenatom komplex binden. Das Porphyringerüst weist konjugierte Doppelbindungen auf, die die rote Farbe verursachen. An das **Fe^{2+}-Atom** lagert sich bei der Oxygenation O_2 an. Es wird dabei nicht oxidiert. Andererseits geht die Oxygenation mit einer Änderung der Quartärstruktur des Moleküls einher **(Konformationsänderung)**. Das Eisen ist nämlich mit der Globinkette über deren proximales Histidin kovalent verbunden. Durch dieses Histidin werden Strukturänderungen des Häm auf das Globin übertragen und umgekehrt.

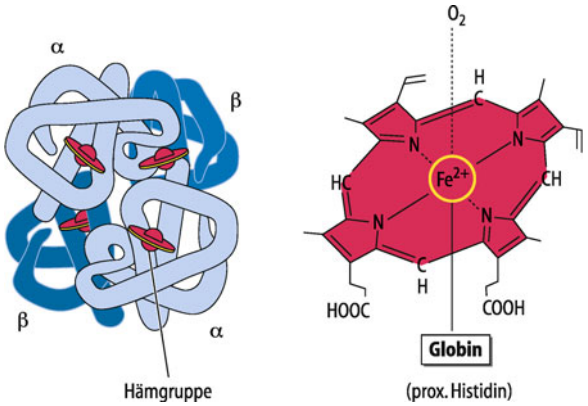


Abb. 34.2. Aufbau des Hämoglobinmoleküls aus vier (je zwei identischen) Globinketten *(blau)* und vier Hämgruppen *(rot)*. Jedes Häm (*rechts* vergrößert dargestellt) besteht aus einem Porphyrinring mit einem zentralen zweiwertigen Eisen, an dessen 6. Koordinationsstelle sich reversibel O_2 anlagern kann (Oxygenation)

Spektralanalyse. Abgesehen von der charakteristischen Absorptionsbande bei 400 nm (Soret-Bande), die durch den Porphyrinanteil hervorgerufen wird, zeigt oxygeniertes Hämoglobin bei der Spektralanalyse zwei Absorptionsmaxima (541 und 577 nm), während desoxygeniertes Hämoglobin ein dazwischen liegendes Maximum (555 nm) zeigt. Das desoxygenierte Hämoglobin absorbiert das Licht im langwelligen Spektralbereich etwas stärker und im kurzwelligen Spektralbereich etwas schwächer als das oxygenierte. Daher erscheint das venöse Blut bläulich-rot gefärbt und dunkler als das arterielle.

Bestimmung der Hämoglobinkonzentration. Die Hämoglobin-(Hb-)Konzentration kann durch Extinktionsmessung mit monochromatischem Licht bestimmt werden. Da Hämoglobin in stark verdünnten Lösungen aber wenig beständig ist und seine Extinktion sich mit der O_2-Beladung ändert, ist zuvor die Umwandlung in eine farbstabile Verbindung notwendig. Üblicherweise wird alles Hämoglobin in Zyanhämiglobin (**Zyanmethämoglobin**) überführt, dessen Konzentration dann photometrisch ermittelt wird.

Hämoglobin-Isoformen

Während der menschlichen Entwicklung werden Globinpaare mit unterschiedlichen Aminosäuren gebildet; die Erythrozyten des Erwachsenen enthalten überwiegend HbA, die des Feten HbF.

HbA. Das Hämoglobin des erwachsenen Menschen (**HbA**, A = *adult*) hat (überwiegend) zwei **α-Ketten** aus 141 Aminosäuren und zwei **β-Ketten** aus 146 Aminosäuren (α_2, β_2). In der klinisch-chemischen Diagnostik (bei Diabetes mellitus) werden eine nicht glykierte (**HbA_0**, normalerweise > 94%) und eine glykierte (**HbA_1**, normalerweise < 6%) Form unterschieden. Glykiertes Hämoglobin entsteht durch die nicht enzymatische Verbindung (Schiff-Basen) von Hexosen mit den terminalen Valylresten der β-Ketten. Die Hämoglobinvariante mit gebundener Glukose wird als HbA_{1C} bezeichnet. Gesteigerter Anteil von HbA_{1C} ist ein diagnostisch wichtiger Hinweis auf erhöhte Glukosekonzentrationen bei Diabetes mellitus (▶ Kap. 21.4).

Daneben findet sich zu einem kleinen Prozentsatz (2%) das sog. **HbA_2**, das anstelle der β-Ketten zwei **δ-Ketten** besitzt (α_2, δ_2). Die δ-Ketten bestehen ebenfalls aus 146 Aminosäuren, wovon aber zehn anders als in den β-Ketten sind.

Globin-Isoformen während der Ontogenese. In der Embryonalzeit werden die Hämoglobine Gower 1 (ζ_2, ε_2), Portland (ζ_2, γ_2) und Gower 2 (α_2, ε_2) gebildet. Ab dem 3. Schwangerschaftsmonat wird fetales Hämoglobin **(HbF)** gebildet, welches aus zwei α- und zwei γ-Ketten zusammengesetzt ist (α_2, γ_2). HbF-haltige Erythrozyten haben eine erhöhte Affinität, O_2 zu binden (s. unten). HbF macht quantitativ ab der 8. Schwangerschaftswoche den Hauptteil des Gesamthämoglobins aus. Das reife Neugeborene besitzt etwa 80% HbF und 20% HbA. HbF-haltige Erythrozyten sind gegenüber oxidativem Stress besonders empfindlich. Der oxidative Stress nimmt nach der Geburt durch die Belüftung der Lunge schlagartig zu und löst suizidalen Tod von HbF-haltigen Erythrozyten aus. Im Alter von 12–18 Monaten erreicht das Kleinkind den **Hämoglobinstatus des Erwachsenen (HbA 98%, HbA_2 2%, HbF < 1%)**.

Störungen der Hämoglobinsynthese. Zwei Typen angeborener Defekte der Hämoglobinbildung werden unterschieden.

- Zum einen kann die Globinkette qualitativ verändert sein. In der Regel ist dabei ein Nukleotid in der DNA abnormal, sodass eine andere Aminosäure im Globin erscheint. Dieser Typ wird als **Hämoglobinopathie** bezeichnet. Bekanntestes Beispiel ist der Einbau von Valin anstelle von Glutamat in Position 6 der β-Kette (HbS), der zur Sichelzellanämie führt (▶ Box 23.2).
- Zum anderen kann die Synthese einer (α oder β) oder zweier (β und δ) Globinkettenarten quantitativ vermindert sein, während die Aminosäurensequenz normal ist. Diese Störung führt zu den **Thalassämie-Syndromen**.

In Kürze

Hämoglobin

Der rote Blutfarbstoff Hämoglobin ist ein tetrameres Protein; jede seiner vier Untereinheiten besteht aus einer Globinkette und einer Hämgruppe. Die Aufgaben des Hämoglobins sind die Anlagerung von O_2 in den Lungenkapillaren, die Abgabe von O_2 in den Gewebekapillaren, die Pufferung und der CO_2-Transport. Die O_2-Bindung erfolgt über ein Eisenatom, das sich im Zentrum der Hämgruppe befindet.

Bildung des Hämoglobins

Während der menschlichen Entwicklung werden Globinpaare mit unterschiedlichen Aminosäuren gebildet. Die Erythrozyten des Erwachsenen enthalten überwiegend HbA, die des Feten HbF.

34.3 Transport von O_2 im Blut

O_2-Beladung des Blutes

Die O_2-Kapazität des Blutes steigt mit der Hämoglobinkonzentration; 1 g Hämoglobin bindet maximal 1,34 ml O_2 (Hüfner-Zahl).

Maximale O_2-Beladung. Die maximale O_2-Aufnahmefähigkeit einer hämoglobinhaltigen Lösung wird als **O_2-Kapazität** be-

zeichnet. Das tetramere Hämoglobinmolekül (Hb) kann maximal vier Moleküle O_2 binden:

$$Hb + 4\ O_2 \approx Hb\ (O_2)_4$$

Unter Berücksichtigung des Molvolumens für ideale Gase (22,4 l) kann ein Mol Hämoglobin (64.500 g) 89,6 l (4 × 22,4 l) O_2 binden. Pro Gramm Hämoglobin errechnen sich damit 1,39 ml O_2. In der Praxis ergeben Blutanalysen etwas niedrigere Werte, da das Hämoglobin z. T. als Methämoglobin und als CO-Hämoglobin vorliegt, welche kein O_2 binden können (s. unten). Daher wird in der Regel mit der **Hüfner-Zahl** gerechnet: 1 g Hämoglobin bindet maximal **1,34 ml** O_2.

O_2-Kapazität des Blutes. Mithilfe der Hüfner-Zahl lässt sich aus der Hämoglobinkonzentration des Blutes die O_2-Kapazität berechnen. Beispielsweise beträgt bei einer Person mit 150 g Hb/l die O_2-Kapazität des Blutes 201 ml O_2/l. Damit kann – gebunden an Hämoglobin – ca. 70-mal mehr O_2 transportiert werden, als dies in physikalischer Lösung der Fall wäre.

Die O_2-Kapazität des Blutes ist eine wichtige **Determinante der körperlichen Leistungsfähigkeit (aerobe Kapazität)**. Abb. 34.3 zeigt beispielhaft, dass ein anämischer Patient mit einer Hämoglobinkonzentration von 100 g pro Liter Blut nur etwa halb so viel O_2 pro Blutvolumen transportieren kann wie eine Person mit einer Erythrozytose (▶ Kap. 23.3), die eine doppelt so hohe Hämoglobinkonzentration aufweist. Die – kleine – physikalisch gelöste O_2-Menge ist dabei in beiden Fällen identisch.

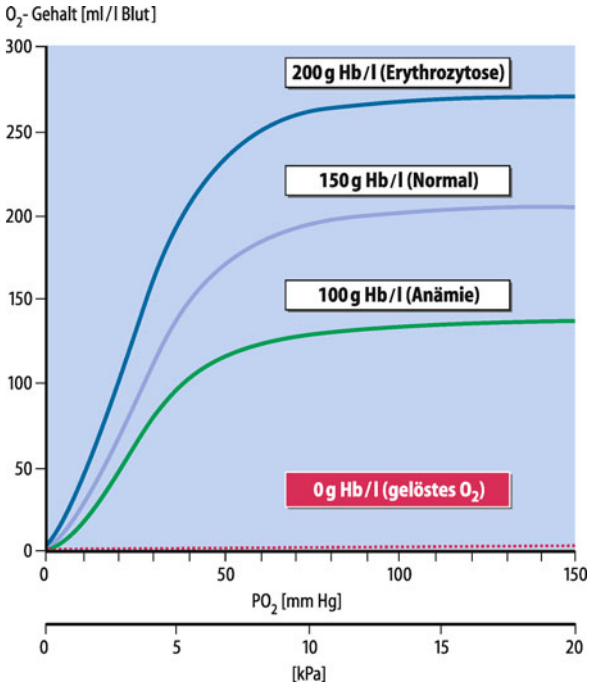


Abb. 34.3. O_2-Bindungskurven bei unterschiedlicher Hämoglobinkonzentration. Abhängigkeit des O_2-Gehaltes des Blutes vom O_2-Partialdruck (PO_2) und der Hämoglobinkonzentration (Hb) des Blutes unter Standardbedingungen (pH 7,40; PCO_2 40 mmHg; 37°C). Bei PO_2-Werten über 100 mmHg ist das Hämoglobin praktisch vollständig mit O_2 gesättigt, sodass – unabhängig von der Hb-Konzentration – nur noch der Gehalt an physikalisch gelöstem O_2 zunimmt

O_2-Gehalt im arteriellen und venösen Blut. Der Gehalt des Blutes an chemisch gebundenem Sauerstoff hängt von der aktuellen O_2-Sättigung ab (% HbO_2). Unter Berücksichtigung der Hüfner-Zahl errechnet sich der O_2-Gehalt [O_2] als

$$[O_2] = 1{,}34\ [Hb] \times (\%\ HbO_2).$$

Aus den oben genannten Werten für die arterielle O_2-Sättigung (98%) und der mittleren venösen O_2-Sättigung (75%) ergibt sich demnach ein Gehalt an chemisch gebundenem Sauerstoff im arteriellen und gemischt-venösen Blut von ca. 200 bzw. 150 ml O_2/l. Die **arteriovenöse Differenz der O_2-Gehalte** (avD_{O_2}) beträgt also 50 ml O_2/l. Hieraus geht hervor, dass normalerweise nur 25% des gesamten O_2 des Blutes bei der Passage durch die Gewebekapillaren ausgeschöpft werden. Allerdings findet in den einzelnen Organen eine sehr unterschiedliche Entsättigung des Blutes statt (▶ Kap. 36). Außerdem kann der O_2-Verbrauch bei schwerer körperlicher Arbeit derart ansteigen, dass die avD_{O_2} mehr als 100 ml O_2/l betragen kann.

Abhängigkeit der O_2-Bindung vom O_2-Partialdruck

Die O_2-Sättigung hängt vom O_2-Partialdruck ab; die Lage der S-förmigen Hämoglobin-O_2-Bindungskurve wird durch den Halbsättigungsdruck (P_{50}) gekennzeichnet.

O_2-Bindungskurve. Der Grad der Beladung der Hämoglobinmoleküle mit O_2, die **O_2-Sättigung**, hängt vom Sauerstoffpartialdruck (PO_2) ab. In Abwesenheit von O_2 (Anoxie) ist das Hämoglobin desoxygeniert (O_2-Sättigung 0%). Mit steigendem PO_2 nimmt die O_2-Sättigung zu (Abb. 34.3). Die O_2-Bindungskurve des Blutes zeigt einen charakteristischen **S-förmigen Verlauf**. Bei PO_2 90–100 mmHg (12–13 kPa) ist das Hämoglobin zu über 95% mit O_2 gesättigt. Bei einem arteriellen PO_2 von 60 mmHg (8 kPa) beträgt die O_2-Sättigung immer noch 90%. Der flache Verlauf der Bindungskurve im oberen Abschnitt ist günstig, weil damit selbst bei einer abnormalen Erniedrigung des arteriellen PO_2 (z. B. bei Höhenaufenthalt oder Lungenfunktionsstörungen) eine hohe O_2-Sättigung des arterialisierten Blutes gewährleistet bleibt. Der steile Abschnitt der Hämoglobin-O_2-Bindungskurve (zwischen PO_2 60 mmHg und 10 mmHg) ermöglicht die Abgabe von O_2 bei relativ hohen O_2-Partialdrücken und somit einen starken O_2-Diffusionsstrom aus den Kapillaren in das umgebende Gewebe. Der PO_2 des gemischt-venösen Blutes beträgt bei Menschen in körperlicher Ruhe durchschnittlich 40 mmHg (5,3 kPa) entsprechend einer O_2-Sättigung von 75% (Abb. 34.4 A).

O_2-Affinität. Die Position der Hämoglobin-O_2-Bindungskurve kann unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen verändert sein. Um dies quantitativ auszudrücken, wurde als Maß für die O_2-Affinität von Hämoglobin- oder Blutproben der **P_{50}-Wert** eingeführt, der angibt, bei welchem PO_2 50% des Hämoglobins mit O_2 beladen ist (Abb. 34.4 A). Der P_{50} be-

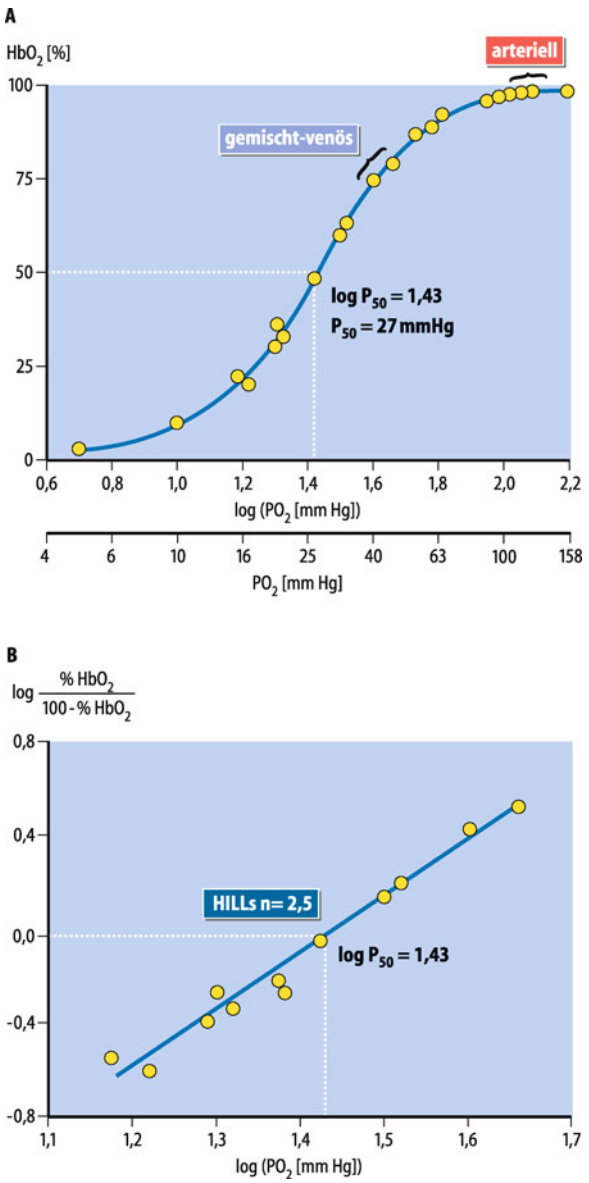


Abb. 34.4. O_2-Bindungskurve eines menschlichen Blutes bei logarithmischer Auftragung des PO_2 (pH 7,40; PCO_2 40 mmHg; 37°C). **A** S-förmiger Verlauf bei Auftragung der prozentualen Sättigung (% HbO_2) auf der *Ordinate* mit Angabe des arteriellen und gemischt-venösen Bereichs sowie des P_{50}, **B** Hill-Plot (linearisierter Bereich zwischen 20% und 80% HbO_2)

trägt unter Standardbedingungen (pH 7,40; PCO_2 40 mmHg und 37°C) beim erwachsenen Menschen knapp **27 mmHg** (3,6 kPa). Der P_{50} hängt von der Aminosäuresequenz der Hämoglobinketten ab und unterscheidet sich bei den verschiedenen Tierspezies.

Hill-Koeffizient. Zu diagnostischen und wissenschaftlichen Zwecken kann es erforderlich sein, die Steilheit der Hämoglobin-O_2-Bindungskurve in ihrem mittleren Bereich zu charakterisieren. Hierzu wird der logarithmierte Quotient von oxygeniertem Hämoglobin (% HbO_2) zum desoxygenierten Hämoglobin (100 –% HbO_2) gegen den logarithmierten PO_2 aufgetragen. In diesem – sog. Hill-Plot – erhält man eine Gerade mit der Steigung n (Abb. 34.4 B). Der Hill-Koeffizient n von menschlichem Blut beträgt 2,5–2,8. Bei einer eingeschränkten Kooperativität der Hämoglobinuntereinheiten ist der Kurvenverlauf flach und $n < 2,5$.

Molekulare Mechanismen der O_2-Bindung

Die Oxygenation bewirkt eine Konformationsänderung der Hämoglobinmoleküle und eine Abgabe von H^+-Ionen.

Kooperativität der Hämoglobinuntereinheiten. Der S-förmige Verlauf der O_2-Bindungskurve impliziert, dass die Anlagerung von O_2 an das Hämoglobin die Bindung weiterer O_2-Moleküle begünstigt. Das Einfangen von O_2 erfolgt **kooperativ**, d. h., es kommt dabei zu Wechselwirkungen der vier Untereinheiten des Hämoglobins. Beim desoxygenierten Hämoglobin sind sie durch elektrostatische Kräfte, d. h. nichtkovalent, verkettet **(Salzbindungen)**. Die α-Untereinheiten des Hämoglobins sind über polare Gruppen miteinander verbunden, und außerdem haften sie an den benachbarten β-Untereinheiten. Bei der Oxygenierung werden Bindungen gelöst und es rotiert ein α/β-Dimer um 15° gegen das andere.

Funktionell werden so **allosterische Effekte** möglich, d. h. lokale Ladungsänderungen können den Funktionszustand an weit entfernten Stellen des tetrameren Moleküls beeinflussen.

T- und R-Struktur. Desoxygeniertes Hämoglobin ist aufgrund seiner insgesamt acht Salzbindungen ein strafferes und gespannteres Molekül als oxygeniertes Hämoglobin. Die Quartärstruktur des desoxygenierten Hämoglobins wird **T-Struktur** (engl. *tense* = gespannt) genannt, die des oxygenierten Hämoglobins **R-Struktur** (engl. *relaxed* = enspannt).

Der Übergang der T- in die R-Struktur wird durch die **Anlagerung von O_2** an das Fe^{2+} der Hämgruppe bewirkt. Im desoxygenierten Hämoglobin befindet sich das Fe^{2+} aufgrund der sterischen Hemmung zwischen dem proximalen Histidin und den Stickstoffatomen des Porphyrins etwa 0,06 nm außerhalb der Hämebene. Bei der Oxygenierung bewegt sich das Eisenatom in die Porphyrinebene hinein (Abb. 34.5). Durch den Zug am proximalen Histidin werden mehrere Salzbindungen aufgebrochen und die Globinketten beweglicher. Der S-förmige Verlauf der O_2-Bindungskurve beruht also darauf, dass für das erste O_2-Molekül mehr Salzbindungen gelöst werden müssen als für die folgenden. Die O_2-Anlagerung erfolgt im HbA in der Reihenfolge α_1, α_2, β_1 und zuletzt β_2, weil sich die Hämtaschen der α-Ketten leichter öffnen als die der β-Ketten.

Einfluss der Oxygenierung auf die Pufferkraft. Hämoglobin hat eine hohe Pufferkapazität, weil seine Konzentration im Blut hoch und sein Histidingehalt groß ist. Desoxygeniertes Hämoglobin ist ein noch stärkerer Puffer (Protonenakzeptor) als oxygeniertes Hämoglobin. Verantwortlich sind hierfür bestimmte **Histidinreste** und terminal gelegene Aminosäuren, deren negative Ladung mit dem Übergang in die T-Struktur des desoxygenierten Hämoglobins zunimmt, sodass sich vermehrt H^+-Ionen anlagern. Die freien NH_2-Gruppen können alternativ mit CO_2 Karbaminoverbindungen eingehen. Die Fähigkeit des Hämoglobins, bei der O_2-Abgabe H^+ und CO_2 aufzunehmen, wird Christiansen-Douglas-Haldane-Effekt oder verkürzt **Haldane-Effekt** genannt. Umgekehrt gibt Hämoglobin bei der Oxygenation Protonen ab (0,7 Mol H^+ pro Mol O_2).

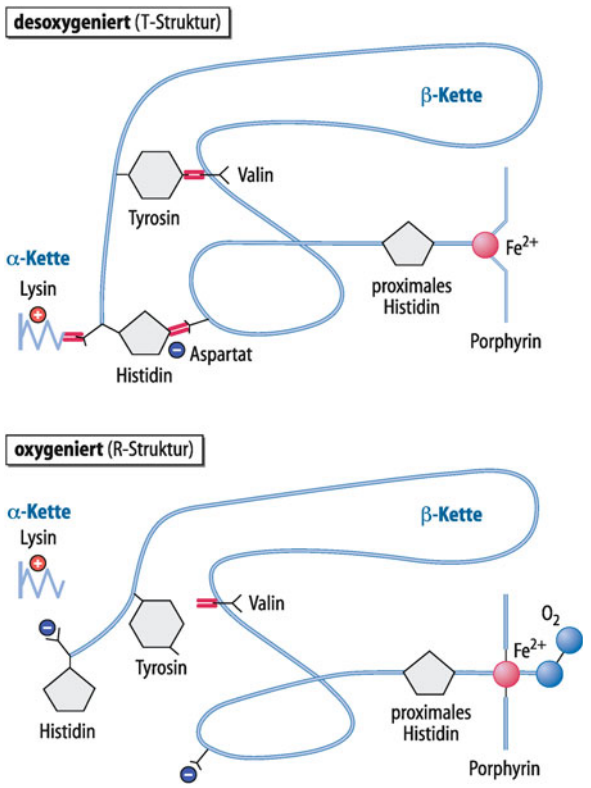


Abb. 34.5. O_2-Abhängigkeit der Konformation des Hämoglobinmoleküls am Beispiel einer β-Kette. Im desoxygenierten Zustand (T-Struktur) ragt das Fe^{2+} aus der Ebene des Porphyrinrings. Elektrostatische Kräfte stabilisieren das tetramere Molekül durch Salzbindungen *(rot)* innerhalb der β-Kette und mit den benachbarten α-Ketten. Der Zug des O_2 am Fe^{2+} im oxygenierten Hämoglobin überträgt sich nicht nur auf das proximale Histidin sondern auf das ganze Protein, sodass die Salzbindungen gelöst werden (R-Struktur)

Methämoglobinbildung. Anders als bei der physiologischen Oxygenation kann an der Hämgruppe auch eine echte Oxidation stattfinden, sodass das zweiwertige in dreiwertiges Eisen übergeht. Das Ergebnis ist Hämiglobin oder – im klinischen Sprachgebrauch – **Methämoglobin**. Normalerweise enthält das menschliche Blut nur sehr wenig Methämoglobin (< 1%). Bei mangelhafter **Methämoglobinreduktase-Aktivität** in den Erythrozyten (z. B. bei Kleinkindern und unter dem Einfluss bestimmter Medikamente, vor allem Anilinderivaten) kann vermehrt Methämoglobin anfallen. Dieses ist ungünstig, weil Fe^{3+} im Häm kein O_2 binden kann und die O_2-Affinität des verbleibenden Hämoglobins (mit Fe^{2+}) abnormal erhöht ist. Therapeutisch werden reduzierende Medikamente (Phenothiazinfarbstoffe) verabreicht, in schweren Fällen kann ein Blutaustausch notwendig werden.

Modulatoren der Hämoglobin-O_2-Affinität

Die O_2-Affinität der Erythrozyten wird durch 2,3-Bisphosphoglyzerat, Protonen, CO_2 und Temperaturerhöhungen verringert.

Lage der Hämoglobin-O_2-Bindungskurve. Die Position der Hämoglobin-O_2-Bindungskurve stellt einen Kompromiss zwischen der Fähigkeit dar, O_2 in der Lunge aufzunehmen und in der Peripherie wieder abzugeben. Eine **Rechtsverlagerung** der Kurve bedeutet eine Abnahme der O_2-Affinität. Dabei wird die O_2-Aufnahme in den Lungen erschwert, die O_2-Abgabe im Gewebe dagegen erleichtert. Eine **Linksverlagerung** der Kurve wirkt sich entgegengesetzt aus. Betrachtet man die S-förmige O_2-Bindungskurve mit ihrem flachen oberen Abschnitt (Abb. 34.4 A), ist offensichtlich, dass Veränderungen der O_2-Affinität des Blutes – bei normal hohem arteriellen PO_2 – vor allem Auswirkungen auf die **O_2-Abgabefähigkeit** haben.

2,3-Bisphophoglyzerat-Wirkung. Die O_2-Affinität einer reinen Hämoglobinlösung ist sehr viel größer als die des Blutes. Erythrozyten enthalten nämlich hohe Konzentrationen an 2,3-Bisphosphoglyzerat (2,3-BPG; 4–5 mmol/l, d. h. äquimolar zum Hämoglobintetramer). Diese Phosphatverbindung, die in einem Nebenweg der Glykolyse gebildet wird, vernetzt die beiden β-Ketten des desoxygenierten Hämoglobins und **fixiert** so die **T-Struktur**. Dadurch wird die O_2-Affinität der Erythrozyten gesenkt (P_{50} 27 mmHg in 2,3-BPG-haltigem normalem Blut im Vergleich zu P_{50} 18 mmHg in 2,3-BPG freien Erythrozyten) und somit die O_2-Abgabe des Blutes erleichtert.

Da die einleitenden Schritte der **Glykolyse** pH-abhängig sind (vor allem die Phosphofruktokinasereaktion), führt eine Alkalose zu einer vermehrten 2,3-BPG-Konzentration (z. B. bei Höhenaufenthalt durch die respiratorische Alkalose und den erhöhten Anteil an basischem desoxygeniertem Hämoglobin), eine Azidose dagegen zu einem 2,3-BPG-Abfall.

Bohr-Effekt. Das pH des Blutes kann systemisch von der Norm abweichen oder selektiv in einzelnen Organen abfallen (z. B. durch Milchsäurebildung in arbeitender Muskulatur). Ein Anstieg der H^+-Konzentration und des PCO_2 vermindern akut die O_2-Affinität des Blutes (Abb. 34.6). Damit wird die O_2-Abgabe an das Gewebe erleichtert. Da CO_2 zu Kohlensäure hydratisiert wird, welche in Bikarbonat und Protonen dissoziiert (s. unten), wirkt CO_2 ebenfalls überwiegend durch eine Zunahme der H^+-Ionen. Letztere binden bevorzugt an desoxygeniertes Hämoglobin (vor allem an das terminale Histidin in Position 146 der β-Ketten, welches dann Salzbindungen mit den NH_2-terminalen Gruppen der α-Ketten eingeht) und stabilisieren so die T-Struktur des Hämoglobins. CO_2 bindet z. T. auch direkt an Aminogruppen des Hämoglobins (Karbamatbildung; s. unten). Die **Abhängigkeit** der O_2-Bindung an das Hämoglobin vom **pH** und vom **pCO_2** wird als Bohr-Effekt bezeichnet.

Temperatureinfluss. Es besteht eine inverse Korrelation zwischen der Temperatur und der O_2-Affinität des Hämoglobins (Abb. 34.6). Ebenso wie beim Bohr-Effekt können **lokale** und **systemische Effekte** unterschieden werden. Lokale Abweichungen der Bluttemperatur (z. B. Erhöhung in der arbeitenden Muskulatur oder Erniedrigung in der Körperschale) wirken sich ausschließlich auf die O_2-Abgabe aus, während die Oxygenation in der Lunge unbeeinflusst ist, solange die Körperkerntemperatur konstant bleibt.

Wie oben betont, ist die O_2-Abgabefähigkeit – aufgrund des sigmoiden Verlaufes der O_2-Bindungskurve – ohnehin stärker

von der O_2-Affinität des Blutes abhängig als die O_2-Beladung. So ist die erleichterte O_2-Abgabe aufgrund der niedrigen O_2-Affinität durch die Temperaturerhöhung bei fiebrigen Patienten günstig, da deren Energieumsatz – und infolgedessen O_2-Bedarf – vergrößert ist. Die entgegengesetzte Reaktion ist ebenfalls von klinischer Relevanz. Die vergrößerte O_2-Affinität des Hämoglobins bei niedrigen **Körpertemperaturen** geht nämlich mit einer erschwerten O_2-Abgabe einher. Die Gewebshypoxie, die sich bei unterkühlten Patienten entwickelt, ist teilweise durch die hohe O_2-Affinität des Blutes bedingt.

34.2. Akute und chronische Höhenkrankheit

Akute Höhenkrankheit. In der Höhe nimmt der O_2-Partialdruck in der Luft und – infolgedessen – auch im Alveolargas und im arteriellen Blut ab (z. B. in 3.000 m ohne Akklimatisierung auf 56 mmHg). Bei zu raschem Aufstieg, unzureichender Atemantwort auf den O_2-Mangel im Gewebe und mangelhafter Flüssigkeitsausscheidung kann sich eine »akute Bergkrankheit« entwickeln.

Man unterscheidet zwei unterschiedlich schwere Formen der akuten Höhenkrankheit:

- Symptome der sog. »**gewöhnlichen Form**« sind starkes Herzklopfen, Atemnot bei körperlicher Ruhe, Kopfschmerz, Erbrechen und Schlafstörungen. Die akute Berg- oder Höhenkrankheit befällt ca. 40% aller Touristen, die sich rasch auf über 3.000 m begeben.
- In schweren Fällen entwickeln sich »**Höhenödeme**« im Gehirn und/oder in den Lungen. Das Höhenhirnödem wird durch mehrere Faktoren verursacht, vor allem durch die hypoxieinduzierte zerebrale Mehrdurchblutung und eine vergrößerte kapilläre Permeabilität. Betroffene Bergsteiger fallen durch Einschränkungen der Bewegungskoordination (Ataxie) und geistige Verwirrtheit auf, u. U. werden sie bewusstlos. Wesentlich für die Pathogenese des Höhenlungenödems sind hypoxieinduzierte pulmonale Vasokonstriktion und Störungen der Mikrozirkulation. Es äußert sich in Reizhusten, zunehmender Atemnot (Dyspnoe) und schaumig-blutigem Auswurf.

Chronische Höhenkrankheit. Die Hochlandbewohner Mittel- und Südamerikas (> 3.500 m) leiden häufig unter der »chronischen Bergkrankheit«. Diese wird hauptsächlich durch die hypoxiebedingte Vermehrung roter Blutzellen und die Konstriktion der Widerstandsgefäße in der Lunge verursacht. Typische Symptome sind hier exzessive Hämatokriterhöhungen, Lungenhochdruck, Herzinsuffizienz und Thrombosen. Der Zustand bessert sich, wenn die Betroffenen in tiefer gelegene Regionen ziehen.

Kohlenmonoxidvergiftung. Der Organismus produziert permanent in sehr kleinen Mengen Kohlenmonoxid (CO), und zwar bei Abbau von Häm (s. Lehrbücher der Biochemie). Das farb- und geruchlose CO bindet wie O_2 an Hämstrukturen. Die **CO-Affinität** des **Hämoglobins** ist sogar etwa 250-mal größer als die

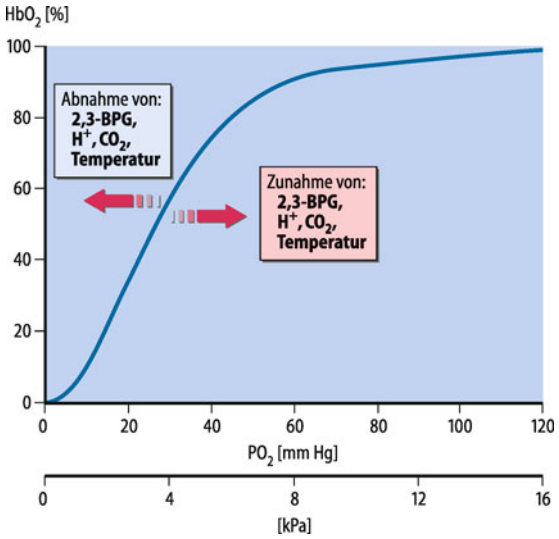


Abb. 34.6. Parameter, die die O_2-Affinität der Erythrozyten beeinflussen. Wissenschaftlich sind die Effekte quantifizierbar (Bohr-Effekt: $\Delta \log P_{50}/\Delta pH = 0{,}48$; Temperatureffekt: $\Delta \log P_{50}/\Delta T = 0{,}023$)

O_2-Affinität. Normalerweise liegt etwa 1% des Hämoglobins im Blut als CO-Hämoglobin vor. Da bei der (unvollständigen) Verbrennung organischer Stoffe CO entsteht, ist der Anteil des CO-Hämoglobins bei Rauchern vergrößert (5–15% des Gesamthämoglobins). Die chronische Erhöhung der CO-Hämoglobinkonzentration ist gesundheitsschädlich, ein akuter Anstieg auf > 40% durch CO-Einatmung lebensbedrohlich (z. B. Selbstmordversuch mit Auspuffgasen). Wenn die Fe^{2+}-Bindungsstelle des Häms durch CO besetzt ist, kann sich dort kein O_2 anlagern. Darüber hinaus bewirkt die CO-Anlagerung einen Übergang des Hämoglobins in die R-Struktur, sodass das noch unblockierte Hämoglobin eine nach links verlagerte O_2-Bindungskurve aufweist. Dadurch sinken die O_2-Partialdrücke in den Gewebekapillaren noch weiter ab.

Da CO-Hämoglobin eine **hellrote Farbe** hat, sehen CO-Vergiftete in der Regel rosig aus, selbst wenn es zum Koma und zur Atemlähmung gekommen ist. Zur Lebensrettung muss versucht werden, durch eine – möglichst hyperbare – O_2-Beatmung das CO vom Fe^{2+} des Hämoglobins zu verdrängen.

In-vivo-Messung der arteriellen O_2-Sättigung. Die O_2-Sättigung des Blutes kann mithilfe eines **Pulsoxymeters** kontinuierlich in vivo gemessen werden. Dazu wird ein Sensor, der aus zwei lichtemittierenden Dioden und – auf der Gegenseite – einem Photodetektor besteht, an die Messstelle (Ohrläppchen oder Fingerbeere) geklippt. Die Lichtabsorption im kapillarisierten Gewebe wird abwechselnd bei 660 nm (rot) und 940 nm (infrarot) bestimmt. Da das rote Licht vom desoxygenierten stärker als vom oxygenierten Blut absorbiert wird (und umgekehrt infrarotes Licht stärker vom oxygenierten Blut), kann die O_2-Sättigung des Blutes computerunterstützt ermittelt werden. Die Pulsoxymetrie wird vor allem für sportphysiologische Untersuchungen, in der Lungenheilkunde und in der Intensivmedizin genutzt. Anders als die komplizierten direkten In-vitro-Messungen des O_2-Gehaltes des Blutes ergibt die photometrische Pulsoxymetrie zu hohe O_2-Sättigungswerte, wenn im Blut ein hoher Anteil an HbCO oder an Methämoglobin vorliegt.

Künstliche O_2-Träger. Die Erythrozytentransfusion kann bei schweren Anämien lebensrettend sein. In vielen Regionen der Erde gibt es Engpässe in der Gewinnung von Erythrozytenkonzentraten. Zudem besteht bei der Übertra-

gung von Fremdblut ein Restrisiko der Infektion mit Krankheitserregern. Daher wird seit Jahren versucht, »künstliche« O_2-Träger zu therapeutischen Zwecken herzustellen. Dabei werden zwei Ansätze verfolgt: **modifizierte Hämoglobinlösungen und Perfluorkarbonemulsionen.**

Hauptprobleme des therapeutischen Einsatzes von freiem Hämoglobin sind seine große O_2-Affinität und seine kurze intravasale Verweildauer sowie als Nebenwirkungen ausgeprägte Vasokonstriktionen, Nierenschädigungen und Antigenität. Um diese Nachteile zu vermeiden, werden Hämoglobinmoleküle polymerisiert oder mikroverkapselt.

Perfluorkarbone sind synthetische fluorierte Kohlenstoffverbindungen, die relativ große O_2-Volumina physikalisch lösen. Da sie chemisch hergestellt werden, ist eine Gefahr der Kontamination mit Krankheitserregern nicht gegeben. Indikationen der Perfluorkarboninfusion können die Unterstützung einer perioperativen Hämodilution oder der Einsatz bei akutem Blutverlust sein.

In Kürze

Transport von O_2 im Blut

Die O_2-Kapazität des Blutes steigt mit der Hämoglobinkonzentration. Die Anlagerung von O_2 an die vier Fe^{2+}-Atome des Hämoglobinmoleküls ist abhängig vom Sauerstoff-Partialdruck, die O_2-Bindungskurve des Blutes zeigt einen charakteristischen **S-förmigen Verlauf** mit Sättigungsverhalten.

Die **O_2-Affinität** der Erythrozyten ist vermindert bei pH-Abfall (Bohr-Effekt), CO_2-Partialdruckerhöhung, Temperaturerhöhung und 2,3-Bisphosphoglyzeratvermehrung.

Desoxygeniertes Hämoglobin hat eine stärkere **Pufferfähigkeit** als oxygeniertes Hämoglobin (Haldane-Effekt).

CO ist giftig, weil es O_2 aus dem Hämoglobin verdrängt.

34.4 Transport von CO_2 im Blut

Transportformen

CO_2 entsteht metabolisch in großen Mengen als Endprodukt der Oxidation kohlenstoffhaltiger Verbindungen; in den Erythrozyten wird es zu Kohlensäure hydratisiert, welche in HCO_3^- und H^+ zerfällt.

CO_2-Diffusion ins Blut. Das arterialisierte Blut strömt mit einem CO_2-Partialdruck von **40 mmHg** (5,3 kPa) in die peripheren Gewebekapillaren. In den umgebenden Zellen herrscht ein höherer CO_2-Druck, da diese als Endprodukt der Oxidation kohlenstoffhaltiger Verbindungen permanent CO_2 bilden (insgesamt ca. 16 Mol/24 h). Dem **Druckgefälle** folgend diffundieren die physikalisch gelösten CO_2-Moleküle in die Kapillare. Der CO_2-Partialdruck auf der venösen Seite des Kapillarbettes variiert in Abhängigkeit von der lokalen Stoffwechselaktivität und Blutstromstärke zwischen 40 und 60 mmHg (5,3–8,0 kPa). Der CO_2-Partialdruck im gemischt-venösen Blut (im rechten Vorhof, Abb. 34.1) beträgt im Mittel **46 mmHg** (6,1 kPa).

Hydratation. Im Blut bleibt nur ein geringer Teil des CO_2 physikalisch gelöst. Der überwiegende Teil wird in den Erythrozyten zu Kohlensäure **(H_2CO_3)** hydratisiert, welche sofort in Bikarbonat **(HCO_3^-)** und Protonen **(H^+)** dissoziiert:

$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3 \rightleftarrows HCO_3^- + H^+$$

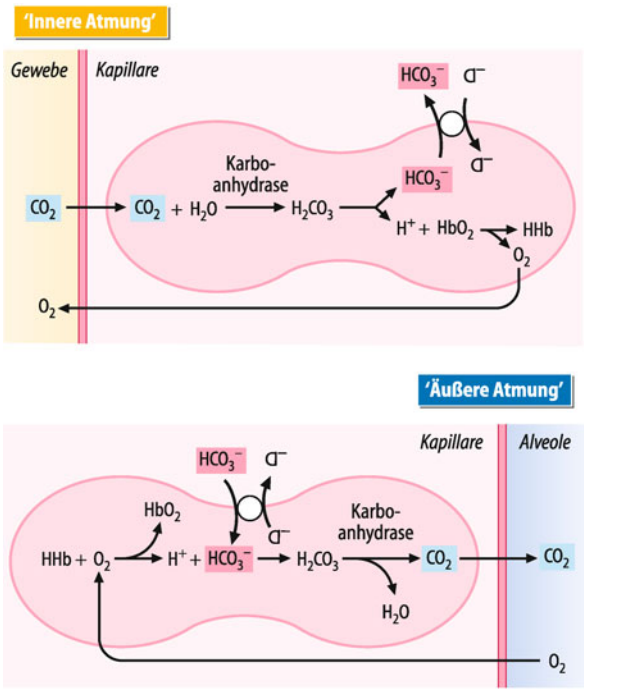


Abb. 34.7. Chemische Reaktionen im Erythrozyten beim Gasaustausch im Gewebe (»innere Atmung«) und in der Lunge (»äußere Atmung«)

Die Hydratisierungsreaktion verläuft ohne katalytische Unterstützung sehr langsam. Im Blut ist sie jedoch sehr schnell, da die Erythrozyten reichlich das Enzym **Karboanhydrase** (syn. Karboanhydratase) besitzen (Abb. 34.7). Die meisten HCO_3^--Ionen, die in den Erythrozyten entstehen, diffundieren in das Blutplasma. Dabei findet ein Austausch gegen Cl^--Ionen statt (**Chloridverschiebung** oder Hamburger-Shift). Dieser wird durch den Anionenaustauscher AE1 (frühere Bezeichnung: Bande-3-Protein) bewerkstelligt. Die H^+-Ionen, die bei der Dissoziation der Kohlensäure anfallen, werden zum großen Teil durch das Hämoglobin abgepuffert. Der pH-Wert in den Erythrozyten (pH 7,2) fällt kaum ab, da die **Pufferkapazität** aufgrund der hohen Konzentration des Hämoglobins in den Erythrozyten (330 g/l) und seiner zahlreichen Histidinmoleküle sehr groß ist. Zudem wird die Pufferung begünstigt, weil gleichzeitig O_2 an das Gewebe abgeben wird und desoxygeniertes Hämoglobin – im Vergleich zu oxygeniertem – besonders gut puffert, u. a. wegen der verminderten Dissoziation der Imidazolringe im Histidin (Haldane-Effekt, s. oben).

Karbamatbildung. Etwa 5% des CO_2 im Blut wird in Form von Karbaminoverbindungen, überwiegend als Karbaminohämoglobin, transportiert:

$$Hb\text{-}NH_2 + CO_2 \rightleftarrows Hb\text{-}NHCOO^- + H^+$$

Desoxygeniertes Hämoglobin bindet mehr CO_2 als oxygeniertes, da bei der Desoxygenation zusätzliche NH_2-Gruppen entfaltet werden.

CO_2-Abgabe in den Lungenkapillaren. Bei der Lungenpassage des Blutes laufen die genannten Reaktionen in umgekehrter

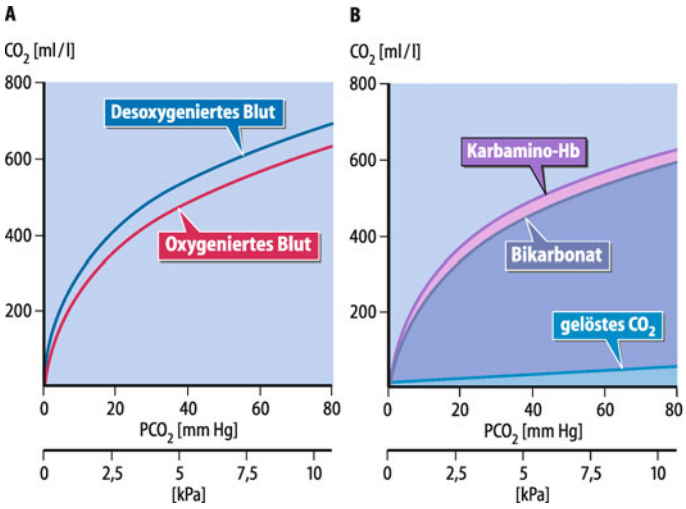


Abb. 34.8. CO_2-Transport im Blut. A CO_2-Bindungskurven für das desoxygenierte und oxygenierte Blut. **B** Anteile der unterschiedlichen CO_2-Transportformen im oxygenierten Blut in Abhängigkeit vom PCO_2

Richtung ab, da ein CO_2-Gefälle zwischen dem in den Lungenkapillaren heranströmenden Blut (PCO_2 46 mmHg) und dem Alveolarraum (PCO_2 40 mmHg) besteht. HCO_3^- diffundiert aus dem Blutplasma in die Erythrozyten und verbindet sich dort mit H^+ zu Kohlensäure, welche in H_2O und CO_2 zerfällt (Abb. 34.7). Die Reaktion wird durch die Verfügbarkeit der H^+-Ionen erleichtert, welche das Hämoglobin bei seiner Oxygenation abgibt (s. oben). Die Oxygenation fördert außerdem die Freisetzung von CO_2 aus Karbaminohämoglobin. Normalerweise gleicht sich der PCO_2 im Blut während der Lungenpassage dem alveolären PCO_2 an. Bei schweren Diffusionsstörungen (z. B. bei Lungenentzündung) besteht dagegen häufig ein alveoloendkapillärer PCO_2-Gradient.

Quantitative Betrachtung. Im gemischt-venösen Blut werden ca. 530 ml CO_2 pro Liter transportiert. Das arterialisierte Blut enthält insgesamt noch ca. 480 ml CO_2 pro Liter. Davon sind 90% in Bikarbonat umgewandelt, 5% liegen als Karbaminohämoglobin und 5% in physikalischer Lösung vor. Hinsichtlich der Bedeutung der einzelnen Kompartimente für den pulmonalen CO_2-Austausch ergeben sich etwas andere Zahlen: 85% des über die Lunge abgeatmeten CO_2 stammt aus dem Bikarbonat-Pool, 6% aus Karbaminohämoglobin (»oxylabiles Karbamat«) und 9% aus dem physikalisch gelösten CO_2.

CO_2-Bindungskurve

Der CO_2-Transport zeigt – im Gegensatz zum O_2-Transport – keine Sättigung.

Die CO_2-Bindungskurve unterscheidet sich grundlegend von der O_2-Bindungskurve (Abb. 34.8). Zum einen zeigt sie einen **hyperbolen Verlauf**. Zum anderen fehlt bei der CO_2-Bindung die Sättigung. Aus diesem Grund kann die CO_2-Bindungskurve nicht in % des Maximums, sondern nur in Konzentrationseinheiten (ml CO_2/l oder mmol CO_2/l Blut) aufgetragen werden. Bei gleichem PCO_2 kann desoxygeniertes Blut mehr CO_2 aufnehmen, weil die H^+-Ionen, die bei der Dissoziation von Kohlensäure entstehen, vermehrt von desoxygeniertem Hämoglobin abgepuffert werden. Nach dem Massenwirkungsgesetz wird das Reaktionsgleichgewicht damit in Richtung H^+- und HCO_3^--Bildung verschoben. Außerdem ist desoxygeniertes Hämoglobin besser als oxygeniertes Hämoglobin befähigt, CO_2 zu Karbamat zu binden. Abb. 34.8 B veranschaulicht, wie mit steigendem CO_2-Partialdruck die Menge des gebildeten HCO_3^- (und des physikalisch gelösten CO_2) immer weiter zunimmt. Lediglich die Karbamatbildung zeigt ein Sättigungsverhalten und bleibt bei hohem PCO_2 konstant.

In Kürze

Transport von CO_2 im Blut

Das im Stoffwechsel gebildete CO_2 gelangt in gelöster Form ins Blut. In den Erythrozyten wird das CO_2 unter Mitwirkung der **Karboanhydrase** zu Kohlensäure hydratisiert. Die Kohlensäure dissoziiert sofort in H^+ und HCO_3^-. Die Protonen werden vom Hämoglobin abgepuffert, HCO_3^- gelangt im Austausch gegen Cl^- ins Blutplasma. CO_2 bildet außerdem mit Aminogruppen des Hämoglobins Karbamat. Alle diese Prozesse werden bei der pulmonalen CO_2-Abgabe in umgekehrter Richtung durchlaufen.

Die **CO_2-Bindungskurve** des Blutes, welche die Abhängigkeit des CO_2-Gehalts vom CO_2-Partialdruck wiedergibt, zeigt keine Sättigungscharakteristik.

Der **CO_2-Gehalt** beträgt im arteriellen Blut etwa 480 ml, im venösen Mischblut etwa 530 ml pro Liter Blut.

34.5 Fetaler Gasaustausch

O_2- und CO_2-Transport

Der Fetus ist auf die diaplazentare Versorgung mit O_2 angewiesen; umgekehrt diffundiert CO_2 aus dem fetalen in das mütterliche Blut

Gefäßsystem. Die Plazenta besteht aus einem mütterlichen und einem fetalen Anteil. Der stete diaplazentare Gasaustausch ist für den Funktionserhalt und das Wachstum des Feten essenziell. Das mütterliche Blut strömt durch die Spiralarterien von der Dezidua in Richtung auf die fetale Chorionplatte und über die Basalvenen wieder ab. Die fetalen Blutgefäße (Äste der Nabelschnurvene und -arterien) befinden sich in den Zottenbäumen, die in den intervillösen Raum ragen. Fetales und mütterliches Blut sind durch dünne Gewebeschichten (fetales Kapillarendothel, Basalmembranen und Synzytiotrophoblast) getrennt, durch die den Partialdruckdifferenzen entsprechend O_2 in maternofetaler und CO_2 umgekehrt in fetomaternaler Richtung diffundieren.

O_2- und CO_2-Partialdrücke. Der O_2-Partialdruck des arterialisierten fetalen Blutes der V. umbilicalis ist sehr niedrig. Messungen ergaben Werte zwischen 15–30 mmHg. Der CO_2-Partialdruck des arterialisierten fetalen Blutes beträgt ca. 44 mmHg

Tab. 34.1. Mütterlicher und fetaler Blutgasstatus im arterialisierten Blut

	Mütterlich	Fetal
PO_2 (mm Hg)	78 (± 17)	21 (± 4)
PCO_2 (mm Hg)	32 (± 4)	44 (± 6)
pH	7,44 (± 0,03)	7,35 (± 0,04)

bei einem pH von 7,35 (Tab. 34.1). Der CO_2-Austausch in der Plazenta ist begünstigt, weil Mütter am Ende der Schwangerschaft hyperventilieren, sodass ihr arterieller CO_2-Partialdruck im Mittel nur 32 mmHg und der pH-Wert 7,44 betragen.

Fetales Hämoglobin

Die fetale O_2-Versorgung wird durch eine große O_2-Affinität der Erythrozyten und eine hohe Hämoglobinkonzentration des Blutes begünstigt.

O_2 im fetalen Blut. Ohne Adaptation wäre das fetale arterialisierte Blut bei einem O_2-Partialdruck von 20–25 mmHg nur zu 30–40% mit O_2 gesättigt. Tatsächlich ist es jedoch zu etwa 50% gesättigt, weil die fetalen Erythrozyten eine **hohe O_2-Affinität** besitzen. Das fetale Hämoglobin **(HbF)**, das anstelle der β-Ketten zwei γ-Ketten enthält, besitzt weniger Bindungsstellen für 2,3-Bisphosphoglyzerat. Der P_{50} des fetalen Blutes beträgt unter Standardbedingungen 22 mmHg, gegenüber 27 mmHg beim Erwachsenen (s. oben). Weiterhin wird der O_2-Transfer aus dem mütterlichen in das fetale Blut durch den Bohr-Effekt erleichtert, da durch die Ansäuerung des mütterlichen Blutes bei der Passage durch die Plazenta die O_2-Abgabe begünstigt wird. Der Bohr-Effekt ist in der Plazenta besonders effektiv, weil die O_2-Aufnahme des Fetus gleichzeitig mit der Alkalisierung seines Blutes erleichtert wird.

Hämoglobinkonzentration. Die niedrigen O_2-Partialdrücke in den fetalen Geweben bewirken eine Stimulation der Erythropoiese. Die Erythrozyten- und Hämoglobinkonzentrationen und damit der O_2-Gehalt des Blutes sind erhöht. Die Hämoglobinkonzentration des Feten vor der Geburt beträgt im Mittel 160 g/l.

Pathophysiologie. Eine Unterbrechung des diaplazentaren O_2-Transfers kann innerhalb weniger Minuten zum intrauterinen Tod führen. Häufige Ursache eines unzureichenden diaplazentaren O_2-Transfers ist die **Minderdurchblutung** des intervillösen Raumes aufgrund eines Abfalls des mütterlichen arteriellen Blutdrucks. Die Uteruskontraktionen während der Geburt führen ebenfalls zu einer Verminderung der intervillösen Durchblutung und intermittierenden Absenkungen des O_2-Partialdruckes im arterialisierten fetalen Blut. Akuter O_2-Mangel bewirkt beim Feten einen Abfall der Herzfrequenz. Länger dauernder O_2-Mangel verursacht ein Gehirnödem und möglicherweise bleibende Gehirnschäden.

Säuglingszeit. In den ersten 3 Monaten nach der Geburt fällt die Hämoglobinkonzentration des Blutes auf ein Minimum von ca. 120 g/l (Trimenonreduktion; ▶ Abschn. 34.2). Die neu gebildeten Erythrozyten beinhalten zunehmend HbA, sodass anfänglich (fetale) Erythrozyten mit hoher O_2-Affinität und solche mit niedriger O_2-Affinität nebeneinander im Blut zirkulieren. Wenn im Alter von 12–18 Monaten nach der Geburt alle HbF-haltigen Erythrozyten eliminiert sind, ist die normale O_2-Affinität des adulten Blutes erreicht.

In Kürze

Fetaler Gasaustausch

In der Plazenta diffundiert O_2 aus dem mütterlichen in das fetale Blut und CO_2 in umgekehrter Richtung. Die O_2-Aufnahme des Feten wird begünstigt durch eine hohe O_2-Affinität (HbF) und eine hohe Hämoglobinkonzentration des fetalen Blutes. Der O_2-Partialdruck ist im fetalen Blut sehr niedrig.

Literatur

Geers C, Gros G (2000) Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. Physiol Rev 80: 681–715

Nikinmaa M (1997) Oxygen and carbon dioxide transport in vertebrate erythrocytes: An evolutionary change in the role of membrane transport. J Exp Biol 200: 369–380

Perutz MF (1970) Stereochemistry of cooperative effects in haemoglobin. Nature 228: 726–739

Roach RC, Wagner PD, Hackett PH (2001) Hypoxia: from genes to the bedside. Kluwer Plenum, New York

Winslow RM (2002) Blood substitutes. Current Opinion Hematol 9: 146–151

Kapitel 35
Säure-Basen-Haushalt

Florian Lang

35.1 Bedeutung und Pufferung des pH – 752

35.2 Regulation des pH – 755

35.3 Störungen des Säure-Basen-Haushaltes – 759

Literatur – 762

Einleitung

Eine junge Frau wird bewusstlos in die Notaufnahme des Krankenhauses eingeliefert. Dem diensthabenden Arzt fällt sofort die tiefe Atmung der Patientin auf. Er vermutet das Vorliegen einer Azidose (Ansäuerung des Blutes), welche die Patientin zur verstärkten Atmung zwingt. Eine Ursache von Azidose ist absoluter Insulinmangel beim Diabetes mellitus. Bei Wegfall der hemmenden Wirkung von Insulin auf den Fettabbau werden aus Triglyzeriden des Fettgewebes Fettsäuren freigesetzt. Die Fettsäuren dissoziieren (geben H^+ ab) und steigern damit die H^+-Konzentration im Blut. Der Arzt bestätigt den Verdacht auf Diabetes mellitus durch den Nachweis einer massiv gesteigerten Blutglukosekonzentration, eine Folge verminderten Glukoseverbrauchs bei Insulinmangel. Die folgende Behandlung der Patientin mit Insulin senkt nicht nur die Glukosekonzentration im Blut, sondern behebt auch die Azidose. Die Normalisierung der Blutwerte führt schließlich zum Aufwachen der Patientin.

35.1 Bedeutung und Pufferung des pH

VIII

pH-abhängige Funktionen

Die Eigenschaften von Proteinen sind von der umgebenden H^+-Konzentration abhängig; daher beeinflusst die H^+-Konzentration eine Vielzahl ganz unterschiedlicher Funktionen.

H^+-Konzentrationen in Extra- und Intrazellulärraum. Normalerweise liegt der pH im Blut zwischen 7,37 und 7,43, das entspricht einer H^+-Konzentration von etwa 0,04 µmol/l (pH = –log $[H^+]$). In den Zellen ist die H^+-Konzentration normalerweise etwas höher (pH 7,0–7,3). Bei Zunahme der H^+-Konzentration bzw. Abfall des pH im Blut unter 7,37 spricht man von Azidose, bei einem Abfall der H^+-Konzentration bzw. Anstieg des pH über 7,43 von Alkalose.

▪▪▪ Wasser dissoziiert zu einem kleinen Anteil zu H^+ und OH^-. In neutralem Wasser liegen beide in einer Konzentration von 10^{-7} mol/l (pH 7,0) vor. Bei Änderungen der H^+- und OH^--Konzentration bleibt das Produkt konstant ($[H^+] \times [OH^-] = 10^{-14}$), d. h. die H^+-Konzentration steigt auf Kosten der OH^--Konzentration und die OH^--Konzentration auf Kosten der H^+-Konzentration. Genau genommen ist H^+ weitgehend an H_2O gebunden (H_3O^+). Vereinfacht sprechen wir aber von H^+.

Wirkung der H^+-Konzentration auf den Stoffwechsel. Die Eigenschaften von Enzymen, Transportproteinen, Rezeptoren etc. werden durch die Dissoziation bestimmter Aminosäuren (vor allem Histidin) und damit vom umgebenden pH beeinflusst. Damit sind viele zelluläre Funktionen pH-abhängig. Unter anderem werden die Schrittmacherenzyme der Glykolyse, vor allem die Phosphofruktokinase, durch eine Zunahme der H^+-Konzentration (Azidose) gehemmt und durch eine Abnahme der H^+-Konzentration (Alkalose) stimuliert. Alkalose fördert die Glykolyse und Milchsäureproduktion, hemmt die Glukoneogenese und begünstigt die Anhäufung von Zitrat. Azidose fördert andererseits den Abbau von Glukose über den Pentosephosphatzyklus. Na^+/K^+-ATPase-Aktivität, DNA-Synthese und Zellteilung (Zellproliferation) werden durch intrazelluläre Azidose gehemmt. Wachstumsfaktoren stimulieren den Na^+/H^+-Austauscher, der den zellulären pH steigert und damit eine Voraussetzung für die Zellproliferation schafft.

Kanäle. Viele Ionenkanäle sind in hohem Maße pH-empfindlich. Insbesondere werden einige K^+-Kanäle durch Alkalose geöffnet und durch Azidose verschlossen. Damit fördert u. a. Alkalose die Ausscheidung von K^+ über K^+-Kanäle der Nierenepithelien. Alkalose steigert und Azidose senkt ferner den Ca^{2+}-Einstrom über Ca^{2+}-Kanäle.

Zelluläre Ca^{2+}-Konzentration. Bei Zunahme der zytosolischen H^+-Konzentration geben die **Mitochondrien** im Austausch gegen H^+ Ca^{2+} ab. Ferner verdrängt H^+ Ca^{2+} von Proteinbindungsstellen. Daher kann die zytosolische Ca^{2+}-Konzentration ansteigen. Gleichzeitig kommt es freilich zu einer Hemmung der **Ca^{2+}-Kanäle** in Herz- und Skelettmuskel (s. oben). Während der Muskelkontraktion steht damit weniger Ca^{2+} zur Verfügung.

Skelett- und Herzmuskel, Kreislauf. Azidose mindert die **Kontraktionskraft** von Herz- und Skelettmuskel u. a. durch Hemmung des Ca^{2+}-Einstroms (s. oben). Darüber hinaus verdrängt H^+ Ca^{2+} von den Bindungsstellen am Troponin. Azidose begünstigt die Erweiterung (Vasodilatation), Alkalose die Verengung (Vasokonstriktion) von **Gefäßen**. Azidose reduziert die Durchlässigkeit von ***gap junctions***. Dadurch wird u. a. die Erregungsfortleitung im Herzen verzögert.

Bindung von O_2 und Ca^{2+} im Blut. Azidose mindert und Alkalose steigert die Sauerstoffaffinität von Hämoglobin. Alkalose stimuliert die Dissoziation von Plasmaproteinen, die dann vermehrt Ca^{2+} binden. Andererseits komplexiert HCO_3^- Ca^{2+}. Ist eine Alkalose Folge eines Bikarbonatüberschusses (metabolische Alkalose, s. unten), dann addieren sich beide Wirkungen und die Ca^{2+}-Aktivität im Plasma sinkt stark ab.

▪▪▪ Bei gesteigerter Abatmung von CO_2 (Hyperventilation) kommt es einerseits zur Alkalose (s. unten) und damit zur gesteigerten Bindung von Ca^{2+} an Proteine. Gleichzeitig sinkt aber die Bikarbonatkonzentration im Blut und damit die Bindung von Ca^{2+} an Bikarbonat. Die Konzentration an freiem Ca^{2+} ändert sich dabei kaum.

Eigenschaften von Puffern

Puffer können bei hoher H^+-Konzentration H^+ binden und bei niederer H^+-Konzentration wieder abgeben; damit schwächen sie Änderungen der H^+-Konzentration ab.

Henderson-Hasselbalch-Gleichung. Ein Puffersystem kann reversibel H^+ binden oder abgeben:

$$AH \leftrightarrow H^+ + A^-$$

Dabei ist AH die undissoziierte Säure und A^- das dissoziierte Säureanion.

Die Zahl der Moleküle AH, welche pro Zeiteinheit H^+ abgeben (J^1), ist proportional zur Konzentration von AH ([AH]):

$$J^1 = k^1 \times [AH]$$

Umgekehrt ist die Reaktion von H^+ und A^- zu AH (J^{-1}) eine Funktion der Konzentrationen von H^+ ($[H^+]$) und A^- ($[A^-]$):

$$J^{-1} = k^{-1} \times [H^+] \times [A^-]$$

k^1 und k^{-1} sind »Konstanten«, welche die jeweilige Geschwindigkeit der Reaktion beschreiben. Sie hängen u. a. von Temperatur und Ionenstärke ab, nicht aber von $[H^+]$, $[A^-]$ und [AH].

Im Gleichgewicht ist $J^1 = J^{-1}$ und

$$k^1 \times [AH] = k^{-1} \times [H^+] \times [A^-] \text{ sowie}$$
$$k^1/k^{-1} = K = [H^+] \times [A^-]/[AH]$$

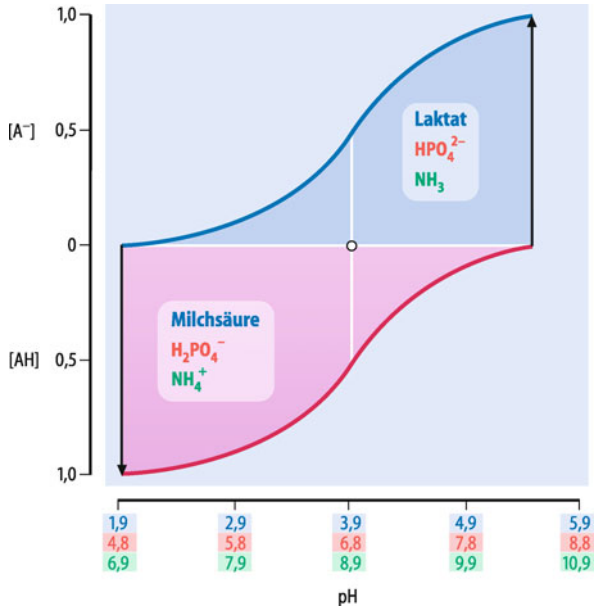
Logarithmieren der Gleichung führt zu:

$$\lg K = \lg [H^+] + \lg ([A^-]/[AH])$$

und, da $\lg [H^+] = -$ pH, und $\lg K = -$ pK, gilt:

$$pH = pK + \lg ([A^-]/[AH])$$

Diese Henderson-Hasselbalch-Gleichung beschreibt den Zusammenhang zwischen dem pH und dem Verhältnis von $[A^-]/[AH]$ (◘ Abb. 35.1).



◘ **Abb. 35.1. Dissoziation von Puffersystemen.** Relative Konzentration der protonierten Form [AH] *(rot)* und der nichtprotonierten Form $[A^-]$ *(blau)* verschiedener Puffersysteme (Milchsäure/Laktat; $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$; NH_4^+/NH_3) als Funktion des pH. Bei zunehmendem pH (sinkender H^+-Konzentration) geben Milchsäure, $H_2PO_4^-$ und NH_4^+ Protonen (H^+) ab, damit sinken die Konzentrationen an Milchsäure, $H_2PO_4^-$ und NH_4^+ *(rot)* und die Konzentrationen an Laktat, HPO_4^{2-} und NH_3 *(blau)* steigen entsprechend. Die Summe von protonierter Form und nichtprotonierter Form bleibt jeweils konstant

Beispielrechnung

▪▪▪ Harnsäure hat einen pK von 5,8. Sie liegt bei einem pH von 6,8 zu etwa 91% in dissoziierter Form ($[A^-]$) und zu etwa 9% in undissoziierter Form ([AH]) vor:

$\lg ([A^-]/[AH]) = pH - pK = 6,8 - 5,8 = 1,0$
$\lg 1,0 = 10$, d. h. $[A^-]/[AH] = 10:1$

Bei einem pH von 5,8 ist die Hälfte der Säure dissoziiert, bei einem pH von 4,8 nur noch etwa 9%.

Gleichung für schwache Basen. In Analogie zur Hendersson-Hasselbalch-Gleichung für schwache Säuren gilt folgende Gleichung für schwache Basen:

$$pH = pK + \lg ([B]/[BH^+]),$$

wobei [B] und $[BH^+]$ die Konzentrationen der freien und der H^+-bindenden Base sind.

Pufferkapazität. Ein Puffersystem dämpft Änderungen der H^+-Konzentration durch H^+-Bindung (bei zunehmender H^+-Konzentration) bzw. H^+-Abgabe (bei abnehmender H^+-Konzentration). Das Ausmaß dieser Dämpfung wird durch die sog. Pufferkapazität (K_p) zum Ausdruck gebracht:

$$K_p = \Delta[H^+]/\Delta pH$$

Die Pufferkapazität steigt mit der Konzentration der Puffer. Darüber hinaus sinkt die Pufferkapazität mit dem Abstand von pH und pK.

▪▪▪ **Beispielrechnung.** Milchsäure hat einen pK von 3,9 (◘ Abb. 35.1). Mischt man 9 mmol/l Laktat ([Lac-]) und 9 mmol/l Milchsäure ([LacH]), dann stellt sich ein pH von 3,9 ein:

$pH = pK + \lg ([Lac^-]/[LacH]) = 3,9 + 0$
denn $\lg 1 = 0$

Werden nun 3 mmol/l NaOH dazugegeben (und damit 3 mmol/l H^+ entfernt), dann geben 3 mmol/l Milchsäure H^+ ab und dissoziieren zu Laktat. Die Laktatkonzentration steigt auf 12 mmol/l und die Milchsäurekonzentration sinkt auf 6 mmol/l. Der pH steigt dadurch auf:

$$pH = pK + \lg ([Lac^-]/[LacH]) = 3,9 + 0.3 = 4,2$$

Eine Steigerung des pH von 3,9 auf 4,2 erfordert also 3 mmol/l NaOH und die Pufferkapazität ist demnach 3 mmol/l/0,3 pH = 10 mmol/l pro pH-Einheit.

Werden nun nochmals 3 mmol/l NaOH dazugegeben, dann steigt die Laktatkonzentration auf 15 mmol/l und die Milchsäurekonzentration sinkt auf 3 mmol/l. Der pH steigt auf:

$$pH = pK + \lg ([Lac^-]/[LacH]) = 3,9 + 0,7 = 4,6$$

Beim zweiten Schritt war die Pufferkapazität 3 mmol/l/0,4 pH = 7,5 mmol/l pro pH-Einheit.

Puffer im Blut

! Die Hälfte der Pufferbasen des Blutes sind Proteine; wirkungsvollstes Puffersystem im Blut ist aber das H_2CO_3/HCO_3^--System, da die Puffersäure über Abatmung von CO_2 und die Pufferbase durch Ausscheidung von HCO_3^- reguliert werden kann.

Proteine. Die Pufferbasen des Blutes (normalerweise ca. 48 mmol/l) sind etwa zur Hälfte Proteine. Im Bereich des norma-

len Blut-pH können Proteine H^+ vor allem durch Anlagerung an Histidin binden. Normalerweise werden bei einer Absenkung des Blut-pH um eine pH-Einheit 5 mmol/l H^+ an Plasmaproteine (vor allem Albumine) gebunden, und 16 mmol/l H^+ an Hämoglobin. Desoxygeniertes Hämoglobin weist eine geringere Azidität als oxygeniertes Hämoglobin auf (▶ Kap. 34.2) und bindet daher bei gleichem pH mehr H^+.

H_2CO_3/HCO_3^--System. Noch wirkungsvoller als die Proteine ist das H_2CO_3/HCO_3^--System (pK 3,3). H_2CO_3/HCO_3^- ist nämlich ein »offenes Puffersystem«: CO_2 wird im Stoffwechsel ständig gebildet und von der Lunge abgeatmet (▶ Kap. 34.4). Auf der anderen Seite kann HCO_3^- von der Niere in Kooperation mit der Leber gebildet oder eliminiert werden (s. unten). In Anwesenheit des Enzyms Karboanhydrase steht H_2CO_3 im Gleichgewicht mit CO_2:

$$[CO_2] = 10^{2,8} \times [H_2CO_3]$$

und damit kann die Henderson-Hasselbalch-Gleichung folgendermaßen formuliert werden:

$$pH = 6,1 + \lg [HCO_3^-]/[CO_2]$$

oder, wenn man statt der CO_2-Konzentration den CO_2-Druck einsetzt:

$$pH = 6,1 + \lg [HCO_3^-]/(0,226\ [mmol \times l^{-1} \times kPa^{-1}] \times pCO_2\ [kPa])$$

Beispielrechnung. Bei einer Bikarbonatkonzentration ($[HCO_3^-]$) von 24 mmol/l und einem pCO_2 von 5,3 kPa (40 mmHg) ist der pH 7,4 (6,1 + lg 20).

Andere Puffer. Die Proteine und das CO_2/HCO_3^--System sind bei weitem die beiden wichtigsten Puffer im Blut. Die Konzentration anderer Puffer, wie Phosphat und organischer Säuren, ist zu gering, um einen nennenswerten Beitrag zur Pufferkapazität des Blutes zu leisten.

Summe der Pufferbasen im Blut. Wird durch die Lunge weniger CO_2 abgeatmet als im Stoffwechsel erzeugt wird, dann steigt im Blut die CO_2- bzw. die Kohlensäurekonzentration. Kohlensäure dissoziiert zu HCO_3^- und H^+, das durch Proteine abgepuffert wird. Für jedes mmol/l HCO_3^-, das auf diese Weise entsteht, verschwindet ein mmol/l Pufferbase bei den Proteinen. Die Gesamtkonzentration der Pufferbasen des Blutes bleibt somit bei Änderungen der CO_2-Konzentration praktisch konstant. Bei CO_2- unabhängigen Änderungen der HCO_3^- Konzentration (▶ Abschn. 35.3), z. B. durch Verluste über die Niere, ändert sich die Gesamtkonzentration der Pufferbasen entsprechend.

Bedeutung der Puffer im Harn

Selbst bei saurem Urin-pH kann die Niere relevante Mengen von H^+ nur an Puffer gebunden ausscheiden; wichtigste Puffersysteme sind NH_3/NH_4^+ (nicht titrierbare Säure) und $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ (titrierbare Säure).

Renale Säureausscheidung. Vor allem durch Abbau von schwefelhaltigen Aminosäuren zu Sulfat entstehen normalerweise täglich bis zu 100 mmol H^+, die durch die Nieren ausgeschieden werden müssen. Jedoch selbst bei einem Urin-pH von 4,5 ist die freie H^+-Konzentration nur etwa 30 µmol/l. Daher kann die Niere H^+ nur mithilfe von Puffern ausscheiden. Zwei Puffersysteme sind von besonderer Bedeutung:

- Das **NH_3/NH_4^+-System**, das normalerweise etwa 60% zur täglichen H^+-Ausscheidung beiträgt, sowie
- das **$HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$-System**, das etwa 30% beisteuert.

Ein kleiner Teil von H^+ wird an Harnsäure (pK 5,8) gebunden ausgeschieden.

NH_3/NH_4^+-Puffer. NH_3 wird bei Azidose im proximalen Tubulus der Niere unter dem Einfluss der **Glutaminase** aus Glutamin gebildet und als NH_4^+ ausgeschieden. Damit scheidet die Niere sowohl H^+ als auch Stickstoff aus. NH_3 ist eine schwache Base mit einem pK von 9, bei einem Blut-pH von 7,4 ist das Verhältnis NH_4^+/NH_3 etwa 40:1. Im Allgemeinen sind die Zellmembranen gut für NH_3 permeabel, während NH_4^+ die Zellmembran nur mithilfe von Transportsystemen (z. B. Na^+,K^+,$2Cl^-$-Kotransporter) passieren kann. NH_3 diffundiert in das saure Tubuluslumen, bindet dort H^+ und kann als NH_4^+ das proximale Tubuluslumen nicht mehr verlassen. Im dicken Teil der Henle-Schleife wird NH_4^+ z. T. über den Na^+,K^+,$2Cl^-$-Kotransport resorbiert und damit im Nierenmark akkumuliert. Die Diffusion von NH_3 in das saure Lumen des Sammelrohres und die dortige Bildung von NH_4^+ erlaubt dann die effiziente Ausscheidung von NH_4^+.

NH_4^+ als nicht titrierbare Säure. Mit jedem ausgeschiedenen NH_4^+ wird ein H^+ eliminiert. Beim Titrieren des sauren Harns mit NaOH bis zum neutralen pH von 7,0 bleibt H^+ an NH_4^+ gebunden (pK 9). NH_4^+ wird demnach als nicht titrierbare Säure des Harns bezeichnet.

Regulation der NH_3/NH_4^+-Ausscheidung. Die proximal-tubuläre Bildung von NH_3 ist in hohem Maße abhängig vom **Säure-Basen-Haushalt**: Azidose stimuliert und Alkalose hemmt die renale Glutaminase. Eine anhaltende renale Bildung von NH_3 bei Alkalose wäre schädlich, da bei Alkalose weniger H^+ sezerniert wird, das Tubuluslumen relativ alkalisch ist, damit NH_3 im Tubuluslumen weniger zu NH_4^+ reagiert und NH_4^+ weniger ausgeschieden wird. Das im proximalen Tubulus gebildete NH_3 würde also z. T. nicht ausgeschieden, sondern in das Blut abgegeben werden. NH_3 bzw. NH_4^+ ist jedoch bereits in sehr geringen Konzentrationen toxisch (vor allem für das Nervensystem).

Phosphatpuffer. Phosphat ist eine trivalente Säure, die in Abhängigkeit vom herrschenden pH völlig, teilweise oder gar nicht dissoziiert ist:

$$PO_4^{3-} + H^+ \leftrightarrow HPO_4^{2-} + H^+ \leftrightarrow H_2PO_4^- + H^+ \leftrightarrow H_3PO_4$$

Die pK der jeweiligen Reaktionen liegen bei 2,0, 6,8 und 12,3. Beim pH des Blutes (pH 7,4) liegt Phosphat zu 80% als HPO_4^{2-} und zu 20% als $H_2PO_4^-$ vor. Weit unter 1% sind PO_4^{3-} oder H_3PO_4. Bei

Ansäuerung des Urins bindet HPO_4^{2-} H^+ und reagiert somit zu $H_2PO_4^-$. Bei einem Harn-pH von 7,4 wird kein zusätzliches H^+ an Phosphat gebunden, bei 5,8 sind etwa 91% $H_2PO_4^-$ und etwa 9% HPO_4^{2-}. Bei einem Blut-pH von 7,4 und einem Harn-pH von 5,8 haben etwa 70% des ausgeschiedenen Phosphats auf der Passage vom Blut zum Harn H^+ gebunden. Für die **Ausscheidung von H^+ als Phosphat** ist daher neben der Menge an ausgeschiedenem Phosphat auch der **Harn-pH** maßgebend (◘ Abb. 35.2).

Phosphat als titrierbare Säure. Beim Titrieren des sauren Harns mit NaOH bis zum pH von 7,0 gibt $H_2PO_4^-$ H^+-Ionen ab. Phosphat ist demnach im Gegensatz zu NH_4^+ eine titrierbare Säure des Harns.

Doppelte Wirkung von Phosphat aus dem Knochen. Häufig wird das in der Niere ausgeschiedene Phosphat aus dem Knochen mobilisiert, wo es in extrem alkalischen Salzen (z. T. als PO_4^{3-}) abgelagert ist. Bereits bei der Mobilisierung des Phosphats aus dem Knochen und Bildung von HPO_4^{2-} wird daher H^+ verbraucht.

In Kürze

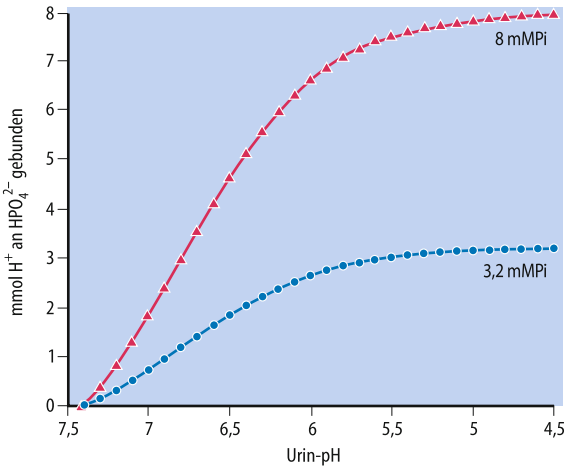
Bedeutung des pH

Die H^+-Konzentration beeinflusst:

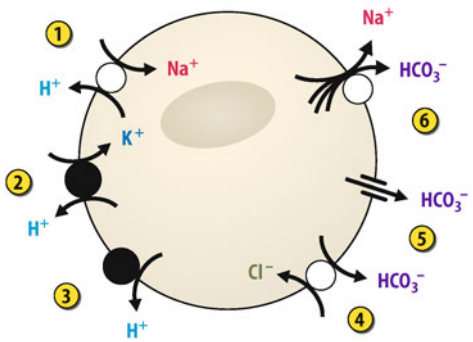
- Stoffwechsel (vor allem Glykolyse),
- Ionenkanäle (vor allem K^+- und Ca^{2+}-Kanäle),
- zytosolische und extrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration,
- Muskelkontraktion (vor allem Herz),
- Erregungsausbreitung im Herz,
- Gefäßwiderstand,
- O_2-Affinität des Hämoglobins.

Pufferung des pH

Änderungen der H^+-Konzentration werden durch Puffer gedämpft. Die wichtigsten Puffer im **Blut** sind Proteine, insbesondere Hämoglobin, und das CO_2/HCO_3^--System, das als offenes System besonders effizient ist. Die wichtigsten Puffer im **Harn** sind NH_3/NH_4^+ und Phosphat.



◘ **Abb. 35.2. Renale Ausscheidung von Phosphat-gepufferten H^+.** Die Menge (mmol pro Liter Harn) der durch Phosphat gepufferten Protonen im Harn als Funktion des Harn-pH bei einem Plasma-pH-Wert von 7,4. Ist der Urin nicht saurer als das Plasma (pH 7,4), dann bindet Phosphat im Harn nicht mehr H^+ als im Plasma und über Phosphat wird kein H^+ ausgeschieden. Bei Ansäuerung des Harn-pH wird zunehmend H^+ an Phosphat gebunden. Die Menge der an Phosphat gebundenen H^+ hängt dabei auch von der Menge an ausgeschiedenem Phosphat ab. Daher ist die Kurve bei einer Harnphosphatkonzentration von 10 mmol/l *(rot)* steiler als bei 3,2 mmol/l *(blau)*



◘ **Abb. 35.3. Transportprozesse in der zellulären pH-Regulation.** Transportprozesse, die zur Alkalinisierung der Zelle führen *(links)* und Transportprozesse, die normalerweise die Zelle ansäuern *(rechts)*. (1) Na^+/H^+-Austauscher, (2) K^+/H^+-ATPase, (3) H^+-ATPase, (4) Cl^-/HCO_3^--Austauscher, (5) HCO_3^--Kanal, (6) Na^+,$3HCO_3^-$-Symport

35.2 Regulation des pH

Zelluläre pH-Regulation

Die Zellen verfügen über mehrere Transportprozesse, die den zytosolischen pH konstant halten.

H^+-Transportpozesse. Die Zellen halten ihren pH auch bei Änderungen des extrazellulären pH erstaunlich konstant im Bereich von etwa pH 7,1. Der quantitativ wichtigste H^+-Transporter ist der Na^+/H^+-Austauscher in der Zellmembran (◘ Abb. 35.3). Er wird durch den Na^+-Gradienten getrieben. Bei einem Na^+-Gradienten von beispielsweise 1:10 (außen 150, innen 15 mmol/l) kann er den intrazellulären pH auch dann noch auf 7,1 halten, wenn der extrazelluläre pH auf 6,1 gesunken ist. Noch größere pH-Gradienten können die ATP-verbrauchenden H^+-ATPase und H^+/K^+-ATPase überwinden. Sie spielen immer dort eine wichtige Rolle, wo H^+ in ein saures extrazelluläres Milieu gepumpt werden muss, wie im Magen (▶ Kap. 38.4) oder in distalem Tubulus und Sammelrohr der Niere (▶ Kap. 29.5). Na^+/H^+-Austauscher und H^+-ATPasen werden auch zur Ansäuerung intrazellulärer Vesikel eingesetzt (▶ Kap. 1.1).

Bikarbonattransport. Da CO_2 die Zellmembran gut passieren kann und die Zelle HCO_3^- aus CO_2 nachbildet, führt ein zellulärer Verlust von HCO_3^- zu intrazellulärer Ansäuerung. Bikarbonat kann die Zelle über den HCO_3^-/Cl^--Austauscher (»Bande-3-Protein«), über Anionenkanäle und über einen Kotransport mit Na^+ verlassen. Insbesondere der Symport mit Na^+ arbeitet dicht am elektrochemischen Gleichgewicht (▶ Kap. 3.3) und kann daher auch Bikarbonat in die Zelle transportieren.

Zusammenwirken von Lunge und Niere bei der Regulation des Blut-pH

Die Lunge atmet CO_2 ab; die Niere kann HCO_3^- ausscheiden oder aus H_2CO_3 HCO_3^- bilden und das dabei entstehende H^+ ausscheiden; beide Organe tragen gleichermaßen zur Aufrechterhaltung eines normalen Blut-pH bei.

Kooperation von Lunge und Niere. Die Lunge und die Niere erfüllen komplementäre Aufgaben bei der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes. Die Lunge beeinflusst den pH, indem sie CO_2 abatmet, die Niere reguliert den Säure-Basen-Haushalt über die Ausscheidung von H^+ oder HCO_3^-.

Regulation durch CO_2-Abatmung. Wenn die renale H^+-Ausscheidung mit der metabolischen Produktion von H^+ nicht Schritt hält, dann muss die Lunge vermehrt CO_2 abatmen, um eine Zunahme der H^+-Konzentration zu verhindern:

$$H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O$$

Die täglich abgeatmete Menge von CO_2 ist normalerweise im Bereich von 15 mol, ein Vielfaches der von der Niere täglich ausgeschiedenen H^+-Menge (normalerweise bis zu 100 mmol, s. oben).

Notwendigkeit der renalen H^+-Ausscheidung. Trotzdem kann die Lunge eine anhaltend herabgesetzte renale H^+-Ausscheidung nicht kompensieren: Die Entfernung von H^+ durch **Abatmung von CO_2 verbraucht HCO_3^-** und mindert daher die HCO_3^--Konzentration im Blut. Andererseits ist der Blut-pH eine Funktion des Verhältnisses von $[HCO_3^-]/[CO_2]$. Bei abnehmender HCO_3^--Konzentration muss auch die CO_2-Konzentration im Blut gesenkt werden, um den pH konstant zu halten. Die Lunge muss daher so lange vermehrt abatmen, bis die HCO_3^--Konzentration wieder (durch die Niere) korrigiert wurde.

▪▪▪ **Beispiel.** Bei einem Patienten mit Nierenversagen scheidet die Niere einen Tag kein H^+ aus, obgleich 100 mmol/l H^+ metabolisch gebildet werden. Intra- und extrazellulärer pH sollen konstant bleiben, und alle überzähligen H^+ (100 mmol) mit dem extrazellulären HCO_3^- zu CO_2 reagieren, das abgeatmet werden muss. Die dabei zusätzlich gebildeten 0,1 mol CO_2 fallen bei einer täglichen Produktion und Abatmung von 15 mol CO_2 kaum ins Gewicht und erfordern eine Steigerung der Ventilation um weniger als 1%. Durch die Reaktion von H^+ zu HCO_3^- sinkt jedoch gleichzeitig die extrazelluläre HCO_3^--Konzentration bei einem Extrazellulärvolumen von 20 l um 5 mmol/l (100 mmol//20 l), also um 20%. Um den pH konstant zu halten, muss die CO_2-Konzentration gleichfalls um mindestens 20% gesenkt werden (wenn man die weitere Abnahme des HCO_3^- vernachlässigt). Die durch die Lunge abgeatmete CO_2-Menge ($\dot{M}_{CO_2}$) ist eine Funktion der CO_2-Konzentration in den Alveolen und diese ist identisch zur CO_2-Konzentration im arterialisierten Blut ($[CO_2]_a$): $\dot{M}_{CO_2} = \dot{V}a \times [CO_2]_a$, wobei $\dot{V}a$ die Ventilation der Alveolen ist (▶ Kap. 32.2). Bei Sinken von $[CO_2]_a$ um 20% muss $\dot{V}a$ um 25% gesteigert werden, wenn noch die gleiche Menge an CO_2 (15 mol/Tag) abgeatmet werden soll. Die Lunge muss also in Wirklichkeit um mindestens 25% mehr atmen, um bei einem Überschuss von 100 mmol H^+ den Blut-pH konstant zu halten. Die Lunge muss die Hyperventilation so lange aufrechterhalten, bis die Niere ihr Versäumnis nachgeholt und die HCO_3^--Konzentration im Blut wieder normalisiert hat. Wenn die Niere anhaltend zu wenig H^+ ausscheidet (z. B. bei Nierenversagen), dann kann die Lunge das Auftreten einer Azidose zwar verzögern, aber nicht verhindern.

Zusammenwirken von Leber und Niere bei der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes

Die Leber gibt bei Azidose Glutamin ab, das in der Niere zur NH_4^+-Bildung und Ausscheidung erforderlich ist; bei Alkalose bildet die Leber Harnstoff und die Niere scheidet kein NH_4^+ aus.

Glutaminstoffwechsel. Die renale Ausscheidung von H^+ geschieht normalerweise zu etwa zwei Drittel in der Form von NH_4^+ (▶ Abschn. 35.1). Um NH_3 produzieren zu können, ist die Niere auf die Zufuhr von Glutamin angewiesen. Die Glutaminkonzentration im Blut hängt wiederum vom Glutaminstoffwechsel in der Leber ab (■ Abb. 35.4): Normalerweise verbraucht die Leber Glutamin für die **Harnstoffsynthese**, bei der formal zwei NH_4^+ und zwei HCO_3^- eingesetzt werden:

$$2\ NH_4^+ + 2\ HCO_3^- = CO(NH_2)_2 + 3\ H_2O + CO_2$$

Die **Glutaminase** in den periportalen Zellen der Leber liefert dabei NH_4^+. Die perivenösen Zellen der Leber sind umgekehrt unter Vermittlung der sog. Glutaminsynthetase in der Lage, unter Verbrauch von NH_4^+ Glutamin zu bilden.

Regulation des Glutaminstoffwechsels. Bei Alkalose überwiegt in der Leber die Glutaminaseaktivität und der Nettoverbrauch von Glutamin. Bei Azidose wird die hepatische Glutaminase gehemmt und die Nettoproduktion von Glutamin überwiegt. Bei Azidose steht der Niere daher mehr Glutamin für die NH_4^+-Produktion zur Verfügung. Im Gegensatz zur hepatischen Glutaminase wird die **renale Glutaminase** durch **Azidose stimuliert**. Das in der Niere gebildete NH_4^+ wird ausgeschieden und nicht wie in der Leber unter Verbrauch von HCO_3^- zur Harnstoffsynthese herangezogen. Das beim Glutaminabbau gebildete HCO_3^- bleibt dem Körper somit erhalten. Bei Alkalose wird das NH_4^+ aus Glutamin unter Verbrauch von HCO_3^- in Harnstoff eingebaut und mit dem Harnstoff werden nicht nur NH_4^+, sondern auch HCO_3^- eliminiert.

Bildung von H^+ und CO_2 im Stoffwechsel

Im Stoffwechsel entsteht CO_2, das über die Lunge abgeatmet werden muss und H^+, das durch die Niere ausgeschieden wird.

CO_2-Produktion und Abatmung. Im Stoffwechsel werden durch den Abbau von Substraten täglich etwa 15 mol CO_2 produziert. Eine gesunde Lunge ist in der Lage, die CO_2-Abgabe in hohem Maße zu steigern. Eine Zunahme der CO_2-Produktion führt daher in aller Regel zu keiner Zunahme der CO_2-Konzentration im arterialisierten Blut.

Bildung von Säuren im Stoffwechsel. Zusätzlich zu CO_2 (bzw. H_2CO_3) entstehen im Stoffwechsel Säuren, die nicht durch die Lunge eliminiert werden können (»fixe Säuren«), und deren H^+ letztlich durch die Niere ausgeschieden werden muss. Der vorwiegende Anteil fixer Säure entsteht beim **Abbau schwefelhaltiger Aminosäuren**: SH-Gruppen werden zu SO_4^{2-} und 2 H^+ oxidiert. Bei der anaeroben Glykolyse entsteht **Milchsäure,** beim Abbau von Triacylglyzeriden (Lipolyse) werden **Fettsäuren** gebildet (■ Abb. 35.5).

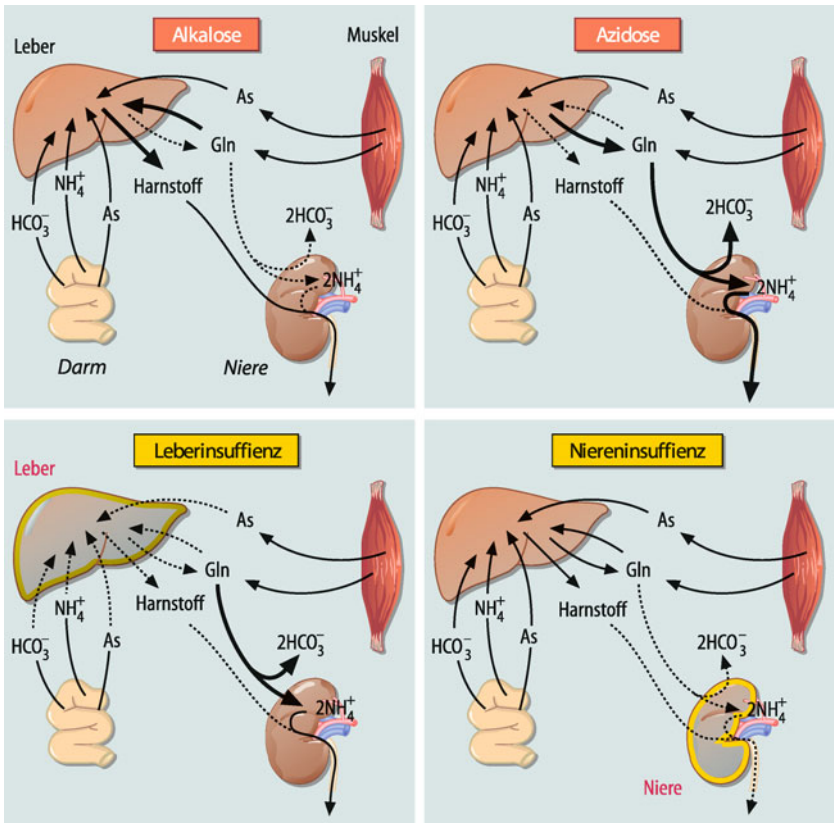


Abb. 35.4. Kooperation von Leber und Niere bei der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes. Die Leber erhält u. a. aus Darm und Muskel NH_4^+, HCO_3^- und Aminosäuren (u. a. Glutamin). Bei Alkalose ist die Glutaminase der Leber aktiviert, die Leber baut Glutamin ab und bildet aus NH_4^+ und HCO_3^- Harnstoff. Die Niere scheidet den Harnstoff, jedoch kein H^+ aus. Bei Azidose wird die Glutaminase in der Leber gehemmt, die Harnstoffsynthese gedrosselt und die Leber produziert Glutamin. Das Glutamin wird durch die bei Azidose stimulierte Glutaminase in der Niere zu NH_3 abgebaut, das mit H^+ als NH_4^+ ausgeschieden wird. Bei Leberinsuffizienz ist die Harnstoffsynthese in der Leber beeinträchtigt, und es entwickelt sich eine Alkalose. Bei Niereninsuffizienz sind renaler Glutaminabbau und renale H^+-Ausscheidung beeinträchtigt, und es kommt zur Azidose

Beide sind beim Blut-pH praktisch vollständig dissoziiert, d. h. für jedes Molekül Säure entsteht ein H^+. Die Fettsäuren können zu **Azetazetat** und **β-Hydroxybutyrat** umgebaut werden, wiederum beim Blut-pH völlig dissoziierte Säuren. Milchsäure, Fettsäuren, Azetazetat und β-Hydroxybutyrat werden meist wieder verstoffwechselt (z. B. wird Milchsäure für die Glukoneogenese verwendet), wobei das freigesetzte H^+ wieder verschwindet.

Gastrointestinaltrakt

Die H^+-Sekretion im Magen wird durch HCO_3^--Produktion begleitet; durch das Pankreas- und das Darmepithel werden HCO_3^--reiche Flüssigkeiten sezerniert.

H^+-Sekretion im Magen. Das im Magen sezernierte H^+ wird in den Belegzellen aus CO_2 bzw. H_2CO_3 gewonnen, wobei HCO_3^- übrig bleibt und in das Blut abgegeben wird (Abb. 35.5). Die Bikarbonatproduktion während der Salzsäuresekretion des Magens erzeugt eine vorübergehende postprandiale Alkalose ***(alkaline tide)***.

Sekretion in Darm und Pankreas. Wenn der saure Mageninhalt in das Duodenum gelangt, wird dort die Sekretion HCO_3^--reichen **Pankreassaftes** stimuliert, wodurch das Darmlumen wieder neutralisiert und andererseits das bei der H^+-Sekretion im

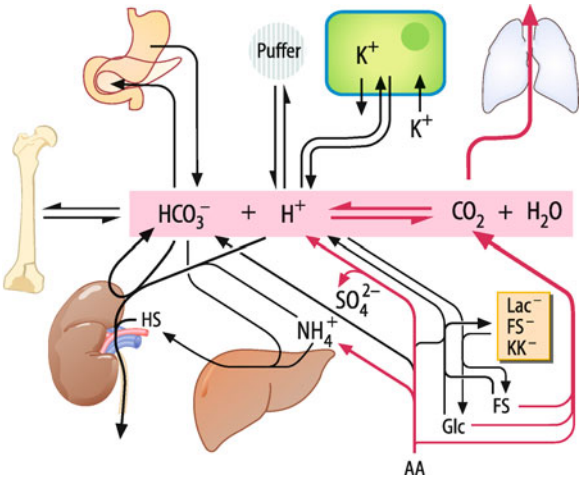


Abb. 35.5. Faktoren, die den Säure-Basen-Haushalt beeinflussen. Bei der Mineralisierung des Knochens wird HCO_3^- verbraucht, das bei Entmineralisierung wieder freigesetzt wird, bei der Sekretion von H^+ im Magen verbleibt HCO_3^- im Blut, das zur Sekretion von HCO_3^- im Pankreas und Darm wieder verbraucht wird. H^+ wird an Puffer (z. B. Hämoglobin) gebunden. Wenn Zellen K^+ aufnehmen, geben sie H^+ ab, und wenn sie K^+ abgeben, nehmen sie H^+ auf. Die Lunge atmet CO_2 ab, das im Stoffwechsel entsteht. Im Stoffwechsel werden ferner u. a. Milchsäure, Fettsäuren, Azetessigsäure und Schwefelsäure (Abbau schwefelhaltiger Aminosäuren) gebildet, die bei Dissoziation H^+ abgeben. Die H^+-Ionen werden durch die Niere ausgeschieden, die bei Alkalose auch HCO_3^- eliminieren kann

Magen gebildete HCO_3^- wieder verbraucht wird (■ Abb. 35.5). Bei Erbrechen von saurem Mageninhalt entfällt die Neutralisierung im Duodenum und es entsteht im Körper ein HCO_3^--Überschuss, also eine metabolische Alkalose. Umgekehrt können Pankreasfisteln und Durchfälle eine Azidose auslösen.

Knochen

Die Knochensalze sind massiv alkalisch; Mineralisierung des Knochens hinterlässt H^+ und Mobilisierung von Knochen verbraucht H^+.

Wirkung des Säure-Basen-Haushaltes auf die Mineralisierung des Knochens. Karbonat und alkalische Phosphatsalze sind schwer wasserlöslich und werden daher zur Mineralisierung des Knochens eingesetzt (▶ Kap. 31.3). Eine Azidose fördert die Auflösung der Knochenmineralien und eine Alkalose fördert die Mineralisierung der Knochen (■ Abb. 35.5).

Wirkung der Knochenmineralisierung auf den Säure-Basen-Haushalt. Umgekehrt muss zur Mineralisierung von Knochen stark alkalisches Phosphat bzw. Karbonat gebildet werden, d. h. bei der Mineralisierung des Knochens wird H^+ in das Blut abgegeben und die Auflösung der alkalischen Knochenmineralien verbraucht H^+. Ca^{2+} fördert die Mineralisierung der Knochen und die Zufuhr von $CaCl_2$ kann eine Azidose auslösen.

Wirkung von Elektrolyten auf den Säure-Basen-Haushalt

Die extra- und intrazelluläre H^+-Konzentration wird durch Elektrolyte beeinflusst, wie vor allem Kalium, aber auch Natrium und Kalzium

Kochsalz. Renaler und zellulärer HCO_3^-- und H^+-Transport hängen vom Na^+-Transport ab. Ein Überschuss an NaCl zwingt die Niere zu gesteigerter Kochsalzausscheidung. Dabei wird die proximal-tubuläre Na^+-Resorption gehemmt, die eng mit der proximal tubulären HCO_3^--Resorption gekoppelt ist. Daher kann die Infusion einer Kochsalzlösung zur Bikarbonaturie und somit zur Azidose führen. Umgekehrt ist die Niere bei einem Mangel an NaCl bzw. extrazellulärem Volumen zur gesteigerten proximal-tubulären Na^+-Resorption gezwungen und ist unfähig, nennenswerte Mengen an HCO_3^- auszuscheiden (▶ Box 35.1).

35.1. Volumendepletionsalkalose

Pathophysiologie. Die Fähigkeit der Niere, nennenswerte Mengen an HCO_3^- auszuscheiden, erfordert die Drosselung der proximal-tubulären HCO_3^--Resorption durch Hemmung des Na^+/H^+-Austauschers. Dabei gehen freilich nicht nur HCO_3^--, sondern auch Na^+-Ionen verloren. Bei einem Volumen- und Kochsalzmangel ist die Niere gezwungen, die proximal-tubuläre Na^+-Resorption zu steigern, wie etwa über Stimulation des Na^+/H^+-Austauschers durch Angiotensin II. Damit wird der Niere auch eine gesteigerte HCO_3^--Resorption aufgezwungen, die eine Korrektur der Alkalose durch Bikarbonaturie unterbindet. Eine solche Volumendepletion verhindert die Korrektur einer Alkalose nach Erbrechen von saurem Mageninhalt und tritt bei Behandlung mit Schleifendiuretika auf, die über Hemmung der NaCl-Resorption in der Henle-Schleife zu einem Volumendefizit führen.

Therapie. Bei Zufuhr hinreichender Volumina isotoner Kochsalzlösungen (z. B. durch Infusion) setzt Bikarbonaturie ein und die Volumendepletionsalkalose verschwindet.

Kalium. Für den Säure-Basen-Haushalt ist K^+ noch bedeutsamer als NaCl: Das Zellmembranpotenzial fast aller Zellen wird durch K^+-Kanäle aufrechterhalten. Eine Zunahme der extrazellulären K^+-Konzentration mindert das chemische Gefälle für K^+ und führt daher in den meisten Zellen zur Depolarisation (▶ Kap. 4.6). Umgekehrt führt eine Abnahme der extrazellulären K^+-Konzentration eher zu einer Hyperpolarisation von Zellen. Das Zellmembranpotenzial treibt nun das negativ geladene HCO_3^- aus der Zelle. So führt im proximalen Tubulus **Hyperkaliämie** über Depolarisation und herabgesetzten basolateralen HCO_3^--Ausstrom zu einer intrazellulären Alkalinisierung, die den Na^+/H^+-Austauscher an der luminalen Zellmembran und damit die proximal-tubuläre H^+-Sekretion hemmt. Folge der herabgesetzten renalen H^+-Sekretion ist (extrazelluläre) Azidose. Umgekehrt führt **Hypokaliämie** z. T. über gesteigerte renale H^+-Ausscheidung zu (extrazellulärer) Alkalose (■ Abb. 35.6).

Kalzium. Die Zufuhr von Kalzium fördert die Mineralisierung des Knochens (s. oben) und begünstigt somit die Entwicklung einer Azidose.

In Kürze

Regulation des Blut-pH

Die Regulation des Säure-Basen-Haushaltes beruht auf der Kooperation von

- der Lunge, die CO_2 abatmet,
- der Niere, die je nach Bedarf H^+ oder HCO_3^- ausscheidet,
- der Leber, die Glutamin entweder zur Harnstoffsynthese verwendet oder der Niere zur Bildung von NH_4^+ bereitstellt.

Weitere Einflussfaktoren sind

- Produktion von CO_2 und H^+ im Stoffwechsel,
- Sekretion von H^+ im Magen,
- Sekretion von HCO_3^- in Pankreas und Darmdrüsen,
- Verbrauch von HCO_3^- bei der Knochenmineralisierung z. B. nach Ca^{2+}-Zufuhr,
- zelluläre Abgabe von H^+ bei Zunahme der extrazellulären Kaliumkonzentration,
- renale HCO_3^--Verluste bei Kochsalzüberschuss, renale HCO_3^--Retention bei Volumenmangel.

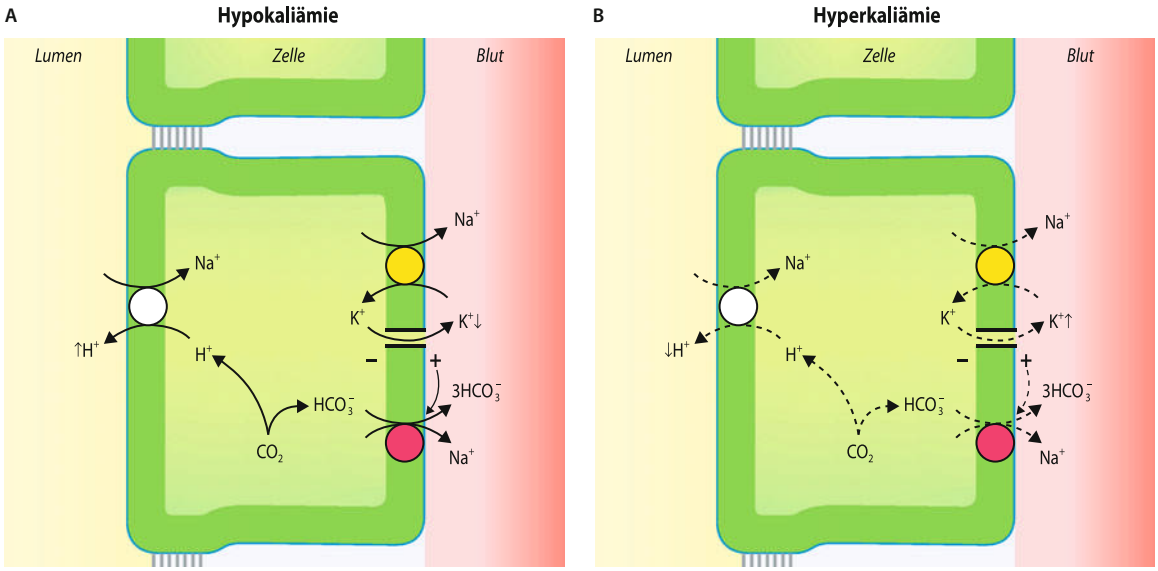


Abb. 35.6. Einfluss der extrazellulären K^+-Konzentration auf die H^+-Ausscheidung durch die Niere. A Bei Hypokaliämie nimmt der K^+-Gradient über die basolaterale Membran des proximalen Tubulus zu, K^+ strömt vermehrt aus, die Zelle hyperpolarisiert und der elektrische Gradient des Na^+,$3HCO_3^-$-Kotransporters nimmt zu. HCO_3^- wird aus der Zelle getrieben, die intrazelluläre H^+-Konzentration steigt an und stimuliert den Na^+/H^+-Austauscher. Folge ist gesteigerte H^+-Sekretion, die eine Alkalose erzeugen kann. **B** Bei Hyperkaliämie nehmen K^+-Gradient, Membranpotenzial, Na^+,$3HCO_3^-$-Kotransport, HCO_3^--Ausstrom, intrazelluläre H^+-Konzentration, Na^+/H^+-Austauscher-Aktivität und H^+-Sekretion ab. Folge ist Azidose

35.3 Störungen des Säure-Basen-Haushaltes

Ursachen von Säure-Basen-Störungen

Störungen des Säure-Basen-Haushaltes (Azidosen oder Alkalosen) werden nach ihrer Entstehung in respiratorische oder nichtrespiratorische Störungen eingeteilt.

Einteilung. Störungen des Säure-Basen-Haushaltes können in respiratorische Störungen mit primärer Änderung der CO_2-Konzentration und nichtrespiratorische (metabolische oder renale) Störungen mit primärer Änderung von HCO_3^-- (oder H^+-) Konzentration eingeteilt werden. Abb. 35.7 stellt einige graphische Darstellungen der verschiedenen Störungen zusammen, Tab. 35.1 die Veränderungen der jeweiligen Messwerte.

Tab. 35.1. Änderungen von Messwerten im Blut bei Störungen des Säure-Basen-Haushaltes

	pH	pCO_2	$[HCO_3^-]_a$	$[HCO_3^-]_s$	BE
Respiratorische Azidose	↓	↑	↑	n	0
Nichtrespiratorische Azidose	↓	n	↓	↓	↓
Respiratorische Alkalose	↑	↓	↓	n	0
Nichtrespiratorische Alkalose	↑	n	↑	↑	↑

$[HCO_3^-]_a$ aktuelles Bikarbonat; *$[HCO_3^-]_s$* Standardbikarbonat; *BE* base excess; *n* normal

Respiratorische Azidose. Eine respiratorische Azidose ist das Ergebnis **unzureichender Abatmung von CO_2** durch die Lunge. Ursache kann alveoläre Hypoventilation oder eingeschränkte Diffusion von CO_2 sein (▶ Kap. 34.4). Darüber hinaus führt die Hemmung der erythrozytären Karboanhydrase zu einer respiratorischen Azidose, da sie die beschleunigte Bildung von CO_2 während der kurzen Kontaktzeit des Blutes mit den Alveolen verhindert und damit die CO_2-Abatmung einschränkt. Die respiratorische Azidose kann in begrenztem Umfang durch gesteigerte renale Bildung von HCO_3^- und Ausscheidung von H^+ kompensiert werden **(renale Kompensation)**.

Respiratorische Alkalose. Eine respiratorische Alkalose entsteht durch inadäquat **gesteigerte Abatmung von CO_2** durch die Lunge (Hyperventilation), u. a. bei Sauerstoffmangel (z. B. Aufenthalt in Höhenluft) oder unter dem Einfluss bestimmter Hormone, Neurotransmitter und exogener Substanzen (▶ Kap. 33.3). Emotionale Erregung geht mitunter mit massiver Hyperventilation einher. Die respiratorische Alkalose kann durch gesteigerte **renale HCO_3^--Ausscheidung kompensiert** werden. Darüber hinaus führt die Stimulation der Glykolyse bei Alkalose (▶ Abschn. 35.1) zu gesteigerter Milchsäurebildung und damit vermehrtem Anfallen von H^+.

Nichtrespiratorische Azidose. Die nichtrespiratorische Azidose wird durch Verschiebung von HCO_3^- in die Zellen, durch metabolischen HCO_3^--Verbrauch oder durch **renale HCO_3^--Verluste** hervorgerufen. Die nichtrespiratorische bzw. metabolische Azidose ist durch erniedrigte HCO_3^--Konzentration im Blut charakterisiert. Ursache können HCO_3^--Verluste über Nieren

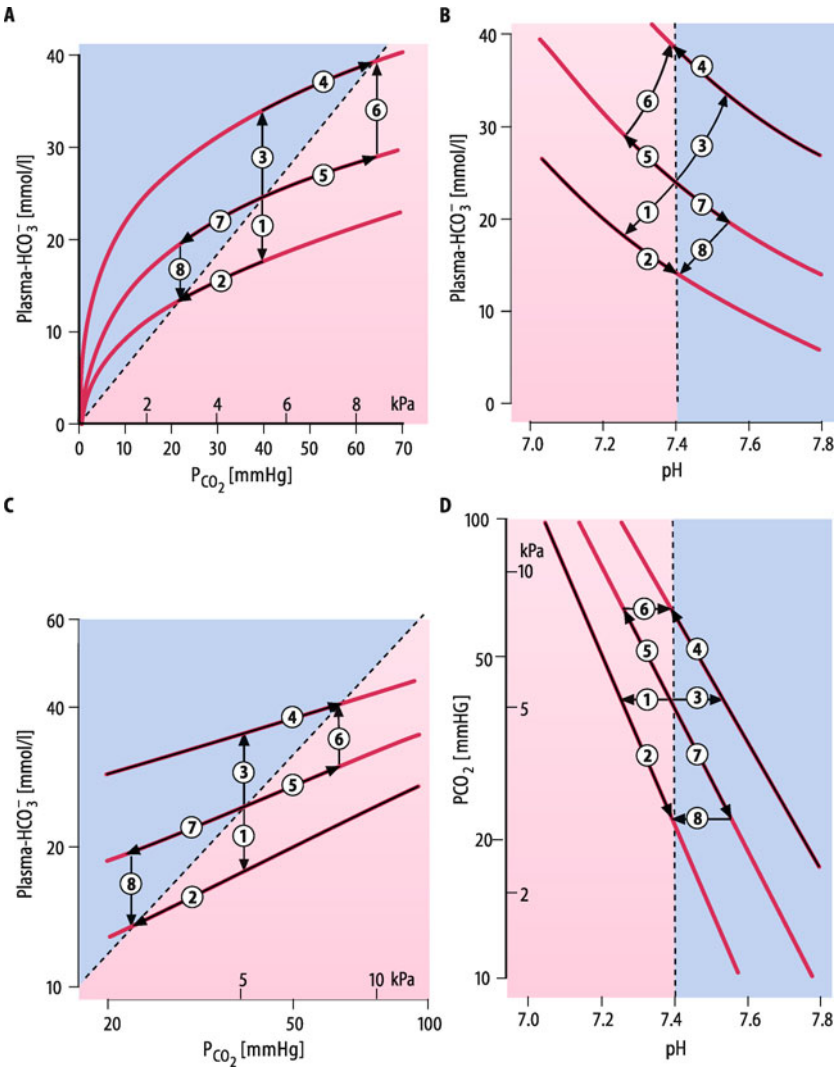


Abb. 35.7. Verhalten von pCO_2, pH und HCO_3^--Konzentration im Blut bei verschiedenen Störungen des Säure-Basen-Haushaltes und ihren Kompensationen. A HCO_3^--Konzentration als Funktion des pCO_2 (linearer Maßstab). **B** HCO_3^--Konzentration als Funktion des pH. **C** Logarithmus der HCO_3^--Konzentration als Funktion des pCO_2 (logarithmischer Maßstab). **D** Logarithmus des pCO_2 als Funktion des pH. (1) nichtrespiratorische Azidose, (2) respiratorische Kompensation, (3) nichtrespiratorische Alkalose, (4) respiratorische Kompensation, (5) respiratorische Azidose, (6) renale Kompensation, (7) respiratorische Alkalose, (8) renale Kompensation; *rot:* Azidose, *blau:* Alkalose

oder Darm oder herabgesetzte HCO_3^--Bildung in der Niere (bzw. verminderte H^+-Ausscheidung) sein (▶ Box 35.2). Der Überschuss an H^+ kann ferner Folge von **Stoffwechselstörungen** sein, die zu gehäufter Bildung von Milchsäure (z. B. bei Sauerstoffmangel), Fettsäuren, Azetazetat und β-Hydroxybutyrat (z. B. bei Fasten, Hyperthyroidose) führen. Darüber hinaus führt **Hyperkaliämie** zur (extrazellulären) Azidose (Abb. 35.2). Die metabolische Azidose kann durch Hyperventilation (teilweise) kompensiert werden.

Nichtrespiratorische Alkalose. Die nichtrespiratorische Alkalose ist meist Folge zellulärer HCO_3^--Abgabe oder **eingeschränkter renaler HCO_3^--Ausscheidung**. Die nichtrespiratorische bzw. metabolische Alkalose ist durch eine Zunahme der HCO_3^--Konzentration im Blut charakterisiert. Sie ist Folge von Erbrechen sauren Mageninhaltes (▶ Abschn. 35.2), von inadäquater renaler HCO_3^--Produktion bei gesteigerter renaler H^+-Ausscheidung (z. B. bei Überschuss an Aldosteron; ▶ Kap. 21.5) oder von Hypokaliämie (▶ Kap. 30.6). **Volumenmangel** unterstützt die Entwicklung einer nichtrespiratorischen Alkalose, da er die zur renalen Kompensation erforderliche Bikarbonaturie verhindert (▶ Box 35.1). Der respiratorischen Kompensation einer nichtrespiratorischen Alkalose sind enge Grenzen gesetzt, da wegen der erforderlichen O_2-Aufnahme die Ventilation nicht beliebig reduziert werden kann.

Auswirkungen von Säure-Basen-Störungen

Azidose hemmt die Glykolyse, steigert die zelluläre K^+-Abgabe, mindert die Kontraktilität von Herz und Skelettmuskel und beeinträchtigt die Erregungsausbreitung im Herzen; Alkalose fördert Glykolyse und zelluläre K^+-Aufnahme.

Auswirkungen einer Azidose. Azidose hemmt die Glykolyse und fördert die Glukoneogenese. Folge ist eine Zunahme der

Plasmaglukosekonzentration (Hyperglykämie). Azidose führt über zelluläre Abgabe von HCO_3^- und Depolarisation sowie über Hemmung der Na^+/K^+-ATPase zu zellulären K^+-Verlusten (Hyperkaliämie).

Über Verschluss der *gap junctions* wird bei Azidose die **Erregungsfortleitung im Herzen** verlangsamt. Da Azidose gleichzeitig die Herzkraft senkt und zu peripherer Vasodilatation führt, droht bei Azidose **Blutdruckabfall**. Die bei respiratorischer Azidose stark ausgeprägte Vasodilatation der Gehirngefäße kann zu **Drucksteigerung im Gehirn** führen.

Auswirkungen einer Alkalose. Alkalose stimuliert die Glykolyse und hemmt die Glukoneogenese. Dadurch droht eine Abnahme der Plasmaglukosekonzentration (Hypoglykämie). Alkalose steigert die zelluläre Aufnahme von K^+, sodass die extrazelluläre K^+-Konzentration absinkt (Hypokaliämie). Alkalose senkt die freie Konzentration von Ca^{2+} durch gesteigerte Bindung an Plasmaproteine und (bei metabolischer Alkalose) an HCO_3^-. Die Kombination von Alkalose und Hypokaliämie begünstigt das Auftreten von **Herzrhythmusstörungen**. Chronische metabolische Alkalose mindert den Atemantrieb und begünstigt das Auftreten von Schlafapnoe. Abrupte Korrektur einer Azidose (z. B. zu Beginn der Dialyse; ▶ Box 29.8) kann zum Ausfallen von Kalziumphosphat in den Gefäßen führen, da alkalisches $CaHPO_4$ sehr viel schlechter löslich ist als saures $Ca(H_2PO_4)_2$ (▶ Kap. 31.3).

35.2. Renal-tubuläre Azidose

Ursachen. Eine eingeschränkte Fähigkeit der Niere, H^+ auszuscheiden, führt zur renal-tubulären Azidose. Ursachen gestörter Funktion oder Regulation der beteiligten Transportprozesse sind genetische Defekte oder erworbene Schädigung der Nierenepithelzellen. Man unterscheidet zwei Formen:

- Eine **proximal-tubuläre Azidose** wird vor allem durch herabgesetzte Aktivität des proximal tubulären Na^+/H^+-Austauschers NHE3 oder des basolateralen Na,HCO_3^--Symporters NBC verursacht.
- Bei **distal-tubulärer Azidose** liegt ein Defekt der H^+-ATPase oder der H^+/K^+-ATPase vor.

Folgen. Folge einer proximal-tubulären Azidose sind Bikarbonaturie und damit Sinken der Plasma-HCO_3^--Konzentration. Bei erniedrigter HCO_3^--Plasmakonzentration kann ein normal saurer Urin erzeugt werden. Bei distal-tubulärer Azidose kann selbst bei erniedrigten HCO_3^--Plasmakonzentrationen keine Urinazidifizierung unter etwa 6,5 pH-Einheiten erzielt werden. Die Azidose wird in der Regel durch gesteigerte Abatmung von CO_2 durch die Lunge kompensiert. Bei distal-tubulärer Azidose begünstigt der ständig alkalische Urin das Ausfallen von schlecht löslichen alkalischen Phosphatsalzen und damit die Harnsteinbildung.

Respiratorische Alkalose führt zusätzlich zu **zerebraler Vasokonstriktion** und gesteigerter neuromuskulärer Erregbarkeit. Bei der sog. Hyperventilationstetanie kann die Konstriktion der Gehirngefäße zur Mangeldurchblutung des Gehirns führen (▶ Kap. 28.13). Folge ist u. a. das Auftreten von **Krämpfen**.

Diagnostik von Säure-Basen-Störungen

Säure-Basen-Störungen werden durch Messung von pH und CO_2-Konzentration im Blut diagnostiziert.

Messung von pH und pCO_2. Respiratorische und nichtrespiratorische Störungen des Säure-Basen-Haushaltes lassen sich durch Messungen von pH und pCO_2 leicht unterscheiden (Abb. 35.7, Tab. 35.1). pCO_2 kann entweder direkt gemessen (CO_2-Elektrode) oder durch die Astrup-Methode indirekt bestimmt werden (Abb. 35.8).

Astrup-Methode. pCO_2 konnte früher nicht direkt gemessen und musste daher indirekt bestimmt werden. Das Blut wurde nach Messung des aktuellen pH mit zwei Gasgemischen bekannter Zusammensetzung äquilibriert und dabei jeweils der pH gemessen. Dadurch erhielt man zwei Wertepaare mit dem jeweils bekannten pCO_2 und dem gemessenen pH. Die beiden Wertepaare wurden nun in ein Diagramm mit logarithmischer Skala für den pCO_2 eingetragen (Abb. 35.8). Die Messwerte ergaben zwei Punkte, die durch eine Gerade verbunden wurden. Der aktuelle pH wurde auf diese Gerade eingetragen. Der dazugehörende aktuelle pCO_2 konnte dann abgelesen werden.

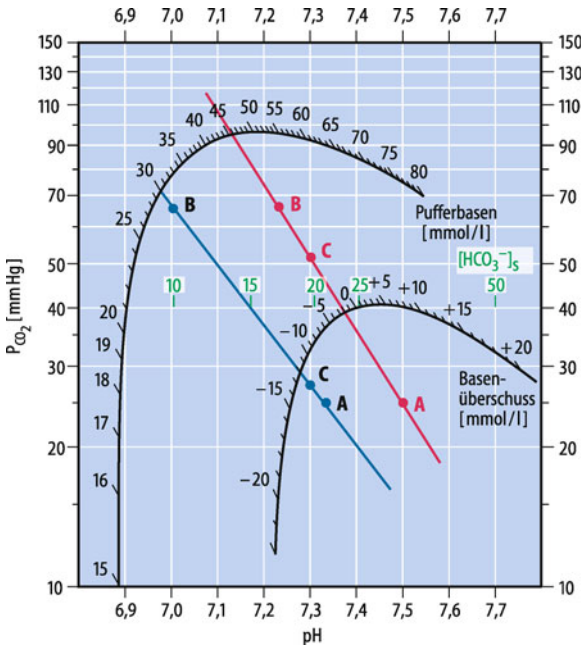


Abb. 35.8. Astrup-Nomogramm. Bestimmung von PCO_2, HCO_3^-, Basenüberschuss und Pufferbasen aus pH-Messungen im Blut. Bei der Astrup-Methode wird der aktuelle pH (pHa) und dann der pH nach Equilibration mit zwei verschiedenen pCO_2 (in unserem Beispiel mit 25 mmHg und 65 mmHg) gemessen. Die jeweiligen Wertepaare (pH gegen pCO_2) werden als *Punkte* in ein Nomogramm eingetragen (A, B). Auf der *Verbindungslinie* kann man den pCO_2 beim aktuellen pH ablesen (C). Bei 40 mmHg pCO_2 lässt sich ferner das Standardbikarbonat ablesen. Extrapolation der Gerade erlaubt schließlich die Bestimmung von Basenüberschuss (*base excess*, BE) und Pufferbasen (*buffer base*, BB). Die beiden Beispiele zeigen eine teilweise respiratorisch kompensierte nichtrespiratorische Azidose (*blau*, Werte ca.: pHa = 7,3, pCO_2 = 28 mmHg, $[HCO_3^-]_S$ = 15 mmol/l, BE = 12 mmol/l, BB = 30 mmol/l) sowie eine nicht kompensierte respiratorische Azidose (*rot*, pHa = 7,3, pCO_2 = 52 mm Hg, $[HCO_3^-]$ = 27 mmol/l, BE = 2 mmol/l, BB = 46 mmol/l)

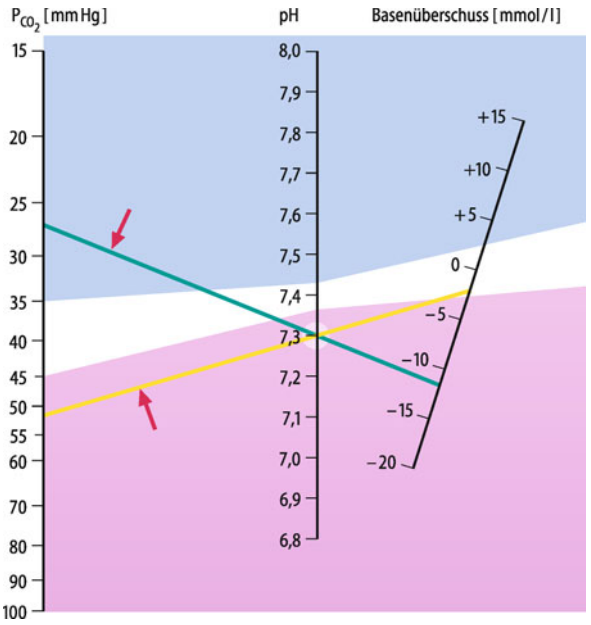


Abb. 35.9. Nomogramm zur Bestimmung des Basenüberschusses. Eine Gerade von dem jeweils gemessenen pCO_2 *(links)* und pH *(Mitte)* im arterialisierten Blut wird zur Skala des Basenüberschusses BE *(rechts)* extrapoliert. Die beiden Beispiele zeigen eine teilweise respiratorisch kompensierte nichtrespiratorische Azidose (*grün*, pCO_2 = 28 mmHg; pH = 7,3; BE = –12 mmol/l) sowie eine nicht kompensierte respiratorische Azidose (*gelb*, pCO_2 = 52 mmHg; pH = 7,3; BE = –2 mmol/l). Der Normbereich ist *weiß*

Bei Kenntnis von pH und pCO_2 lässt sich [HCO_3^-] mit der Hendersson-Hasselbalch-Gleichung errechnen. Darüber hinaus können die Bikarbonatkonzentration und das sog. **Standardbikarbonat** graphisch ermittelt werden. Das Standardbikarbonat ist die HCO_3^--Konzentration bei einem pCO_2 von 40 mmHg und einer vollständigen Sättigung des Hämoglobin mit Sauerstoff. Es ist also bei reinen respiratorischen Störungen konstant.

Pufferbasen und Basenüberschuss. Die Pufferbasen sind alle für eine H^+-Bindung verfügbaren Puffer, also im wesentlichen HCO_3^- und zur H^+-Bindung befähigte Aminosäuren in Proteinen (vor allem Histidin). Bei Änderungen der CO_2-Konzentration, also bei reinen respiratorischen Störungen bleibt die Konzentration an Pufferbasen konstant (▶ Abschn. 35.1). Bei nichtrespiratorischer Alkalose (z. B. bei Erbrechen) entsteht hingegen ein **Basenüberschuss** (*base excess*, BE), bei nichtrespiratorischer Azidose (z. B. bei renalen HCO_3^--Verlusten) ein **Basendefizit** (negativer Basenüberschuss). Die Pufferbasen bzw. der positive oder negative Basenüberschuss können durch graphische Verfahren bestimmt werden (Abb. 35.9). Das Ausmaß von Basenüberschuss oder Basendefizit erlaubt eine erste Schätzung der für einen therapeutischen Ausgleich erforderlichen HCO_3^--Mengen.

In Kürze

Störungen des Säure-Basen-Haushaltes

Säure-Basen-Störungen entstehen durch

- unzureichende Abatmung von CO_2 (respiratorische Azidose),
- inadäquat gesteigerte Abatmung von CO_2 (respiratorische Alkalose),
- Verluste von extrazellulärem HCO_3^- über die Niere, zelluläre HCO_3^--Aufnahme, oder gesteigerten HCO_3^--Verbrauch durch überschüssiges H^+ (nichtrespiratorische Azidose),
- Überschuss an extrazellulärem HCO_3^- bei gestörter Ausscheidung durch die Niere, zellulärer HCO_3^--Abgabe, oder gesteigerter Bildung bei H^+-Verlusten (nichtrespiratorische Alkalose).

Folgen

Folgen sind vor allem Störungen von

- Glykolyse,
- K^+-Konzentration im Blut,
- Erregungsfortleitung und Kontraktion des Herzens,
- neuromuskulärer Erregbarkeit,
- peripherem und zerebralem Gefäßwiderstand.

Die Diagnose wird durch Messung von pH, pCO_2 und Pufferbasen im Blut gestellt.

Literatur

Alpern RJ, Hebert SC (2008) The Kidney, 4th edition. Academic Press

Chadha V, Alon US (2009) Hereditary renal tubular disorders. Semin Nephrol 29(4): 399–411

Chiche J, Brahimi-Horn MC, Pouysségur J (2009) Tumor hypoxia induces a metabolic shift causing acidosis: a common feature in cancer. J Cell Mol Med [Epub ahead of print]

Gatenby RA, Gillies RJ (2004) Why do cancers have high aerobic glycolysis? Nat Rev Cancer 4(11): 891–9

Karet FE (2009) Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 20(2): 251–4

Pereira PC, Miranda DM, Oliveira EA, Silva AC (2009) Molecular pathophysiology of renal tubular acidosis. Curr Genomics 10(1): 51–9

Wagner CA, Devuyst O, Bourgeois S, Mohebbi N (2009) Regulated acid-base transport in the collecting duct. Pflugers Arch 458(1): 137–56

Weber C, Kocher S, Neeser K, Joshi SR (2009) Prevention of diabetic ketoacidosis and self-monitoring of ketone bodies: an overview. Curr Med Res Opin 25(5): 1197–207

Kapitel 36
Der Sauerstoff im Gewebe: Substrat, Signal und Noxe

Ulrich Pohl

36.1 Sauerstoffbedarf – 764

36.2 Sauerstoffversorgung der Gewebe – 766

36.3 O_2-Mangelwirkungen – 769

36.4 Sauerstoff als Signalmolekül – 773

36.5 Sauerstoff als Noxe – 775

Literatur – 777

Einleitung

In seinem 1870 erschienenen Roman »20.000 Meilen unterm Meer« schildert Jules Verne wie das U-Boot Nautilus nach Erreichen des Südpols von Eisbergen unter Wasser eingeschlossen wird und erst in letzter Minute daraus befreit werden kann. Dabei gehen die Sauerstoffreserven bedenklich zur Neige. Der Erzähler beschreibt die Auswirkungen des auftretenden Sauerstoffmangels: »... ich war am Ersticken. Mein Gesicht war purpurrot verfärbt, meine Lippen blau angelaufen und mein Denkvermögen aufgehoben. Ich konnte weder richtig sehen noch hören und hatte kein Zeitgefühl mehr. Meine Muskeln konnte ich nicht mehr gebrauchen ...«

Während hier geschildert wird, wie der Mangel an Sauerstoff in der Umgebungsluft beinahe zum Tode führte, muss umgekehrt auch ein Zuviel an Sauerstoff vermieden werden. Beispielsweise ist es notwendig, beim freien Tauchen in großen Tiefen den Sauerstoffanteil des Atemgasgemisches auf unter 1% zu reduzieren, um toxische Effekte des Sauerstoffs, dessen Partialdruck mit zunehmender Tiefe steigt, auf die Lunge und das Zentralnervensystem zu vermeiden.

36.1 Sauerstoffbedarf

Energiebedarf

Zellen benötigen Energie zur Erhaltung ihrer Struktur und Funktion, diese Energie kann nur bei kontinuierlicher Sauerstoffzufuhr gewonnen werden; ein Sauerstoffmangel führt zur Funktionseinschränkung.

Die Zellen benötigen eine kontinuierliche Bereitstellung von **Energie** in Form von ATP für die Erhaltung ihrer Struktur und für die ungestörte Erfüllung ihrer spezifischen Funktionen. Die Gewinnung dieser Energie mit Hilfe der Atmungskette ist normalerweise nur bei kontinuierlicher Versorgung der Gewebe mit ausreichend Sauerstoff möglich. Daher entspricht der Energiebedarf der Gewebe weitgehend ihrem Sauerstoffbedarf.

Begrenzte Energiespeicher. Der Energiebedarf kann normalerweise nur bei kontinuierlicher Zufuhr von Sauerstoff vollständig gedeckt werden. Bei einer Störung der Sauerstoffversorgung werden zur Deckung des Energiebedarfs zelluläre Energiereserven in Form von ATP und **Kreatinphosphat** herangezogen. Diese sind jedoch begrenzt, sodass der Energiebedarf durch sie nur für kurze Zeit und nur zum Teil gedeckt werden kann. Auch durch Energiegewinnung mittels anaerober Glykolyse kann eine Störung der Sauerstoffversorgung nicht kompensiert werden, da der dadurch erhöhte **Glukosebedarf** der Zellen ohne ausreichende Durchblutung über eine längere Zeitspanne nicht ausreichend gedeckt und zudem das gebildete Laktat nur unvollständig abtransportiert werden kann. Als Folge des Anstiegs der Laktatkonzentration im Gewebe und im Blut entsteht bei ausgeprägtem O_2-Mangel eine **nichtrespiratorische Azidose** (▶ Kap. 35.3).

Folgen eines Energiemangels. **Sauerstoffmangel** aufgrund einer Störung der Atmung oder der **Durchblutung** resultiert in einer sinkenden Neubildung von ATP. Dadurch kommt es zu einer **Abnahme der ATP-abhängigen Synthesen und Transporte**, die die Zellfunktionen in vielfacher Weise beeinträchtigt. Beispielsweise führt eine verringerte Aktivität der Na^+/K^+-ATPase zu einer reduzierten Kalium-Konzentrationsdifferenz zwischen Intra- und Extrazellularraum. Als Folge tritt eine Depolarisation des Membranpotenzials vieler Zellen auf, die an Nerven- und Muskelzellen zunächst zu einer Zunahme und schließlich zur Abnahme der Erregbarkeit führt. An Epithelzellen beobachtet man bei O_2-Mangel eine reduzierte Resorptionsleistung als Folge der Senkung des Na^+-Konzentrationsgradienten an der Zellmembran. Gleiches gilt auch für die Sekretionsleistung von Epithelzellen.

O_2-Verbrauch

Der Sauerstoffverbrauch eines Gewebes wird vom Funktionszustand der Zellen bestimmt.

Solange die Durchblutung ausreicht, um die zur Deckung des Energiebedarfs benötigte Sauerstoffmenge in das Gewebe zu transportieren, sind Sauerstoff**bedarf** und Sauerstoff**verbrauch** von gleicher Größe. Durch die Messung des Sauerstoffverbrauchs kann also der Sauerstoff- und damit auch der Energiebedarf des Organismus zuverlässig abgeschätzt werden. Bei ungenügender Durchblutung kann jedoch der messbare Sauerstoffverbrauch eines Organs wesentlich niedriger sein als sein tatsächlicher Sauerstoff- bzw. Energiebedarf

O_2-Verbrauch unter Ruhebedingungen. Bei körperlicher Ruhe und normaler Körpertemperatur werden für den O_2-Verbrauch der verschiedenen Organe oder für Teilbereiche einzelner Organe die in ◘ Tab. 36.1 zusammengestellten Werte angegeben. Die Größe des O_2-Verbrauchs ($\dot{V}_{O_2}$) eines Organs, die normalerweise in Milliliter pro 1 g oder 100 g Feuchtgewicht und pro Minute angegeben wird, ergibt sich nach dem **Fick-Prinzip** aus der **Durchblutung** ($\dot{Q}$) des Organs und der **Differenz der O_2**-Gehalte im zufließenden **arteriellen** und abfließenden **venösen** Blut (**avD_{O_2}**), entsprechend der Gleichung:

$$\dot{V}_{O_2} = avD_{O_2} \times \dot{Q} \qquad (1)$$

Bei körperlicher Ruhe besteht ein großer O_2-Verbrauch im Herzmuskelgewebe, in der grauen Substanz des Gehirns (z. B. der Großhirnrinde), in der Leber und in der Nierenrinde, während die O_2-Verbrauchswerte in inaktivem Skelettmuskelgewebe, in der Milz und in der weißen Substanz des Gehirns gering sind (◘ Tab. 36.1).

Lokale Unterschiede beim O_2-Verbrauch. In zahlreichen Organen kann die Größe der Durchblutung mit verschiedenen Methoden auch regional innerhalb eines Organs bestimmt werden. Es ist daher möglich, Unterschiede des O_2-Verbrauchs zwischen verschiedenen Organbezirken zu bestimmen, wenn man den O_2-Gehalt lokal in den zugehörigen Venen messen kann. Die Durchblutung und der O_2-Verbrauch einzelner Organbezirke können auch nicht-invasiv mithilfe der **Positronenemissionstomographie (PET)** direkt bestimmt werden. So war es möglich, nachzuweisen, dass z. B. im Gehirn, im Myokard und in der Niere er-

Tab. 36.1. Mittelwerte für die Durchblutung ($\dot{Q}$) und den O_2-Verbrauch ($\dot{V}_{O_2}$) verschiedener Organe des Menschen bei 37°C

Organ	Region bzw. Belastungszustand	Durchblutung [ml × 100 g^{-1} × min^{-1}]	O_2-Verbrauch [ml × 100 g^{-1} × min^{-1}]
Gehirn	Gesamtes Gehirn	40–60	3–4
	Graue Substanz	60–100	5-10
	Weiße Substanz	20–30	1–2
Niere	Gesamte Niere	400	6
	Rinde	400–500	9
	Inneres Mark	25	0,4
Herzmuskel	Körperliche Ruhe	80–90	7–10
	Starke Belastung	Bis ca. 400	Bis ca. 40
Skelettmuskel	In Ruhe	3–5	0,3–0,5
	Starke Belastung	50–150	10–20

hebliche regionale Unterschiede im O_2-Verbrauch bestehen. Beispielsweise liegt der mittlere O_2-Verbrauch der Nierenrinde um ein Mehrfaches über den Werten für die Innenzone und die Papillenregion des Nierenmarks.

O_2-Verbrauch bei gesteigerter Organfunktion. Jede Leistungssteigerung eines Organs führt zu einer Zunahme seines Energiebedarfs und damit zu einer Erhöhung des O_2-Verbrauchs seiner Zellen. Unter körperlicher Belastung nimmt der O_2-Verbrauch des **Herzmuskelgewebes** gegenüber dem Wert bei Ruhebedingungen bis um das 3- bis 4-fache zu, während der O_2-Verbrauch arbeitender **Skelettmuskelgruppen** auf mehr als das 20- bis 50-fache des Ruhewertes anwachsen kann.

Modulation des O_2-Verbrauchs

Temperatur, Hormone sowie zelluläre Modulatoren beeinflussen den Sauerstoffverbrauch der Zellen.

Temperatureinfluss auf den O_2-Verbrauch. Der O_2-Verbrauch der Gewebe ist in starkem Maße temperaturabhängig. Die Erniedrigung der Körpertemperatur verursacht, insbesondere nach Ausfall oder Ausschaltung der Temperaturregulation, eine Abnahme des O_2-Bedarfs der Gewebe als Folge des eingeschränkten Energieumsatzes der Zellen. Operationen, bei denen der Blutkreislauf und damit die O_2- und Nährstoffnachlieferung zu wichtigen Organen mit hohem Sauerstoffverbrauch für eine bestimmte Zeit unterbrochen werden muss, führt man aus diesem Grund sehr häufig unter den Bedingungen herabgesetzter Körpertemperatur **(Hypothermie)** durch. Dabei wird der bei intakter Temperaturregulation kompensatorisch erhöhte Tätigkeitsumsatz z. B. der Skelettmuskulatur (Steigerung des Muskeltonus, Kältezittern; ► Kap. 39.4) medikamentös unterdrückt. Die Erhöhung der Körpertemperatur **(Hyperthermie)** ruft einen allgemeinen O_2-Mehrbedarf in den Geweben hervor.

Modulation des Sauerstoffverbrauchs. Der Sauerstoffverbrauch aller Organe kann hormonell, z. B. durch das **Schilddrüsenhormon T3**, erheblich gesteigert werden. Auch auf lokaler Ebene erfolgt eine Modulation. Beispielsweise kann **Stickoxid (NO)** den Sauerstoffverbrauch der Zellen durch Interaktion mit den Hämproteinen der Atmungskette senken.

36.1. Therapeutische Reduktion des Sauerstoffverbrauchs durch Hypothermie

Durch Senkung der Körpertemperatur kann eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs der Zellen erreicht werden. Dies ist von Bedeutung, wenn man beispielsweise im Verlauf von Operationen die Durchblutung eines Organs kurzzeitig unterbrechen muss oder wenn eine schwere Durchblutungsstörung mit entsprechenden Zeichen einer Organschädigung vorliegt.

In zwei Behandlungsstudien wurde der Effekt einer mehrstündigen Hypothermiephase auf die Überlebensraten und die Hirnfunktion von Erwachsenen und Neugeborenen untersucht. Bei Erwachsenen wurden nach einem vorangegangenen Herzstillstand infolge Kammerflimmerns die Körpertemperatur für 24 Stunden auf 32–34°C gesenkt. Die Neugeborenen wiesen nach einer komplikationsreichen Geburt Zeichen eines schweren Sauerstoffmangels und neurologische Defizite auf. Bei ihnen wurde die Körpertemperatur für 3 Tage auf etwa 33°C herabgesetzt. In beiden Studien wurde die Hypothermie durch externe Kühlung unter gleichzeitiger Hemmung des Muskelzitterns durch Medikamente erreicht. Im Vergleich zu normothermen Kontrollgruppen unter Standardbehandlung ergaben sich durch Hypothermiebehandlung deutlich höhere Überlebensraten der

▼

Patienten und eine signifikante Reduktion von neurologischen Langzeitschäden. Man kann annehmen, dass die Senkung des Sauerstoffverbrauchs im Gehirn neben anderen Effekten (z. B. Hemmung von Neurotransmitterfreisetzung und von Entzündungsreaktionen) daran einen wichtigen Anteil hatte.

Warum kühlt man dann die Patienten nicht noch stärker ab, um so eventuell größere Effekte zu erreichen? Eine Temperatursenkung hat zahlreiche weitere Wirkungen: Zum Beispiel verschlechtert sich die Organdurchblutung mit abnehmender Temperatur aufgrund der ansteigenden Blutviskosität. Schon bei Temperaturen von etwa 27°C tritt häufig Kammerflimmern auf. Bei Temperaturen unter 15°C kommt es zum völligen Funktionsausfall der Na^+/K^+-ATPase. Dadurch ergeben sich nach Wiedererwärmung Spätschäden wie Zellödeme aufgrund der resultierenden erhöhten Natriumkonzentration in den Zellen.

In Kürze

Energiebedarf

Die für die Strukturerhaltung und die Funktionen der Zellen benötigte Energie wird fast ausschließlich durch den aeroben Stoffwechsel gewonnen. Energie und Sauerstoffbedarf entsprechen einander daher. Letzterer ist bei intakter Durchblutung gleich dem Sauerstoffverbrauch. Der Sauerstoffbedarf bzw. -verbrauch hängt von der **Aktivität der Zellen** ab und kann innerhalb eines Organs regional unterschiedlich sein. Verschiedene Faktoren, vor allem die Körpertemperatur, **Hormone** und **NO** beeinflussen den O_2-Verbrauch. Er wird als Produkt der arteriovenösen Differenz des O_2-Gehaltes im Blut und der Höhe der Durchblutung bestimmt (Fick-Prinzip). Bei Sauerstoffmangel kann der Energiebedarf nur für kurze Zeit aus den zellulären Energiereserven (ATP, Kreatinphosphat) und durch die anaerobe Glykolyse gedeckt werden.

36.2 Sauerstoffversorgung der Gewebe

Sauerstoffaustausch

Der Austausch der Atemgase zwischen Blut und Zellen erfolgt durch Diffusion; seine Größe hängt hauptsächlich von der Dichte der Gefäßkapillaren und deren Perfusion sowie von der Partialdruckdifferenz zwischen Blut und Gewebe ab.

Atemgaspartialdrücke im Blut verschiedener Gefäßabschnitte des Kreislaufsystems. Bei körperlicher Ruhe sind die in ◘ Abb. 36.1 schematisch dargestellten mittleren **Partialdrücke** für Sauerstoff und CO_2 zu messen.

Atemgasaustausch. Der Atemgasaustausch kann nach den Diffusionsgesetzen unter Berücksichtigung einfacher Modellvorstellungen hinsichtlich der morphologischen und funktionellen Austauschbedingungen berechnet werden. Bestimmende Faktoren für die Diffusion des Sauerstoffs aus den Blutgefäßen in die Gewebe sind die **Perfusion** der terminalen Strombahn sowie die **Partialdruckdifferenz**, die **Kapillarisierung** des Gewebes (funktionelle Austauschfläche) und, davon abhängig, die Länge der Diffusionsstrecken im Gewebe.

Sauerstoffabgabe aus den Gefäßen. Die Abgabe von Sauerstoff aus den großen arteriellen Gefäßen an das umgebende Gewebe ist vernachlässigbar gering, was durch die Notwendigkeit von **Vasa vasorum** zur Versorgung ihrer Wandstrukturen unterstrichen wird. Während der Passage der kleinen Arterien und der **Arteriolen** hingegen wird eine signifikante Sauerstoffmenge vom Blut abgegeben. Sie dient vorrangig der Deckung des Sauerstoffbedarfs der Muskulatur dieser Gefäße. Ein Teil der aus den Arteriolen abgegebenen O_2-Moleküle gelangt in das Blut von parallel verlaufenden kleinen Venen mit entgegengesetzter Strömungsrichtung **(funktionelles Gegenstromsystem)** und wird mit ihm abtransportiert. Der intravasale Sauerstoffdruck sinkt also bereits vor dem Erreichen der Kapillaren ab. Dennoch wird die größte Sauerstoffmenge vom Blut im Bereich der **Kapillaren** abgegeben. Ihre dünnen Wände haben einen sehr geringen Sauerstoffbedarf und setzen der O_2-Diffusion nur einen geringen Widerstand entgegen. Wegen der in den Kapillaren niedrigen **Strömungsgeschwindigkeit** des Blutes ist die für die O_2-Abgabe zur Verfügung stehende Zeit mit ca. 0,3–5 Sekunden verhältnismäßig lang.

Krogh-Zylinder. Um den Atemgaswechsel zwischen Blut und Gewebe beschreiben zu können, wurden verschiedene Modellvorstellungen entwickelt. Als besonders förderlich für das Verständnis des Atemgasaustausches erwies sich das Modell von Krogh, das den Versorgungsbezirk einer Kapillare als einen sie umgebenden Zylinder beschreibt (◘ Abb. 36.2). Die Modellvorstellung von Krogh beschreibt die Bedingungen für den Atemgaswechsel in einem Gewebeareal, in dem benachbarte Kapillaren parallel verlaufen, in gleichen Ebenen beginnen und enden und in gleicher Richtung durchströmt werden. Obwohl dies in vivo wohl nur selten der Fall ist, erwies sich der Gewebezylinder als ein gutes Denkmodell für das Studium des Atemgaswechsels und des Stoffaustausches in den Geweben.

Hypoxiegefährdete Gewebeareale. Insbesondere lässt sich mithilfe dieses Modells gut ableiten, dass die Senkung des arteriellen Sauerstoffdrucks oder die Herabsetzung der Durchblutung sich in erster Linie kritisch auf die **Sauerstoffversorgung** derjenigen Zellen auswirkt, die an der äußeren Grenze des von einer Kapillare versorgten Gewebezylinders liegen. Besonders gefährdet sind Zellen, die vom venösen Ende einer Kapillare aus versorgt werden. Weiterhin ergibt sich, dass an den verschiedenen Stellen des versorgten Gebiets unterschiedlich hohe, sowohl vom lokalen Verbrauch als auch von den Diffusionsbedingungen abhängige P_{O_2}-Werte herrschen müssen.

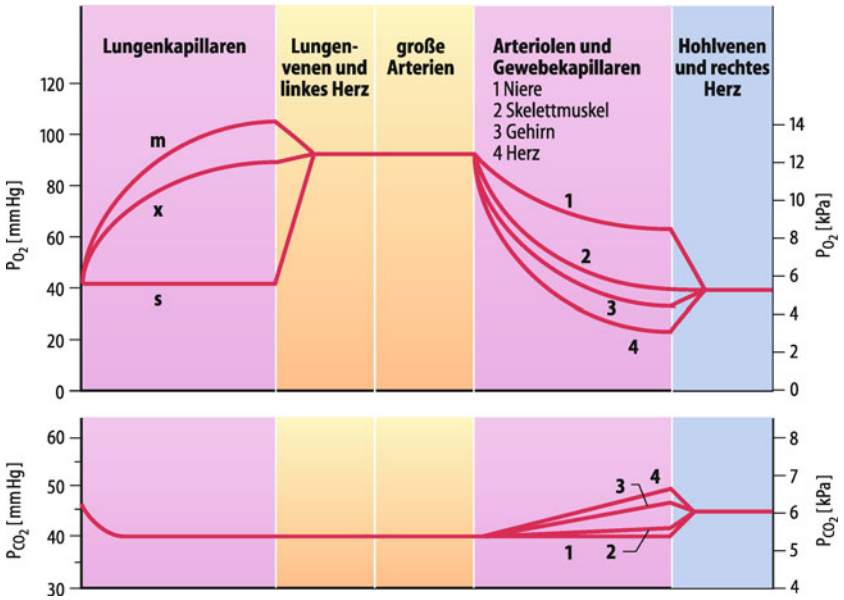


Abb. 36.1. Atemgaspartialdrücke im Blut des großen und kleinen Kreislaufs. O_2-Partialdrücke (P_{O_2}) und CO_2-Partialdrücke (P_{CO_2}) des Blutes in den verschiedenen Abschnitten des Kreislaufsystems unter Ruhebedingungen. Der P_{O_2} kann maximal den Wert erreichen, der in den am besten belüfteten Alveolen der oberen Lungenabschnitte herrscht *(m)*, der Mittelwert für alle Lungenkapillaren liegt niedriger *(x)*. Blut, das nicht an belüfteten Alveolen vorbeifließt, behält den venösen Wert (*s*, für Shunt)

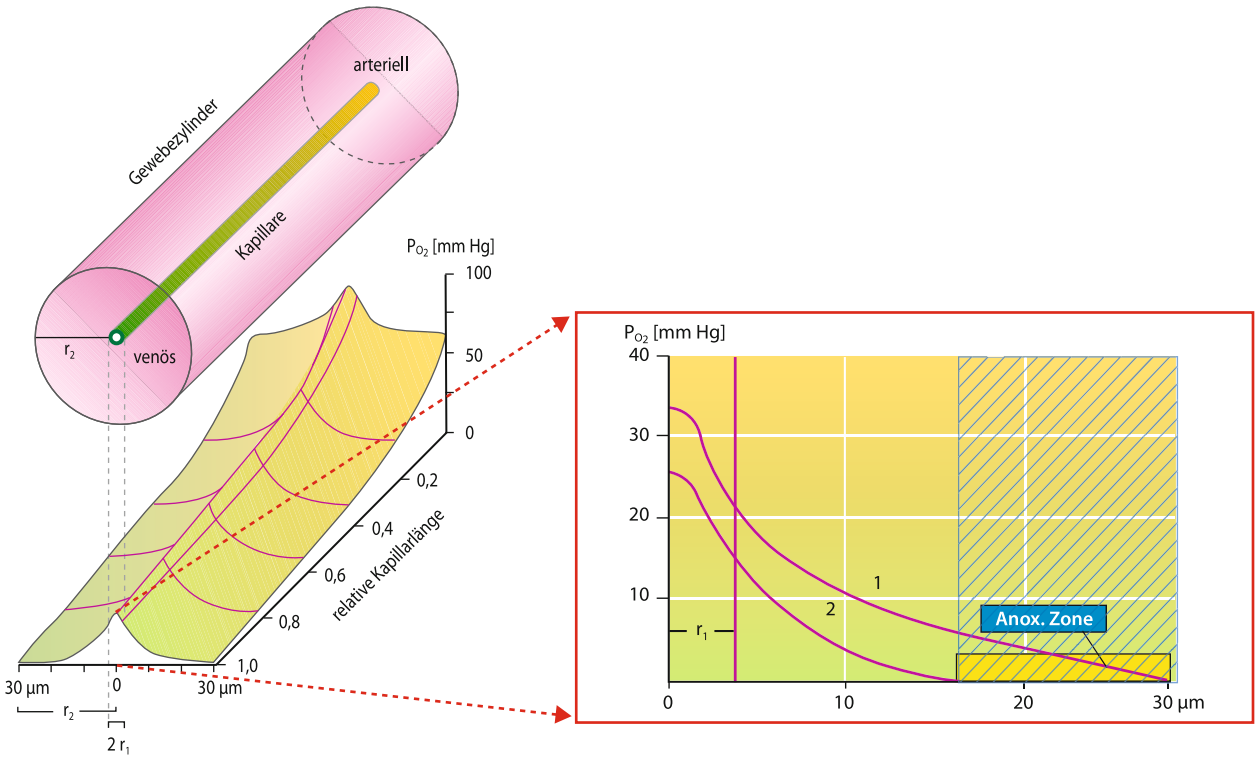


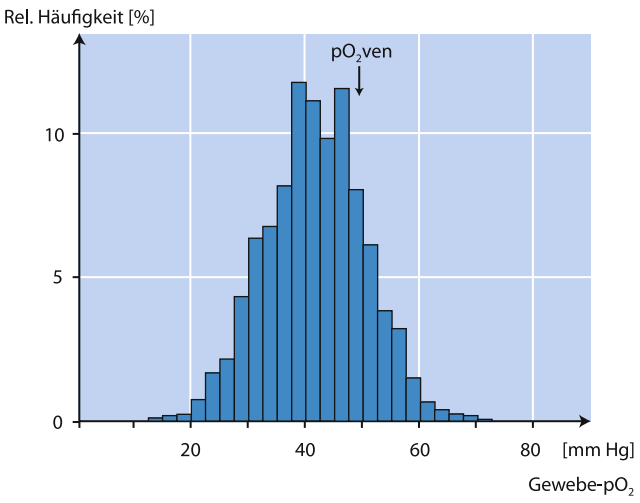
Abb. 36.2. P_{O_2}-Verteilung im Versorgungsbereich einer Kapillare. Schematische Darstellung der errechneten O_2-Partialdruckverteilung im Versorgungszylinder einer Kapillare in der Großhirnrinde des Menschen (angenommener O_2-Verbrauch = 9×10^{-2} ml/g × min, angenommene Durchblutung = 0,8 ml/g × min) bei Normoxie *(links)*. Unter Normoxie fällt der mittlere O_2-Partialdruck des Blutes in den Kapillaren der Großhirnrinde von 90 mmHg (12,0 kPa) auf ca. 28 mmHg (3,7 kPa) ab. Innerhalb des Querschnittes des Versorgungszylinders beträgt der mittlere O_2-Partialdruckabfall von der Kapillare zum Zylindermantel ca. 26 mm Hg (3,5 kPa) [s. Ausschnitt *rechts (1)*]. Unter arterieller Hypoxie [P_{O_2} = 50 mmHg, 6,65 kPA) sinkt der P_{O_2} in den Kapillaren soweit ab, dass die am weitesten von der vorsorgenden Kapillare entfernten Zellen, besonders am venösen Ende der Kapillare, nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden [s. Ausschnitt *rechts (2)*]

O_2-Partialdrucke im Gewebe

In den Geweben besteht eine inhomogene O_2-Partialdruckverteilung. Die Partialdrücke sind in Kapillarnähe am höchsten und sinken mit zunehmender Entfernung von den Kapillaren. Auch in den Zellen nimmt der Partialdruck von der Membran zum Zellinneren hin ab. Für einen normalen oxidativen Stoffwechsel muss der O_2-Partialdruck in den Mitochondrien mindestens 0,1–1 mmHg betragen.

Kritischer O_2-Partialdruck der Mitochondrien. Die O_2-Partialdrücke in den Zellen eines Gewebes stellen sich zwischen dem Wert des arteriellen Blutes und einem Minimalwert, der bereits unter physiologischen Bedingungen in einzelnen Zellen nur etwa 1 mmHg (133 Pa) betragen kann, ein. Voraussetzung für den normalen oxidativen Stoffwechsel einer Zelle ist ein **Mindest-O_2-Partialdruck** von ca. 0,1–1 mmHg (13–133 Pa) im Bereich der Mitochondrien **(kritischer O_2-Partialdruck der Mitochondrien)**.

O_2-Partialdruck-Messung. Direkte Messungen des O_2-Partialdrucks sind in den einzelnen **Zellen** bzw. im Interstitium eines Gewebes mit Mikroelektroden möglich **(polarographisches Verfahren)**. Die Messungen des O_2-Partialdruckes im **Gewebe** mit Elektroden sind auf leicht zugängliche Organe beschränkt. Beispielsweise kann mit ihrer Hilfe bei verschiedenen Muskelerkrankungen oder Störungen der Skelettmuskeldurchblutung die **O_2-Partialdruckverteilung** in den betroffenen Skelettmuskelgruppen bei körperlicher Ruhe und unter Belastungsbedingungen bestimmt werden. Das Ergebnis einer derartigen Untersuchung im Skelettmuskel bei körperlicher Ruhe ist in ◘ Abb. 36.3 dargestellt. Die Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung des O_2-Partialdrucks in den oberflächennahen Schichten bei arterieller **Normoxie.** O_2-Partialdruckmessungen mit Mikroelektroden, die auf das Gewebe aufgesetzt oder in dieses eingestochen werden, liefern Hinweise auf die momentane **Sauerstoffversorgung des Gewebes** und sind z. B. hilfreich bei Gehirnoperationen oder bei der Festlegung von Amputationsgrenzen bei schweren Durchblutungsstörungen der peripheren Extremitäten.



◘ **Abb. 36.3. P_{O_2}-Verteilung im Skelettmuskel von narkotisierten Hunden gemessen mit Oberflächenelektroden.** Man erkennt, dass im Muskelgewebe kein einheitlicher Partialdruck herrscht. Die Werte zeigen vielmehr eine für die meisten Gewebe typische Normalverteilung in der unter physiologischen Bedingungen weder anoxische Werte vorkommen noch Werte, die dem P_{O_2} in großen Arterien entsprechen. Der daraus bestimmte mittlere Gewebe-PO_2« ist niedriger, als der im venösen Blut des Organs gemessene P_{O_2}

Analyse der Organsauerstoffversorgung. Um beim Menschen einen Einblick in die O_2-Versorgungsbedingungen eines **Organs** gewinnen zu können, ist man in der Mehrzahl der Fälle darauf angewiesen, die wichtigsten Einflussgrößen, wie die Durchblutung, den O_2-Verbrauch sowie die Atemgaspartialdrücke und den pH-Wert des arteriellen Blutes zu bestimmen und mithilfe dieser Daten den Atemgaswechsel zu beurteilen. Mit der **Nahinfrarotspektroskopie** steht eine Methode zur Verfügung, die es vor allen Dingen bei Neugeborenen ermöglicht, direkte Hinweise auf die O_2-Versorgung von Geweben über die Bestimmung der **O_2-Sättigung des Hämoglobins** im Kapillarblut und den Oxidationsgrad der Zytochrome in den Zellen, z. B. des Gehirngewebes, zu erhalten.

Blutgefäßversorgung

Der Energiebedarf des Gewebes kann nur bei ausreichender Durchblutung gedeckt werden. Letztere hängt bei normaler Herzfunktion vor allem von der Dichte des Kapillarnetzes und dem Tonus der Muskulatur der vorgeschalteten Arteriolen ab.

Kapillarisierung. Neben der Höhe des Partialdruckgefälles zwischen dem Kapillarblut und den Zellen wird der Atemgaswechsel in einem Gewebebezirk vom Ausmaß der **Kapillarisierung** und der Größe der **Perfusion der terminalen Strombahn** bestimmt. Sowohl die **Austauschflächen** für die Diffusion der Atemgase als auch die **Diffusionsstrecken** sind unmittelbar abhängig von der Zahl der durchströmten Kapillaren, ihrer Länge und ihrem Abstand.

Funktionelle Kapillardichte. Die Kapillarisierung der Gewebe kann von Organ zu Organ und in vielen Fällen auch innerhalb eines Organs stark variieren. Ein besonders dichtes **Kapillarnetz** und damit günstige Bedingungen für den Atemgaswechsel findet man in Geweben mit hohem **Energieumsatz**. Für den mittleren **Kapillarabstand** in der Hirnrinde wurden ca. 40 µm, in der Skelettmuskulatur ca. 35 µm bestimmt. Allerdings werden in zahlreichen Organen, z. B. der Skelettmuskulatur, unter Ruhebedingungen nicht alle Kapillaren gleichzeitig mit Blut durchströmt. Vielmehr bewirkt die **Vasomotion** der vorgeschalteten Arteriolen rhythmische Änderungen der Kapillarperfusion. Durch Herabsetzung des Gefäßmuskeltonus in den vorgeschalteten Arteriolen kann sowohl die **Perfusion** einer Kapillare als auch die **Zahl** gleichzeitig durchströmter Kapillaren erhöht werden. Der von einer Kapillare zu versorgende Gewebebezirk (s. oben, »Kroghscher Zylinder) wird dadurch kleiner und kann wegen der kürzeren Diffusionsstrecken und der abnehmenden Zahl der »Verbraucher« diese effektiver mit Sauerstoff versorgen (◘ Abb. 36.4).

Nichtstationäre Versorgungsbedingungen. Die oben dargestellten Einflussgrößen für den Atemgaswechsel sind nicht konstant. Besonders deutlich wird dies am Beispiel des Myokards. Die

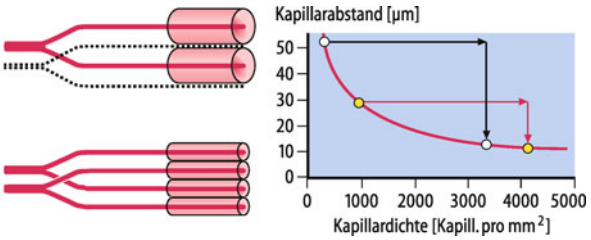


Abb. 36.4. Funktionelle Kapillardichte in Ruhe und unter Belastung. Bei erhöhtem Sauerstoffbedarf werden infolge einer arteriolären Dilatation im Skelett- *(blau)* und Herzmuskel *(rot)* mehr Kapillaren gleichzeitig durchströmt als unter Ruhebedingungen. Dies führt zu einer Zunahme der funktionellen Kapillardichte *(horizontale Pfeile)* und damit zu einer Reduktion der Kapillarabstände *(vertikale Pfeile)*. Im Myokard ist die funktionelle Kapillardichte in Ruhe und unter Belastung deutlich höher als im Skelettmuskel

Herzmuskulatur zeichnet sich gegenüber der Mehrzahl der Organe durch nichtstationäre O_2-Versorgungsbedingungen aus. Sowohl die **Durchblutung** als auch der **Energiebedarf** des Myokards verändern sich im Verlauf des einzelnen **Herzzyklus**. Den resultierenden Schwankungen des **O_2-Angebotes im Myokard** stehen entgegengerichtete Änderungen des **Energiebedarfs** der einzelnen Herzmuskelzellen gegenüber (▶ Kap. 27.1).

Anpassung an wechselnden O_2-Bedarf

Das O_2-Angebot an ein Organ wird durch die Änderung der Durchblutungsgröße dem O_2-Bedarf angepasst. Signale aus den Gewebezellen beeinflussen die Durchmesser der Arteriolen und damit die Durchblutung.

Anpassungsmechanismen. Die mit jeder **Funktionssteigerung** eines Organs einhergehende **Erhöhung des O_2-Bedarfs** muss durch eine entsprechende Anpassung der Sauerstoffversorgung beantwortet werden. Dazu gehören eine – je nach Organ noch in unterschiedlicher Höhe mögliche – vermehrte **O_2-Ausschöpfung** aus dem arteriellen Blut und, größenordnungsmäßig viel bedeutsamer, eine Erhöhung des **O_2-Angebotes**. Wie aus Gl. (2) hervorgeht, kann das O_2-Angebot in einem Gewebe durch die Zunahme der Durchblutung und die Erhöhung des O_2-Gehaltes im arteriellen Blut gesteigert werden. Da jedoch unter physiologischen Bedingungen die O_2-Sättigung des Hämoglobins im arteriellen Blut bereits nahezu vollständig ist, besteht kaum die Möglichkeit, durch Hyperventilation eine weitere Zunahme des arteriellen O_2-Gehaltes zu erreichen. Die **Erhöhung des O_2-Angebotes** an eine momentane Steigerung des O_2-Bedarfs in einem Gewebe wird daher vorrangig durch die **Zunahme der Durchblutung** erreicht.

Regulation der Organdurchblutung. Die Höhe der Durchblutung eines Organs wird in erster Linie von der Größe des **Herzzeitvolumens** und dem **Strömungswiderstand** in den Arteriolen des Organs bestimmt. Die Anpassung des O_2-Angebotes an den O_2-Bedarf eines Organs wird durch die Regulation der lokalen Durchblutung mithilfe lokal metabolischer Faktoren sowie humoral und neuronal beeinflusster Regelmechanismen erreicht. Die nervösen und humoralen Einflüsse auf die Organdurchblutung und die lokal chemischen Regelmechanismen sind ausführlich in ▶ Kap. 28.8 dargestellt.

Langzeitanpassung. Besteht ein lang andauernd erhöhter O_2-Bedarf in einem Organ, so kommt es neben der akuten Steigerung der Organdurchblutung zu einer Anpassung der Größe der zuführenden Blutgefäße (Remodeling) und ggf. zu einer Neubildung von Blutgefäßen im Organ (Angiogenese, ▶ Abschn. 36.4).

In Kürze

Sauerstoffversorgung der Gewebe

Die O_2-Abgabe vom Blut an das Gewebe erfolgt vorwiegend in den Kapillaren; Sauerstoff diffundiert entlang eines Partialdruckgefälles zu den Zellen. Die **O_2-Partialdrücke** im Gewebe sind daher lokal unterschiedlich und niedriger als der arterielle O_2-Partialdruck. Sie werden durch die Durchblutung und den lokalen O_2-Verbrauch beeinflusst. Eine Erhöhung des Sauerstoffbedarfs bei gesteigerter Organfunktion wird überwiegend durch ein erhöhtes Sauerstoffangebot ausgeglichen. Letzteres kommt vor allem durch eine gesteigerte Durchblutung zustande. Bei Erniedrigung des O_2-Partialdrucks einer Zelle unter den kritischen Wert für die Mitochondrien (0,1–1 mmHg), z. B. wegen inadäquater Durchblutungssteigerung oder auf Grund von akuten Durchblutungsstörungen, tritt eine Einschränkung des zellulären Energiestoffwechsels auf.

36.3 O_2-Mangelwirkungen

O_2-Vorräte im Gewebe

Die O_2-Vorräte der Gewebe sind sehr gering; eine Ausnahme bilden die Muskelzellen, in denen Sauerstoff reversibel an Myoglobin gebunden wird.

Einschränkung der O_2-Nachlieferung. Die in einem Gewebe für die Gewebeatmung zur Verfügung stehende O_2-Menge wird von der Größe des **konvektiven O_2-Transportes** im Blut und dem Ausmaß der **O_2-Diffusion** zwischen dem Kapillarblut und den zu versorgenden Zellen bestimmt. Da die Mehrzahl der Gewebe neben dem physikalisch gelösten Sauerstoff keine weiteren **O_2-Vorräte** besitzt, führt jede Einschränkung der O_2-Nachlieferung zum O_2-Mangel und zu einer Verminderung des oxidativen Zellstoffwechsels, sobald das O_2-Angebot den O_2-Bedarf nicht voll decken kann.

Myoglobin als Sauerstoffspeicher. Eine Ausnahme bilden die **Muskelzellen**, in denen der Sauerstoff reversibel an **Myoglobin (Mb)** gebunden wird, das als O_2-Speicher dient. Myoglobin ist ein intrazelluläres O_2-bindendes **Hämprotein**, das in der Herz- und Skelettmuskulatur in Konzentrationen von 8–10 mg pro Gramm Gewebe vorliegt. Es hat bei physiologischen Temperatur- und pH-Verhältnissen einen **Halbsättigungsdruck** von ca. 2,5 mmHg (333 Pa) und ist daher unter Normalbedingungen weitgehend mit Sauerstoff gesättigt. Die Myoglobinkonzentrationen der

Muskelgewebe des Menschen sind jedoch nicht groß genug, um ausgeprägte O_2-Mangelzustände für längere Zeit zu überbrücken. Im Herzen reichen die O_2-Vorräte zur Aufrechterhaltung des oxidativen Stoffwechsels ca. 8 Sekunden. Bei **Robben** und **Walen** hingegen, deren Skelettmuskelzellen einen mehr als 10-fach höheren Myoglobingehalt besitzen, kann die Funktion dieser Organe während des Tauchens mithilfe der Sauerstoffspeicher und zusätzlicher Anpassungsmechanismen über 1–2 Stunden sichergestellt werden.

Myoglobin erleichtert die O_2-Diffusion. Myoglobin stellt nicht nur einen **Kurzzeit-O_2-Speicher** dar, der bei kontraktionsbedingtem Abfall der Muskeldurchblutung für Sekunden den O_2-Bedarf der Zellen durch seine Sauerstoffabgabe decken kann (Pufferfunktion). Myoglobin erleichtert außerdem den Sauerstofftransport im Intrazellularraum, da sich die sauerstoffbeladenen Myoglobinmoleküle in der Zelle bewegen können (»**erleichterte Diffusion**« oder *facilitated diffusion*).

Ausschaltung des Myoglobingens. Die funktionelle Bedeutung des Myoglobins konnte mithilfe von **transgenen Tiermodellen** nachgewiesen werden. Tiere, die kein Myoglobin besaßen, weil ihr Myoglobingen ausgeschaltet worden war, waren lebensfähig. Sie wiesen jedoch eine **größere Kapillardichte** in den Geweben, eine höhere Durchblutung der Organe und eine größere **Hämoglobinkonzentration des Blutes** als normale Vergleichstiere auf. Durch diese Anpassungsprozesse wurde der Mangel an Myoglobin so weit kompensiert, dass auch bei hohem Sauerstoffbedarf keine Funktionsstörungen auftraten. Bei starker **arterieller Hypoxie** hingegen konnte der Sauerstoffbedarf der Muskelgewebe nicht mehr voll gedeckt werden, sodass es schon bei höherem arteriellem P_{O_2} zu einem **Funktionsausfall** der Muskelzellen kam als bei den Vergleichstieren. Das weist darauf hin, dass Myoglobin vor allem für den **intrazellulären O_2-Transport** von Bedeutung ist.

O_2-Versorgung

O_2-Angebot und O_2-Utilisation sind wichtige Größen zur Beurteilung der O_2-Versorgung der Gewebe.

O_2-Angebot. Das O_2-Angebot ist die Sauerstoffmenge, die pro Zeiteinheit mit dem Blut zu einem Organ transportiert wird. Es ergibt sich aus dem **Produkt von arteriellem O_2-Gehalt** (C_{aO_2}) und Höhe der **Durchblutung ($\dot{Q}$):**

$$O_2\text{-Angebot} = Ca_{O_2} \times \dot{Q} \qquad (2)$$

Wie aus der Gl. (2) zu ersehen, sind akute Unterschiede des O_2-Angebotes an die Organe auf die unterschiedliche Größe der Durchblutung zurückzuführen. Jede **Veränderung der Durchblutungsgröße** führt unmittelbar zu einer **gleichsinnigen Veränderung des O_2-Angebotes** an ein Gewebe. Das mittlere O_2-Angebot an die einzelnen Organe kann für physiologische Bedingungen aus dem O_2-Gehalt des arteriellen Blutes und den in Tab. 36.1 zusammengestellten Durchblutungswerten ermittelt werden. Besonders große Werte ergeben sich für die **Nierenrinde** und die **graue Substanz des Gehirns**, kleine Werte für die ruhende Skelettmuskulatur, das Nierenmark und die weiße Substanz des Gehirns.

Vor allem bei chronischem Sauerstoffmangel (z. B. Höhenaufenthalt) kann es mittelfristig auch zu einer **Erhöhung der O_2-Kapazität des Blutes** infolge verstärkter **Erythrozytenbildung** und **Hämoglobinsynthese kommen**. Der Anpassung durch die gesteigerte Erythrozytenbildung sind jedoch Grenzen gesetzt, da mit der Zunahme des Hämatokritwertes die **Viskosität** des Blutes steigt und wegen des dadurch erhöhten Strömungswiderstands die Belastung des Herzens größer wird. Die Zunahme des Hämatokrits ist die Folge einer erhöhten Bildung und Freisetzung des Hormons **Erythropoietin** vorrangig im Nierengewebe, die durch Hypoxie ausgelöst wird. Obgleich bei Gewebehypoxie die Proteinsynthese allgemein abnimmt, findet gleichzeitig eine ausgeprägte Steigerung der Bildung bestimmter Proteine statt.

O_2-Utilisation. Unter der O_2-Utilisation eines Organs versteht man das **Verhältnis seines O_2-Verbrauchs zum O_2-Angebot**. Wie aus den Gl. (1) und (2) abzuleiten, ergibt sich damit:

$$O_2\text{-Utilisation} = (avD_{O_2} \times \dot{Q})/(Ca_{O_2} \times \dot{Q}) = avD_{O_2}/Ca_{O_2} \qquad (3)$$

In Abhängigkeit vom O_2-Bedarf des Gewebes wird das O_2-Angebot in den einzelnen Organen unterschiedlich genutzt. Unter Normalbedingungen beträgt der O_2-Verbrauch der **Großhirnrinde**, des **Myokards** und der ruhenden **Skelettmuskulatur** ca. 40–60% der in der gleichen Zeit angebotenen O_2-Menge. Die O_2-Utilisation kann bei gesteigerter Organfunktion erheblich zunehmen. **Höchstwerte**, die im Extremfall **ca. 90%** erreichen, beobachtet man unter den Bedingungen **schwerer körperlicher Belastungen** in der arbeitenden Skelettmuskulatur und im Myokard. Allerdings ist die Utilisation im Myokardgewebe bereits unter Ruhebedingungen hoch, sodass ihre Steigerung unter Belastung im Herzen beschränkt ist. Unter pathophysiologischen Bedingungen können die Erniedrigung des O_2-Gehaltes im arteriellen Blut **(arterielle Hypoxämie)** oder die Einschränkung der Durchblutung **(Ischämie)** zu einer **größeren O_2-Utilisation** in einem Organ führen.

Störungen der O_2-Versorgung

Ursachen mangelhafter O_2-Versorgung eines Organs sind Ischämie, arterielle Hypoxie und Anämie.

Gewebehypoxie. Störungen des Atemgaswechsels in der Lunge oder Störungen des Atemgastransportes im Blut führen zu einer mangelhaften O_2-Versorgung der Organe und zur **Gewebehypoxie** (P_{O_2} < normal) oder **Gewebeanoxie** (P_{O_2} = 0 mmHg), sobald der O_2-Bedarf nicht mehr durch ein entsprechendes O_2-Angebot gedeckt werden kann. Mögliche Ursachen einer O_2-Mangelversorgung sind die Einschränkung der Organdurchblutung **(Ischämie)**, die Erniedrigung des O_2-Partialdrucks im arteriellen Blut **(arterielle Hypoxie)** sowie die Herabsetzung der O_2-Kapazität des Blutes **(Anämie)**.

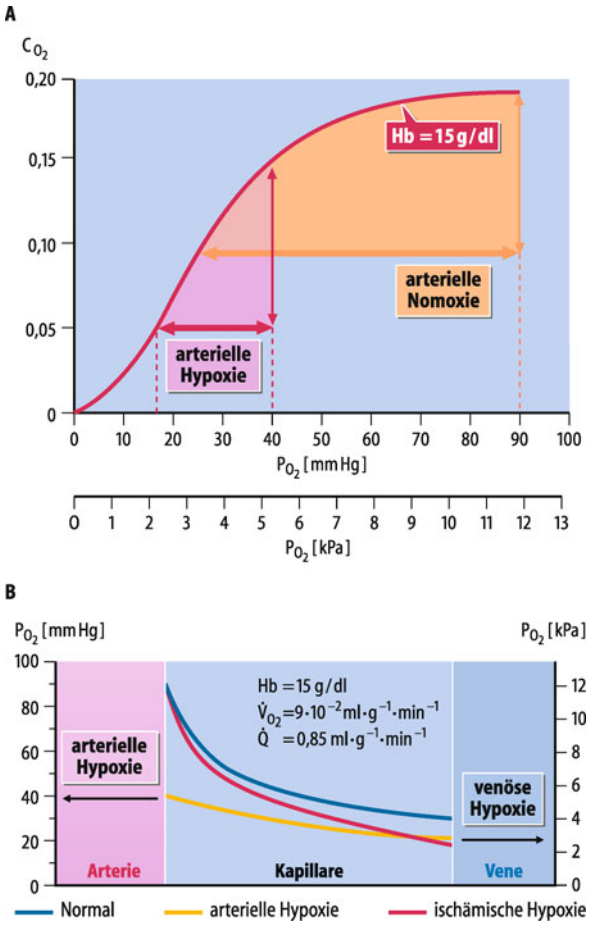


Abb. 36.5. Einfluss von arterieller Hypoxie bzw. Ischämie auf den P_{O_2}-Abfall im Kapillarblut. A Einfluss einer arteriellen Hypoxie (P_{O_2} = 44 mmHg = 5,3 kPa) auf den Abfall des O_2-Partialdruckes im Blut während der Kapillarpassage, dargestellt für die Bedingungen im Myokard bei körperlicher Ruhe. Die O_2-Partialdruckänderungen im Kapillarblut werden bei stark erniedrigtem arteriellem O_2-Partialdruck vorrangig vom steilen Mittelabschnitt der O_2-Bindungskurve bestimmt. Die Folge ist ein gegenüber der Normoxie verringerter O_2-Partialdruckabfall, der z. T. die ungünstigen Ausgangsbedingungen für die O_2-Versorgung der Gewebe auszugleichen vermag (*Ordinate:* O_2-Gehalt in ml O_2 pro ml Blut; *Abszisse:* O_2-Partialdruck). **B** Schematische Darstellung des mittleren O_2-Partialdruckabfalls entlang der Kapillaren der Großhirnrinde des Menschen unter Normalbedingungen, bei ischämischer Hypoxie (Reduktion der Durchblutungsgröße um ein Drittel) und bei starker arterieller Hypoxie

Ischämische Gewebehypoxie. Die Einschränkung der Organdurchblutung führt im Vergleich zu den Normalbedingungen zu einer stärkeren O_2-Ausschöpfung des Blutes während des Kapillardurchflusses und zu einer Vergrößerung der **arteriovenösen Differenz** des O_2-Gehaltes. Die direkte Folge ist ein besonders ausgeprägter O_2-Partialdruckabfall im Kapillarblut **(venöse Hypoxie).** Durch die resultierende Erniedrigung des O_2-Partialdruckgefälles zum Gewebe ist die Diffusion von Sauerstoff aus den Kapillaren in das Gewebe eingeschränkt, sodass es in der Folge zu einer mangelhaften O_2-Versorgung der Zellen kommt (Abb. 36.4 B).

Arterielle Gewebehypoxie. Bei einer Senkung des O_2-Partialdruckes **(Hypoxie)** und des O_2-Gehaltes **(Hypoxämie)** im arteriellen Blut infolge einer **alveolären Hypoventilation** ist die O_2-Versorgung der Gewebe ebenfalls eingeschränkt. Wie aus Abb. 36.5 zu entnehmen ist, werden jedoch die im Kapillarblut der Organe auftretenden O_2-Partialdruckveränderungen unter diesen Bedingungen vorrangig durch den Mittelabschnitt der **effektiven O_2-Bindungskurve** bestimmt. Daher stellt sich innerhalb der Kapillaren ein sehr flaches O_2-Partialdruckprofil ein. Hierdurch können die ungünstigen Ausgangsbedingungen für die O_2-Versorgung der Gewebe z. T. ausgeglichen werden.

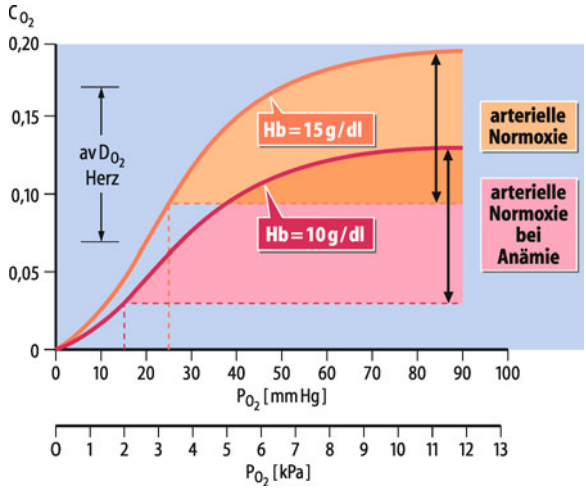


Abb. 36.6. P_{O_2}-Abfall im Kapillarblut des Herzens bei Anämie. Einfluss einer Anämie (Hb = 10 g/dl) auf die O_2-Partialdruckänderungen im Kapillarblut, dargestellt für die Bedingungen im Myokard bei körperlicher Ruhe (*Ordinate:* O_2-Gehalt in ml O_2 pro ml Blut; *Abszisse:* O_2-Partialdruck)

Anämische Gewebehypoxie. Eine Erniedrigung des Hämoglobingehaltes des Blutes **(Anämie)** reduziert die **O_2-Kapazität** des Blutes. Wie in Abb. 36.6 am Beispiel des Herzmuskelgewebes wiedergegeben, fällt unter diesen Bedingungen der O_2-Gehalt des Blutes während der Kapillarpassage ebenfalls auf sehr niedrige Werte. Der zugehörige O_2-Partialdruck kann insbesondere am venösen Kapillarende so weit absinken, dass eine ausreichende O_2-Diffusion zu den zu versorgenden Zellen unmöglich wird. Für dieses Zellgebiet wurde in Analogie zu bewässertem Weideland der Begriff der »letzten Wiese« geprägt.

Gewebsanoxie

Akute Gewebeanoxie kann je nach Dauer zu reversiblen Störungen der Zellfunktion oder irreversiblen Zellschäden führen; solange die Zellstruktur erhalten bleibt, ist eine erfolgreiche Wiederbelebung des Organs möglich.

Folgen einer akuten Gewebeanoxie. Jede akute Gewebeanoxie, hervorgerufen durch die plötzliche Unterbrechung der Durchblutung oder durch eine starke arterielle Hypoxie, führt nach einem kurzen **freien Intervall**, in dem keine Funktionsveränderungen nachgewiesen werden können, zu einer Einschränkung des Zellstoffwechsels und damit der Zellfunktion. Sobald mit abnehmendem Energievorrat auch ein verminderter Tätigkeitsumsatz der Zelle nicht mehr möglich ist, tritt die vollständige **Lähmung der Zellfunktion** ein (Abb. 36.7). Die Zeitspanne

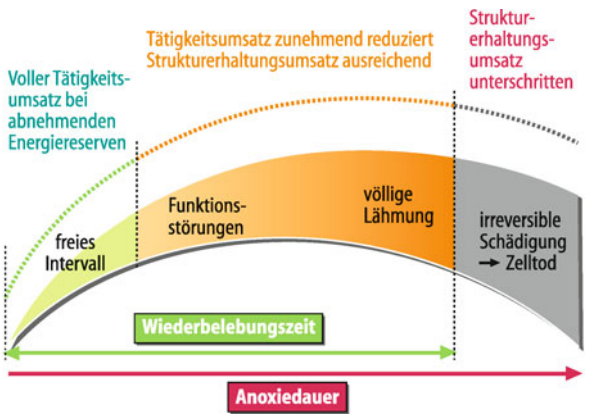


Abb. 36.7. Funktionsstörungen bei Anoxie. Eine akute ischämische Anoxie führt nach einem freien Intervall zu zunehmenden Funktionsstörungen bis hin zur völligen Lähmung des Organs. Dies geht mit einer immer größeren Abnahme des Tätigkeitsumsatzes der Zellen einher. Solange der zur Strukturerhaltung der Zellen notwendige Energieumsatz nicht unterschritten wird, kann das Organ noch wiederbelebt werden

VIII

vom Einsetzen der Gewebeanoxie bis zum vollständigen Erlöschen der Organfunktion wird als **Lähmungszeit** bezeichnet. Diese beträgt für das Gehirn nur ca. 8–12 Sekunden.

Wiederbelebungszeit. Die **Zellstruktur** kann im Gegensatz zur Funktion deutlich länger, je nach Höhe des Energiebedarfs für Minuten bis Stunden, aufrechterhalten werden. Solange die Zellstruktur erhalten bleibt, ist eine erfolgreiche Wiederbelebung des Organs möglich **(Wiederbelebungszeit). Irreversible Zellschäden** und schließlich der **Zelltod** setzen ein, wenn der **Strukturerhaltungsumsatz** nicht mehr gewährleistet ist. Bei **Neuronen** treten irreparable Schäden nach etwa 10 Minuten dauernder Anoxie auf. In der **Skelettmuskulatur** können unter vergleichbaren Bedingungen irreversible Zellstörungen erst nach mehreren Stunden Anoxie festgestellt werden. Für die **Niere** und die **Leber** beträgt die Wiederbelebungszeit etwa 3–4 Stunden. Für die **Wiederbelebungszeit des gesamten Organismus** ergibt sich bei normaler Körpertemperatur jedoch nur eine Zeitspanne von ca. 4 Minuten. Sie ist erheblich kürzer als die Wiederbelebungszeiten aller lebenswichtigen Organe und ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass das durch Hypoxie geschädigte Herz nicht mehr den für eine normale Gehirndurchblutung nötigen arteriellen Mitteldruck entwickeln kann, wenn die Wiederbelebung erst nach mehr als 4 Minuten einsetzt.

Sauerstoffbeatmung

O_2-Mangelzustände im Gewebe können nur begrenzt durch eine Erhöhung des O_2-Partialdrucks in der Inspirationsluft ausgeglichen werden.

O_2-Therapie. Eine Erhöhung des O_2-Partialdrucks im eingeatmeten Gasgemisch vermag den O_2-Partialdruck im arteriellen Blut nur zu steigern, solange der alveolokapilläre Gasaustausch in der Lunge nicht stark beeinträchtigt ist. Bei ischämischer und anämischer Hypoxie ist der Erfolg einer O_2-Therapie eingeschränkt, da unter diesen Bedingungen der O_2-Gehalt des arteriellen Blutes lediglich durch die Erhöhung der **physikalisch gelösten O_2-Menge** gesteigert wird. Bei längerer Anwendung kann eine solche **O_2-Therapie** eine **O_2-Vergiftung** auslösen. Die starke Erhöhung des O_2-Partialdrucks in den Zellen **(Hyperoxie)** hemmt beispielsweise die Oxidation von Glukose, Fruktose und Brenztraubensäure. Darüber hinaus kommt es zu einer vermehrten Bildung von freien **Sauerstoffradikalen** (s. unten).

O_2-Vergiftung. Als typische Zeichen einer O_2-Vergiftung treten **Schwindel** und **Krämpfe** auf. In der Lunge lassen sich Veränderungen der Alveolarmembran nachweisen, die Ursache für **Diffusionsstörungen** und die Flüssigkeitsansammlung in den Alveolen **(Lungenödem)** werden können. Bei Frühgeborenen, die über Stunden und Tage mit reinem Sauerstoff behandelt worden waren, tritt infolge von **Veränderungen in der Retina** eine Einschränkung des Sehvermögens oder eine vollständige **Erblindung** auf (▶ Box 36.3).

36.2. Penumbra

Definition und Eigenschaften. Beim Verschluss eines größeren Hirnarterienastes kommt es aufgrund der niedrigen Ischämietoleranz des Nervengewebes rasch zur Ausbildung eines Infarktes mit nachfolgender Nekrose. Um dieses nicht zu rettende Infarktgebiet herum lässt sich eine mindestens gleich große **Gewebezone** identifizieren, in der die Durchblutung auf etwa 20–40% des normalen Wertes reduziert ist, die sog. Penumbra. Studien an Versuchstieren und am Menschen haben gezeigt, dass in diesem Gebiet kompensatorisch eine hohe Sauerstoffausschöpfung besteht und die zellulären ATP-Spiegel zur Strukturerhaltung des Gewebes noch ausreichen.

Pathophysiologie. Allerdings treten in den Zellen der Penumbra aufgrund des relativen Sauerstoffmangels immer wieder rhythmische Depolarisationen auf, die deren Sauerstoffbedarf erhöhen und damit zu weiterem Gewebsuntergang und zum Wachsen der Infarktzone auf Kosten der Penumbra führen. Dazu tragen noch andere pathophysiologische Mechanismen bei: Zusätzlich synthetisiertes neuronales NO löst vermehrt Apoptose aus und Endothelin-1 verursacht eine Vasokonstriktion von Blutgefäßen in der Penumbra, die den O_2-Mangel verstärkt. Dadurch nimmt das Ausmaß des Gewebeschadens in der Penumbra in den Tagen nach dem Gefäßverschluss weiter zu, mit entsprechend zunehmendem und irreversiblem Ausfall von Gehirnfunktionen. Wenn es durch frühzeitige therapeutische Maßnahmen gelingt, in der Penumbra die Durchblutung wieder zu normalisieren und dabei Reperfusionsschäden durch Einsatz von Radikalfängern weitgehend zu vermeiden sowie die Wirkung exzitatorischer Aminosäuren zu hemmen, kann die endgültige Größe der Infarktzone entscheidend verringert werden. Auch eine vorübergehende Reduktion des Sauerstoffverbrauchs in dem betroffenen Gewebeareal durch Induktion einer Hypothermie stellt einen vielversprechenden Therapieansatz dar.

Zelluläre Anpassungsmechanismen bei Ischämie

Auf zellulärer Ebene ist eine begrenzte Anpassung an Ischämiebedingungen möglich.

Erhöhte Ischämietoleranz. Durch mehrmalige kurze (1–3 min) Unterbrechungen der Organdurchblutung vor einer länger andauernden Ischämie ***(preconditioning)*** kann eine erhöhte Ischämietoleranz erreicht werden. Die kurzzeitigen Durchblutungsunterbrechungen lösen **Adaptationsmechanismen** im Gewebe aus, bei denen u. a. die vermehrte Freisetzung von **Adenosin** eine wichtige Rolle spielt. Über verschiedene intrazelluläre Signalwege, an denen die Proteinkinase C, Tyrosinkinasen und reaktive Sauerstoffspezies beteiligt sind, werden ischämiebedingte **Schäden der Mitochondrien reduziert** und eine vermehrte **Expression von Genen** induziert, die die **Hypoxietoleranz** erhöhen. Die Möglichkeit, durch *preconditioning* die Ischämietoleranz zu verbessern, wurde am Myokard, am Gastrointestinaltrakt, den Nieren und mit längerer Latenz auch am Gehirn nachgewiesen.

Anpassung an chronische Ischämie. Auch eine länger dauernde, ausgeprägte Durchblutungseinschränkung kann zelluläre Adaptationsvorgänge im Gewebe auslösen. Diese bestehen in einer **Reduktion der Stoffwechselaktivität** und der Organfunktion. Man nennt diesen erstmals am Myokard beobachteten Zustand **Hibernation**. Die zellulären Ursachen des Adaptationsvorganges sind bislang nicht völlig geklärt.

In Kürze

O_2-Mangelwirkungen

Das O_2-Angebot an ein Organ entspricht dem Produkt aus arteriellem O_2-Gehalt und Durchblutungsgröße. Kurzfristige Anpassungen des Angebots erfolgen über Durchblutungsänderungen. In der Mehrzahl der Organe muss der momentane **O_2-Bedarf** kontinuierlich durch ein entsprechendes **O_2-Angebot** gedeckt werden. Lediglich die Muskelgewebe verfügen im Myoglobin über einen begrenzten Kurzzeit-O_2-Speicher. Bei unausgeglichenem Verhältnis von O_2-Angebot und O_2-Bedarf in einem Organ tritt eine Gewebehypoxie auf. Ursache einer **Herabsetzung des O_2-Angebotes** können eine Einschränkung der Durchblutung (Ischämie) oder die Erniedrigung des arteriellen O_2-Gehaltes durch Anämie oder Hypoxie sein.

Gewebeanoxie führt in Abhängigkeit von der Dauer zu reversiblen Störungen der Funktion oder irreversiblen Störungen von Funktion und Struktur der Zellen. Die Zeitspanne vom Anoxiebeginn bis zum vollständigen Erlöschen der Organfunktion ist die Lähmungszeit. Solange die Zellstrukturen erhalten bleiben (Wiederbelebungszeit), ist eine vollständige Wiederbelebung eines Organs möglich.

Die Ischämietoleranz von Zellen bzw. Geweben kann durch preconditioning vergrößert werden. Therapeutisch besteht auch die Möglichkeit, durch eine Senkung der Körper- oder Organtemperatur die Ischämietoleranz zu verbessern.

36.4 Sauerstoff als Signalmolekül

Funktionelle Sauerstoffsensoren

In Endothel und Gefäßmuskulatur gibt es funktionelle »Sauerstoffsensoren«; bei akuter und chronischer Hypoxie lösen diese eine Gefäßerweiterung und Mehrdurchblutung bzw. eine hypoxieinduzierte Genexpression aus.

Sauerstoffsensoren im Gefäßendothel. Die Anpassung des Sauerstoffangebots an den jeweiligen Bedarf der Gewebe ist eine wichtige Voraussetzung für die Funktionsfähigkeit der Organe. Daher ist es nicht verwunderlich, dass neben den »klassischen« Chemosensoren in den **Glomera carotica und aortica** die Höhe des Sauerstoffpartialdrucks im Blut auch mithilfe lokaler »Sensoren« funktionell erfasst wird. Im **Endothel** der Blutgefäße des Körperkreislaufs bewirkt die Senkung des P_{O_2} eine Erhöhung der Ca^{2+}-Konzentration, die eine vermehrte Synthese **vasodilatierender Endothelfaktoren**, vor allem von **Prostazyklin** und **NO**, zur Folge hat.

Sauerstoffsensoren im Gefäßmuskel. Die **glatten Muskelzellen** der Blutgefäße besitzen außerdem **K^+_{ATP}-Kanäle**, die bei einem durch Hypoxie induzierten Abfall des ATP/ADP-Quotienten aktiviert werden. Als Folge der erhöhten Kaliumleitfähigkeit kommt es zur **Hyperpolarisation der Zellmembran** und nachfolgend zur Erschlaffung der Gefäßmuskelzellen und zur Vasodilatation. Die Erhöhung des P_{O_2} im Blut (**Hyperoxie**, z. B. bei Beatmung mit reinem Sauerstoff) löst dagegen eine allgemeine Verengung der peripheren Widerstandsgefäße aus.

Erythrozyten als Sauerstoffsensoren. Neben Zellen der Gefäßwand sind die **Erythrozyten** Teil eines Signalsystems, das bei Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes die Durchblutung steigert. An Versuchstieren wurde beobachtet, dass die Senkung des P_{O_2} im Blut eine **vermehrte Freisetzung von ATP** aus den Erythrozyten auslöst, welches die **Endothelzellen** zur vermehrten Produktion der Vasodilatatoren Prostazyklin und NO anregt (▶ Kap. 28.8).

Hypoxieinduzierte Genexpression. Der Sauerstoffpartialdruck beeinflusst die Stabilität einer Familie von **Transkriptionsfaktoren**, deren Hauptvertreter der **»hypoxieinduzierbare Faktor 1α«** (*hypoxia-inducible factor 1α*, HIF1α) ist. HIF1α ist ein Protein, das in allen Körperzellen kontinuierlich gebildet wird. Bei Normoxie werden ein oder zwei Prolin-Moleküle in der Proteinkette des Transkriptionsfaktors hydroxyliert, eine Voraussetzung für seine Ubiquitinylierung und nachfolgenden **Abbau im Proteasom**. Unter Hypoxiebedingungen sind die erforderlichen, funktionell als Sauerstoffsensoren wirkenden **HIF-Prolyl-4-Hydroxylasen** (der K_m-Wert der drei bekannten Isoenzyme liegt bei 30–250 µM O_2, was bei 37°C in wässriger Lösung einem P_{O_2} von 20–180 mmHg entspricht) nicht mehr in der Lage, HIF1α zu hydroxylieren. Das so nicht mehr abgebaute Protein gelangt nach Phosphorylierung in den Zellkern, wo es sich mit dem konstitutiv gebildeten HIF1β zu einem Heterodimer verbindet. Der Proteinkomplex bindet an **»hypoxieresponsive Elemente«** (HRE) in den Promotoren verschiedener Zielgene und führt zu deren

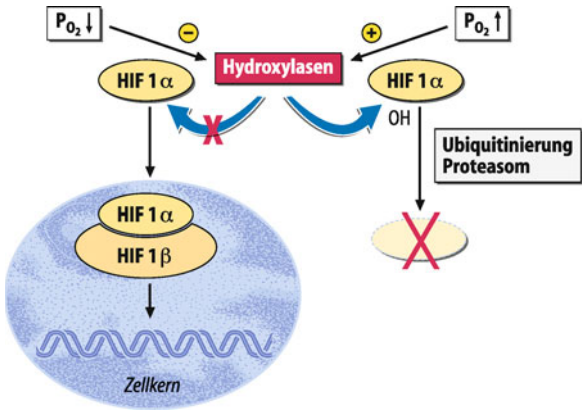


Abb. 36.8. Schematische Darstellung der sauerstoffabhängigen Genexpression durch den Transkriptionsfaktor HIF1α. Bei einem Abfall des zellulären P_{O_2} sind die Häm-haltigen Hydroxylasen nicht mehr in der Lage, diesen Faktor zu hydroxylieren, der darauf vermindert abgebaut wird. Nach Translokation in den Zellkern bildet er mit HIF1β ein Dimer und bindet an »Hypoxie-*response*-Elemente« in den Promotoren zahlreicher Gene und ermöglicht deren vermehrte Transkription

VIII

vermehrter Expression (Abb. 36.8). Die geschilderten Mechanismen lösen u. a. die gesteigerte Bildung von **Erythropoietin**, z. B. beim Höhenaufenthalt, aus. Sie sind auch an der Induktion des endothelialen Gefäßwachstumsfaktors **VEGF** *(vascular endothelial growth factor)* beteiligt, der eine außerordentlich wichtige Rolle bei der Induktion der Gefäßneubildung (Angiogenese) spielt (s. unten).

P_{O_2}-abhängige Regulation des Redoxstatus. Neben dem Regulationsweg über HIF1α existieren weitere, durch den Sauerstoffpartialdruck beeinflusste Signalwege, die die Genexpression beeinflussen. Zu ihnen gehören die P_{O_2}-abhängige Änderungen der Konzentration von freien Sauerstoffradikalen und des Redoxstatus **(NAD^+-NADH-Verhältnis)** der Zellen.

Anpassung der Gefäßversorgung

Chronischer Sauerstoffmangel führt zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren und zur Bildung neuer bzw. zur Vergrößerung vorhandener Blutgefäße.

Angiogenese. Durch Sauerstoff- und Glukosemangel wird die Bildung und Freisetzung von Wachstumsfaktoren stimuliert, die die Aussprossung neuer Gefäße aus bereits vorhandenen Blutgefäßen **(Angiogenese)** auslösen. Dieser Prozess ist vor allem eine Leistung der Endothelzellen, die vermehrt **VEGF** freisetzen und Rezeptoren für diesen Wachstumsfaktor exprimieren. VEGF stimuliert die **Auswanderung der Endothelzellen** aus ihrem Gefäßverband und nachfolgend die Bildung einer primären Endothelröhre.

Unter dem Einfluss des Wachstumsfaktors **PDGF** *(platelet-derived growth factor)* lagern sich **Perizyten** und glatte Muskelzellen an das Endothelrohr an, sodass ein neues, stabiles Blutgefäß entsteht. An dem Stabilisierungsprozess sind VEGF und der ebenfalls endothelspezifische Differenzierungsfaktor **Angiopoietin 1** beteiligt.

Arteriogenese. Indirekt führt die lokale Hypoxie bei einem Gefäßverschluss auch zur **Arteriogenese**, d. h. zum Wachstum von bereits bestehenden, kleinen **Kollateralgefäßen** proximal des hypoxischen Areals. In diesen Gefäßen kommt es zu einer vermehrten Expression des Adhäsionsfaktors **MCP1** (*monocyte chemoattractant protein 1)*, was eine Invasion von **Monozyten** in die Gefäßwand zur Folge hat. Bedingt durch die Freisetzung von **Zytokinen** aus den Monozyten kommt es zu einem starken Wachstum der Kollateralgefäße. Die Arteriogenese spielt klinisch vor allem bei allmählich zunehmenden **Gefäßverengungen**, z. B. in Herzkranzgefäßen oder in großen Extremitätenarterien, eine Rolle. Bei einem endgültigen **Gefäßverschluss** kann die Leitfähigkeit der Kollateralgefäße bereits so sehr gesteigert sein, dass eine funktionelle **Überbrückung** des verschlossenen Gefäßes ermöglicht wird.

36.3. Frühgeborenenretinopathie

Ursachen und Befunde. Die Frühgeborenenretinopathie (auch als retrolentale Fibroplasie bezeichnet) beruht auf einer 2–10 Wochen nach der Geburt einsetzenden Neubildung von peripheren Netzhautgefäßen, die mit Blutungen und Gefäßeinsprossungen in den Glaskörper verbunden ist. Es kommt daraufhin häufig zu Gewebsverdichtungen in der Netzhautperipherie sowie einer Netzhautablösung, welche faktisch zur Erblindung führen. Diese Veränderungen treten auf, wenn Frühgeborene im Inkubator einem Wechsel zwischen Überangebot und Mangel an Sauerstoff ausgesetzt sind. Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 g beträgt die Erkrankungshäufigkeit 11–56%. Sie ist eine der häufigsten Ursachen für das Erblinden bei Kindern.

Pathophysiologie. Während der normalen Netzhautentwicklung wachsen ab der 16. Embryonalwoche die Gefäße von der Papille zentrifugal zur Ora serrata. Tritt in dieser Entwicklungsphase, die bei Frühgeborenen noch nicht abgeschlossen ist, durch Sauerstoffbeatmung eine länger dauernde Hyperoxie der Retina auf, so kommt es zu einer sauerstoffinduzierten Vasokonstriktion und zur Obliteration von retinalen Blutgefäßen. Infolge der ungenügenden Gefäßentwicklung in der Netzhaut kommt es bei späterer Atmung von Raumluft zu einer lokalen Hypoxie und damit zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren, vor allem von VEGF. Unter seinem Einfluss tritt sekundär eine unerwünschte **Angiogenese** mit den oben beschriebenen Folgen auf.

In Kürze

Sauerstoff als Signalmolekül

Der Sauerstoff dient im Gewebe nicht nur als Substrat für den Energiestoffwechsel, sondern er hat auch Signalfunktionen:

Im Endothel, den Erythrozyten und der glatten Muskulatur der Blutgefäße kommt es P_{O2}–abhängig zu **Aktivitätsänderungen** von Transportproteinen, Membrankanälen und Enzymen, welche dadurch als funktionelle Sauerstoffsensoren wirken.

Die Aktivierung der Sauerstoffsensoren führt zu einer vermehrten Bildung von gefäßerweiternden Faktoren und zur Vasodilatation. Letztere wird auch durch hypoxiebedingte Änderungen des Membranpotenzials der Gefäßmuskelzellen infolge von Aktivierung von Kaliumkanälen ausgelöst. Durch diese Mechanismen werden eine akute **Steigerung** der Durchblutung und eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung erreicht.

Bei länger dauernder Hypoxie kommt es unter dem Einfluss O_2-sensitiver Hydroxylasen und des Transkriptionsfaktors HIF1α zur **Expression von Genen**, die zu einem erhöhten glykolytischen Stoffwechsel, einer vermehrten Erythropoiese sowie zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung durch Gefäßneubildung oder Gefäßwachstum führen.

36.5 Sauerstoff als Noxe

Reaktive Sauerstoffspezies

Sauerstoffradikale und reaktive Sauerstoffspezies schädigen Zellmembranen und hemmen Zellfunktionen.

Reaktive Sauerstoffspezies. Unter reaktiven Sauerstoffspezies versteht man **Sauerstoffradikale** und sehr **reaktionsbereite Sauerstoffverbindungen**. Radikale sind Moleküle oder Verbindungen, die ein oder mehrere **ungepaarte Elektronen** besitzen. Auch O_2 ist definitionsgemäß ein Radikal, da es zwei ungepaarte Elektronen besitzt. Der Sauerstoff tendiert daher dazu, Elektronen aufzunehmen. Durch die Aufnahme eines Elektrons entsteht das **Superoxidanion O_2^-**, ebenfalls ein Radikal (da noch immer ein ungepaartes Elektron vorliegt), das sehr leicht mit anderen Verbindungen reagieren kann. Nach Aufnahme eines weiteren Elektrons entsteht **Wasserstoffperoxid (H_2O_2)**, das Enzyme der Glykolyse hemmt und in Gegenwart von Fe^{2+} viele organische Moleküle oxidieren kann. Es ist kein Radikal, jedoch sehr reaktionsbereit. Eine noch höhere Oxidationsstufe besitzt der Sauerstoff im stark reaktiven **Hydroxylradikal (OH^-)**. Die Elektronenaufnahme durch den Sauerstoff wird in biologischen Lösungen durch die Anwesenheit von **Metallionen**, die als Katalysatoren wirken, beschleunigt.

Zellschäden. Alle drei reaktiven Sauerstoffspezies O_2^-, H_2O_2, und OH^- können im Organismus mit zahlreichen anderen Molekülen und Verbindungen, z. B. Lipiden, interagieren und dabei neue Radikale erzeugen **(Radikalkettenreaktion)**, wodurch es u. a. zu erheblichen Beeinträchtigungen der Integrität von **Zellmembranen** kommen kann. Unmittelbare Folgen sind ein verstärkter **Kalziumeinstrom** in die Zellen und eine Störung zahlreicher **Rezeptoren**. Intrazellulär können vor allem die Integrität der **Mitochondrienmembran** und damit auch der oxidative Stoffwechsel beeinträchtigt sowie die **DNA** geschädigt werden.

Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies

Reaktive Sauerstoffspezies entstehen bei verschiedenen enzymatisch gesteuerten Reaktionen, die entweder konstitutiv oder bei Sauerstoffmangel in den Zellen ablaufen.

Entstehung von Superoxidanionen. Eine wichtige Quelle für die Entstehung von O_2^--Anionen in den Körperzellen sind einige Komplexe der **Atmungskette**. Etwa 1–3% der in der Atmungskette umgesetzten Sauerstoffmoleküle werden in O_2^- überführt. Die O_2^--Konzentration in den Zellen nimmt mit steigendem Sauerstoffdruck entsprechend zu. In Leukozyten und in den Zellen der Gefäßwand entstehen Superoxidanionen vorwiegend bei Reaktionen, die durch die zelltypischen Isoformen der **NAD(P)H-Oxidase** katalysiert werden. Vor allem unter pathophysiologischen Bedingungen entstehen O_2^--Anionen auch bei vermehrter Aktivität des Enzyms **Xanthinoxidase**, welches (Hypo-)Xanthin zu Harnsäure oxidiert. Das Enzym liegt normalerweise als **Xanthindehydrogenase** vor und überträgt die Elektronen bevorzugt auf NAD^+. Unter dem Einfluss proteolytischer Enzyme, welche bei Entzündungen oder Sauerstoffmangel vermehrt gebildet werden, bzw. nach Oxidation einiger ihrer Thiolgruppen wirkt die Xanthindehydrogenase nun als Xanthinoxidase, die die Elektronen bevorzugt auf Sauerstoff überträgt.

Entstehung von Wasserstoffperoxid. Das Wasserstoffperoxid (H_2O_2) entsteht in der Zelle aus 2 O_2^--Molekülen und 2 Protonen, vorwiegend als Produkt des Enzyms **Superoxiddismutase (SOD)**, welches in zwei Isoformen im Zytosol bzw. in den Mitochondrien vorliegt. Abgebaut wird es durch die **Katalase** in den Peroxisomen zu H_2O und O_2. SOD und Katalase gelten als **antioxidative Schutzenzyme**, da sie unter physiologischen Bedingungen die intrazellulären Konzentrationen von O_2^- und H_2O_2 niedrig halten. Versuche an transgenen Tieren haben gezeigt, dass eine Überexpression der SOD die toxischen Wirkungen einer Hyperoxie herabsetzt, während eine Deletion des Gens ihre Wirkungen steigert.

Doppelfunktion der reaktiven Sauerstoffspezies

Reaktive Sauerstoffspezies sind wichtige Signalmoleküle in der Zelle; wenn sie im Übermaß gebildet werden, schädigen sie jedoch Zellstrukturen und Enzyme.

Die O_2^--Konzentration bestimmt die Wirkung. Im Normalfall ist die Konzentration der O_2^--Anionen in den Zellen gering. Einige Zellfunktionen werden gestört, wenn die O_2^--Konzentra-

tion unter den Normalbereich abgesenkt wird. Offenbar ist die Anwesenheit von Superoxidanionen bzw. Sauerstoffradikalen in niedriger Konzentration für die **normale Zellfunktion** erforderlich. Beispielsweise steigern Superoxidanionen die Phosphorylierung des **Insulinrezeptors** und erleichtern die Aktivierung zahlreicher **Transkriptionsfaktoren** wie NFκB und AP1. In höheren Konzentrationen hemmen die Superoxidanionen jedoch wichtige Enzyme des Energiestoffwechsels, z. B. die **Aconitase**. Außerdem schränken sie die DNA-Synthese durch Hemmung der **Ribonukleotidreduktase** ein und wirken dadurch zelltoxisch. Sie reagieren schließlich direkt mit dem endothelialen Vasodilatator **NO** und bewirken durch dessen **Inaktivierung** eine Vasokonstriktion sowie einen Gefäßumbau (Atherosklerose), den NO normalerweise unterdrückt. Bei einer Reihe von Kreislauferkrankungen, wie z. B. der **Hypertonie**, spielen erhöhte Konzentrationen von O_2^- in den Zellen der Gefäßwand pathogenetisch eine wichtige Rolle, vor allem, weil sie NO inaktivieren. An der vermehrten Bildung des Superoxidanions sind Angiotensin II und die druckinduzierte Dehnung der Gefäßwand ursächlich beteiligt.

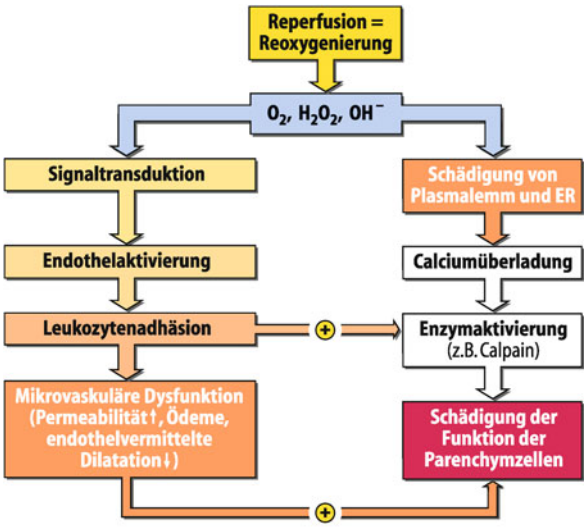


Abb. 36.9. Schematische Darstellung der wichtigsten Mechanismen, die zum Reperfusionsschaden beitragen

VIII

Antioxidativ wirksame Schutzmechanismen

Antioxidativ wirksame Enzyme und Moleküle reduzieren die Konzentrationen von reaktiven Sauerstoffspezies in den Zellen und im Blutplasma.

Enzymatischer Abbau von reaktiven Sauerstoffspezies. Da die bei Hyperoxie, bei Reperfusion (s. unten) und bei Entzündungen gebildeten reaktiven Sauerstoffspezies potenziell Zellschäden auslösen, verfügen die Zellen über eine Reihe von **antioxidativen Schutzmechanismen**. Zu ihnen gehören die Enzyme SOD und Katalase, welche die O_2^-- bzw. H_2O_2-Konzentrationen in der Zelle kontrollieren. **Peroxidasen** bauen Radikale ebenfalls katalytisch ab.

Antioxidanzien. Da Metallionen wie Eisen oder Kupfer die Oxidation fördern, sind auch Metallionen bindende Proteine wie das **Transferrin**, das **Haptoglobin** oder das **Caeruloplasmin** antioxidativ wirksam. Moleküle, die Radikalschäden in Zellen minimieren (***heat shock*-Proteine**) müssen ebenfalls zu dieser Gruppe gezählt werden. Daneben spielen α-Tocopherol (Vitamin E), Vitamin C, Glutathion, Bilirubin und Harnsäure als **Radikalfänger** eine Rolle. Die naheliegende Erwartung, dass man durch Einnahme von Vitamin E oder Vitamin C radikalinduzierte Gefäßveränderungen verhindern könne, hat sich in größeren Patientenstudien aus bisher ungeklärten Gründen jedoch nicht bestätigt.

Reperfusionsschaden

Die Reperfusion des Gewebes nach Ischämie schädigt das Gewebe zusätzlich; der Reperfusionsschaden ist durch die vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies bedingt.

Reperfusion. Bei einer Unterbrechung der Durchblutung tritt im Gewebe innerhalb kurzer Zeit eine **Anoxie** auf. Durch die Wiederherstellung der Durchblutung **(Reperfusion)** während der Wiederbelebungszeit sollte es gelingen, einen Gewebeschaden zu vermeiden. Bei einem akuten **Herzinfarkt** versucht man beispielsweise, einen dauernden Gewebeschaden durch die schnelle Wiedereröffnung der betroffenen Koronararterie – mithilfe einer **Fibrinolyse** und mechanisch durch den Einsatz eines **Dilatationskathethers** – zu vermeiden. Der Wiedereintritt von Sauerstoff in das ischämische Gewebe bei der Reperfusion kann jedoch dazu führen, dass dieses zusätzlich geschädigt wird **(Reperfusionsschaden)**. Ursache hierfür ist eine vermehrte Bildung von Superoxidanionen und Wasserstoffperoxidmolekülen beim Wiederanstieg des P_{O_2} in den Zellen. Vergleichbare Befunde kann man auch in transplantierten Organen nach ihrer Reperfusion erheben.

Entzündung. Der Sauerstoffmangel während der Durchblutungsunterbrechung und die während der Reperfusion gebildeten Superoxidanionen lösen außerdem eine vermehrte Expression von **Adhäsionsmolekülen** im Endothel der Blutgefäße des betroffenen Gewebes und eine **Leukozytenemigration** aus, ähnlich wie dies auch bei Entzündungen geschieht. Die von den Leukozyten gebildeten Radikale verstärken die Zellschäden zusätzlich (Abb. 36.9).

Vermeidung von Reperfusionsschäden. Die Reperfusionsschäden können durch die Gabe von **antioxidativ** wirkenden Medikamenten, z. B. Superoxiddismutase, Vitamin C oder Metallchelatoren, bisher nur in sehr begrenztem Ausmaß verhindert werden. Werden die Medikamente im Tierversuch **vor** Eintreten der Ischämie verabreicht, sind die Reperfusionsschäden erheblich geringer, ein Hinweis darauf, dass diese bereits unmittelbar nach Wiederherstellung der Durchblutung auftreten.

In Kürze

Sauerstoff als Noxe

In den Zellen werden kontinuierlich **reaktive Sauerstoffspezies** gebildet. Diese spielen in geringen Konzentrationen eine wichtige Rolle als intra- und extrazelluläre **Signalmoleküle.** In hohen Konzentrationen rufen sie jedoch durch Interaktionen mit Lipiden, Proteinen und DNA schwere und teilweise irreversible **Zellschäden** hervor.

Die reaktiven Sauerstoffspezies entstehen vermehrt bei Hyperoxie, bei Reperfusion zuvor ischämischer Gewebeareale und bei Entzündungen.

Verschiedene Enzyme der Zelle, Metallchelatoren und Radikalfänger, wie das Vitamin C und Glutathion, haben antioxidative Wirkung, da sie die intrazellulären Konzentrationen der reaktiven Sauerstoffspezies senken.

Literatur

Dröge W (2002) Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev 82: 47–95

Fraisl P, Mazzone M, Schmidt M, Carmeliet P (2009) Regulation of angiogenesis by oxygen and metabolism. Dev Cell 16:167–179

Gödecke A, Flogel U, Zanger K, Ding Z, Hirchenhain J, Decking UK, Schrader J (1999) Disruption of myoglobin in mice induces multiple compensatory mechanisms. Proc Natl Acad Sci USA 96: 10495–10500

Granfeldt A, Lefer DJ, Vinten-Johansen J (2009) Protective ischemia in patients: preconditioning and postconditioning. Cardiovasc Res 83:243–246

Halliwell B, Gutteridge JMC (2007) Free radicals in biology and medicine, 4th ed. Oxford Univ Press, Oxford

Krogh A (1918) The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. J Physiol 52: 409

Levick JR (2010) An introduction to cardiovascular physiology, 5th ed. Oxford University Press, Oxford

Murphy, E, Steenbergen C (2008) Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. Physiol Rev 88: 581–609

Schaper W (2009) Collateral circulation: past and present. Basic Res Cardiol 104:5–21

Semenza GL (2009) Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor-1. Physiology 24: 97–106

Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M (2003) Oxygen gradients in the microcirculation. Physiol Rev 83: 933–963

Stoffwechsel, Arbeit, Altern

Kapitel 37 Ernährung

Kapitel 38 Funktionen des Magen-Darm-Trakts

Kapitel 39 Energie- und Wärmehaushalt, Thermoregulation

Kapitel 40 Sport- und Arbeitsphysiologie

Kapitel 41 Alter und Altern

Kapitel 37
Ernährung

Hans K. Biesalski

37.1 Nahrungsmittel – 782

37.2 Makronährstoffe – 783

37.3 Vitamine – 787

37.4 Spuren- und Mengenelemente – 790

Literatur – 791

Einleitung

Eine junge Frau kommt mit ihrem 2 Jahre alten Kind in die Praxis, da ihre Tochter seit einiger Zeit Gangunsicherheiten aufweist und auch nicht mehr wächst. Die junge, sehr schlanke Frau ist gepflegt und sehr um die Gesundheit des Kindes besorgt. Das Kind ist schmächtig, kleinwüchsig und blass. Die neurologische Untersuchung ergibt Störungen der Motorik, des Vibrations- und des Lageempfindens. Auf die Frage, wie das Kind ernährt wird, antwortet die Mutter, sie ernähre sich gesund und habe das Kind 7 Monate gestillt. Anschließend habe sie Gemüsesäfte und Sojamilch bzw. Sojaprodukte gefüttert. Nach genauer Ernährungsanamnese stellt sich heraus, dass sich die Mutter seit 5 Jahren vegan ernährt und dieses ihr zweites Kind ist. Die diagnostische Abklärung zeigt das Vorliegen von funikulärer Myelose, einer bei Vitamin-B_{12}-Mangel auftretenden Erkrankung des Rückenmarkes. Dabei ist vor allem die Vitamin-B_{12}-abhängige Bildung von Myelinscheiden gestört. Die fortschreitende Demyelinisierung beeinträchtigt dann die Nervenfortleitung. Der B_{12}-Mangel entwickelte sich in diesem Fall, da die Zufuhr von Vitamin B_{12} bei dieser Ernährungsweise sehr gering ist und jede Schwangerschaft einen zusätzlichen Bedarf bedeutet. Wird das Kind dann lange gestillt und ebenfalls vegan ernährt, kann sich das Vollbild eines Vitamin-B_{12}-Mangels mit funikulärer Myelose durch Demyelinisierung sowie eine perniziöse Anämie durch gestörte Bildung von Erythrozyten entwickeln. Die Diagnose des B_{12}-Mangels aus dem Blutbild kann besonders dann schwierig sein, wenn die Mutter, wie dies heute von Gynäkologen empfohlen wird, Folsäure supplementiert hat. Folsäure behebt die Blutbildveränderungen, nicht aber die funikuläre Myelose. Letztere ist nur bedingt reversibel.

37.1 Nahrungsmittel

Nährstoffe

Nährstoffe sind die Substrate, die dem Organismus als »Brenn- und Funktionsstoffe« zum Betrieb der energieabhängigen zell- und gewebespezifischen Aufgaben dienen.

Anteile von Nährstoffen. Nährstoffe beinhalten die Makronährstoffe Fette, Kohlenhydrate und Eiweiß. Davon abgegrenzt werden die Mikronährstoffe. Man unterscheidet essenzielle und nichtessenzielle Nährstoffe bzw. Inhaltstoffe. Essenziell sind alle Vitamine, die Spuren- und Mengenelemente sowie einige Fettsäuren und Aminosäuren, die der Organismus nicht oder nur unzureichend herstellen kann.

Physiologischer Brennwert. Die Energie der Makronährstoffe lässt sich über die Bestimmung des physiologischen Brennwerts ermitteln. Beim Abbau der energiereichen Makronährstoffe zu energieärmeren Verbindungen wird die freiwerdende Energie im Zuge der oxidativen Phosphorylierung auf ATP übertragen. Die pro Gramm freiwerdende Energie nennt man physiologischen Brennwert.

Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr

Der Referenzwert eines Nährstoffs bezeichnet die Menge, die als ausreichend erachtet wird, bei nahezu allen gesunden Personen der Bevölkerung die lebenswichtigen metabolischen, physischen und psychischen Funktionen sicherzustellen. Referenzwerte beinhalten Empfehlungen, Schätzwerte und Richtwerte.

Eine Zufuhr in Höhe der Referenzwerte (Menge der Nährstoffe, die zum Zeitpunkt des Verzehrs noch im Lebensmittel vorhanden sind) soll **nährstoffspezifische Mangelerkrankungen** (z. B. Skorbut, Pellagra) und Mangelsymptome, aber auch eine Überversorgung verhüten.

Ernährungsempfehlungen. Um zu einer Harmonisierung der unterschiedlichen Empfehlungen auf der Grundlage verschiedener wissenschaftlicher Studien zu kommen, wurden von internationalen Gremien (FAO, FDA) statt der bisherigen Empfehlungen (RDA, *recommended dietary allowance*) zusätzliche Begriffe eingeführt, die unter der Überschrift *dietary reference intakes* (DRI) geführt werden:

- ***Recommended dietary allowance*** **(RDA):** Nährstoffzufuhr, die ausreichend ist, um den Bedarf nahezu aller gesunder Erwachsener in einem bestimmten Lebensalter und Geschlecht zu sichern, z. B. 2 mg β-Karotin (Empfehlung der DGE).
- ***Adaequate intake*** **(AI):** empfohlene Zufuhr basierend auf experimentellen Daten oder Schätzungen für gesunde Personen, in Fällen, bei denen ein RDA nicht bestimmt werden kann, z. B. 6–8 mg β-Karotin (Empfehlung der US-amerikanischen Krebsgesellschaft zur Prävention).
- ***Tolerable upper intake level*** **(UL):** höchste Zufuhr, bei der für nahezu alle Individuen kein Sicherheitsrisiko anzunehmen ist. Wird dieser Wert überschritten, nimmt die Wahrscheinlichkeit von »Nebenwirkungen« zu, z. B. mehr als 20 mg β-Karotin/Tag über Jahre führt zu einer Zunahme des Lungenkrebsrisikos bei Rauchern.
- ***Estimated average requirement*** **(EAR):** eine Nährstoffzufuhr von der angenommen werden kann, dass sie den Bedarf der Hälfte einer gesunden Population unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht, deckt, z. B. 1 mg β-Karotin.

Dietary Reference Intakes **(DRI).** Die DRI-Begriffsdefinitionen sind Schätzwerte. Mit diesen lässt sich die adäquate Versorgung nur annähernd bestimmen. Folglich finden sich hier auch länderspezifische Unterschiede, die besondere Gegebenheiten der Verfügbarkeit einzelner Nährstoffe mit berücksichtigen. Wenngleich eine Zufuhrempfehlung den Bedarf einer Population ausreichend abdecken sollte, kann im Einzelfall ein höherer Bedarf vorliegen, sodass die Empfehlung nicht ausreichend ist. Dies gilt besonders für verschiedene Altersgruppen bzw. Gruppen mit chronischen Erkrankungen oder Besonderheiten des Lebensstils.

Nährstoffdichte

Die Nährstoffdichte wird definiert als Quotient zwischen dem Nährstoffgehalt (in Gewichtseinheiten) und dem Brennwert (1 MJ).

Nährstoffdichte und Energiebedarf. Mit steigendem Energiebedarf (z. B. Schwerarbeit oder Schwangerschaft bzw. konsumierende Erkrankungen) steigt auch der Bedarf an Mikronährstoffen, sofern diese als Katalysatoren bzw. Kosubstrate in den Energiestoffwechsel eingebunden sind. Nährstoffdichte = Nährstoffgehalt (in µg, mg bzw. g/100 g)/Brennwert (in MJ / 100 g). Gleichzeitig wird die allgemeine Ernährungssituation (z. B. geringer Energiebedarf infolge geringer körperlicher Aktivität) bei der Definition guter Nährstofflieferanten berücksichtigt.

Ermittlung der Nährstoffdichte. Durch die Ermittlung der Nährstoffdichte kann die Qualität eines einzelnen Lebensmittels als Quelle für bestimmte Nährstoffe angegeben werden. Auf diese Weise ist durch Vergleich von Ist- und Soll-Nährstoffdichte auch eine Aussage über den Versorgungszustand des Organismus möglich.

Gute Nährstofflieferanten. Als besonders gute Lieferanten werden Lebensmittel genannt, die eine breite Akzeptanz besitzen und deren Nährstoffdichte die für Frauen über 65 empfohlene um das 3-fache übersteigt. Diese Altersgruppe wurde als Bezug gewählt, weil für sie wegen des geringsten Energiebedarfs in aller Regel die höchste Nährstoffdichte notwendig ist.

Ist-Nährstoffdichte. Die Ist-Nährstoffdichte ist die Summe der Nährstoffgehalte (in Gewichtseinheiten bezogen auf die Tagesration) geteilt durch die Summe des Brennwertes bezogen auf die (individuell benötigte) Tagesration (in MJ). Die Ist-Nährstoffdichte wird als minimal, akzeptabel oder wünschenswert klassifiziert (kann je nach Lebensstil unterschiedlich sein). Von einer minimalen Nährstoffdichte spricht man dann, wenn die Soll-Nährstoffdichte nicht erreicht wird, von einer akzeptablen, wenn sie die Soll-Nährstoffdichte gerade erreicht. In beiden Fällen besteht das Risiko einer mehr oder weniger ausgeprägten Mangelernährung.

In Kürze

Nahrungsmittel

Makro- und **Mikronährstoffe** unterteilt man in essenzielle und nichtessenzielle Nährstoffe bzw. Inhaltsstoffe (essenzielle Fettsäuren und Aminosäuren).

Referenzwerte von Nährstoffen dienen zur Erstellung allgemeiner Empfehlungen und zur Vorbeugung der Entwicklung von Defiziten.

Die **Nährstoffdichte** erlaubt eine qualitative Beurteilung eines Lebensmittels unter Berücksichtigung des individuellen energieangepassten Bedarfs.

37.2 Makronährstoffe

Eiweiß

Nahrungsprotein versorgt den Organismus mit Aminosäuren und weiteren Stickstoffverbindungen, die zum Aufbau körpereigener Proteine und weiterer metabolisch aktiver Verbindungen benötigt werden; mittels der Stickstoffbilanz lässt sich der Eiweißbedarf und -umsatz ermitteln.

Proteingehalt des Körpers. Ein 70 kg schwerer Mann enthält etwa 11 kg Protein, die Hälfte davon in der Skelettmuskulatur. Trotz der Vielfalt von Enzymen und Proteinen innerhalb eines Organismus finden sich 50% des Proteins in vier Formen:

- Myosin,
- Aktin,
- Kollagen,
- Hämoglobin.

Kollagen trägt 25% zum Gesamteiweiß bei. Sein Anteil kann bei Mangelernährung bis zu 50% steigen, da hierbei vorwiegend Nicht-Kollagen-Proteine verbrannt werden.

Gesamtkörperproteinumsatz. Der Gesamtkörperproteinumsatz beträgt 200–300 g/Tag, bei einem Erwachsenen also 3–4 g/Tag/kg Körpergewicht. Bei Säuglingen und Heranwachsenden ist dieser Wert höher (4–6,5 g/Tag/kg KG).

Durchschnittlicher Bedarf. Der experimentell ermittelte durchschnittliche Bedarf des Erwachsenen an Protein hoher Qualität (Ei, Milch, Fleisch, Fisch) beträgt 0,6 g Protein/kg Körpergewicht und Tag. Unter Berücksichtigung individueller Schwankungen und unterschiedlicher Verdaulichkeit hat man sich auf einen Wert von 0,8 g Protein pro kg Körpergewicht und Tag geeinigt. Der Proteinbedarf des älteren Menschen scheint jedoch höher als der eines jungen Erwachsenen zu sein.

Stickstoffbilanz. Der Proteinumsatz im Körper lässt sich durch die Stickstoffbilanz erfassen. Diese gibt die Differenz zwischen Stickstoffaufnahme und Stickstoffausscheidung wieder. Sie ist entweder positiv **(Stickstoffretention)** in Wachstumsphasen oder negativ **(Stickstoffverluste)** infolge kataboler Phasen. Der Proteinabbau (katabole Wirkung) wird u. a. durch Katecholamine und Glukokortikoide stimuliert, der Proteinaufbau (anabole Wirkung) u. a. durch Insulin und Somatotropin. Zur Bestimmung der Stickstoffbilanz muss die gesamte Stickstoffaufnahme und die gesamte Stickstoffausscheidung über Urin, Fäzes und Haut erfasst werden. Dies ist allerdings nur unter streng standardisierten experimentellen Bedingungen möglich. Wird nur Harn-Stickstoff erfasst, können sich Fehler bis 20% ergeben.

Faktoren, die die Stickstoffbilanz beeinflussen:

- **Energieaufnahme:** Ist die Energieaufnahme unterhalb des Bedarfs, so resultiert eine negative Stickstoffbilanz.
- **Wachstum:** In der Wachstumsphase ist unter normalen Bedingungen die Stickstoffbilanz immer positiv.
- **Trauma:** Im Postaggressionsstoffwechsel (nach Trauma) ist die Stickstoffbilanz meist negativ, bedingt durch die vermehrte Ausschüttung von katabol wirkenden Katecholaminen und Glukokortidoiden und dem relativen Verlust der anabolen Insulinwirkung.
- **Sport und Arbeit:** Körperlich aktive Menschen oder auch Schwerarbeiter zeigen immer dann eine negative Stickstoffbilanz, wenn die Energieaufnahme nicht adäquat angepasst ist.

Proteinqualität. Die Menge an essenziellen Aminosäuren pro kg Nahrungsprotein, die für eine vollständige Verwertung dieses Proteins zur Synthese von Gewebeprotein notwendig ist, das sog.

Aminosäurereferenzmuster, dient als Standard zur Beurteilung der Qualität von Nahrungsprotein. Diese auch als **biologische Wertigkeit** bezeichnete Qualität wird bestimmt durch die Möglichkeit, aus dem zugeführten Nahrungseiweiß und den darin enthaltenen Aminosäuren die notwendigen körpereigenen Proteine zu bilden. Je mehr die Zusammensetzung des Nahrungsproteins hinsichtlich der einzelnen benötigten Aminosäuren für die Proteinsynthese dem individuellen Bedarf entspricht, desto höher ist die jeweilige Wertigkeit.

Essenzielle Aminosäuren. Die Proteinqualität wird im Wesentlichen durch die Anwesenheit essenzieller Aminosäuren bestimmt. Die Unterscheidung in essenzielle und nichtessenzielle Aminosäuren hat man heute, bedingt durch die zunehmenden Kenntnisse des Intermediärstoffwechsels, dahingehend erweitert, dass man die nichtessenziellen Aminosäuren in eindeutig nichtessenzielle und konditionell-essenzielle unterteilt:

- Als **eindeutig nichtessenzielle Aminosäuren** werden solche bezeichnet, die entweder durch reduktive Aminierung einer Ketosäure durch Ammoniumionen oder durch Transaminierung der Kohlenstoffkette synthetisiert werden können (z. B. im Glykolysestoffwechselweg oder im Krebszyklus). Basierend auf dieser Definition sind folglich nur Glutamat, Aspartat und Alanin tatsächlich nichtessenziell.
- **Konditionell-essenzielle Aminosäuren** (Tab. 37.1) kommen aus dem Metabolismus anderer Aminosäuren oder anderer komplexer, stickstoffhaltiger Metabolite. Entscheidend ist, dass die Synthese dieser Aminosäuren nicht nur auf einer einfachen Transaminierung beruht. Der Begriff konditionell-essenziell berücksichtigt, dass im Prinzip diese Aminosäuren benötigt werden, es sei denn, es wären ausreichende Mengen ihrer Präkursoren für ihre bedarfsangepasste Synthese verfügbar.

Fett

Fett ist Energielieferant für den gesamten Stoffwechsel, Träger fettlöslicher Vitamine und essenzieller Fettsäuren sowie Geschmacks- und Texturstoff.

Nahrungsfette. Triazylglyzerole sind eine bedeutende Komponente der Ernährung mit vielfältigen Funktionen und sehr unterschiedlicher Zusammensetzung. Man unterscheidet chemisch gesättigte (keine Doppelbindungen) von ungesättigten Fettsäuren (eine und mehr Doppelbindungen). In Lebensmitteln liegen gesättigte und ungesättigte Fettsäuren in unterschiedlichen Verhältnissen vor.

Fettarten. Je weniger »streichfähig« ein Fett ist, desto höher ist der Anteil an gesättigten Fetten und umgekehrt. Abb. 37.1 stellt das Vorkommen unterschiedlicher Fettsäuren in Lebensmitteln exemplarisch zusammen. Das Fett in tierischen Lebensmitteln besteht also nicht immer aus gesättigten Fetten. Auch trans-Fettsäuren bewirken wegen ihres höheren Schmelzpunktes im Vergleich zu cis-konfigurierten eine Härtung (Margarine). In pflanzlichen Lebensmitteln und in Fisch finden sich bevorzugt einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren.

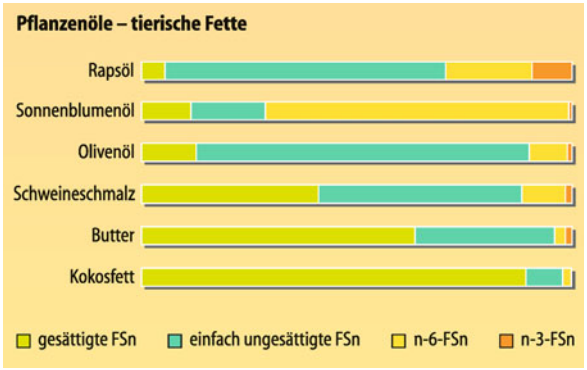


Abb. 37.1. Vorkommen unterschiedlicher Fettsäuren in gebräuchlichen Fetten

Tab. 37.1. Konditionell-essenzielle Aminosäuren und ihre Präkursoren

Aminosäure	Präkursor
Zystein	Methionin, Serin
Tyrosin	Phenylalanin
Arginin	Glutamin/Glutamat, Aspartat
Prolin	Glutamat
Glyzin	Serin, Cholin

Zusammensetzung pflanzlicher und tierischer Fette. Der Mensch besitzt keine Enzyme, um Doppelbindungen in den Positionen 12–13 und 15–16, wie sie in Linolsäure und α-Linolensäure vorkommen, einzufügen. Diese in Pflanzen vorkommenden Fette sind für den Menschen essenziell, da sie für die Bildung von Strukturlipiden benötigt werden und mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Besondere Bedeutung haben die **Fettsäuren der n-3- und n-6-Familie** (α-Linolensäure und Linolsäure). Während die n-3-Fettsäuren vorwiegend in Fisch, aber auch in Raps- und Leinöl vorkommen, finden sich die n-6-Fettsäuren in nahezu allen Lebensmitteln pflanzlichen Ursprungs. Wegen gegensätzlicher Wirkungen dieser beiden Fettsäuren bei der Thrombozytenaggregation und im Immunsystem sollte auf ein »günstiges« Verhältnis dieser Fettsäuren mit Blick auf die **Arteriosklerose**prävention in der Ernährung geachtet werden. Das derzeitige bei unserer Ernährung übliche Verhältnis ist 10:1 (n-6:n-3), wünschenswert wäre aber 5:1.

Klinische Bedeutung der Fettzufuhr. Unter gesundheitlichem Aspekt sollte die **tägliche Fettzufuhr** langfristig bei 30–35% der Gesamtenergie liegen (ca. 75 g). Dabei sollte der Anteil an langkettigen gesättigten Fettsäuren maximal ein Drittel der als Fett zugeführten Energie betragen, entsprechend 10% der Gesamtenergie. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren sollten etwa 7% der Nahrungsenergie liefern, bzw. bis zu 10%, wenn die Zufuhr von gesättigten Fettsäuren 10% der Gesamtenergie überschreitet, um einem Anstieg der Cholesterinkonzentration im Plasma entgegenzuwirken. Trans-Fettsäuren heben die Konzentration von LDL-Cholesterin bei gleichzeitiger HDL-Senkung. Sie sollten

daher weniger als 1% der Nahrungsenergie liefern. In Deutschland werden im Mittel 40% und mehr der täglichen Energie als Fett verzehrt. Eine **Verringerung der Fettzufuhr** kann zusammen mit körperlicher Bewegung dazu beitragen, Triglyzerid- und Cholesterol-Werte im Blut zu senken. Damit geht eine Minderung des Risikos für koronare Herzkrankheit, Krebs und **metabolisches Syndrom** (Hypertonie, Fettstoffwechselstörung, Adipositas) einher. Wie weit eine Verringerung der Fettzufuhr wirklich eine Prävention solcher Erkrankungen bewirkt, ist umstritten. Besteht Übergewicht infolge eines zu hohen Fettverzehrs, so kann bereits eine mäßige Gewichtsreduktion (5 kg) das Risiko für die oben erwähnten Erkrankungen signifikant reduzieren. Während erhöhte Triglyzeridwerte Folge einer fettreichen Kost sind, ist die Höhe der Cholesterolwerte im Blut stark von metabolischen und genetischen Faktoren **(Respondertypus/Polymorphismen)** abhängig. Folglich kann durch cholesterinarme Ernährung nur eine mäßige Senkung (ca. 8–10%) erreicht werden. Bei der Reduzierung der Fettzufuhr sollte beachtet werden, dass diese nicht auf Kosten der pflanzlichen Fette und Öle geht, da diese wichtige Träger fettlöslicher Vitamine und essenzieller Fettsäuren sind.

Kohlenhydrate

Kohlenhydrate stellen die Hauptnahrungsquelle für den Menschen dar, sie werden als Energiequelle und Ausgangssubstanzen für Makromoleküle genutzt.

Nahrungskohlenhydrate. Die Hauptnahrungsquelle des Menschen sind Kohlenhydrate. Die menschliche Nahrung enthält eine Vielzahl von Kohlenhydraten, meist pflanzlichen Ursprungs. In ◘ Tab. 37.2 findet sich eine unter ernährungswissenschaftlichem Aspekt erstellte Einteilung.

Blutglukose. Der Einfluss kohlenhydratreicher Lebensmittel auf den Anstieg der postprandialen Blutglukose ist sehr unterschiedlich und kann über die Begriffe glykämischer Index bzw. glykämische Ladung annähernd bestimmt werden

Glykämischer Index. Der glykämische Index ist ein Maß für die Höhe des Blutglukosespiegels und damit für die Insulinausschüttung nach Zufuhr von 50 g Kohlenhydraten mit einem Testlebensmittel. Je nach Verarbeitung und je nach Zusammenstellung der Kost können stärkehaltige Lebensmittel (z. B. Kartoffeln) sehr unterschiedliche »Lieferanten« von Glukose sein. Bei einer hoch erhitzten Kartoffel *(baked potatoe)* sind die Polysaccharide soweit »zerstört«, dass die darin enthaltene Glukose weit besser absorbiert werden kann (sehr hoher glykämischer Index) als bei einer Pellkartoffel (niedriger glykämischer Index). Je höher der Verarbeitungsgrad eines Lebensmittels (z. B. Weißmehl, polierter Reis) desto höher der glykämische Index.

Glykämische Ladung. Das Produkt aus glykämischem Index und der Menge an Kohlenhydraten (glykämische Ladung) berücksichtigt anders als der glykämische Index die Gesamtmenge an verzehrten Kohlenhydraten eines Lebensmittels. So hat die Karotte zwar einen hohen glykämischen Index, wegen der geringen Menge an Kohlenhydraten jedoch eine niedrige glykämische Ladung und führt daher nicht zu starkem Glukose- oder Insulinanstieg. Hohe glykämische Ladung bei gleichzeitiger Insulinresistenz begünstigt die Entwicklung des Diabetes Typ II (◘ Abb. 37.2).

Kohlenhydratverdauung. Kohlenhydrate, die in der Vorackerbauzeit als Lebensmittel genutzt wurden, stammten im Wesentlichen aus Wurzeln, Samen und Früchten. Getreidekörner gehörten kaum zu dieser Ernährungsweise. Der **natürliche Einschluss von Stärke** und Zuckern innerhalb der unzerstörten Pflanzenzellwände (z. B. Ballaststoffe) im rohen oder nur leicht zubereiteten Lebensmittel ist typisch für diese Ernährungsweise und führt nach der Verdauung zu einer **verzögerten Glukosefreisetzung.** Je stärker die Pflanzenzellwände durch Verarbeitung (mahlen, erhitzen) zerstört sind, je weniger also die Kohlenhydrate und Zucker eingeschlossen sind, desto rascher gelangt die Glukose ins Blut und resultiert in einem deutlichen Anstieg des Blutzuckers (◘ Tab. 37.3).

◘ **Tab. 37.2.** Kohlenhydrate und glykämische Last

Klasse	Komponenten	Besonderheiten
Freie Zucker	Mono- und Disaccharide	Assoziiert mit Glukoseanstieg und Insulinsekretion. Beziehung zu Diabetes, koronare Herzkrankheit, Krebs und Altern.
	Zucker, Alkohole	Nur bedingt absorbierbar und metabolisierbar.
Kurzkettige Kohlenhydrate	Oligosaccharide, Inulin	Können im Kolon fermentiert werden. Inulin und Fruktooligosaccharide stimulieren das Wachstum von Bifidobakterien.
Stärke	Rasch verdaubare Stärke (RDS)	RDS und RAG* sind mit hohen Blutglukosewerten assoziiert (hoher glykämischer Index).
	Langsam verdaubare Stärke (SDS)	Geringer Einfluss auf Glukose und Insulin, daher für die Ernährung am günstigsten.
	Resistente Stärke	Bedeutung für den Menschen noch nicht geklärt.
Nicht-Stärke-Polysaccharide (NSP)	Zellwand NSP bei nicht verarbeiteten pflanzlichen Lebensmitteln (Ballaststoffe)	Geringe Verdaulichkeit und Absorption von Zuckern oder Stärke, da diese eingeschlossen sind.

* *RAG rapidly available glucose* = RDS + freie Glukose + Glukose aus Saccharose

Tab. 37.3. Klassifizierung der Stärke nach ihrer glykämischen Antwort

Klasse	Lebensmittel	Absorptionsort	Glykämische Antwort
Rasch verdaubare Stärke (RDS)	Verarbeitete Lebensmittel	Dünndarm	Hoch
Langsam verdaubare Stärke (STS)	Müsli, Bohnen, Pasta	Dünndarm	Gering
Resistente Stärke	Vollkorn, unreife Bananen, einige verarbeitete Lebensmittel	Dickdarm (Fermentierung)	Keine

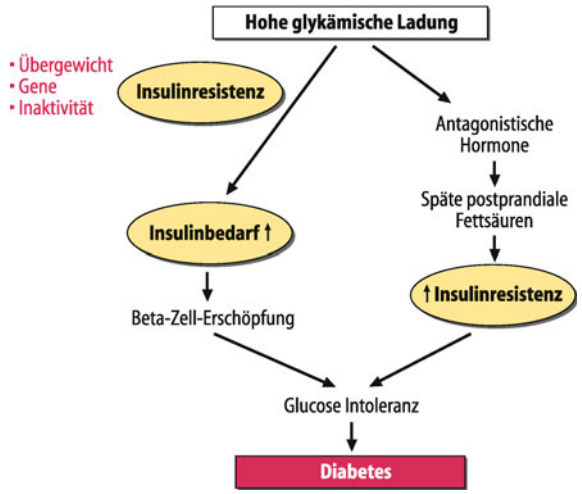


Abb. 37.2. Beziehung zwischen Lebensmitteln mit hoher glykämischer Last und Entwicklung des Diabetes Typ II

Evolutionärer Vorteil der Insulinresistenz. Eine Insulinresistenz war für den Menschen von Vorteil in Zeiten, wo er Lebensmittel mit nur geringer Verfügbarkeit von Glukose (niedriger glykämischer Index) als Hauptbestandteil seiner Nahrung hatte. Dies war während der Eiszeit der Fall, in der kohlenhydratreiche, also vegetabile Nahrungsbestandteile nur selten vorhanden waren und dafür mehr Fleisch und damit auch Fett verzehrt wurde. Wie Untersuchungen zur Ernährung von Jägern und Sammlern ergeben haben, mussten diese, um ihren sehr hohen Energieverbrauch decken zu können (bis zu 6000 kcal/Tag), größere Mengen an Fett und Eiweiß verzehren. Durch die damit einhergehenden geringeren Anstiege der Blutglukose (niedriger glykämischer Index von Fleisch und verzögerte Glukoseaufnahme durch Fett) und folglich schwacher reaktiver Insulinanstiege, war bei normal reagierenden, also nicht insulinresistenten Individuen die anabole Wirkung des Insulins eher gering. Personen mit Insulinresistenz und damit höherem Insulinanstieg hatten einen wesentlichen Vorteil, indem sie Fett und Eiweiß besser einspeichern konnten und damit ein echtes Überlebensmerkmal aufwiesen (gute »Futterverwerter«).

Gefahren der Insulinresistenz. Durch Veränderung des Nahrungsmittelangebotes wie z. B. der zunehmenden Prozessierung von Lebensmitteln, kamen pflanzliche Nahrungsmittel auf den Markt, bei denen durch Mahlen oder Erhitzen die Glukose aus den Polysacchariden biologisch hoch verfügbar war und damit zu einem sehr hohen glykämischen Index geführt hat. Dieser im Vergleich zu naturbelassenen kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln übermäßig starke Anstieg der Glukose hat reaktiv eine Hyperinsulinämie zur Folge, um die Blutglukosekonzentration wieder auf Normalmaß zu senken. Dies wirkt sich bei Insulinresistenz besonders stark aus. Damit aber wurde die Insulinresistenz, die sich vormals als überlebenswichtig gezeigt hatte, ein eindeutiger Nachteil, in dem sich hier durch Übergewicht und letztendlich nach »Erschöpfung« der Sekretionsleistung der β-Zellen des Pankreas auch Diabetes mellitus (Typ II) verstärkt entwickeln.

Kohlenhydrate und Kanzerogenese. Unverdauliche Ballaststoffe liefern nach bakterieller Fermentierung im Dickdarm als Endprodukt kurzkettige Fettsäuren (Butyrat), die die Proliferation von Kolonozyten hemmen und diesen auch als Energiequelle dienen. Dies wird als Erklärung für die epidemiologische Beziehung zwischen hoher **Ballaststoffzufuhr** und geringerem Risiko für Kolonkrebs herangezogen. Allerdings gibt es inzwischen eine Reihe von Interventionsstudien, die diese Beziehung nicht bestätigen. Ein Grund könnte auch in der Beobachtung liegen, dass es weitere Nahrungsbestandteile gibt, die bei der **Kolonkanzerogenese** eine »hemmende« (Kalzium, Folsäure, Vitamin D, Polyphenole und Karotinoide) oder »fördernde« (rotes Fleisch in großer Menge, Lebensmittel mit hohem glykämischem Index) Rolle spielen. Letztlich scheint es wie so oft auf die »gesunde« Mischung anzukommen.

In Kürze

Makronährstoffe

Eiweiß, Fette und Kohlenhydrate gehören zu den Makronährstoffen:

Eiweiß liefert die für die Körperfunktionen wichtigen Aminosäuren. Die sog. **Eiweißqualität** beschreibt die Möglichkeit, aus dem zugeführten Nahrungseiweiß und den darin enthaltenen Aminosäuren die notwendigen körpereigenen Proteine zu bilden.

Fett ist Energieträger, wichtig für die Versorgung mit essenziellen Fettsäuren und Träger von fettlöslichen Vitaminen. Die tägliche Zufuhr sollte 35% der Gesamtenergie nicht dauerhaft überschreiten und besonders, aber nicht ausschließlich, aus pflanzlichem Fett bestehen.

Kohlenhydrate sind wesentliche Bestandteile vegetabiler Lebensmittel und lassen sich in verdauliche und nichtverdauliche Kohlenhydrate (je nach Verarbeitungsform) unterscheiden. Je weniger ein pflanzliches Lebensmittel verarbeitet ist, desto geringer ist seine glykämische Antwort.

37.3 Vitamine

Fettlösliche Vitamine

Die fettlöslichen Vitamine A und D greifen ähnlich wie Hormone über nukleäre Rezeptoren in die Genexpression ein; Vitamin E ist essenzielles Antioxidanz und Vitamin K unterstützt die Bildung von Osteokalzin durch γ-Karboxylierung.

Vitamin A. Vitamin A kommt in seiner präformierten Form ausschließlich in **tierischen Lebensmitteln** und hier besonders in Leber vor. Es wird in Form des Fettsäureesters als Retinylpalmitat mit der Nahrung aufgenommen, im Darm hydrolysiert und zunächst als Retinol absorbiert. Mit den Chylomikronen gelangt das Vitamin in das systemische Blut und von dort in die **Leberspeicher** (Parenchymzelle). Aus diesen Speichern erfolgt dann die Freisetzung des Retinols gebunden als 1:1:1-Komplex an ein retinolbindendes Protein (RBP) und Transthyretin. Die Ausschleusung ins Blut unterliegt einer strengen **homöostatischen Kontrolle**, sodass die individuellen Blutwerte so gut wie keinen Schwankungen unterliegen und erst im ausgeprägten Mangel absinken. Bei **Erkrankungen der Leber** (Störung der RBP-Synthese) finden sich grundsätzlich niedrige Werte, während bei **Nierenerkrankungen** (Störungen der Katabolie des apo-RBP) erhöhte Werte beschrieben werden.

Vitamin-A-Zielzellen. In den Zielzellen wird Retinol aus dem RBP-Komplex gelöst, in die Zelle aufgenommen und dort sofort an ein zytoplasmatisch-retinolbindendes Protein (CRBP) gebunden. Dann erfolgt eine bedarfsangepasste Oxidation zu Retinsäure, die wiederum an ein zytoplasmatisch retinsäurebindendes Protein (CRABP) gebunden wird. Retinsäure ist Ligand für nukleäre Rezeptoren (RAR, RXR mit Isoformen) und reguliert so die **Genexpression** einer Vielzahl von Proteinen, die zelluläre Differenzierung und Wachstum kontrollieren.

Retinoidrezeptoren. Wesentlich für die Wirkung ist, dass die beiden Rezeptorhaupttypen RAR und RXR heterodimerisieren. Für RAR hat all-trans-Retinsäure, für RXR die 9-cis-Retinsäure die stärkste Affinität. Die Retinoidrezeptoren können auch mit anderen Rezeptoren wie z. B. den Kernrezeptoren der Schilddrüsenhormone bzw. des Vitamin D heterodimerisieren und auf diese Weise sehr selektiv in die Expressionsregulierung eingreifen.

Retinal. Retinol ist als Präkursor für seinen Aldehyd, das Retinal, in den stäbchenförmigen Sehzellen der Retina für das **Schwarz-Weiß-Sehen** essenziell.

31.1. Vitamin-A-Mangel

Dieser gehört weltweit neben dem Eisenmangel zu den häufigsten isolierten Mangelerkrankungen. Sowohl Eisenmangel als auch Vitamin-A-Mangel sind auf die fehlenden Quellen (Lebensmittel tierischer Herkunft) zurückzuführen. Die schlechte Absorption von Nonhämeisen sowie die geringe Spaltung von Provitamin A zu Vitamin A aus Gemüse bzw. Obst sind dafür ein wichtiger Grund. Man geht heute davon aus, dass weltweit zwischen 0,5 und 1 Mio. Kinder jährlich am Vitamin-A-Mangel erblinden und dass ein wesentlicher Faktor der weltweit hohen Sterblichkeit von Kleinkindern und Säuglingen darauf zurückzuführen ist, dass diese nicht ausreichend mit Eisen und Vitamin A versorgt sind.

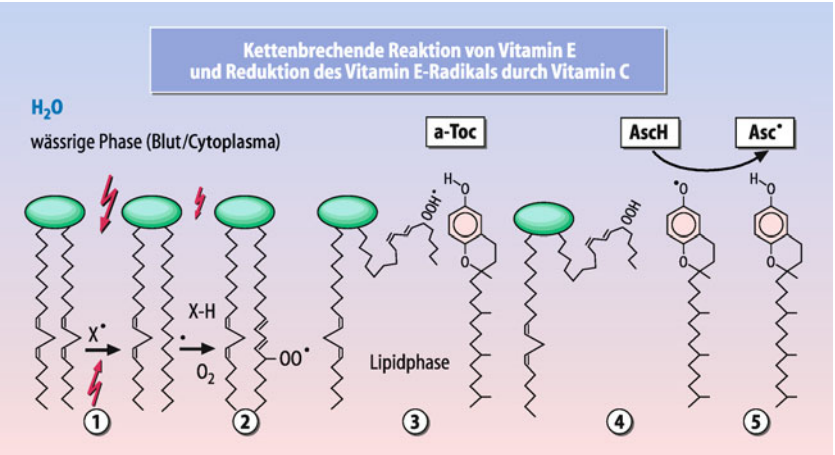
β-Karotin (Vorkommen nur in Pflanzen) stellt eine wichtige Vitamin-A-Quelle dar, da es durch die nicht nur im Darm, sondern auch in der Leber, Lunge und anderen Geweben vorhandene 15,15'-Monooxigenase (BCO) zu Vitamin A gespalten werden kann. Die **Spaltungseffizienz** liegt bei **1:12**, d. h., um 1 mg Retinol zu erzeugen, müssen 12 mg β-Karotin zugeführt werden. Neben seiner Provitamin-A-Funktion hat β-Karotin auch noch eine Wirkung als **Antioxidanz.** Untersuchungen aus jüngerer Zeit haben ergeben, dass bis zu 40% der hellhäutigen Europäer aufgrund eines Polymorphismus der BCO β-Karotin nur in geringem Maße bzw. überhaupt nicht zu Vitamin A verstoffwechseln können. Dies ist von Bedeutung, wenn auf den Verzehr von Lebensmitteln (Fleisch, Leber), die präformiertes Vitamin A enthalten, verzichtet wird.

Vitamin D. Streng genommen ist Vitamin D kein Vitamin, da es auch vom Menschen synthetisiert werden kann. Die klassische Vitamin-D-Funktion ist die Aufrechterhaltung der **Kalzium-** und **Phosphathomöostase** (▶ Kap. 31.2). Vitamin D bzw. die biologisch wirksame Form 1,25(OH)2D3 oder Kalzitriol (▶ Kap. 31.2). löst eine Reihe weiterer Wirkungen aus, die eine Rolle bei Wachstum und Differenzierung spielen und das Immunsystem beeinflussen. Kalizitriol wirkt vor allem an seinem **Kernrezeptor**, der ähnlich wie bei Vitamin A die Genexpression von Proteinen reguliert. Die nationale Verzehrsstudie hat ergeben, dass die Versorgung der deutschen Bevölkerung aller Altersgruppen mit Vitamin D unzureichend ist. Besonders bei alten Menschen ist durch die eingeschränkte Synthese die Vitamin-D-Versorgung als kritisch anzusehen. Eine unzureichende Versorgung mit Vitamin D (primäre Quelle fetter Fisch) erhöht das Risiko für Infektionskrankheiten. Ist die Versorgung in den ersten 20 Lebensjahren unzureichend, so kann dies das Risiko für Osteoporose, wegen der geringeren erreichten maximalen Knochendichte vor allem bei Frauen deutlich erhöhen.

Vitamin E. Vitamin E ist ein kettenbrechendes Antioxidanz, welches die Kettenreaktion der Bildung freier Radikale (Peroxylradikale ROO) unterbricht. Diese entstehen durch Spaltung einer Doppelbindung (z. B. durch ein Radikal). Dadurch wird der Einbau von molekularem Sauerstoff in mehrfach ungesättigte Fettsäuren der Zellmembran ermöglicht.

Vitamin E kann durch Abgabe eines Protons (H^+) aus der phenolischen Kopfgruppe das aggressive Peroxylradikal in ein Lipidhydroperoxid umwandeln. Das dabei entstehende **Vitamin**

Abb. 37.3. Antioxidative Wirkung der Vitamine C und E



E-Radikal kann durch Vitamin C wieder zu Vitamin E reduziert werden, das dabei gebildete, relativ stabile **Vitamin-C-Radikal** kann durch andere Redoxäquivalente wieder reduziert werden (Abb. 37.3).

LDL-Oxidation. Über LDL *(low densitiy lipoproteins)* wird Vitamin E vorwiegend in die Endothelzellen, aber auch in das Fettgewebe aufgenommen. Innerhalb der LDL scheint Vitamin E die dort transportierten ungesättigten Fettsäuren vor der **Lipidperoxidation** zu schützen. Peroxidation dieser Fettsäuren führt zu flüchtigen Abbauprodukten (Aldehyde, Ketone) und damit zu Veränderungen der Ladung der Apoproteine. In diesem Fall ist eine Bindung an den LDL-Rezeptor, besonders der Makrophagen, nicht mehr möglich, sodass die so oxidierten LDL-Partikel über den **Scavenger-Rezeptor** der Makrophagen aufgenommen werden. Diese »unkontrollierte« Aufnahme (keine *down*-Regulierung des Rezeptors im Gegensatz zum LDL-Rezeptor) über den Scavenger-Rezeptor führt zur **Kumulation von oxidiertem LDL** und damit zur Bildung sog. **Schaumzellen**, die als früheste Zeichen der beginnenden Arteriosklerose angesehen werden. Dies ist eine Erklärung für die präventiven Wirkungen des Vitamin E.

Weitere Wirkungen von Vitamin E. α-Tocopherol hemmt, im Gegensatz zu β-Tocopherol, die Proteinkinase C und hat damit z. B. einen hemmenden Einfluss auf die Proliferation glatter Muskelzellen. Letzteres könnte auch die antiarteriosklerotische Wirkung dieses Vitamins erklären. Vitamin E in hoher Dosis (400 mg) kann bei manchen Patienten mit rheumatoider Arthritis zu einer partiellen bis vollständigen Einsparung nichtstereoidaler Antirheumatika beitragen. Man führt diese Wirkung auf eine Minderung der durch oxidativen Stress ausgelösten überproportionalen Expression des redoxsensitiven Transkriptionsfaktors NFκB zurück. Letzterer ist stark in die Kontrolle der Expression von Entzündungsmediatoren involviert.

Vitamin K. Das mit der Nahrung aufgenommene Vitamin K wird wie andere fettlösliche Vitamine absorbiert und durch Chylomikronen zur Leber transportiert. Es findet sich in unterschiedlicher Konzentration in den Lipoproteinfraktionen.

Die **Absorptionsquote** von Vitamin K liegt bei 20–70%. Im Kolon wird Vitamin K2 durch **Darmbakterien** gebildet. Diese Bildung scheint aber so gut wie keine Bedeutung für die Vitamin-K-Versorgung des Menschen zu haben, da eine Absorption mangels Gallensäuren innerhalb des Kolon nicht möglich ist. Bekannt ist die Vitamin-K-Abhängigkeit des **Gerinnungssystems** (Faktoren II, VII, IX und X sowie der inhibitorischen Proteine C und S).

Vitamin-K-Mangel Neugeborener. Bei Neugeborenen sind zwar die einzelnen Komponenten des Blutgerinnungssystems vorhanden, jedoch erreichen die Vitamin-K-abhängigen Faktoren erst nach Wochen bis Monaten die Aktivität des Erwachsenen. Zusätzlich bedingt ein nur geringer Gehalt in Muttermilch und Kuhmilch eine Unterversorgung des Säuglings. Aus diesen Gründen wird seit langem eine Vitamin-K-Prophylaxe durchgeführt.

Vitamin K kann die Entwicklung des **postmenopausalen Knochenabbaus** hemmen, indem es die Bildung von Osteokalzin (durch γ-Karboxylierung) unterstützt und damit die **Kalziummobilisierung** des Knochens reduziert. Damit kann Vitamin K neben Kalzium und körperlicher Bewegung die Geschwindigkeit der Entwicklung der Osteoporose reduzieren.

Wasserlösliche Vitamine

Wasserlösliche Vitamine haben (mit Ausnahme des Vitamin C) in erster Linie Koenzymfunktionen; Besonderheiten sind antioxidative Wirkungen oder Einflüsse auf die Signaltransduktion.

Vitamin C. Askorbinsäure (Vitamin C) ist in der Natur weit verbreitet und für den Menschen sind Kartoffeln, Gemüse (besonders Paprika) und Obst die wichtigsten Quellen. Die **Absorption** des Vitamin C beginnt bereits in der Mundschleimhaut, wobei die größten Mengen in den oberen Dünndarmabschnitten wahrscheinlich durch verschiedene **aktive Transportmechanismen** aufgenommen werden. Erst bei sehr hohen Konzentrationen erfolgt die Aufnahme durch passive Diffusion. Die Absorptionsrate beträgt bei physiologischen Dosen ca. 80% und fällt bis auf 10% bei Megadosen (über 1 g) ab. Neben seiner Wirkung als **Redoxsystem** (daher auch häufig im Zusammenhang mit Antioxidanzien erwähnt) ist Vitamin C u. a. an der Biosynthese der **Katecholamine** und von Kollagen beteiligt.

Abbau von Vitamin C. Beim Abbau von Vitamin C entsteht Oxalat. Bei Einnahme großer Mengen (> 1g/Tag) und gleichzeitiger Störung der Nierenfunktion oder Einnahme von Kalzium kann es zur Bildung von Kalziumoxalatsteinen kommen.

Vitamin B_1. Thiamin kommt in tierischen (Schweinefleisch) und pflanzlichen Lebensmitteln (besonders Vollkorn) vor. Absorbiert wird es durch einen **sättigbaren Transport** in die Leber und andere Organe (Herz, Niere, Gehirn, Muskel). Im Blut findet es sich vorwiegend in den Erythrozyten. Mit steigender Energiezufuhr aus Kohlenhydraten steigt der Thiaminbedarf. Neben koenzymatischen Funktionen ist Thiamin an der **Hemmung von Glykosylierungsreaktionen** im ZNS beteiligt. Dies erklärt möglicherweise seine Wirksamkeit in therapeutischer Dosis bei neurologischen Systemerkrankungen (z. B. Wernicke-Korsakoff-Syndrom u. a.). Auch hohe Dosierungen sind toxikologisch unbedenklich.

Vitamin B_2. Riboflavin ist in Lebensmitteln als Flavoprotein weit verbreitet. Im Magen wird daraus Riboflavin freigesetzt, welches **sättigbar absorbiert** wird. Die **zelluläre Aufnahme** kann nur als freies Riboflavin erfolgen. Intrazellulär erfolgt die Umwandlung in die Koenzymformen (Flavinenzyme). Darmmukosa, Leber, Niere und Herz sind die bevorzugten Gewebe. Eine wichtige biologische Funktion ist die FAD-abhängige Wirkung der Glutathionreduktase, die für hohe Spiegel an reduziertem Glutathion sorgt. Letzteres ist eine Erklärung für die **antioxidative Wirkung** des Vitamin B2. Riboflavin ist nahezu **untoxisch**, was mit der limitierten Absorption und der raschen renalen Ausscheidung zusammenhängt.

Vitamin B_6. Vitamin B_6 ist in Lebensmitteln weit verbreitet. Der Bedarf an Vitamin B_6 hängt wegen der zentralen Rolle als Koenzym des Aminosäurestoffwechsels (ca. 100 enzymatische Reaktionen) stark von der Proteinzufuhr ab. Vitamin B_6 wird in hoher Dosierung für eine Reihe von **Indikationen**, wie Polyneuropathien, Karpaltunnelsyndrom, aber auch Schizophrenie und Konzentrationsstörungen, eingesetzt. Während diese Indikationen wissenschaftlich nicht gesichert sind, bewirkt Vitamin B_6 (zusammen mit Folsäure) eine **Senkung des Homozysteins** im Blut und trägt damit möglicherweise zur Prävention der Arteriosklerose bei. Die Toxizität auch hoher Dosen wird als gering eingeschätzt.

Vitamin B_{12}. Quellen für dieses sehr komplexe Molekül, welches nur durch Mikroorganismen synthetisiert werden kann, sind fast ausschließlich tierische Produkte. Folglich sind vor allem **Veganer** gefährdet, einen Vitamin-B_{12}-Mangel zu entwickeln. Vegane Ernährung während der Schwangerschaft und Stillzeit stellt vor allem für den **Säugling** ein Risiko dar, mit der Gefahr **irreversibler Entwicklungsstörungen (funikuläre Myelose)**. Der B_{12}-Mangel ist als Folge einer unzureichenden Synthese des zur Absorption notwendigen ***intrinsic*-Faktors** im Magen vor allem bei älteren Menschen auch in Europa noch häufig anzutreffen. Die Synthese durch Darmbakterien trägt nicht zur Versorgung bei. Während die im B_{12}-Mangel ebenfalls auftretende **megaloblastäre Anämie** auch durch Folsäure behoben werden kann (Gefahr der Verwechslung von Folsäure- mit B_{12}-Mangel) gilt dies nicht für die Rückenmarksschädigung.

Folsäure. Folsäure kommt in pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln mit sehr unterschiedlicher **Bioverfügbarkeit** vor. Aus Gemüse kann die Bioverfügbarkeit unter 10 % liegen, aus Fleisch (vorwiegend Leber) bis zu 70%. Um dies zu berücksichtigen, wurde der Begriff **»Folat-Äquivalente«** eingeführt. Von besonderer Bedeutung scheint die Rolle der Folsäure bei der Senkung hoher Homozysteinwerte im Blut zu sein. Ein hohes **Homozystein** gilt als eigenständiger Risikofaktor für die Arteriosklerose. Die empfohlene Zufuhr von Folsäure (400 µg/Tag) wird in Deutschland nicht erreicht. Da eine unzureichende Versorgung das Risiko für **Neuralrohrdefekte** erhöht, wird Frauen, die schwanger werden wollen, die **Supplementierung** (400 µg/Tag) nahegelegt. Bei Frauen, die bereits ein Kind mit Neuralrohrdefekt haben, werden 4 mg Folsäure/Tag empfohlen. In diesem Fall besteht der Verdacht auf einen Polymorphismus des Folsäure metabolisierenden Enzyms Methyltetrahydrofolatreduktase. Dieses Enzym katalysiert die Reduktion des 5,10-Methylentetrahydrofolats zum 5-Methyltetrahydrofolat. Diese ist als Methylgruppendonator zur Remethylierung von **Homozystein** zu Methionin (Vitamin-B_{12}-abhängig) wichtig.

Biotin. Biotin ist besonders in Leber und Schweinefleisch enthalten und liegt vorwiegend in proteingebundener Form (Biocytin) vor, aus der es im Magen gelöst werden muss. Fehlt das Enzym **Biotinidase**, kommt es rasch zu einem Biotinmangel. Darmbakterien im Kolon synthetisieren Biotin, dieses trägt jedoch nicht zur Versorgung bei, da es nicht absorbiert wird. **Mangelerscheinungen** sind selten, können jedoch nach Zufuhr von rohem Eiklar auftreten, in dem das Biotin-bindende Glykoprotein **Avidin** enthalten ist. Toxikologisch ist Biotin unbedenklich.

Pantothensäure. Pantothensäure ist weit verbreitet in Fleisch und Zerealien, vorwiegend als Koenzym A. In Magen und Darm erfolgt eine schrittweise Freisetzung von **Pantothein und Pantothensäure**. Klinische Mangelerscheinungen sind bisher nur aus experimentellen Untersuchungen mit Pantothensäureantagonisten bekannt. Bei Kriegsgefangenen in Südostasien wurde das ***»burning feet syndrome«*** als frühestes Zeichen eines Mangels beschrieben. Toxikologisch unbedenklich wird Pantothensäure in hohen Dosen (> 5 g/Tag) zur Behandlung von Darmatonie, Haarwuchsstörungen und Allergien eingesetzt.

Niacin. Nikotinamid findet sich vorwiegend in tierischen Produkten und wird aus diesen fast vollständig resorbiert. In Getreide geht Niacin durch Mahlen verloren und ist zudem an Makromoleküle gebunden **(Niacytin)**, sodass die Bioverfügbarkeit gering ist. Durch Rösten oder aber Alkalibehandlung, wie dies bei der Tortillaherstellung in Südamerika, nicht jedoch in Asien und Afrika üblich ist, wird Niacin freigesetzt. Folglich ist ein **Mangel** in Südamerika im Gegensatz zu Asien und Afrika nicht bekannt. Auch Röstkaffee ist eine wichtige Niacinquelle. Die **lipidsenkende Wirkung** ist möglicherweise auf eine G-Protein-vermittelte Hemmung der Lipolyse zurückzuführen. Dosierungen über 35 mg/Tag (Empfehlung 15 mg/Tag) sollten nicht langfristig eingenommen werden.

In Kürze

Vitamine

Man unterscheidet grundsätzlich fettlösliche von wasserlöslichen Vitaminen:

Fettlöslich sind die Vitamine A, D, E, K. Die fettlöslichen Vitamine A und D sind Liganden von Kernrezeptoren der Thyroid-Steroid-Großfamilie; Vitamin E ist das wichtigste lipidlösliche Antioxidanz, Vitamin K ist auch für den Knochenstoffwechsel von großer Bedeutung.

Wasserlösliche Vitamine sind oft Kofaktoren für eine Reihe von Enzymen. Die wasserlöslichen Vitamine sind über ihre Wirkungen vielfältig vernetzt. Besonders kritisch ist in Deutschland die Versorgung mit Folsäure, vor allem bei jungen Frauen.

37.4 Spuren- und Mengenelemente

Spurenelemente

Spurenelemente benötigt der Mensch zwar nur in »Spuren«, ohne diese resultieren jedoch typische und klinisch relevante Mangelerkrankungen; Spurenelemente sind bedeutende Kofaktoren für eine Vielzahl von Enzymen.

Selen. Selen entwickelt seine Wirkung im Zusammenhang mit **Selenoproteinen**, von denen bisher 14 charakterisiert werden konnten. Vier davon sind **Glutathionperoxidasen**, die besonders bei der Abwehr reaktiver Sauerstoffverbindungen wichtig sind, drei weitere sind **Dejodasen**, die im Schilddrüsenhormonstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen. Auch drei **Thioredoxinreduktasen** sind selenabhängig. Ihre wesentliche Funktion besteht in der Reduktion von intramolekularen Disulfidbrücken und der Regenerierung von Vitamin C aus oxidierten Metaboliten. Selen wird als wichtiger Kofaktor bei der Abwehr gegenüber freien Radikalen angesehen.

Selenquellen. Selen ist in Fleisch, Fisch und Eiern enthalten, wobei hier erhebliche Schwankungen in den Selenkonzentrationen bestehen. Wie Jod ist auch Selen durch die Gletscher aus den Böden ausgewaschen worden, sodass in Teilen Europas, besonders Finnland, aber z. B. auch im Bereich nördlich der Alpen die **Böden selenarm** sind und damit die Selenaufnahme von Rindern über Weidegras zu eher niedrigen Selenkonzentrationen im Fleisch führen. In Finnland hat man die Böden mit Selen angereichert, in Deutschland ist dies immer wieder diskutiert worden.

Bei **Selenmangel** tritt die sog. **Keshan-Krankheit** auf, eine Kardiomyopathie, die nur bei selenarm ernährten Kindern beobachtet wird. Aus Tierexperimenten hat man geschlossen, dass ein Selenmangel und damit eine reduzierte Aktivität der selenabhängigen Glutathionoxidase die durch reaktive Sauerstoffverbindungen ausgelöste Mutation eines Coxsackie-B-Virus zu einem hoch pathogenen Typus begünstigt. Die **Kashin-Beck-Erkrankung**, eine endemische Erkrankung des Skelettsystems, wurde in Selen-Mangelgebieten beschrieben. Allerdings ist nicht sicher, ob die Erkrankung tatsächlich mit Selen alleine therapiert werden kann.

Interventionsstudien haben die vorbeugende Wirkung einer Selensupplementierung in höherer Dosis (200 µg/Tag) über mehrere Jahre auf die Entwicklung verschiedener Krebsformen gezeigt.

Jod. Jod wird für die Synthese von Schilddrüsenhormonen benötigt (▶ Kap. 21.3). Die Jodversorgung der deutschen Bevölkerung ist nur zu Teilen ausreichend. Dies hat dazu geführt, dass verschiedene Lebensmittel, insbesondere aber Salz, mit Jod angereichert wurden. Weitere gute Quellen sind vor allen Dingen Fisch, aber auch Algen.

Jodquellen. Die Anreicherung von **Salz**, besonders auch bei Verwendung des jodierten Salzes in industriell hergestellten Produkten, stellt eine wichtige Maßnahme zur Verbesserung der Jodzufuhr der Bevölkerung dar. Die Kritik an dieser Prophylaxe ist meist unbegründet, da bei bereits manifester Schilddrüsenüberfunktion Nahrungsjod keine Auswirkungen hat. Bei einer **latenten Hyperthyreose** kann Jodmangel die unkontrolliert gesteigerte Bildung von Schilddrüsenhormonen durch autonome (unkontrollierte) Schilddrüsenzellen begrenzen. In diesem Fall kann die Zufuhr von Jod zu Hyperthyreose führen. Das Auftreten der Hyperthyreose kann dabei zur frühzeitigen Erkennung autonomer Schilddrüsenzellen beitragen.

Eisen. Die Versorgung mit Eisen ist dann gut, wenn auch tierische Produkte verzehrt werden. Bei **Veganern**, die keinerlei tierische Produkte aufnehmen, ist dagegen die **Eisenversorgung** kritisch. Die Ursache liegt darin, dass die Resorption von **Hämeisen** um ein Vielfaches besser ist, als die von **Nonhämeisen**, welches in Pflanzen vorkommt. Wichtige Quellen sind demnach Leber und Fleisch, wobei unter den pflanzlichen Quellen vor allen Dingen Sesam, aber auch Vollkornprodukte gute Eisenlieferanten darstellen. Rotwein hemmt die Eisenabsorption, während z. B. Vitamin C die Nonhämeisenabsorption steigern kann. Da Eisen in seiner zweiwertigen Form als Katalysator für die Bildung von Lipidradikalen (Fentonreaktion) wirkt, könnte eine suboptimale Versorgung auch vorteilhaft sein. In Entwicklungsländern geht eine übermäßige Eisenversorgung beispielsweise mit einer erhöhten Inzidenz von **Malariainfektionen** einher.

Weitere Spurenelemente. Tab. 37.4 fasst weitere Spurenelemente zusammen. Die Wirkungsweise dieser Elemente ist in vielen Bereichen noch unklar. Unbekannt sind auch weitgehend die Mechanismen, welche zu toxischen Wirkungen der Spurenelemente führen und über welche menschliche Gene die Empfindlichkeit gegenüber diesen toxischen Wirkungen beeinflussen (Suszeptibilitätsgene, z. B. gegenüber Kupfer).

Genetischer Polymorphismus der manganabhängigen Superoxiddismutase (MnSOD). Bei bestimmten Varianten des Gens für die Superoxiddismutase (Steigerung der mitochondrialen Expression) ist das Risiko, an Brustkrebs aber auch an Prostatakrebs zu erkranken, gesteigert. Das Risiko ist insbesondere bei niedriger Zufuhr antioxidativer Mikronährstoffe wie z. B. Selen erhöht. Die selenabhängige Glutathionperoxidase (GPx) ist für den Abbau des bei der MnSOD gebildeten Peroxids von Bedeutung. Bei genetisch bedingter Überexpression der MnSOD und oxidativem

Tab. 37.4. Vorkommen und Wirkungsweise von Spurenelementen

Element	Vorkommen	Biologische Funktion
Fluor	Versorgung kritisch, da nur geringe Konzentrationen in Lebensmitteln. Besonders wichtig während Schwangerschaft und Stillzeit	Wichtig für Stabilität von Knochen und Zähnen
Zink	Austern, Leber, Keime	Circa 50 zinkabhängige enzymatische Reaktionen bekannt, z. B. Alkoholdehydrogenase, Bedeutung im Immunsystem (Infektabwehr)
Kupfer	Nüsse, Kakao, Schokolade, Keime, Leber	wichtiger Kofaktor der Superoxiddismutase und Zytochrom-C-Oxidase (Bedeutung in der Abwehr von reaktiven Sauerstoffverbindungen)
Mangan	Keime, Sojabohnen, Vollkornprodukte	Kofaktor von Enzymen, besonders MnSOD
Molybdän	Keime, Hülsenfrüchte	Kofaktor von Oxidasen (Xanthinoxidase, Aldehydoxidase, Sulfitoxidase)
Chrom	Keime, Gewürze	Bedeutung für den Glukosetoleranzfaktor (nicht letztlich gesichert)
Vanadium	Hülsenfrüchte	Unklar, evtl. Einfluss auf die Osteoblastenaktivität

Stress können die übermäßig gebildeten Peroxide besonders bei geringer Selenzufuhr nicht mehr ausreichend durch die GPx »entgiftet« werden, sodass es zu DNA-Schäden durch Peroxide kommt. Die SOD stellt eines der wesentlichen Enzyme zum Inaktivieren schädlicher Superoxidanionen, wie sie bis zu 5% bei der mitochondrialen Atmung entstehen können, dar. Werden diese reaktiven Sauerstoffverbindungen durch antioxidative Enzyme oder auch nutritive Antioxidanzien nicht ausreichend entgiftet, so können daraus mutagene DNA-Schäden resultieren.

Mengenelemente

Zu den Mengenelementen zählen Natrium, Kalium, Chlor, Kalzium, Phosphor und Magnesium.

Kalzium. Der Körper des gesunden Erwachsenen enthält je nach Skelettbau zwischen 800 g und 1 kg Kalzium, davon 99,5% in Knochen und Zähnen (▶ Kap. 31.2). Die für eine ausreichende Knochendichte erforderliche tägliche Kalziumzufuhr wird oft nicht erreicht. Daher gilt besonders bei Frauen mit einem typischen Risikoprofil für **Osteoporose** (schlank, groß, Osteoporose in der Familie) die Empfehlung, Kalzium, falls eine ausreichende Zufuhr von 1000 mg/Tag durch die Ernährung nicht erreicht werden kann, auch zu supplementieren. Dies ist vor allen Dingen bei jungen Frauen wichtig, da etwa bis zum 20. Lebensjahr die höchste Knochendichte ***(peak bone mass)*** erreicht wird. Zwar kann durch spätere Kalziumgaben der Abbau der Knochenmatrix verlangsamt werden, eine Zunahme der Dichte oder eine Erhöhung der *peak bone mass* ist auf diese Weise jedoch kaum noch möglich. Je höher die Knochendichte zu Beginn der **Postmenopause**, desto mehr »Substanz« ist vorhanden, und desto länger dauert es, bis der folgende Abbau des Knochens ein Ausmaß erreicht, bei dem die eingeschränkte Stabilität des Knochens zu Knochenbrüchen führt. Wichtige Kalziumquellen sind neben Milch und Milchprodukten auch kalziumhaltige Mineralwässer bzw. Kräuter wie Basilikum und Kerbel.

Magnesium. Der Magnesiumbestand des Menschen liegt bei 20 g (60–70% im Skelett, 30–40% im Weichgewebe, 1–3% im Extrazellularraum). Magnesium ist Effektor von 300 Enzymen (Kinasen, Phosphatasen u. a.), insbesondere bei Enzymen und Reaktionen, die einen **Phosphattransfer** bzw. die Umwandlung **phosphorylierter Substrate** vermitteln (oxidative Phosphorylierung, Fettsäuresynthese u a.). Gute Magnesiumquellen sind Gemüse (Verlust ins Kochwasser beachten), Naturreis und Kaffee. Eine hohe Magnesiumzufuhr zeigt in epidemiologischen Studien eine vorbeugende Wirkung gegenüber Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

In Kürze

Spurenelemente
Spurenelemente sind, auch wenn der Körper nur kleine Mengen davon benötigt, von großer Bedeutung, z. B. als Kofaktoren vieler Enzyme. Zu ihnen zählen Selen, Kupfer Jod und Eisen. Von wesentlicher Bedeutung ist die Beteiligung von Selen und Kupfer am antioxidativen Netzwerk. Eine ausreichende Versorgung mit Selen und Jod ist z. T. kritisch. Besondere Risikogruppen für Mikronährstoffdefizite stellen alte Menschen und Schwangere dar.

Mengenelemente
Die Versorgung mit den Mengenelementen Natrium, Kalium, Chlor, Phosphor und Magnesium ist ausreichend. Problematisch ist die Versorgung mit Kalzium vor allem bei jungen Menschen.

Literatur

Barsh GS, Schwartz MW (2002) Genetic approaches studying energy balance: perception and integration. Nature Genetics 3: 589–600
Biesalski HK, (2010) Ernährungsmedizin, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
Biesalski, HK, Grimm P (2004) Taschenatlas der Ernährung, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart
Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (2002) Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Thieme, Stuttgart
Ludwig DS (2002) The Glycemic Index. JAMA 287: 2414–2423
Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr 1. Auflage (2000) Umschau Verlag, Frankfurt
Rehner G, Daniel H (2002) Biochemie der Ernährung. Spektrum, Heidelberg

Kapitel 38
Funktionen des Magen-Darm-Trakts

Peter Vaupel

38.1 Allgemeine Grundlagen der gastrointestinalen Funktionen – 793

38.2 Gastrointestinale Motilität und Sekretion – 796

38.3 Mundhöhle, Pharynx und Ösophagus – 799

38.4 Magen – 803

38.5 Pankreas – 809

38.6 Leber und Gallensekretion – 812

38.7 Dünndarm – 818

38.8 Kolon und Rektum – 820

38.9 Absorption von Elektrolyten, Wasser, Vitaminen und Eisen – 822

38.10 Verdauung und Absorption von Nährstoffen – 826

38.11 Intestinale Schutzmechanismen und Darmbakterien – 831

Literatur – 833

Einleitung

Herr U.K. leidet unter Arteriosklerose und hat bereits einen Herzinfarkt erlitten. Der Hausarzt verschreibt ihm daher den Prostaglandinsyntheseblocker Aspirin zur Hemmung der Thrombozytenaggregation. Einige Wochen später fällt U.K. auf, dass sein Stuhl schwarz ist, sieht jedoch deswegen keinen Handlungsbedarf. Wenige Tage später findet ihn seine vom Einkaufen zurückkehrende Frau ohnmächtig am Boden liegend und ruft umgehend den Notarzt. Dieser kann jedoch nur noch den Tod feststellen. Die Obduktion deckt als Ursache eine Magenblutung auf. Die Hemmung der Prostaglandinsynthese hat einen wichtigen Schutzmechanismus der Magenschleimhaut unterbunden. Die aggressive Salzsäure des Magens hat daher die Magenschleimhaut angegriffen und letztlich ein Gefäß in der Magenwand eröffnet. Die Hemmung der Thrombozytenaggregation hat die Blutung begünstigt. Der durch Blut aus dem Magen schwarz gefärbte Stuhl hätte Herrn U.K. rechtzeitig gewarnt, wenn er von seinem Hausarzt richtig aufgeklärt worden wäre.

38.1 Allgemeine Grundlagen der gastrointestinalen Funktionen

Aufgaben und Funktionseinheiten

Die Funktionen des Gastrointestinaltrakts gliedern sich in folgende Teilprozesse: Transport des Speisebreis, Reservoirfunktionen, Verdauung und Absorption (bzw. Resorption).

Aufgaben des Gastrointestinaltrakts. Die Hauptaufgabe des Verdauungstrakts besteht in der Überführung der aufgenommenen Nahrung in absorbierbare Bestandteile und deren anschließende Aufnahme ins Blut bzw. in die Lymphe. Diese Aufgaben werden durch eine geordnete Abfolge verschiedener Vorgänge bewältigt:

- **Mechanische Prozesse** dienen der Aufnahme, Zerkleinerung, Durchmischung und dem Transport der Nahrung.
- Durch Zumischung von **Verdauungssäften** mit ihren Enzymen werden Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße hydrolytisch gespalten und in absorbierbare Bruchstücke zerlegt **(Verdauung)**.
- Die Endprodukte der Verdauung werden – ebenso wie Wasser, Elektrolyte und die sog. Mikronährstoffe (Spurenelemente, Vitamine) – aus dem Darmlumen über die Darmschleimhaut ins Blut oder in die Lymphe aufgenommen (**Absorption** bzw. **Resorption**).
- Nicht absorbierte bzw. absorbierbare Nahrungsbestandteile sowie Bakterien und deren Produkte werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Eine Vielzahl von Xenobiotika (Schwermetalle, Arzneimittel u. a.) werden primär mit der Galle eliminiert **(Ausscheidung)**.

Der Gastrointestinaltrakt spielt eine große Rolle bei der **Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts**. Der Darm besitzt ein eigenständiges, leistungsfähiges **Immunsystem**.

Funktionseinheiten des Gastrointestinaltrakts. Der Magen-Darm-Trakt besteht aus einem durchlaufenden Rohr vom Mund bis zum Anus, mit den Abschnitten Oropharynx, Ösophagus, Magen, Dünn- und Dickdarm, in welche die Ausführungsgänge der exkretorischen Drüsen einmünden: Mundspeicheldrüsen, Pankreas und Leber (Abb. 38.1).

Die einzelnen Wandabschnitte des Magen-Darm-Trakts sind prinzipiell gleichartig aufgebaut. Charakteristische Modifikationen sind durch die unterschiedlichen Funktionen bedingt:

- Vorwiegend dem **Weitertransport** dienen der Oropharynx und die Speiseröhre;
- **Reservoirfunktion** haben vor allem Magen, Gallenblase, Zäkum und Rektum;
- der Dünndarm ist der Hauptort für die **Verdauung** und **Absorption**.

Reguliert werden diese Funktionen durch eine große Anzahl von Hormonen, gastrointestinalen Peptiden und Neuropeptiden, Schrittmacherzellen, das Darmnervensystem und das vegetative (autonome) Nervensystem, einschließlich der viszeralen Afferenzen. Aktivitäten der quergestreiften Muskulatur am Anfang und Ende des Magen-Darm-Trakts stehen unter der Kontrolle des somatischen Nervensystems.

Neuronale Steuerung

Das enterische Nervensystem steuert die elementaren motorischen und sekretorischen Funktionen von Magen und Darm; seine Aktivitäten werden durch das vegetative Nervensystem moduliert.

Enterisches Nervensystem. Der Magen-Darm-Trakt verfügt über ein eigenes Nervensystem, das enterische Nervensystem, das die elementaren motorischen und sekretorischen Funktionen von Magen und Darm steuert. Die Zellkörper der zwei Netzwerke bildenden ca. 10^8 Neurone des Darmnervensystems (»enterischen Gehirns«) liegen vor allem im **Plexus myentericus** (Auerbach) und im **Plexus submucosus** (Meißner), die untereinander vielfältig verbunden sind (Abb. 38.2). Die efferenten Fasern des Plexus myentericus enden überwiegend an den glatten Muskelzellen der Längs- und Ringmuskulatur und beeinflussen den Muskeltonus und den Rhythmus der Kontraktionen. Der Plexus submucosus steuert vorwiegend sekretorische Funktionen der Schleimhaut. Afferente Fasern beider Plexus leiten sensorische Impulse von Mechano-, Chemo- und Temperatursensoren sowie Nozizeptoren über viszerale Afferenzen zum Zentralnervensystem (▶ Kap. 14.4).

Vegetatives Nervensystem. Parasympathikus und Sympathikus wirken lediglich modulierend auf das Darmnervensystem. Grundsätzlich fördert der **Parasympathikus** Motilität und Sekretion, der **Sympathikus** übt dagegen einen hemmenden Einfluss aus, führt zu einer Abnahme der Durchblutung, steigert jedoch den Tonus der gastrointestinalen Sphinkteren.

Parasympathikus. Parasympathische Fasern aus dem Hirnstamm innervieren die Ohrspeicheldrüse (N. glossopharyngeus), die Unterkiefer- und Unterzungendrüse (N. facialis) sowie den Ösophagus, Magen, Dünndarm, proximalen Dickdarm, die Leber, Gallenblase und das Pankreas (N. vagus). Die parasympathischen Fasern

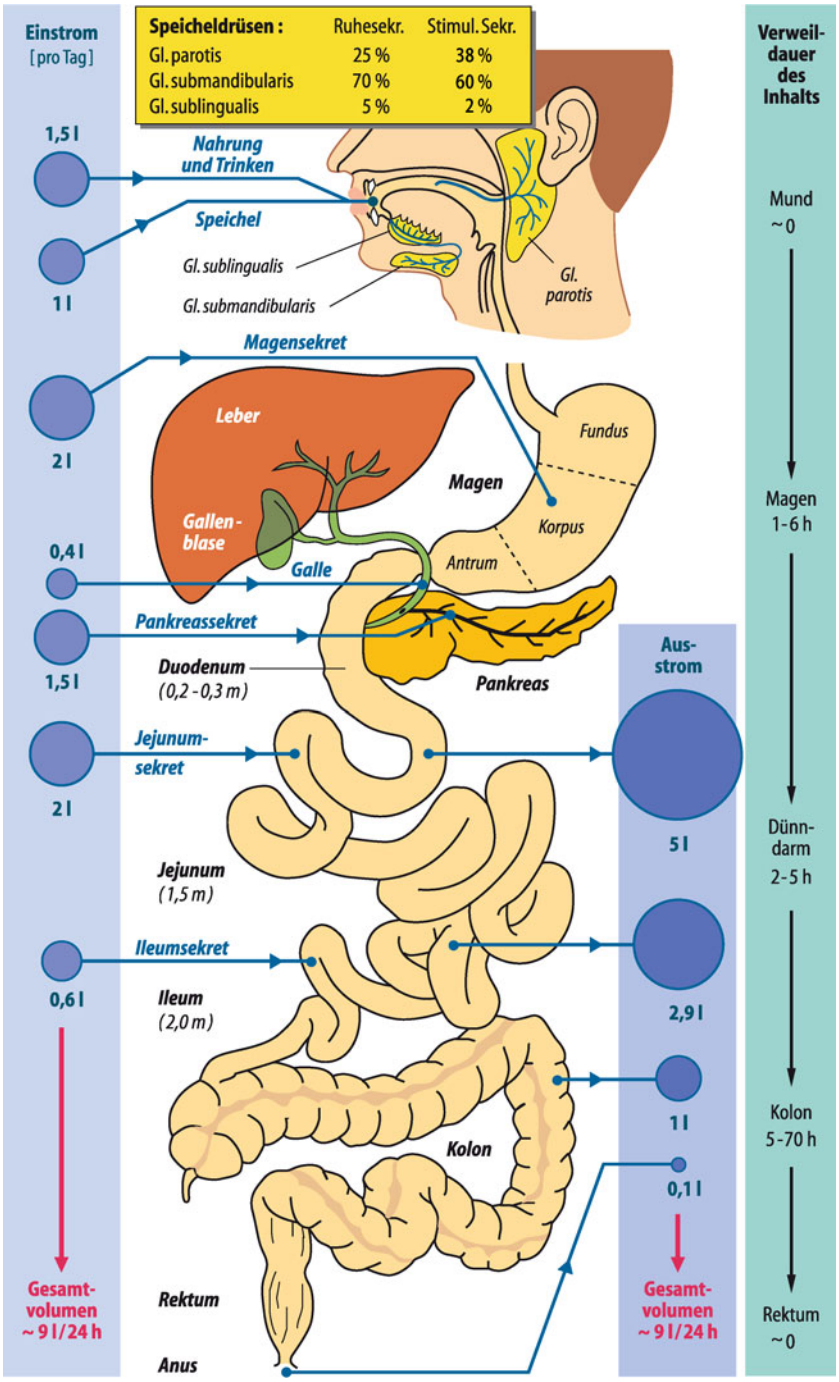


Abb. 38.1. Funktionseinheiten des Magen-Darm-Trakts. Übersicht über die an Verdauung und Absorption beteiligten Organe, die gastrointestinale Flüssigkeitsbilanz sowie die Passagezeiten bzw. Verweildauern des Inhalts

aus dem Sakralabschnitt des Rückenmarks (Nn. splanchnici pelvini) versorgen den absteigenden Dickdarm, Sigmoid, Rektum und Analregion. Die präganglionären Neurone enden an den Ganglien der intramuralen Plexus des Magen-Darm-Kanals bzw. den intraparenchymalen Ganglien der Speicheldrüsen und der Leber. Neurotransmitter dieser präganglionären Fasern ist **Azetylcholin**, das mit **Nikotinrezeptoren (n-Cholinozeptoren)** der Ganglienzellen reagiert. Azetylcholin ist auch die Überträgersubstanz an den postganglionären Nervenendigungen; es interagiert dort mit den **Muskarinrezeptoren (m_3-Cholinozeptoren)** der Effektorzellen. Die cholinergen postganglionären Fasern in den Plexus vermitteln vor allem exzitatorische Wirkungen.

Sympathikus. Die präganglionären Fasern des Sympathikus für den Gastrointestinaltrakt stammen aus dem 5.–12. Thorakal- sowie dem 1.–3. Lumbalsegment und werden in den prävertebralen Ganglien umgeschaltet. Viele postganglionäre sympathische Neurone projizieren auf Blutgefäße. Postganglionäre Überträgersubstanz an den Effektorzellen ist **Noradrenalin**. Die direkte Wirkung sympathischer Neurone auf die glatte Muskulatur des Magen-Darm-Trakts ist schwach; lediglich die glatte Sphinktermuskulatur (unterer Ösophagussphinkter, Pylorus, innerer Schließmuskel) wird über **α_1-Adrenozeptoren** direkt aktiviert, wodurch eine funktionelle Trennung verschiedener Abschnitte des Magen-Darm-Trakts erreicht wird. Ansonsten besteht die

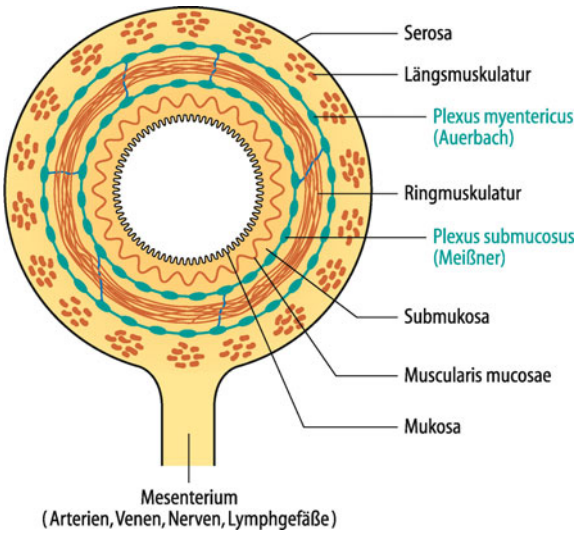


Abb. 38.2. Wandschichten des Magen-Darm-Kanals und enterisches Nervensystem in schematischer Darstellung (Beispiel: Dünndarm)

Wirkung des Sympathikus vor allem in einer Hemmung erregender Neurone der Plexus.

Neben den genannten Neuronen finden sich auch **n**icht-**a**drenerge-**n**icht-**c**holinerge Fasern **(NANC-Neurone),** die entweder erregend oder hemmend wirken. Bei erregenden NANC-Neuronen sind die Transmitter **Substanz P** und **endogene Opioide** (an den Sphinkteren) sowie weitere Peptide. Hemmende Neurone benutzen **VIP** [Tab. A8 »Hormone, hormonartige Peptide und Neuropeptide des Magen-Darm-Trakts (Auswahl)« im Anhang], **ATP, Somatostatin, Opioide** (für Darmmotiliät und -sekretion), **Stickoxid** (NO) und **CO** als Transmitter (► Kap. 20.4).

Viszerale Afferenzen. Die Sensoren (Sinnesrezeptoren) dieser Afferenzen liegen in den Organen und messen den Füllungszustand **(Mechanosensoren)** oder registrieren chemische Reize, u. a. den intraluminalen pH-Wert **(Chemosensoren)**. Schließlich vermitteln sie Schmerz- (**Nozizeptoren**; ► Kap. 15.2) und Temperaturreize aus dem Eingeweidebereich. Die von den jeweiligen Sensoren ausgehenden Nervenimpulse werden in afferenten Nervenfasern zum Zentralnervensystem (ZNS) geleitet, wo sie zur bewussten Wahrnehmung oder zur Auslösung vegetativer Reflexe führen.

Gastrointestinale Hormone

Gastrointestinale Hormone und Peptide steuern und koordinieren die Motilität, die Sekretion und das Schleimhautwachstum; darüber hinaus sind sie an der Regulation der Absorption und der lokalen Durchblutung der Mukosa beteiligt.

Funktionen gastrointestinaler Hormone. Um eine optimale Verdauung und Absorption der Nahrungsstoffe zu gewährleisten, müssen die Funktionen der einzelnen Abschnitte bzw. Organe des Magen-Darm-Trakts aufeinander abgestimmt werden. Hierzu trägt eine Vielzahl von endo-, para-, auto- und neurokrinen Substanzen bei. Neben **Gastrin, Cholezystokinin (CCK), Sekretin** und dem **gastrischen inhibitorischen Peptid (GIP)**, die auf dem Blutweg ihre Zielzellen erreichen, sind eine Reihe gastrointestinaler Peptide und Neuropeptide an der Steuerung der Sekretion, Motilität und des Schleimhautwachstums beteiligt (Tab. A8 im Anhang).

Der Magen-Darm-Trakt zählt zu den hormonreichsten und -aktivsten Organen. Es sind mehr als 20 Zellarten in der Magen-Darm-Schleimhaut und im Pankreas beschrieben, in denen Hormone oder hormonähnliche Polypeptide nachgewiesen wurden. Die meisten werden in Einzelzellen oder Zellgruppen der Schleimhaut des oberen Dünndarms gebildet (CCK, Sekretin, GIP, Motilin), Gastrin hauptsächlich im Magen, andere im gesamten Magen-Darm-Trakt einschließlich Pankreas (vasoaktives intestinales Peptid VIP, Somatostatin) und das pankreatische Polypeptid nur im Pankreas.

Die »klassischen« **gastrointestinalen Hormone** sind **Gastrin, Cholezystokinin, Sekretin** und **GIP**, die auf spezifische Reize ins Blut abgegeben werden. Daneben wurde eine große Anzahl **biologisch aktiver Polypeptide** nachgewiesen, die hormonähnliche Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt ausüben (Tab. A8 im Anhang). Einige von ihnen (z. B. Somatostatin) diffundieren von ihrer Bildungszelle direkt zur benachbarten Effektorzelle ohne Beteiligung des Blutkreislaufs **(Parakrinie)**. Andere Peptide werden aus Nervenendigungen bzw. Varikositäten (► Kap. 20.2) freigesetzt und wirken ebenfalls auf direktem Wege **(Neurokrinie)**. Für manche Neuropeptide, die bislang nur im Gehirn bekannt waren, wie Enkephaline und Endorphine, wurden Opioidrezeptoren auch im Darm identifiziert. Eine Reihe »gastrointestinaler« Hormone kommt umgekehrt auch im zentralen und peripheren Nervensystem vor. Zu diesen als Neurotransmitter wirkenden Hormonen zählen Substanz P, Somatostatin, VIP und Neurotensin.

Hormonfreisetzung. Stimuliert wird die Freisetzung der gastrointestinalen Hormone und Peptide zum einen durch Vagusaktivierung, zum andern verfügen gastrointestinale endokrine Zellen am apikalen Zellpol über Mechano- und Chemosensoren, die auf bestimmte Substanzen im Darmlumen reagieren und die Freisetzung der Hormone aus den Zellen bewirken. Aus diesem Grund erfolgt die Regulation der Hormonproduktion hier – anders als bei anderen endokrinen Systemen – weniger über die Blutkonzentrationen der Hormone (oder Peptide), als vielmehr durch den direkten Kontakt von Nahrungsbestandteilen mit endokrin-aktiven Zellen im jeweiligen Darmabschnitt.

Gastringruppe. Die gastrointestinalen Hormone und eine Reihe der genannten Peptide können entsprechend ihrer Aminosäurensequenzen in mehrere Gruppen eingeteilt werden (Tab. A8 im Anhang). Die sog. **Gastringruppe** wird gebildet aus **Gastrin** und **Cholezystokinin,** welche am C-terminalen Ende die gleichen 5-endständigen Aminosäuren besitzen. Sie binden an den gleichen Rezeptortyp **(CCK-Rezeptoren)** und haben deshalb ähnliche Wirkung, die allerdings je nach Spezifität und Subtyp des Rezeptors unterschiedlich stark sein kann. So wirkt Gastrin stärker auf die Belegzellen des Magens als Cholezystokinin. Umgekehrt bewirkt Cholezystokinin eine stärkere Gallenblasenkontraktion als Gastrin.

Sekretingruppe. Eine weitere Gruppe wirkungsverwandter Hormone und Peptide stellt die sog. Sekretin-Gruppe dar. Zu ihr zählen das 1902 als erstes Hormon entdeckte **Sekretin, vasoaktives intestinales Peptid (VIP), (Entero-)Glukagon** und **GIP**, wobei die Gemeinsamkeit in einer identischen Aminosäuresequenz innerhalb ihrer Peptidketten besteht.

In Kürze

Gastrointestinale Funktionen

Hauptaufgaben des Gastrointestinaltrakts sind die Aufnahme der Nahrung, die Verdauung der Nährstoffe und deren Absorption, die Ausscheidungsfunktionen sowie die Beteiligung an der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts.

Diese Funktionen werden integrativ gesteuert: Die Kontrolle und Koordination der elementaren motorischen und sekretorischen Funktionen unterliegen vorrangig den Neuronen des **enterischen Nervensystems**. **Sympathikus** und **Parasympathikus** wirken lediglich modulierend auf das Darmnervensystem, wobei der Parasympathikus grundsätzlich einen fördernden, der Sympathikus einen hemmenden Einfluss ausübt. **Viszerale Afferenzen** leiten Informationen von Mechano- und Chemosensoren sowie von Nozizeptoren zum ZNS, wo sie zur Wahrnehmung oder Auslösung vegetativer Reflexe führen.

Eine Vielzahl von endo-, para-, auto- und neurokrinen Substanzen, die in der Magen-Darm-Schleimhaut und im Pankreas gebildet werden, ist an der Steuerung und Koordination der Sekretion, der Motilität, des Schleimhautwachstums, der Absorption und der lokalen Durchblutung der Mukosa beteiligt. Zu diesen zählen die »klassischen« gastrointestinalen Hormone (Gastrin, Cholezystokinin, Sekretin und GIP), aber auch eine Reihe hormonartiger Peptide und Neuropeptide. Die meisten Substanzen weisen ein breites Wirkungsspektrum auf.

IX

38.2 Gastrointestinale Motilität und Sekretion

Gastrointestinale Motilität

Die gastrointestinale Motilität wird durch langsame Potenzialwellen gesteuert, die von Schrittmacherzellen ausgehen.

Schrittmacher-Automatie. Das Ruhepotenzial der Muskelzellen des distalen Magens (Korpus, Antrum) und des gesamten Darms weist aufgrund periodisch zunehmender Na^+- und Ca^{2+}-Leitfähigkeiten **rhythmische Depolarisationen** auf, die jeweils von einer Repolarisation gefolgt sind. Es entstehen hierdurch **langsame Potenzialwellen *(slow waves)*** von 10–20 mV im Sekunden- oder Minutenrhythmus (**»basaler elektrischer Rhythmus«**). Die Grundfrequenz dieser Wellen beträgt 3/min im Magen, 12/min im Duodenum und fällt auf 8/min im Ileum ab. Die langsamen Potenzialwellen führen zu einem anhaltenden **Tonus** der Wandmuskulatur.

Für die Auslösung dieser Potenzialwellen sind die zwischen Ring- und Längsmuskulatur ein Netzwerk bildenden **interstitiellen Cajal-Zellen** verantwortlich, die eine besonders niedrige Erregungsschwelle besitzen. Von einer Gruppe dieser Zellen ausgehend, werden die Potenzialschwankungen jeweils auf benachbarte Muskelzellen weitergeleitet, wobei die niederohmigen Kontaktstellen zwischen den einzelnen Zellen (*gap junctions* oder Nexus) eine elektrotonische Überleitung ermöglichen. Auf diese Weise erfasst die Welle schnell die gesamte Umgebung der Schrittmacherzellen. Die Weiterleitung nach aboral versiegt nach einer gewissen Strecke und weiter distal gelegene Schrittmacherzellen mit niedrigerer Eigenfrequenz übernehmen dann die Schrittmacherfunktion. Aus diesem Grund verlaufen die peristaltischen Wellen im Dünndarm nur von oral nach aboral. Im Magen überspielen die höheren Erregungsfrequenzen proximaler Schrittmacherzellen, ähnlich wie im Herz (▶ Kap. 25.2), die aboral gelegenen Cajal-Zellen mit etwas langsamerer Erregungsbildung.

Eine **zweite Gruppe von interstitiellen Cajal-Zellen** liegt innerhalb der Muskelschichten. Sie modulieren die Übertragung der Potenzialwellen zwischen dem enterischen Nervensystem und der glatten Muskulatur.

***Spike*-Aktivitäten.** Unter bestimmten neurohumoralen Einflüssen (z. B. Azetylcholin, Gastrin) oder bei Wanddehnung kann auf der Höhe der Depolarisation die Membranschwelle erreicht bzw. überschritten und dadurch eine Salve von Ca^{2+}-getragenen Aktionspotenzialen (sog. ***spike*-Potenziale**) ausgelöst werden, die sich den langsamen Potenzialschwankungen überlagern. Die *spike*-Potenziale entstehen durch Öffnung spannungsabhängiger L-Typ-Ca^{2+}-Kanäle (▶ Kap. 6.8) und lösen **phasische Kontraktionen** aus. Die Stärke dieser Kontraktionen ist von der Frequenz der Aktionspotenziale abhängig. Letztere kann durch Noradrenalin oder Adrenalin aufgrund einer Hyperpolarisation gesenkt, durch Azetylcholin infolge einer Depolarisation erhöht werden (▶ Kap. 20.2). Starke Hyperpolarisationen können zum Tonusverlust **(Atonie)**, andauernde *spike*-Salven zur Dauerkontraktion **(Spasmus)** der Wandmuskulatur führen.

Motilitätstypen

Die gastrointestinale Motilität weist nach Nahrungsaufnahme und im Nüchternzustand unterschiedliche Aktivitätsmuster auf.

Postprandiale Motilitätsmuster. Nach der Nahrungsaufnahme (d. h. in der Verdauungsphase) treten in der sog. digestiven Phase typische phasische Bewegungsmuster auf. Die wichtigsten sind in ◘ Abb. 38.3 wiedergegeben.

Der oral-aborale Transport erfolgt durch **propulsive Peristaltik** aufgrund komplexer lokaler Reflexe. Die Reizung von Dehnungssensoren führt zunächst in aboraler Richtung auf einer Strecke von 20–30 mm zu einer Erschlaffung der Ringmuskulatur und zu einer Kontraktion der Längsmuskulatur (◘ Abb. 38.4). Dann tritt in oraler Richtung auf einer Strecke von etwa 2 mm eine Kontraktion der Ringmuskulatur und Erschlaffung der Längsmuskulatur auf. Die Kontraktion der Ringmuskulatur und die ihr vorauslaufende Erschlaffung setzen sich wellenförmig über den Magen und das Darmrohr fort.

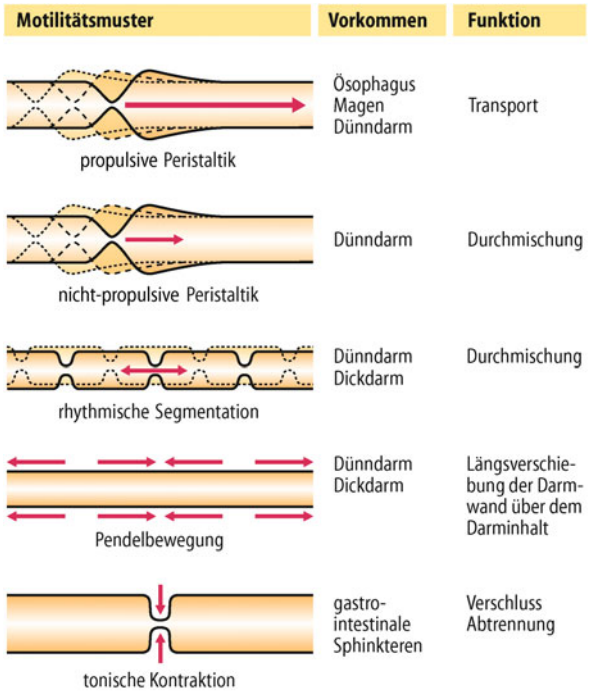


Abb. 38.3. Motilitätsmuster im Gastrointestinaltrakt und ihre funktionelle Bedeutung in schematischer Darstellung

Die **Durchmischung** des Darminhalts mit Verdauungssäften geschieht dagegen durch nichtpropulsive Peristaltik, durch Segmentationen und Pendelbewegungen:

- Die **nichtpropulsive Peristaltik** beruht auf ringförmigen Kontraktionen, die sich nur über kurze Strecken fortpflanzen. Da die Frequenz der Kontraktionen im Dünndarm von oben nach unten abnimmt, kann der Darminhalt auch durch nichtpropulsive Peristaltik langsam analwärts verschoben werden.
- **Segmentationen** entstehen durch lokale, zirkuläre Kontraktionen der Ringmuskulatur in Abständen von 10–20 cm, mit einer Breite von etwa 1 cm und einer Dauer von 2–3 s.
- **Pendelbewegungen** werden durch lokal begrenzte rhythmische Kontraktionen der Längsmuskulatur ausgelöst.

Interdigestive Motoraktivität. In der interdigestiven Pause, d. h. wenn Magen und Dünndarm keine nennenswerten Nahrungsreste mehr enthalten, setzen nach einer längeren Ruhephase (Phase I: Dauer 55–60 min) und einer ungerichteten Motorik (Phase II: Dauer ca. 30 min) analwärts gerichtete elektrische und motorische Aktivitäten ein (Phase III: Dauer ca. 15 min). Der sog. **wandernde myoelektrische Motorkomplex (MMK)** beginnt im Antrum des Magens mit einer Frequenz von 10–12/min bzw. im Duodenum mit Salven von Aktionspotenzialen **(»Aktivitäts-**

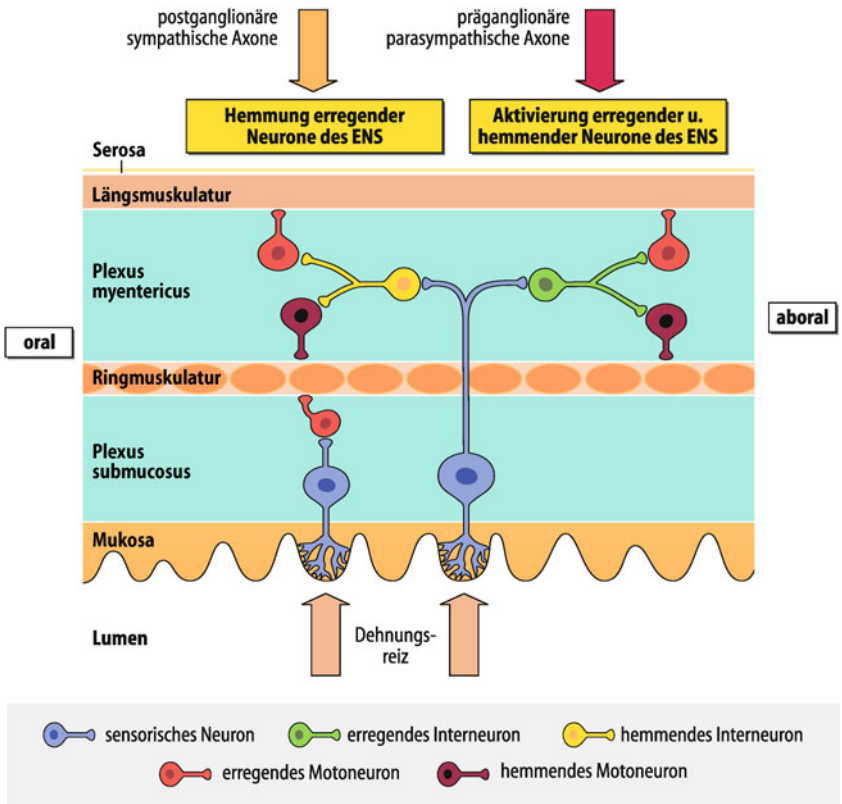


Abb. 38.4. Enterisches Nervensystem und propulsive Peristaltik. Schematische Darstellung der lokalen Reflexbögen im enterischen Nervensystem (ENS) für die propulsive Peristaltik im Dünndarm sowie der modulierenden Wirkung des vegetativen Nervensystems. Transmitter bzw. Neuromodulatoren der erregenden Neurone zur glatten Muskulatur sind Azetylcholin und Substanz P, der hemmenden Neurone NO, VIP, ATP und Opioidpeptide. Die afferenten Neurone enthalten vor allem Substanz P und Azetylcholin, erregende Interneurone Azetylcholin und Serotonin, hemmende Interneurone Somatostatin, VIP, NO und Opioidpeptide. In den meisten der bisher beschriebenen Neuronenpopulationen des enterischen Nervensystems sind Neuropeptide mit den primären Neurotransmittern kolokalisiert. (Mod. nach Wood in Johnson 1994)

sturm«) und einer intensiven, durch starke Einschnürungen gekennzeichneten propulsiven Peristaltik (»interdigestive Front«) sowie dem verstärkten Auftreten von Geräuschen durch Transport des aus Gas und Flüssigkeit bestehenden Inhalts **(»Magenknurren«)**. Dieser Bewegungsablauf setzt sich durch den gesamten Dünndarm bis zum Ileum hinunter fort. Auch der untere Ösophagussphinkter, der Sphincter Oddi und die extrahepatischen Gallenwege sind mit einbezogen. Gleichzeitig kommt es zu einer verstärkten Sekretion in Magen und Pankreas. Nach Erreichen des Ileums wiederholt sich dieser Vorgang in gleicher Weise. Bei einer Wanderungsgeschwindigkeit von 6–8 cm/min im oberen und ca. 2 cm/min im unteren Dünndarm beginnt somit ein neuer Zyklus jeweils nach ca. 100 min. Vor der Aktivitätsfront werden Nahrungsreste, Bakterienansammlungen, magensaftresistente Tabletten und andere Fremdkörper nach distal getrieben; dieser wandernde Motorkomplex ist deshalb bildlich als ***housekeeper*** bezeichnet worden, der den Magen-Darm-Trakt reinigt (»leer fegt«) und einer übermäßigen bakteriellen Besiedlung des Dünndarms entgegenwirkt. Bei gestörtem MMK treten gehäuft pathologische Bakterienbesiedlungen des Dünndarms auf.

■■■ Der myoelektrische Motorkomplex bzw. die interdigestive Motoraktivität werden wahrscheinlich durch parasympathische Efferenzen gesteuert. Er kann allerdings durch das enterische Nervensystem oder durch gastrointestinale Hormone und Peptide modifiziert werden. Das Auftreten der MMK-Zyklen fällt zeitlich mit einem Anstieg der Motilinkonzentration im Plasma zusammen. Intravenös gegebenes Motilin kann einen MMK vorzeitig auslösen; auch das Antibiotikum Erythromycin, ein Motilinrezeptoragonist, kann MMK-Wellen induzieren. Bei Nahrungsaufnahme wird die MMK-Aktivität im Dünndarm unterbrochen.

IX

Sphinkter. Durch **tonische Dauerkontraktion** besonderer spezialisierter Bereiche werden funktionell verschiedene Räume voneinander getrennt, z. B. der Ösophagus vom Magen durch den unteren Ösophagussphinkter und der Magen vom Duodenum durch den Pylorus. Gleichzeitig ist dadurch normalerweise ein gerichteter Transport ohne Rückfluss gewährleistet. Das Rektum wird durch den M. sphincter ani internus verschlossen.

Gastrointestinale Sekretion

Sekrete, die in den Verdauungstrakt abgegeben werden, enthalten vor allem die für die Verdauung erforderlichen Enzyme sowie Elektrolyte.

Bildung der Verdauungssekrete. Für die Verdauung der Nahrung werden im Magen-Darm-Trakt von Mukosazellen und exokrinen Drüsen Sekrete abgegeben, welche Enzyme bzw. Proenzyme (Ohrspeicheldrüse, Magen, Darm, Pankreas), Muzine (im gesamten Verdauungstrakt), HCl (Magen), Emulgatoren (Galle) und Elektrolyte enthalten. Der Sekretion von Elektrolyten folgt ein passiver, osmotisch bedingter Wasserfluss, der den Lösungsraum für die Nahrungsbestandteile schafft. Die Muzinabgabe erfolgt durch Exozytose.

Verdauungsenzyme. Die Bildung der Verdauungsenzyme bzw. noch inaktiver Vorstufen (Zymogene) beginnt mit der gezielten Aufnahme der notwendigen Aminosäuren an der basolateralen Membran und der Translation an den Ribosomen des rauen endoplasmatischen Retikulums. Das Translationsprodukt gelangt anschließend in das zisternenartige Lumen des endoplasmatischen Retikulums und wird dann in Transfervesikeln zum Golgi-Komplex transportiert. Hier erfolgt die als posttranslationale Prozessierung bezeichnete strukturelle oder funktionelle Fertigstellung des Enzyms (Proteins). Die sekretorischen Proteine gelangen von hier aus durch vesikulären Transport in die apikalen Zellabschnitte und werden durch spezielle Signale (Anstieg der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration) nach Fusion der Vesikel mit der Zellmembran nach außen abgegeben (Exozytose). Das die Verdauungsenzyme enthaltende **Primärsekret** kann auf seinem Weg durch die nachgeschalteten Drüsengänge vor allem in Bezug auf seine Elektrolytkonzentration und –zusammensetzung noch wesentlich verändert werden **(Sekundärsekret)**.

Einige Verdauungsenzyme werden nicht ins Darmlumen sezerniert, sondern im Golgi-Komplex in Vesikel verpackt, zur Bürstensaummembran des Dünndarms gelenkt, verbleiben dort und können als **membranständige Enzyme** ihre Substrate hydrolytisch spalten.

Die Exozytose von Verdauungssekreten erfolgt wahrscheinlich kontinuierlich, d. h. auch in Verdauungsruhe. Die Sekretmengen sind hierbei jedoch gering. Bei Aktivierung der Verdauungsdrüsen durch Parasympathikus, gastrointestinale Hormone und Peptide in den Verdauungsphasen wird die Sekretion um ein Vielfaches gesteigert.

Flüssigkeitssekretion. Eine intestinale Nettosekretion von Flüssigkeit liegt vor, wenn der Wassertransport von der Serosa- zur apikalen Seite größer ist als in umgekehrter Richtung. Den Hauptantrieb für die Wassersekretion im Darm und in Drüsen stellt die elektrogene **Cl^--Sekretion** an der apikalen (bzw. luminalen) Membran dar (Tab. 38.1). Cl^- wird zunächst sekundäraktiv über einen basolateralen **Na^+,K^+,2Cl^--Symporter** gegen einen elektrochemischen Gradienten in die Zelle aufgenommen. Über eine Erhöhung der Konzentrationen intrazellulärer Botenstoffe (cAMP, cGMP oder Ca^{2+}; ▶ Kap. 2.3, 2.4) werden apikal gelegene **Chloridkanäle** aktiviert (Typ CaCC durch Ca^{2+}, Typ CFTR durch cAMP oder cGMP; ▶ Kap. 4.4, 4.5) und dadurch Cl^- vermehrt ins Lumen abgegeben. Wasser und Na^+-Ionen folgen aus osmotischen Gründen bzw. aufgrund des elektrochemischen Potenzials passiv auf parazellulärem Weg (▶ Kap. 3.3). Wasser kann auch über Wasserkanäle (Aquaporine; ▶ Kap. 3.1), d. h. transzellulär, ins Lumen gelangen.

In Kürze

Gastrointestinale Motilität

Die gastrointestinale Motilität wird durch **langsame Potenzialwellen** gesteuert, die von Schrittmacherzellen ausgehen, deren Ruhepotenzial rhythmischen Spontandepolarisationen unterliegt. Hierdurch entstehen Potenzialwellen (*slow waves*) im Sekunden- oder Minutenrhythmus.

Nach der **Nahrungsaufnahme** treten in der digestiven (postprandialen) Phase typische Motilitätsmuster zur Durchmischung des Darminhalts auf:

▼

- lokale, ringförmige Kontraktionswellen (**nichtpropulsive Peristaltik**),
- lokale Einschnürungen in eng benachbarten Bereichen (**Segmentationen**) und
- **Pendelbewegungen** der Längsmuskulatur.

Der oral-aborale Transport erfolgt durch **propulsive Peristaltik**.

Interdigestive wandernde myoelektrische Motorkomplexe treten in größeren Abständen zwischen den Mahlzeiten auf und dienen wahrscheinlich der »Generalreinigung« des Magens und Dünndarms.

Sekretion

Für die Verdauung der Nahrung werden von Mukosazellen und exokrinen Drüsen Sekrete abgegeben, die – je nach Herkunft – Enzyme, Muzine, HCl, Emulgatoren und Elektrolyte enthalten. Die Verdauungsenzyme bzw. deren inaktive Vorstufen werden entweder durch Exozytose in die Drüsengänge abgegeben oder als membranständige Enzyme in die Bürstensaummembran eingebaut.

Der Hauptantrieb für die Wassersekretion im Darm und in Drüsen ist die Cl^--Sekretion durch apikal gelegene Kanäle. Na^+ folgt passiv auf parazellulärem Weg, Wasser para- und transzellulär.

38.3 Mundhöhle, Pharynx und Ösophagus

Kauen, Bolusbildung und Saugreflex

In der Mundhöhle wird die aufgenommene feste Nahrung durch Kauen und Einspeicheln in einen gleitfähigen Zustand überführt.

Kauen. Beim Kauen wird die feste Nahrung zerschnitten, zerrissen und zermahlen. Obwohl diese Zerkleinerung keine zwingende Voraussetzung für die Verdauung und Absorption ist, erleichtert sie diese Vorgänge jedoch erheblich (z. B. Verbesserung des enzymatischen Aufschlusses durch Oberflächenvergrößerung). Die Strukturen, die am Kauvorgang beteiligt sind, umfassen Ober- und Unterkiefer mit den Zähnen, die Kaumuskulatur, Zunge und Wangen sowie den Mundboden und den Gaumen.

Die rhythmische Aktion des Kauvorgangs erfolgt primär **willkürlich**, dann auch weitgehend unbewusst. Der Berührungsreiz der Speisepartikel steuert **reflektorisch** die Kaubewegung: seitwärts, vor- und rückwärts, auf und ab. Der Ablauf eines solchen Kauzyklus nimmt ca. 0,6–0,8 s in Anspruch. Die **Kräfte**, die dabei aufgewandt werden, betragen im Bereich der Schneidezähne 100–250 N, im Bereich der Molaren 300–650 N mit einem Maximum bis zu 1.900 N. Mit zunehmendem Abstand der Zähne voneinander nimmt die Kraft ab. Die Effizienz der Zerkleinerung eines Bissens ist wesentlich vom Zustand des Gebisses abhängig.

Bolusbildung. Zunge und Wangen schieben die Bissen zwischen die Kauflächen. Feste Nahrung wird zu Partikeln bis zu einer Größe von wenigen Kubikmillimetern zermahlen. Der durch den Kauvorgang stimulierte **Speichelfluss** bereitet die Konsistenz des Bissens **(Bolus)** zum Schlucken vor. Beim Kauen wird durch Freisetzung flüchtiger Komponenten aus der Nahrung sowie durch Auflösung oder Aufschwemmung fester Bestandteile im Speichel die Geschmackswahrnehmung gefördert. Dies führt reflektorisch zur weiteren Anregung des Speichelflusses und der Magensekretion (▶ Abschn. 38.4).

Saugreflex. Dieser nutritive Reflex wird durch Berührungsreize von den Lippen oder von der Mundschleimhaut des Säuglings her ausgelöst. Bei luftdichtem Abschluss zwischen Lippen und Warzenhof der mütterlichen Brust sowie nach Abdichtung der nasalen und trachealen Luftwege erfolgt zunächst eine Senkung des Mundbodens. Der dadurch im Mundraum entstehende subatmosphärische Druck saugt die Muttermilch an. Anschließend werden die Kiefer zusammengedrückt und damit die Milchgänge der Brustdrüse ausgepresst. Der komplexe Vorgang, der mit einer rhythmischen Freigabe der Nasenatmung koordiniert ist, steht unter der Kontrolle von Neuronen in der Medulla oblongata.

Tab. 38.1. Elektrolyttransporte als Antriebe für die Flüssigkeitssekretion durch Epithelien und exokrine Drüsenzellen des Verdauungstrakts

Hauptantrieb	Transporter der apikalen Membran	Transporter der basolateralen Membran*	Lokalisation (Auswahl)
Cl^--Sekretion	Cl^--Kanal (Typ CaCC; Ca^{2+}-*activated chloride channel*)	$Na^+,K^+,2Cl^-$-Symporter	Azinuszellen (Mundspeicheldrüsen, Pankreas)
		Na^+/H^+-Antiporter HCO_3^-/Cl^--Antiporter	Belegzellen des Magens
	Cl^--Kanal (Typ CFTR; ▶ Kap. 4.4)	$Na^+,K^+,2\ Cl^-$-Symporter	Hauptzellen der Darmkrypten
HCO_3^--Sekretion	HCO_3^-/Cl^--Antiporter, Na^+/H^+-Antiporter und/oder Cl^--Kanal (CFTR)	Na^+/H^+-Antiporter Na^+,HCO_3^--Symporter	Ausführungsgänge der Mundspeicheldrüsen und des Pankreas, Oberflächenepithel des Magens, Brunner-Drüsen, Hepatozyten, Gallenblase und Gallenwege, Dünn- und Dickdarmepithel
	Anionenkanal	Na^+/H^+-Antiporter	Dünndarmepithel

* nicht aufgelistet ist jeweils die primär-aktive Na^+/K^+-ATPase der basolateralen Membran

Mundspeichel

Durch den Speichel wird der Bissen gleitfähig gemacht, die Geschmackswahrnehmung gefördert, Verdauungsenzyme und Abwehrstoffe bereitgestellt sowie die Zähne vor Entmineralisierung geschützt.

Speicheldrüsen. Die zahlreichen kleinen schleimbildenden Drüsen in der Wangen- und Gaumenschleimhaut sowie die serösen Zungendrüsen reichen für die Befeuchtung des Mundes nicht aus. Dies bewirken drei große paarige Drüsen, die **Glandula parotis** (Ohrspeicheldrüse), **Glandula submandibularis** (Unterkieferdrüse) und **Glandula sublingualis** (Unterzungendrüse). Sie setzen sich aus den Azini (Drüsenendstücken) und einem System intra-, inter- und extralobulärer Gänge zusammen. Entsprechend ihrem histologischen Aufbau und dem produzierten Speichel unterscheidet man **seröse Drüsen**, die neben Wasser und Elektrolyten Glykoproteine sezernieren (Glandula parotis) und **gemischte Drüsen**, die zusätzlich saccharidreiche Glykoproteine (Muzine) produzieren (Glandula submandibularis und sublingualis).

Speichelsekretion. Täglich werden 0,6–1,5 l **Mundspeichel** gebildet. Er hält den Mund feucht und erleichtert das Sprechen, macht die gekaute Nahrung gleitfähig und fördert die Geschmacksentwicklung. Er ist essenziell für die Gesundheit der Zähne, die ohne Speichel kariös werden. Der Speichel hat eine reinigende und durch seinen Gehalt an **Lysozym, Laktoferrin, prolinreichen Proteinen** und **sekretorischem IgA** eine antibakterielle bzw. antivirale Wirkung. Weiterhin enthält der Speichel eine **Peroxidase**, die zusammen mit Thiocyanationen (SCN^-) ein wirksames antibakterielles System darstellt. Mangelnder Speichelfluss bzw. Mundtrockenheit wirken über das Durstgefühl (▶ Kap. 30.4) an der Regulation der Flüssigkeitsbilanz im Körper mit.

Regulation der Speichelsekretion. Auch ohne Nahrungsaufnahme findet immer eine geringe **Basalsekretion** (Ruhesekretion) von Mundspeichel (ca. 0,5 l/Tag) statt. Kommt es zu einer Berührung der Mundschleimhaut mit aufgenommenen Speisen und/oder zu Geschmacksempfindungen, so wird die Sekretion reflektorisch gesteigert. Aber auch der Anblick, der Geruch oder die bloße Vorstellung von Speisen »lassen das Wasser im Munde zusammenlaufen« (»bedingte Reflexe«, **kephale Sekretionsphase**). Bei Übelkeit (Nausea) wird die Sekretionsrate ebenfalls reflektorisch erhöht. Die Zusammensetzung des Speichels wird durch die differenzierte Innervation der Speicheldrüsen über das vegetative Nervensystem variiert. Eine Aktivierung des **Parasympathikus** bewirkt über M_3-Rezeptoren in allen Drüsen eine erhebliche Steigerung der Sekretion eines dünnflüssigen, glykoproteinarmen Speichels, die mit einer Durchblutungszunahme der Drüsen einhergeht. Letztere wird durch die gefäßerweiternde Wirkung von VIP vermittelt. Eine Erregung des **Sympathikus** löst dagegen durch Stimulation der Unterkieferdrüse die Sekretion geringer Mengen eines viskösen, Muzin-, K^+- und HCO_3^--reichen Speichels aus.

Die einzelnen Drüsen haben an der Gesamtspeichelproduktion folgende Anteile (nicht stimuliert bzw. stimuliert):

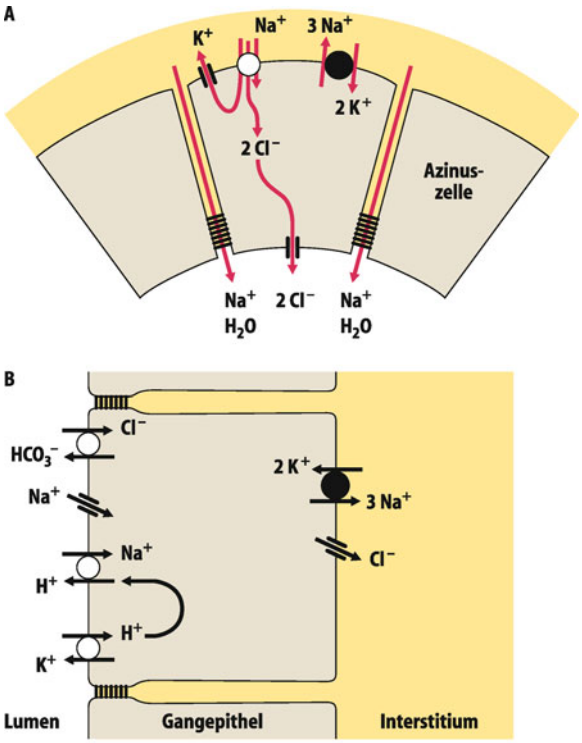


Abb. 38.5. Modell der wichtigsten Elektrolyttransporte. A in den Azinuszellen der Glandula submandibularis und Glandula parotis (Primärsekretbildung); **B** in den Ausführungsgängen. In den Azinuszellen wird Cl^- bevorzugt über einen basolateralen Na^+,K^+,$2Cl^-$-Symporter, aber auch über einen Cl^-/HCO_3^--Antiporter, aufgenommen und dann mit Hilfe eines apikalen, durch Ca^{2+} stimulierbaren Chloridkanals sezerniert; Na^+ und Wasser folgen passiv auf parazellulärem Weg. In den Ausführungsgängen werden Na^+ und Cl^- aus dem Lumen resorbiert und kleinere Mengen an K^+ und HCO_3^- sezerniert

- Glandula submandibularis (70% bzw. 60%),
- Glandula parotis (25% bzw. 38%) und
- Glandula sublingualis (5% bzw. 2%).

Elektrolyte. Der Speichel besteht zu 99% aus **Wasser**. Die wichtigsten darin enthaltenen **Elektrolyte** sind Na^+, K^+, Cl^- und HCO_3^-. Der **Primärspeichel**, der von den Azini sezerniert wird, ist plasmaisoton. In den Azini wird Cl^- über einen apikalen **Cl^--Kanal** (Typ CaCC) sezerniert (Abb. 38.5). Na^+ und Wasser folgen passiv parazellulär. Die basolateral gelegene Na^+/K^+-ATPase und der K^+-Kanal sind für die Erhaltung eines gleich bleibenden elektrochemischen Gradienten verantwortlich.

In den Ausführungsgängen werden, bei relativ geringer Wasserpermeabilität, Na^+ (Aldosteron-abhängig) und Cl^- aus dem Lumen resorbiert und kleinere Mengen an K^+ und HCO_3^- sezerniert, wodurch der Mundspeichel hypoton wird (Abb. 38.6).

Die Elektrolytzusammensetzung des Speichels ändert sich mit der Sekretionsrate: Mit zunehmendem Sekretionsvolumen steigen die Na^+- und Cl^--Konzentrationen an, während die K^+- und HCO_3^--Konzentrationen leicht abfallen (Abb. 38.6), da die zur Verfügung stehende Zeit zur Resorption von Na^+ bzw. Sekretion von K^+ mit steigender Durchflussrate verkürzt bzw. die maximale Kapazität der Transportsysteme erreicht ist. Der **pH-Wert** des Mundspeichels liegt bei Ruhesekretion zwischen 6,5 und 6,9 und steigt nach Stimulation auf 7,0–7,2 an.

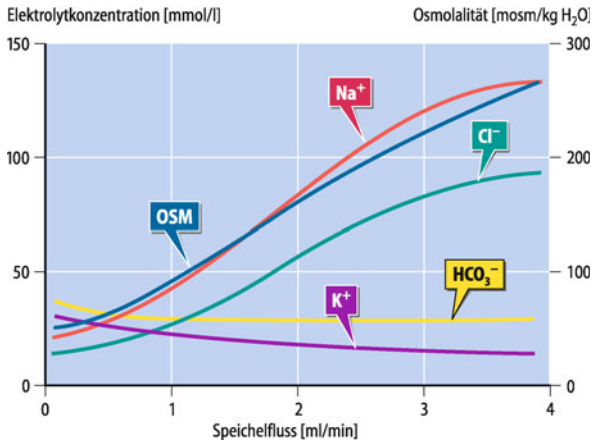


Abb. 38.6. Osmolalität (OSM) und Elektrolytzusammensetzung des Mundspeichels als Funktion der Sekretionsrate. (Mod. nach Cook et al. in Johnson 1994)

Makromoleküle des Speichels. Die Speicheldrüsen sezernieren verschiedene Makromoleküle: α-Amylase, Glykoproteine, Muzine, Haptocorrine (▶ Abschn. 38.4), antibakterielle Proteine (s. oben), häufig auch Blutgruppenantigene und Wachstumsfaktoren, welche die wundheilende Wirkung des Speichels erklären. Die funktionell wichtigsten Substanzen sind die **α-Amylase**, die vorwiegend von der Parotis abgegeben wird, und **Muzine** (aus Glandula submandibularis und Glandula sublingualis). Die α-Amylase **(Ptyalin)** ist zwischen pH 4 und 11 stabil und hat ihr Wirkungsoptimum bei pH 6,7–6,9. Dieses Enzym leitet die Verdauung der Stärke ein, indem es im Inneren des Makromoleküls α-1,4-glykosidische Bindungen unter Bildung von Oligosacchariden (mit 6–7 Glukoseeinheiten) spaltet.

Pathophysiologie. Störungen der Speichelsekretion (z. B. bei Einnahme bestimmter Antidepressiva oder anticholinerg wirkender Anti-Parkinson-Medikamente) führen zur **Xerostomie**, zur Mundtrockenheit mit Neigung zur Geschwürbildung und Schwierigkeiten beim Kauen, Schlucken und Sprechen. Die fehlende HCO_3^--Sekretion hat eine Senkung des lokalen pH-Werts zur Folge. Durch Wegfall der bakteriziden Wirkung des Speichels wachsen vermehrt Bakterien, die Milchsäure produzieren. Letztere verstärkt den Abfall des pH-Werts. Die H^+-Ionen demineralisieren den Zahnschmelz. Hierdurch tritt, bei gleichzeitig reduziertem Proteinschutzfilm (Pellicle), gehäuft **Karies** auf.

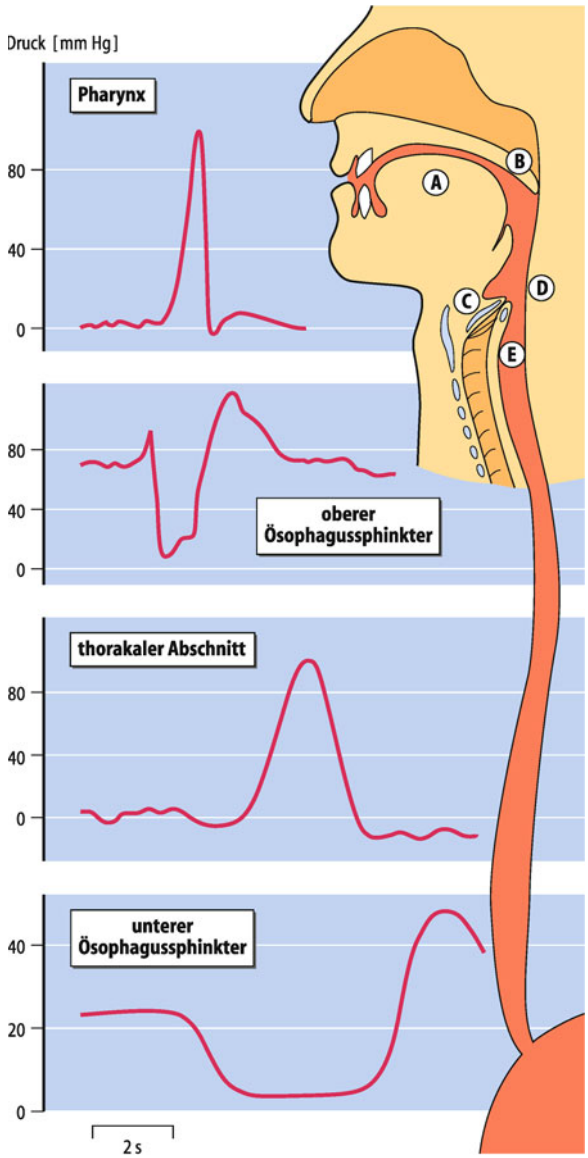


Abb. 38.7. Oropharyngeale und ösophageale Phasen des Schluckakts. **A** Pressen der Zunge nach oben gegen den harten Gaumen; **B** Verschluss des Nasopharynx durch den Passavant-Wulst und das angehobene Gaumensegel; **C** Anheben des Larynx und Umbiegen der Epiglottis über den Eingang der Luftröhre; **D** Peristaltik der Pharynxmuskulatur; **E** reflektorisches Öffnen des oberen Ösophagussphinkters. Die Druckänderungen beim Schlucken sind für den Pharynx, den oberen Ösophagussphinkter, den thorakalen Abschnitt und den unteren Ösophagussphinkter als Kurven dargestellt

Schlucken und Ösophaguspassage

Der Schluckakt gliedert sich in eine willkürliche orale Phase sowie eine reflektorisch ablaufende pharyngeale und eine ösophageale Phase, in welcher der Bissen durch peristaltische Wellen in den Magen befördert wird.

Orale Phase. In der ersten, willkürlich gesteuerten Phase des Schluckakts hebt sich die Zungenspitze, trennt eine Portion des gekauten Bissens im Munde ab und schiebt ihn, unterstützt durch eine Kontraktion des Mundbodens, in die Mitte des Zungengrundes und des harten Gaumens (Abb. 38.7 A). Lippen und Kiefer schließen sich, der weiche Gaumen hebt sich, während der vordere Teil der Zunge den Bolus in Richtung Rachen (Pharynx) presst (Abb. 38.7 B). Der weiche Gaumen und die kontrahierten palatopharyngealen Muskeln bilden dabei eine Trennwand zwischen der Mundhöhle und dem Nasen-Rachen-Raum und verschließen ihn (Passavant-Wulst).

Pharyngeale Phase. Wenn der Bissen (oder Speichel) den Pharynx erreicht hat, setzt ein **unwillkürlicher Reflexablauf (Schluckreflex)** ein. Die afferenten Impulse von Mechanosensoren laufen u. a. über den N. glossopharyngeus und den oberen laryngealen Ast des N. vagus. Die motorischen Neurone, die den

Pharynx versorgen, sind in sechs Hauptgruppen angeordnet. Sie entstammen den motorischen Kernen der Nn. trigeminus, facialis, glossopharyngeus, hypoglossus, dem Ncl. ambiguus des N. vagus sowie den spinalen Segmenten C1–C3. Nach Umschaltung der afferenten Impulse in einem nicht klar abgrenzbaren Gebiet in der Medulla oblongata (»Schluckzentrum«) läuft der komplexe Schluckvorgang unwillkürlich weiter ab.

Während der pharyngealen Phase muss der Luftweg gesichert werden. Hierzu wird die Stimmritze kurz verschlossen und die Atmung reflektorisch unterbrochen. Der Kehlkopf hebt sich und verlegt so den Atemweg (◘ Abb. 38.7 C). Der ankommende Bissen biegt dabei den Kehlkopfdeckel (Epiglottis) über den Eingang der Luftröhre (Trachea) und verhindert so die Aspiration von Nahrungspartikeln in die Trachea. Versagt dieser Mechanismus, resultiert ein »Verschlucken«. Durch die Pharynxmuskulatur und die Zunge mit einem Druck von 4–10 mmHg geschoben (◘ Abb. 38.7 D), gleitet der abgeteilte Bissen nun über die Epiglottis in die Speiseröhre, nachdem sich der obere Schließmuskel (oberer Ösophagussphinkter; s. unten) geöffnet hat, an dem auch untere Abschnitte des M. constrictor pharyngis beteiligt sind (◘ Abb. 38.7 E). An dem gesamten reflektorischen Vorgang dieser zweiten Phase wirken mehr als 20 Muskeln mit, deren relativ kleine motorische Einheiten feinste Bewegungsabläufe ermöglichen.

IX

Ösophageale Phase. In dieser dritten Phase passiert der Bissen die Speiseröhre, einen muskulären Schlauch von 25–30 cm Länge. Sowohl am Beginn wie auch am Ende ist die Speiseröhre in Ruhe durch die tonische Dauerkontraktion von Sphinkteren, dem oberen (oÖS) und unteren Ösophagussphinkter (uÖS), verschlossen. Die Muskulatur im oberen Drittel des Ösophagus ist quergestreift und somatomotorisch innerviert, das untere Drittel besteht aus glatter Muskulatur mit vegetativer Innervation. Die nervale Versorgung erfolgt im Wesentlichen über den **N. vagus**.

Der oÖS stellt eine 2–4 cm lange Zone mit erhöhtem Tonus der quergestreiften Muskulatur dar. Dieser Abschluss zum Pharynx mit einem Verschlussdruck von 50–100 mmHg verhindert ein ständiges Eindringen von Luft. Der Muskeltonus des oÖS nimmt schluckinduziert kurzfristig (1–2 s) deutlich ab (◘ Abb. 38.7).

Ösophaguspassage. Bei aufrechter Körperhaltung erreichen **Flüssigkeiten** innerhalb von nur 1 s den Magen, da – bei offenen Sphinkteren – eine rasche Kontraktion des Mundbodens für den Transport ausreicht (»Spritzschluck« ohne Peristaltik).

Der **Transport fester Bissen** erfordert dagegen peristaltische Kontraktionen der Ösophagusmuskulatur:

- Als **primäre Peristaltik** wird der vorwiegend vagal gesteuerte Bewegungsablauf bezeichnet, der die Fortsetzung des begonnenen Schluckakts darstellt (◘ Abb. 38.7).
- Eine **sekundäre Peristaltik** entsteht durch afferente Impulse vom Ösophagus selbst (z. B. durch lokale mechanische Reizung). Sie ist nicht schluckinduziert und wird durch Reste eines Bissens verursacht, die durch die primäre Peristaltik den Magen nicht erreicht haben. Die sekundäre Peristaltik wird durch das enterische Nervensystem koordiniert.

Die **peristaltische Welle** im Ösophagus erfasst jeweils einen Kontraktionsabschnitt von 2–4 cm Länge, schreitet mit einer Geschwindigkeit von 2–4 cm/s nach distal fort und erreicht den uÖS nach ca. 9 s (◘ Abb. 38.7). Die **Passagegeschwindigkeit** hängt allerdings wesentlich von der Konsistenz des Bissens und der Körperlage ab. In aufrechter Körperhaltung erreichen breiiger Inhalt nach 5 s und feste Partikel nach 9–10 s den Magen. Der Druck der peristaltischen Welle steigt nach distal an und erreicht, ausgehend von einem subatmosphärischen Ruhedruck von –5 bis –8 cmH_2O, im unteren Ösophagus 30–130 mmHg. Die **Druckamplitude** nimmt mit der Größe des Bissens zu. Der uÖS öffnet sich für 5–8 s, bevor der Bissen in den Magen eintritt und schließt sich danach wieder. Dabei nimmt er nach einer kurzen Phase erhöhten Drucks erneut den Ruhetonus an, wenn der Bissen in den Magen übergetreten ist. Die **Relaxation des uÖS** erfolgt reflektorisch unter dem Einfluss von NANC-Neuronen (▶ Abschn. 38.1) des N. vagus; als Neurotransmitter werden Stickoxid (NO) und/oder das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) angenommen.

Unterer Ösophagussphinkter und Reflux. Der Ruhetonus des uÖS beträgt 15–30 mmHg. Hierdurch wird ein **Rückfluss (Reflux)** von saurem Mageninhalt in den Ösophagus verhindert. Der Tonus des uÖS wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Er steigt mit zunehmendem intraabdominellem Druck (z. B. bei Aktivierung der Bauchpresse), leicht alkalischem Magen-pH und proteinreicher Mahlzeit an. Verschiedene Nahrungsbestandteile oder Genussmittel setzen ihn herab: Fett, Schokolade, Pfefferminzöl, Alkohol, Kaffee und Nikotin. Auch gastrointestinale Hormone bzw. Peptide beeinflussen den Tonus des uÖS. Gastrin, Motilin und Substanz P steigern den Sphinkterdruck, während ihn Cholezystokinin (CCK), Glukagon, GIP, VIP sowie Progesteron herabsetzen. Der letztgenannte Einfluss erklärt das häufig beobachtete **Sodbrennen** durch Reflux von saurem Mageninhalt in den Ösophagus während der Spätschwangerschaft infolge der hohen Progesteronkonzentration im Blut.

38.1. Dysphagie

Pathologie. Als Dysphagie wird die Behinderung des Schluckakts bezeichnet. Im Anfangsstadium tritt die Störung nur bei Aufnahme fester Nahrung, im fortgeschrittenen Stadium auch bei Zufuhr von flüssiger Nahrung auf.

Ursachen. Ursachen sind insbesondere neuromuskuläre Störungen (z. B. Achalasie). Mechanische Behinderungen der Nahrungspassage können auftreten bei Narbenbildungen, Speiseröhrentumoren oder Kompression von außen. Bei der **Achalasie** sind die normale Ösophagusmotilität und die Sphinkterfunktion gestört. Die Peristaltik im unteren Ösophagus ist dadurch unkoordiniert, und die Öffnung des uÖS beim Schlucken bleibt aus. Die Nahrung staut sich im Ösophagus und erweitert ihn (**Megaösophagus**). Der Achalasie liegt vielfach ein Untergang VIPerger Neurone im Auerbach-Plexus zugrunde. Die in Südamerika als **Chagas-Krankheit** bekannte Störung wird durch eine Trypanosomeninfektion verursacht, während in Europa die Ursache der Schädigung nicht völlig geklärt ist.

■■■ Beim sog. **Aufstoßen** (Entfernen von verschluckter Luft und CO_2 aus dem Magen) oder bei starker Dehnung der Magenwand kann ein »physiologischer« Reflux aufgrund transienter, Vagus-gesteuerter Sphinkteröffnungen (Dauer ca. 30 s) auftreten. Die Wiederherstellung des normalen (neutralen) pH-Werts im Ösophagus nach sporadischem Reflux von saurem Mageninhalt beruht auf zwei Mechanismen: Durch sekundäre Peristaltik wird ein Großteil des Refluxvolumens wieder in den Magen befördert (**Volumen-Clearance**); durch zurückbleibende geringe Mengen sauren Magensaftes bleibt der pH-Wert zunächst noch sauer, wird jedoch durch das nachfolgende Schlucken von Speichel neutralisiert (**pH-Clearance**).

Sodbrennen zählt zu den häufigsten Beschwerden in unserer Bevölkerung. Der »klassische« Auslöser ist saurer gastroösophagealer Reflux, der durch bestimmte Nahrungsmittel (z. B. Hefeteig oder fettreiche, scharf gewürzte Speisen) und Getränke (z. B. Weiß- oder Rotwein) begünstigt wird.

Untersuchungsmethoden. Die wichtigsten Methoden, um eine Störung der Ösophagusmotilität beim Menschen zu erfassen, sind röntgenologische Kontrastmitteldarstellungen und andere bildgebende Verfahren, Druckmessung (Manometrie) mit Kathetern, Endoskopie und Langzeit-pH-Metrie mit einer pH-empfindlichen Sonde zur Erfassung eines Refluxes im unteren Ösophagusdrittel.

38.2. Refluxkrankheit

Ursachen und Symptome. Bei länger dauerndem pathologischem Reflux von saurem Mageninhalt in den Ösophagus kann die Schleimhaut so geschädigt werden, dass eine Entzündung (**Refluxösophagitis**) entsteht. Die dabei auftretenden ungeordneten, heftigen Kontraktionen des Ösophagus, sog. tertiäre Kontraktionen, können starke, brennende Schmerzen hinter dem Brustbein hervorrufen und zum Krankheitsbild des **diffusen Ösophagusspasmus** führen, das vom Schmerzcharakter her mitunter schwierig von einer Angina pectoris bei der koronaren Herzkrankheit abzugrenzen ist.

Folgen. Die Folge einer lang dauernden Refluxkrankheit ist die Umwandlung des Plattenepithels im unteren Ösophagus in weniger widerstandsfähiges Zylinderepithel (Barrett-Ösophagus), was mit einem erhöhten Karzinomrisiko vergesellschaftet ist.

In Kürze

Mundhöhle

Aufgenommene feste Nahrung wird in der Mundhöhle durch **Kauen** zerkleinert und durch Einspeicheln des Bissens (Bolus) in einen gleitfähigen Zustand überführt. Bestandteile des in einer mittleren Menge von 1 l/Tag gebildeten **Mundspeichels** sind u. a. Elektrolyte, Muzine und α-Amylase.

Der in den Azini gebildete **Primärspeichel** hat eine ähnliche Elektrolytzusammensetzung wie das Blutplasma. Während der Gangpassage werden durch Absorption Na^+ und Cl^- entzogen, K^+ und HCO_3^- dagegen in kleineren Mengen sezerniert, wodurch der Mundspeichel hypoton und alkalisch wird.

▼

Die Regulation der Speichelsekretion erfolgt reflektorisch, vor allem durch Parasympathikusaktivierung.

Pharynx und Ösophagus

Das Schlucken des Bissens wird durch eine willkürliche Zungenbewegung, die den Bolus in den Rachen befördert, eingeleitet (**orale Phase**). Wenn der Bissen den Pharynx erreicht hat, setzt ein unwillkürlicher Reflexablauf ein (**pharyngeale Phase**). Die Funktion des Ösophagus besteht im Transport des Bissens aus dem Pharynx in den Magen (**ösophageale Phase**). Der Schluckakt löst eine kurzzeitige Erschlaffung des oberen Ösophagussphinkters aus, die von einer peristaltischen Welle und einer vorübergehenden Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters gefolgt ist. Durch den unteren Verschlussmechanismus wird ein Rückfluss (Reflux) von Mageninhalt in den Ösophagus verhindert.

38.4 Magen

Magenmotilität

Im Magen werden die geschluckten Speisen vorübergehend gespeichert, zerkleinert und homogenisiert; nach einer Verweildauer von 1–6 Stunden erfolgt die portionsweise Entleerung des Speisebreis (Chymus) ins Duodenum.

Reservoirfunktion. Die **proximalen Magenabschnitte** (Fundus und oberster Korpusabschnitt) weisen weder eine Automatie noch peristaltische Wellen auf. In dieser Region wird lediglich durch cholinerge Vagusneurone eine Wandspannung aufgebaut, die sich dem jeweiligen Füllungszustand anpasst. Dieser relativ konstante Muskeltonus reicht aus, um Flüssigkeiten bei geöffnetem Pylorus ins Duodenum zu pressen.

Bereits während des Schluckakts, d. h. bevor der Bissen in den Magen übertritt, sinkt der Mageninnendruck aufgrund einer Erschlaffung der Magenmuskulatur. Diese als **rezeptive Relaxation** bezeichnete Anpassung der Wandspannung wird auf einen **vagovagalen Reflex** zurückgeführt. Die afferenten Impulse gehen hierbei von Dehnungssensoren im Pharynx und Ösophagus aus, die Efferenzen projizieren auf hemmende NANC-Neurone (▶ Kap. 20.4) mit dem Neurotransmitter NO oder VIP. Führt die Nahrungsaufnahme im Magen zur Erregung von Dehnungssensoren in der Magenwand, tritt eine zusätzliche Erschlaffung der Magenmuskulatur auf. Dieser als **adaptive Relaxation** (oder **Akkommodation**) bezeichnete Vorgang beruht auf einem lokalen Reflex. Beide Mechanismen erlauben – auch bei voluminösen Mahlzeiten – eine Magenfüllung bis zu 1 l, ohne dass der Mageninnendruck erheblich ansteigt und verhindern auf diese Weise u. a. eine beschleunigte Entleerung.

Die Dehnbarkeit des proximalen Magens wird weitgehend vom **N. vagus** gesteuert. Modulierend wirken der Plexus myentericus sowie gastrointestinale Hormone: Gastrin, CCK, Sekretin, GIP und Glukagon bewirken eine Erschlaffung, Motilin dagegen ruft eine Tonussteigerung hervor (Tab. A8 im Anhang).

Magenfüllung. Nach der Aufnahme **fester Speisen** weist der Mageninhalt eine Schichtung auf, wobei die zuletzt aufgenommenen Nahrungsbestandteile an der kleinen Kurvatur, die am längsten im Magen befindlichen im Pylorusbereich liegen. Der anhaltende Muskeltonus im proximalen Magen schiebt den Mageninhalt langsam in untere Korpusabschnitte weiter. Aufgenommene **Flüssigkeiten** fließen an der Innenwand in distale Abschnitte ab.

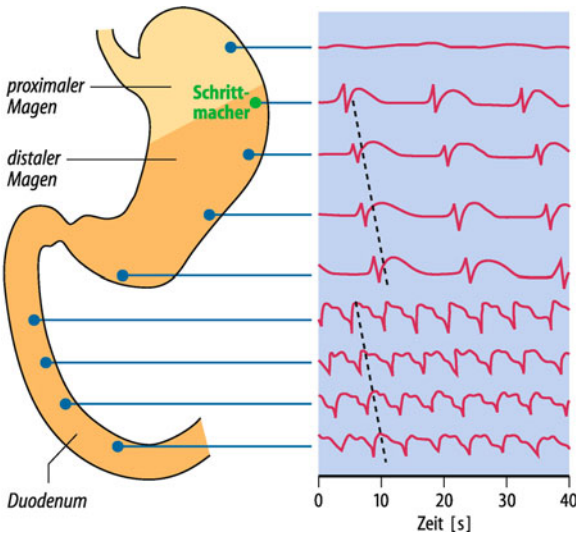


Abb. 38.8. Potenzialwellen *(slow waves)* im Magen und Duodenum. Der proximale Magen ist ohne Potenzialwellen anhaltend tonisch kontrahiert. Von der Schrittmacherregion aus wandern *slow waves* mit einer Frequenz von 3/min nach unten und sind daher nach distal phasenverschoben. Im Duodenum haben die *slow waves* eine Frequenz von ca. 12/min, auch sie zeigen eine Phasenverschiebung nach distal. Phasische Muskelkontraktionen treten auf, wenn durch die Potenzialwellen Aktionspotenziale ausgelöst werden. (Nach Schiller in Sleisenger u. Fordtran 1993)

Durchmischung und Homogenisierung. Im oberen Korpusdrittel liegen an der großen Kurvatur **Schrittmacherzellen** mit langsamen Potenzialwellen im 20-s-Rhythmus (*slow waves*: ▶ Abschn. 38.2, ◘ Abb. 38.8), deren Amplitude vom Dehnungszustand der Magenwand abhängt. Erreicht das Membranpotenzial bei zunehmender Füllung des Magens die Schwelle, treten Ca^{2+}-getragene *spike*-Aktivitäten auf, die im Korpus **peristaltische Kontraktionen** auslösen.

Die kräftigen, zirkulären **peristaltischen Wellen** mit einer Frequenz von ca. 3/min wandern pyloruswärts und schieben den Inhalt in Richtung Magenausgang. Wenn sich die nach distal immer schneller und kräftiger werdende Kontraktionswelle dem mittleren Antrum nähert, schließt sich der vorher relaxierte Pylorus. Dadurch wird der eingezwängte Inhalt mit großer Kraft wieder zurück in den Magen geworfen **(Retropulsion)**. Hierbei reiben sich feste Nahrungsbestandteile aneinander und werden zerdrückt, zermahlen (homogenisiert) und intensiv durchmischt (»Antrummühle«). Fette werden dabei auch mechanisch emulgiert. Unter dem Einfluss des N. vagus tritt – vermittelt durch erregende Neurone des Plexus myentericus – eine erhebliche Steigerung der Motilität ein. Auch Gastrin und Motilin wirken motilitätssteigernd, GIP und Enteroglukagon dagegen hemmend.

Magenentleerung. Die **Flüssigkeitsentleerung** aus dem Magen ist wegen des niedrigen Pylorustonus vor allem vom Druckgradienten zwischen proximalem Magen und Duodenum abhängig. Die **Entleerung fester Bestandteile** wird hauptsächlich vom Pyloruswiderstand und damit letztlich auch von der Größe der Partikel beeinflusst. Flüssigkeiten verlassen den Magen relativ schnell (z. B. Wasser den nüchternen Magen mit einer Halbwertszeit von 10–20 min), feste Bestandteile dagegen erst, wenn

38.3. Erbrechen

Steuerung. Das Erbrechen (Vomitus, Emesis) stellt einen komplexen Schutzreflex dar, der von diffusen Neuronenverbänden (»Brechzentrum«) im **Ncl. tractus solitarii** bzw. von der durch die Blut-Hirn-Schranke nicht geschützten, chemosensiblen **Area postrema** gesteuert wird. Letztere weist eine hohe Dichte an Serotonin-(5-HT_3-) und Dopaminrezeptoren (D_2) auf.

Symptome. Erbrechen ist von vegetativen Symptomen (Übelkeit, Würgen, Blässe, Schweiß- und Speichelsekretion, Blutdruckabfall und Tachykardie) begleitet. Es wird durch eine tiefe Inspiration mit nachfolgendem Verschluss der Glottis und des Nasopharynx eingeleitet. Anschließend erschlaffen die Magenmuskulatur und die Ösophagussphinkter; das Zwerchfell und die Bauchdeckenmuskulatur kontrahieren sich dann ruckartig. Letzteres bewirkt eine Erhöhung des intraabdominalen Drucks, und der Mageninhalt wird (teilweise) retrograd entleert. Aufgrund einer Tonussteigerung im Duodenum und oberen Jejunum kann bei erschlafftem Pylorus auch Galle und Duodenalinhalt in den Magen gelangen und dann erbrochen werden.

Ursachen. Erbrechen kann durch eine Vielzahl von Ursachen ausgelöst werden:

- mechanische Reizung des Oropharynx,
- mechanische und chemische Alteration von Magen und Darm,
- Entzündungen im Bauchraum,
- starke Schmerzzustände (Koliken, Herzinfarkt),
- hormonelle Umstellungen in der Schwangerschaft,
- Stoffwechselkrankheiten (z. B. nichtrespiratorische Azidose bei entgleistem Diabetes mellitus),
- Reisekrankheit und Schwerelosigkeit im All,
- Hirndrucksteigerung,
- bestimmte Medikamente (z. B. Apomorphin, Digitalis, Dopaminagonisten, Zytostatika),
- Intoxikationen (z. B. Alkohol, Lebensmittelvergiftung),
- psychische Einflüsse (z. B. ekelerregender Geruch oder Anblick, Verwesungsgeruch).

Chronisches Erbrechen führt zum Verlust von H^+-, K^+- und Cl^--Ionen sowie von Wasser, gefolgt von einer **Hypovolämie** und einer **nichtrespiratorischen Alkalose** (▶ Kap. 35.3).

sie auf eine Partikelgröße von weniger als 2 mm zerkleinert sind. 90% der Partikel haben bereits eine Größe von 0,25 mm und weniger, wenn sie den Magen verlassen.

Regulation der Magenentleerung. Die Entleerung des Magens erfolgt, vermittelt durch den **N. vagus**, reflektorisch und zwar durch synchrone Erschlaffung der Pylorusmuskulatur beim Eintreffen peristaltischer Wellen im Antrum. Allerdings hängt der zeitliche Ablauf des Entleerungsvorgangs von einer Vielzahl von Faktoren ab. Auch **gastrointestinale Hormone** sind an der Regulation der Magenentleerung beteiligt, wobei deren Rolle im Einzelnen noch unklar ist. Motilin soll den Tonus des Pylorus herabsetzen, CCK, Sekretin, GIP und Gastrin dagegen steigern. Mitbestimmend für die Entleerungsgeschwindigkeit sind außerdem das **Füllungsvolumen** und die **Temperatur des Mageninhalts**.

Die Entleerungsrate wird zusätzlich von **Chemosensoren** im Dünndarm gesteuert. Saurer Chymus wird langsamer entleert als neutraler, hyperosmolarer und kalter langsamer als hypoosmolarer bzw. warmer. Fette (besonders mit langkettigen Fettsäuren mit einem Optimum bei 14 C-Atomen) langsamer als Eiweißabbauprodukte (mit Ausnahme von Tryptophan, einem CCK-Rezeptorantagonist mit motilitätshemmender Wirkung), Eiweißprodukte wiederum langsamer als Kohlenhydrate, sodass – je nach Zusammensetzung der Speisen – die Verweildauer im Magen zwischen 1 und 6 h beträgt. Die entsprechende Zeit für isotone Elektrolytlösungen ist 0,5–1 h, für nährstoffhaltige Flüssigkeiten 1 h, für Reis 2 h und für Brot oder Kartoffeln 2–3 h. Die durch Chemosensoren im Duodenum gesteuerte Verzögerung der Magenentleerung wird vor allem durch Sekretin und CCK vermittelt.

Große, feste Bestandteile können den Magen während dieser Entleerungsphase jedoch nicht verlassen. Solche Partikel werden aber in der Verdauungsruhe durch den interdigestiven wandernden myoelektrischen Motorkomplex (▶ Abschn. 38.2) entleert. In dessen Phase III kommt es zu kräftigen Antrumkontraktionen, sodass jetzt auch große unverdauliche Nahrungspartikel (zusammen mit Magensaft) durch den Pylorus ins Duodenum getrieben werden.

Häufige Ursachen für eine **verzögerte Magenentleerung** sind Pylorusstenosen (durch Narbenbildung, Tumor) und die diabetische Neuropathie mit Funktionsstörungen bzw. -ausfällen des N. vagus. Sie ähnelt der Motilitätsstörung, die bei Durchtrennung des N. vagus (operative Vagotomie) auftritt. Als Folge einer teilweisen oder totalen Magenresektion (Gastrektomie) können **beschleunigte Magenentleerungen** (»Sturzentleerungen«) in den Dünndarm auftreten. Allgemeine Folgen sind Malabsorption, Durchfälle und Gewichtsverluste.

38.4. *Dumping*-Syndrom

Spezielle Folgen einer zu schnellen Magenentleerung nach teilweiser oder kompletter Magenentfernung werden als *dumping*-Syndrom zusammengefasst. Man unterscheidet zwei Formen:

- Das rasch (20–60 min) nach dem Essen auftretende **Früh-*dumping*** ist durch eine schnelle, unkontrollierte Entleerung des Mageninhalts ins Jejunum bedingt, wodurch dieses plötzlich überdehnt wird und infolge der Hyperosmolarität des Nahrungsbreis dem Blutplasma größere Flüssigkeitsmengen entzogen werden. Als Folge der Hypovolämie kommt es zu Blutdruckabfall, Tachykardie, Schweißausbruch, Schwindel und Schwäche. Die Darmüberdehnung löst Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen aus.
- Das **Spät-*dumping***, das erst 1,5–3 h nach dem Essen, insbesondere nach dem Verzehr größerer Mengen von Kohlenhydraten, beobachtet wird, ist durch Symptome einer Hypoglykämie (Schwäche, Schwitzen, Unruhe, Zittern, Heißhunger) gekennzeichnet. Es ist auf eine überschießende Insulinsekretion infolge der raschen Zuckerabsorption zurückzuführen, die eine reaktive Hypoglykämie auslöst.

Magensaftsekretion

Die Magenmukosa sezerniert täglich 2–3 l Magensaft, dessen wesentliche Bestandteile Salzsäure, *intrinsic*-Faktor, Pepsinogene, Muzine und Bikarbonat sind.

Magenmukosa. Der Magen ist von einer Schleimhaut mit einem Zylinderepithel ausgekleidet.

- Die im pylorusnahen Abschnitt und im Kardiabereich liegenden Drüsenzellen sezernieren wie die **Nebenzellen** der tubulären Drüsen im Fundus- und Korpusabschnitt wahrscheinlich nur Schleim (Muzin);
- das **Oberflächenepithel** bildet Schleim und gibt Bikarbonat (Hydrogenkarbonat) sowie Cl^- (über CFTR-Kanäle) ab;
- die in den mittleren Abschnitten der Fundus- und Korpusdrüsen liegenden **Belegzellen** (»Parietalzellen«) sezernieren HCl sowie den *intrinsic*-Faktor und
- die vor allem in basalen Regionen lokalisierten **Hauptzellen** sezernieren Pepsinogene.
- Das Epithel des Antrums enthält **G-Zellen** (Gastrinsekretion) und **D-Zellen** (Somatostatinproduktion).

Die absorptive Fähigkeit der Magenschleimhaut ist gering; sie beschränkt sich im Wesentlichen auf gut lipidlösliche Stoffe, wie Ethylalkohol, der schnell und in größeren Mengen bereits im Magen absorbiert werden kann.

Die Bikarbonat- und Muzinsekretion im Magen erfolgt kontinuierlich. HCl- und Pepsinogenabgabe dagegen unterliegen einer Regulation im Zusammenhang mit der Verdauung. Im **Nüchternzustand** (interdigestive Phase) werden nur geringe Mengen (45–70 ml/h) eines zähflüssigen, neutralen bis leicht alkalischen Sekrets abgegeben, dagegen kommt es im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme zur Bildung eines stark sauren (pH = 0,8–1,5), nahezu blutisotonen, enzymreichen Sekrets.

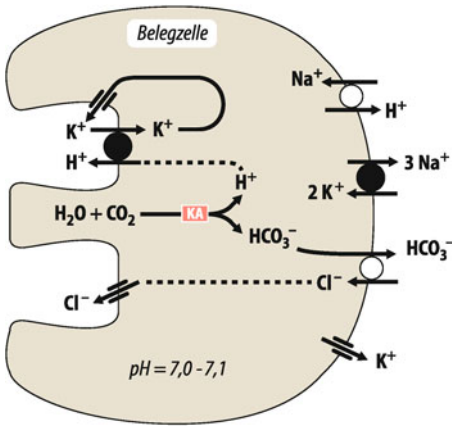


Abb. 38.9. HCl-Sekretion durch die Belegzellen. H^+-Ionen werden durch die Aktivität der H^+/K^+-ATPase in die intrazellulären Canaliculi gepumpt. Mit den Protonen werden auch Cl^- und K^+-Ionen über apikale Kanäle ins Lumen abgegeben. *KA* Karboanhydratase

HCl-Sekretion. Die **Belegzellen** (»Parietalzellen«) sind einzigartig in ihrer Eigenschaft, HCl in hoher Konzentration (bis 150 mmol/l) zu produzieren, wobei eine H^+-Konzentrierung etwa um den Faktor 10^6 gegenüber dem Blut erzielt wird. Sie sind charakterisiert durch Tubulovesikel, deren Membran die Protonen transportierende H^+/K^+-ATPase (»Protonenpumpe«) enthält, und durch intrazelluläre Canaliculi, die an der apikalen, dem Drüsenlumen zugewandten Seite der Zelle münden. Sie besitzen zahlreiche große Mitochondrien zur Bereitstellung von ATP. Nach Stimulation treten innerhalb von 10 min deutliche morphologische Veränderungen in der Zelle auf: Die Tubulovesikel im Zytoplasma, die in Ruhe vorherrschen, fusionieren mit der Mikrovilli-besetzten Membran der sekretorischen Canaliculi, wodurch die Protonenpumpen und die Ionenkanäle in die Canaliculus-Membran eingebaut werden. In Verdauungsruhe werden die Protonenpumpen wieder in die Tubulovesikel zurückverlagert.

ATP ist die Energiequelle für den **aktiven Transport von Protonen** aus den Belegzellen in den Magensaft (3×10^6 H^+-Ionen/s). Durch die Aktivität der **H^+/K^+-ATPase** wird im gleichen Verhältnis H^+ gegen K^+ ausgetauscht (Abb. 38.9). H^+ entstammt der Dissoziationsreaktion der Kohlensäure, wobei äquivalente HCO_3^--Mengen entstehen. HCO_3^- tritt entlang einem Konzentrationsgradienten im Austausch gegen Cl^- ins Interstitium über. Auf dem Höhepunkt dieses Vorgangs kommt es zur »Alkaliflut« im venösen Blut des Magens. Mit den H^+-Ionen werden auch Cl^- und K^+-Ionen über Kanäle ins Lumen abgegeben. Dem Transport der Ionen folgt ein osmotisch bedingter Wasserstrom in den Magen. Die Salzsäure des Magensaftes aktiviert Pepsinogene, tötet Mikroorganismen ab, setzt Eisen, Kalzium und Vitamin B_{12} aus Nahrungsproteinen frei und denaturiert noch native Nahrungseiweiße, die dadurch von Proteasen leichter gespalten werden können.

■■■ Die Na^+/K^+-ATPase und der Na^+/H^+-Austauscher in der basolateralen Membran der Belegzelle sind für die Aufrechterhaltung der ionalen Homöostase des Zytosols verantwortlich.

Benzimidazolderivate können die H^+/K^+-ATPase und damit die HCl-Sekretion vollständig hemmen. Der Protonenpumpenblocker **Omeprazol** unterdrückt daher nachhaltig die Säurebildung und wird deshalb therapeutisch bei Magengeschwüren eingesetzt.

Sekretion des *intrinsic*-Faktors. Der *intrinsic*-Faktor, ein Glykoprotein mit einer Molekülmasse von ungefähr 48 kD, wird ebenfalls von den Belegzellen sezerniert. Er ist – zusammen mit Vitamin-B_{12}-bindenden Proteinen des Mundspeichels, den **Haptocorrinen** (R-Proteinen; Glykoproteinen mit Molekülmassen von ca. 65 kD) – entscheidend für die **Absorption von Vitamin B_{12}** im Ileum (▶ Abschn. 38.9). Freies Vitamin B_{12} wird zunächst an Haptocorrin gebunden und bildet dadurch einen magensaftresistenten Komplex. Diese Verbindung sowie Protein-Vitamin-B_{12}-Komplexe der Nahrung werden durch Pankreasenzyme im oberen Dünndarm gespalten. Das dadurch freigesetzte Vitamin B_{12} wird anschließend an den trypsinresistenten *intrinsic*-Faktor gebunden. Dieser Komplex ist resistent gegenüber Proteolyse und Absorption im oberen Dünndarm und wird schließlich durch rezeptorvermittelte Endozytose im Ileum aufgenommen. Von dort gelangt Vitamin B_{12}, gebunden an das Transportprotein **Transcobalamin II**, ins Pfortaderblut, wird z. T. in der Leber gespeichert oder mit dem Blutstrom weitertransportiert (Abb. 38.23).

Sekretion von Pepsinogenen. Die Hauptzellen des Magens sezernieren ein Gemisch aus Proteasenvorstufen, die **Pepsinogene**. Die Stimulation der Pepsinogensekretion erfolgt über m_3-Cholinozeptoren durch den N. vagus sowie über Cholezystokinin (CCK-1)- und Sekretinrezeptoren. Es lassen sich Vorstufen von acht verschiedenen Isoenzymen (Endopeptidasen) elektrophoretisch nachweisen.

Die Pepsinogene werden durch die Magensalzsäure zu den wirksamen eiweißspaltenden Enzymen, den **Pepsinen**, durch Abspaltung eines blockierenden Oligopeptids aktiviert, ein Vorgang, der sich anschließend autokatalytisch fortsetzt. Pepsine wirken nur bei sauren pH-Werten mit Optima zwischen 1,8 und 3,5; sie werden im alkalischen Milieu irreversibel geschädigt.

■■■ Salzsäure und Pepsinogene gelangen wahrscheinlich durch feine Kanäle in der Schleimschicht (Ø 5 µm) von der apikalen Zellmembran ins Magenlumen.

Ein weiteres Sekretprodukt der Hauptzellen ist eine säurestabile **Triacylglycerollipase**. Beim Erwachsenen spielt sie bei der Fettverdauung nur eine untergeordnete Rolle, beim Säugling dient sie zur Hydrolyse des Milchfettes.

Sekretion von Schleim und Bikarbonat. In den Oberflächenzellen, den Nebenzellen sowie in den Kardia- und Pylorusdrüsen wird **Schleim (Muzin)** produziert, der den gesamten Magen in einer bis zu 0,5 mm dicken Schicht als visköses Gel überzieht. Er erzeugt einen Gleitfilm und schützt die Schleimhaut vor mechanischen und chemischen Schäden. Die Schleimschicht muss ständig intakt gehalten bzw. erneuert werden, da sie dauernden mechanischen und enzymatischen Angriffen ausgesetzt ist. Hauptbestandteile des Schleims sind unterschiedliche saccharidreiche Glykoproteine (Muzine), darunter eines mit einer Molekülmasse von ca. 2.000 kD. In seinem Kohlenhydratanteil bestehen individuelle genetische Unterschiede hinsichtlich der terminalen Monosaccharidsequenzen, die immunologisch den Blutgruppenantigenen des AB0-Systems ähnlich sind.

Neben Schleim wird vom Oberflächenepithel auch **Bikarbonat** sezerniert, das basolateral über einen Na^+,$2HCO_3^-$-Symporter aufgenommen und apikal durch einen HCO_3^--Kanal abgegeben wird.

Bikarbonat hat zusammen mit dem Magenschleim eine wichtige **Schutzfunktion** gegenüber dem aggressiven Magensaft. Sezerniertes HCO_3^- wird in der dem Magenepithel aufliegenden, strömungsfreien Flüssigkeits- bzw. Schleimschicht ***(unstirred layer)*** festgehalten, puffert dort die Säure und erzeugt dadurch einen pH-Gradienten von pH 7 an der Zelloberfläche bis zu pH 2 im Magenlumen. Damit kommt der für die gebildete Salzsäure charakteristische pH-Wert nicht schon an der Epitheloberfläche, sondern erst im Mageninnern zur Wirkung. Darüber hinaus gelangt Bikarbonat, das in den Belegzellen während der Sekretionsphase vermehrt ins Blut abgegeben wird (◘ Abb. 38.9), durch senkrecht in der Schleimhaut verlaufende Kapillarschlingen zur Epitheloberfläche. Die Durchblutung dieser Kapillaren wird wesentlich durch **Prostaglandin E_2** (PGE_2) gesteuert, dem somit im Zusammenspiel mit Bikarbonat und der strömungsfreien Schicht eine wichtige protektive Funktion für die Magenschleimhaut zukommt. PGE_2 fördert darüber hinaus die HCO_3^-- und Muzinsekretion.

Mukosabarriere. Zu den **protektiven Mechanismen** der sog. Mukosabarriere zählt neben der bikarbonathaltigen, strömungsfreien Muzinschicht die Unversehrtheit der Membranen aller Oberflächenzellen. Diese wird durch eine gute Schleimhautdurchblutung, eine ungestörte PGE_2-Wirkung, die Intaktheit der interzellulären Schlussleisten und die Fähigkeit zur Epithelregeneration gewährleistet.

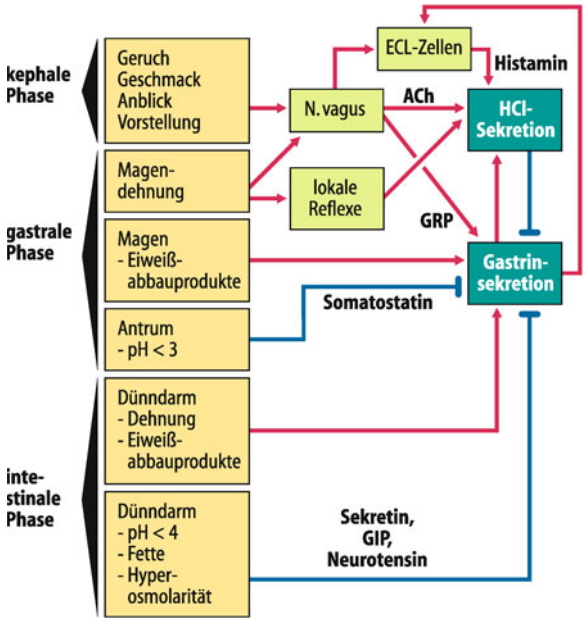
Zu den **aggressiven Faktoren**, die den Schutz der Magenschleimhaut gegen die von ihren Drüsen produzierten Pepsine und HCl vermindern (»Barrierenbrecher«), werden biologische Detergenzien (Gallensalze und Lysolezithin der Galle), Glukokortikoide und nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel wie die Azetylsalizylsäure (Hemmer der Prostaglandinsynthese sowie der Muzin- und HCO_3^--Sekretion), Alkoholabusus (Epithelschädigung), Rauchen und Stress (Minderdurchblutung der Schleimhaut) sowie Helicobacter-pylori-Infektionen (gesteigerte Gastrinsekretion) gerechnet.

▪▪▪ **Elektrolyte des Magensaftes.** Die Zusammensetzung der Elektrolyte im Magensaft ist abhängig von der Sekretionsrate. Die Belegzellen sezernieren nach Stimulation H^+, Cl^- und K^+, die Schleimzellen andauernd Na^+, K^+ und HCO_3^-. Mit zunehmender Sekretionsrate nimmt der Anteil des Sekrets der Belegzellen zu und in gleichem Verhältnis das Sekret der Oberflächenzellen und damit die Konzentration von Na^+ ab; HCO_3^- verschwindet ganz, da es im Magensaft mit Protonen unter Bildung von CO_2 und H_2O reagiert.

Steuerung der Magensaftsekretion

Die Magensaftsekretion wird im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme nerval und hormonal gesteuert; man unterscheidet eine kephale, gastrale und intestinale Phase der fördernden und hemmenden Einflüsse auf die Sekretion.

In der **Nüchternperiode** (interdigestiven Phase) sezerniert die Magenschleimhaut nur 10–15% des Sekretvolumens, das nach maximaler Stimulation gebildet wird. Nach Vagusdurchtrennung (Vagotomie) und nach Entfernen des Antrums (Sitz der G-Zellen) sistiert die Basalsekretion, weshalb eine Grundaktivität des N. vagus für die basale gastrinabhängige Magensaftsekretion verantwortlich gemacht wird. Die **Nahrungsaufnahme** ist der adäquate Reiz für die



◘ **Abb. 38.10. Schematische Darstellung der an der HCl-Sekretion beteiligten fördernden und hemmenden Mechanismen.** *ACh* Azetylcholin; *ECL-Zellen enterochromaffin-like cells*; *GRP gastrin releasing peptide; GIP gastric inhibitory peptide*; hemmende Einflüsse *(blau)*, fördernde Mechanismen *(rot)*

Stimulation der Magensaftsekretion. Ihre Beeinflussung setzt bereits vor dem Essen ein und dauert nach Beendigung der Mahlzeit noch an. Man unterscheidet eine kephale, gastrale und intestinale Phase (◘ Abb. 38.10), die sich zeitlich überschneiden.

Kephale Phase. Diese Phase wird ausgelöst durch den Anblick, Geruch und schließlich durch den Geschmack der Speise. Aber auch die Erwartung des Essens und die bloße Vorstellung stimulieren die Magensaftsekretion. Der russische Physiologe Pawlow (Nobelpreis 1904) hat diese Reaktion benutzt, um das klassische Konditionieren als einen Weg des Lernens nachzuweisen (▶ Kap. 10.1). Die Sekretion während der kephalen Phase ist **zentralnervös** gesteuert und beginnt 5–10 min nach Stimulation. Die Nervenimpulse werden, von verschiedenen Strukturen des ZNS ausgehend, über den N. vagus zum Magen geleitet. Eine Vagotomie unterbricht die kephale Phase. Man geht davon aus, dass die Sekretion vor allem durch eine **Vagus-induzierte Gastrinfreisetzung** vermittelt wird, da eine Denervierung des Antrums die Sekretion praktisch verhindert. Die kephale Phase bewirkt 40–45% der maximalen Sekretion.

▪▪▪ Auch **Emotionen** haben Einfluss auf die Magensaftsekretion: Schmerz, Angst und Trauer können sekretionshemmend, Aggressionen, Ärger, Wut und Stress (Glukokortikoid-vermittelt) dagegen sekretionssteigernd wirken. Auch **hypoglykämische Zustände** (Blutglukosekonzentration < 45 mg/dl) wirken sekretionsfördernd.

Gastrale Phase. Diese Phase wird ausgelöst durch die Dehnung des Magens infolge Nahrungsaufnahme und durch chemische Einflüsse bestimmter Nahrungsbestandteile. Der **Dehnungsstimulus** wird vorwiegend (»überregional«) **reflektorisch** über afferente wie efferente Signale im N. vagus sowie durch (»lokale«) kurze intramurale Reflexwege des enterischen Nervensystems vermittelt.

Die **chemischen Reize** wirken vorwiegend über die Freisetzung von **Gastrin** aus den G-Zellen des Antrums. Chemische Stimulanzien der gastralen Phase sind besonders **Eiweißabbauprodukte** wie Peptide verschiedener Kettenlänge und Aminosäuren, hier wiederum besonders Phenylalanin und Tryptophan, ferner auch Ca^{2+}-Ionen (durch Stimulation des Cl^--Kanals der Belegzellen) sowie Alkohol (Aperitif-Effekt), Kaffee (Koffein und/oder Röststoffe), Bitterstoffe der Enzianwurzel und ätherische Öle des Kümmels. Die gastrale Phase ist beim Menschen für 50–55% der maximalen Sekretion verantwortlich. Bei pH-Werten unter 3 im Antrum wird über eine erhöhte Somatostatinaktivität parakrin die Gastrinfreisetzung und endokrin auch die HCl- und Pepsinogensekretion gehemmt (»**negative Rückkopplung**«).

38.5. Peptisches Ulkus

Ursachen. Etwa jeder 10. Mensch erleidet im Laufe seines Lebens ein Geschwür, d. h. einen umschriebenen Wanddefekt, der auch tiefere Wandschichten betrifft. Peptische Ulzera finden sich am häufigsten im proximalen Duodenum (**Duodenalulkus**) und im distalen Magen (**Magenulkus**). Grundsätzlich gilt, dass ein Ungleichgewicht zwischen protektiven und aggressiven Faktoren zugunsten der »Barrierebrecher« zur Ulkusbildung führt. Das alte Postulat »ohne Säure kein Geschwür« gilt deshalb auch heute noch. Zusätzlich zur Säure spielt Pepsin eine wesentliche Rolle, da die Kombination beider Faktoren viel stärker ulzerogen wirkt als Säure allein. Die wichtigste Ursache für die Ulkusbildung ist jedoch eine **Helicobacter-pylori-Infektion**. Sie wird bei über 95% der Patienten mit Ulcus duodeni und in ca. 80% der Fälle von Ulcus ventriculi nachgewiesen. Helicobacter pylori überlebt im sauren Milieu des Magens, weil er einerseits mittels des Enzyms Urease Harnstoff zu NH_3 und CO_2 spaltet und dadurch in seiner unmittelbaren Umgebung die Salzsäure neutralisiert, andererseits sich im nahezu physiologischen pH-Bereich zwischen Schleimschicht und Epitheloberfläche ansiedelt. Helicobacter pylori verursacht (durch NH_4^+-Bildung?) eine Entzündung der Schleimhaut (Gastritis) im Antrum. Letztere führt wahrscheinlich unter Vermittlung von Entzündungszellen bzw. Zytokinen (IL-1, IL-8, TNF-α) zur Aktivierung der G-Zellen und Hemmung der D-Zellen. Die resultierende Mehrproduktion von Gastrin (**Hypergastrinämie**) hat eine Steigerung der HCl- und Pepsinsekretion zur Folge, welche die mukosalen Schutzmechanismen überfordern.

Therapie. Bei Magen- und Duodenalgeschwüren werden folgende Arzneistoffe eingesetzt:
- H^+/K^+-ATPase-Blocker (z. B. Omeprazol, Pantoprazol),
- H_2-Rezeptorenblocker (z. B. Cimetidin, Ranitidin),
- Antibiotika gegen Helicobacter pylori,
- säureneutralisierende Antazida (z. B. Aluminiumhydroxid),
- m_3-Cholinozeptorenblocker (z. B. Pirenzepin) und
- Prostaglandin-E_2-Derivate (z. B. Misoprostol).

Intestinale Phase. Vom Dünndarm aus **stimulieren** sowohl die Dehnung der Darmwand als auch die Anwesenheit von Eiweiß und Eiweißabbauprodukten die Magensekretion, vor allem über (noch nicht identifizierte) humorale Faktoren. Diese Stimulation in der intestinalen Phase trägt nur wenig (ca. 5%) zur maximalen Magensaftsekretion bei.

Bei der Regulation der Magensaftsekretion in dieser Phase spielt neben der Stimulation vor allem eine **Hemmung** eine wichtige Rolle. Tritt saurer (pH < 4), stark fetthaltiger (Fettsäuren mit mehr als 10 C-Atomen) oder hyperosmolarer Chymus ins Duodenum über, erfolgt dort eine Freisetzung von **Sekretin**, das die HCl-Sekretion hemmt und damit eine weitere Säurebelastung verhindert, die Pepsinogensekretion dagegen stimuliert. Bei stark fetthaltigem Darminhalt wird die Säuresekretion zusätzlich durch die Peptide Neurotensin, Peptid YY und GIP gehemmt.

Aktivierung der Belegzellen

Azetylcholin, Histamin und Gastrin stimulieren durch Reaktion mit Rezeptoren der Belegzellen die HCl-Sekretion; eine übersteigerte HCl-Produktion kann bei Schädigung der Mukosabarriere zum Ulkus führen.

Rezeptoren der Belegzellen. Mediatoren, die als *first messenger* die HCl-Sekretion auslösen, sind **Histamin** aus den ECL-Zellen (***e**nterochromaffin-**l**ike **c**ells)* der Magendrüsen und den Mastzellen der Fundusschleimhaut, **Azetylcholin** sowie **Gastrin**. Sie reagieren mit spezifischen Rezeptoren der Zellmembran und bewirken über *second messenger* (cAMP bei Histamin bzw. IP_3 bei Azetylcholin und Gastrin) die HCl-Bildung. Belegzellen weisen demnach drei Rezeptortypen auf, über welche die HCl-Sekretion aktiviert bzw. aufrechterhalten wird: für Azetylcholin **muskarinerge (m_3)-Cholinozeptoren**, für Histamin **H_2-Rezeptoren** und für Gastrin **(CCK-2)-Gastrinrezeptoren** (Abb. 38.11). **Prostaglandin E_2** und **Somatostatin** hemmen rezeptorvermittelt die Adenylylzyklaseaktivität und damit die HCl-Bildung.

Histamin spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation der HCl-Sekretion. Da die ECL-Zellen sowohl durch Gastrin als auch durch Vagusaktivierung stimuliert werden, lässt sich durch eine Blockade der H_2-Rezeptoren sowohl die durch Gastrin als auch die durch Azetylcholin vermittelte Sekretion herabsetzen.

Neben der direkten Aktivierung der Belegzellen wirken peptiderge postganglionäre Neurone des N. vagus auch indirekt stimulierend auf die Belegzellen, indem sie die Gastrinfreisetzung aus den G-Zellen fördern. Als Überträgersubstanz wird hierbei *gastrin releasing peptide* (GRP, Bombesin) diskutiert.

Sekretionskapazität des Magens. Durch eine in den unteren Magenabschnitt eingelegte Sonde kann der Magensaft abgesaugt und die Säureproduktion als Funktionsparameter der Magensaftsekretion bestimmt werden. Die Basalsekretion liegt – gemessen als H^+-Sekretionsrate – bei 2–3 mmol/h (Abb. 38.12). Der Säureausstoß bei stimulierter Sekretion liegt zwischen 20 und 35 mmol/h. Die Werte sind bei Frauen etwas niedriger als bei Männern.

In Kürze

Magen

Im Magen werden die geschluckten Speisen vorübergehend gespeichert, zerkleinert und homogenisiert; nach einer Verweildauer von 1–6 h erfolgt die Entleerung ins Duodenum. Die proximalen Magenabschnitte nehmen die Nahrung auf. Relaxationsmechanismen ermöglichen die **Speicherung** größerer Volumina über Stunden hinweg, ohne dass der Mageninnendruck merklich ansteigt. Von einer Schrittmacherzone im oberen Korpusbereich gehen bei Dehnung peristaltische Wellen aus, die den Chymus bei geschlossenem Pylorus **durchmischen** und **homogenisieren**.

Die **Entleerung** des Magens erfolgt portionsweise beim Eintreffen peristaltischer Wellen im Antrum durch synchrone Erschlaffung des Pylorus. Sie erfolgt reflektorisch, wird aber auch durch gastrointestinale Hormone und Peptide sowie die Zusammensetzung und Beschaffenheit der Nahrung bzw. des Chymus im Magen und im Duodenum beeinflusst.

Magensaft

Die Magenmukosa sezerniert täglich 2–3 l Magensaft mit verschiedenen Bestandteilen:

Die von den Belegzellen gebildeten **H^+-Ionen** werden mithilfe einer H^+/K^+-ATPase in die Canaliculi gepumpt, wodurch im Lumen eine H^+-Konzentrierung etwa um den Faktor 10^6 gegenüber dem Zytosol erzielt wird. Mit den Protonen werden auch Cl^-- und K^+-Ionen über Kanäle ins Lumen abgegeben. Die Belegzellen besitzen Rezeptoren für Azetylcholin, Histamin und Gastrin, die eine funktionelle Einheit bilden und die HCl-Sekretion stimulieren. Bei maximaler Sekretion können H^+-Sekretion und Sekretvolumen bis um das 12-fache gesteigert werden.

Der von den Belegzellen sezernierte intrinsic-**Faktor** ist essenziell für die Bindung von Vitamin B_{12} im Duodenum und dessen Absorption im Ileum.

Die Hauptzellen geben ein Gemisch von Proteasenvorstufen (**Pepsinogene**) ab, deren Aktivierung zu Pepsinen durch HCl eingeleitet und autokatalytisch fortgesetzt wird.

Die **Muzine** des Magensaftes machen den Chymus gleitfähig und haben – im Zusammenwirken mit **Bikarbonat** in der strömungsfreien Schleimschicht – protektive Eigenschaften für die Magenschleimhaut.

Magensaftsekretion

Die nervale und hormonale Steuerung der Magensaftsekretion wird in drei Phasen eingeteilt:

- Ausgelöst wird die Sekretion durch Sinneseindrücke, Vorstellungen und Hypoglykämie über Vagusimpulse (**kephale Phase**).
- Unterhalten wird sie durch eine Dehnung von Magen und Duodenum sowie durch Eiweißabbauprodukte im Magen (Gastrin-vermittelt) und Duodenum (**gastrale und intestinale Phase**).
- Gehemmt wird die Säuresekretion durch sauren, hyperosmolaren und stark fetthaltigen Darminhalt im oberen Dünndarm (**intestinale Phase**).

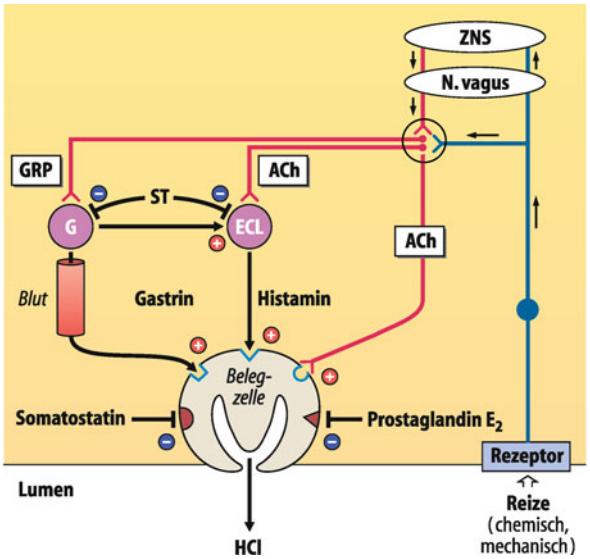


Abb. 38.11. Stimulation der Belegzellen über drei Rezeptortypen. *ECL* ECL-Zelle; *G* G-Zelle; *GRP gastrin releasing peptide*; *ST* Somatostatin. Efferente Vagusneurone sind *rot*, viszerale Afferenzen *blau* dargestellt

38.5 Pankreas

Pankreassaft

Das Pankreas produziert täglich etwa 2 l eines plasmaisotonen, alkalischen Sekrets, das als wichtige Funktionsbestandteile eine Vielzahl hydrolytischer Enzyme enthält.

Enzyme. Neben endokrin tätigen Zellgruppen (▶ Kap. 21.4) besitzt das Pankreas exokrine Anteile, die bei Stimulation eine Vielzahl **hydrolytischer Enzyme** für die Verdauung sezernieren. Die Zellen der den Schaltstücken aufsitzenden Azini weisen apikal eine große Zahl an Zymogengranula auf, in denen die Proenzyme bzw. Enzyme gespeichert sind und aus denen sie durch Exozytose freigesetzt werden. Die Granula der Azinuszellen enthalten alle Enzyme in einem konstanten Verhältnis, das auch im fertigen Sekret erhalten bleibt. Eine Adaptation an einen besonders vorherrschenden Nahrungsbestandteil, z. B. Fett, ist möglich. Eine solche Anpassung mit einem relativen Anstieg der Lipasekonzentration nimmt aber mehrere Wochen in Anspruch.

Etwa 90% der Proteine des Pankreassaftes sind Verdauungsenzyme, wobei die proteolytischen Enzyme (Endo- und Exopeptidasen) überwiegen [Tab. A9 »Hydrolytische Enzyme des Pankreassekrets (Auswahl)« im Anhang]. Letztere sowie die Ko-

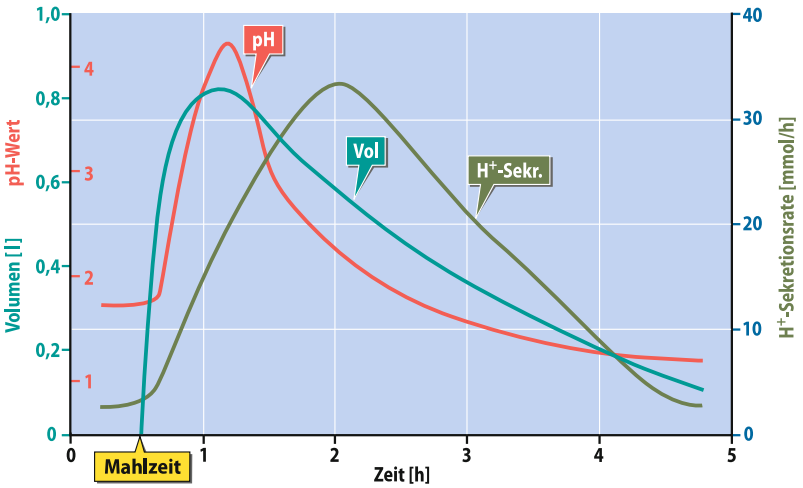


Abb. 38.12. Volumenänderung des Magens (Vol), intraluminaler pH-Wert (pH) und H^+-Sekretionsrate (H^+-Sekr.) nach Aufnahme proteinreicher Nahrung. Der vorübergehende pH-Anstieg wird vor allem auf die Pufferung der Magensäure durch Eiweiß in der »neutralen« Nahrung zurückgeführt

lipase (Kofaktor für die Lipase) und die Phospholipase A müssen erst aus Vorstufen aktiviert werden. Die Aktivierung im Darmlumen erfolgt durch ein Bürstensaumenzym der Duodenalschleimhaut, die **Enteropeptidase** (»Enterokinase«), eine Endopeptidase. Das hierdurch aus Trypsinogen aktivierte Trypsin wirkt autokatalytisch und aktiviert auch die anderen Proteasen. Umgekehrt hemmt ein **Trypsininhibitor** des Pankreassaftes als zusätzliche Sicherung die Wirkung von Trypsin, insbesondere von vorzeitig aktiviertem Trypsin, während der Passage durch die Ausführungsgänge und wirkt so einer Selbstverdauung des Organs entgegen. Lipase, Amylase und die Ribonukleasen werden bereits in aktiver Form sezerniert.

Elektrolyte. Die Hauptanionen des Pankreassaftes sind Cl^- und HCO_3^-, die Hauptkationen Na^+ und K^+. Im Gegensatz zum Mundspeichel ist der Bauchspeichel isoton zum Blutplasma und bleibt es, unabhängig von der Sekretionsrate. Während die Kationenkonzentrationen bei Stimulation konstant bleiben, ändern sich die Konzentrationen von HCO_3^- und Cl^- gegenläufig zueinander derart, dass die Summe der Konzentrationen der beiden Anionen stets konstant bleibt (≈ 150 mmol/l; Abb. 38.13). Bei maximaler Sekretion betragen die Bikarbonatkonzentration 130–140 mmol/l und der pH-Wert 8,2.

Das **Primärsekret** der Azinuszellen ist wie in den Mundspeicheldrüsen Cl^--reich (Abb. 38.5). In der digestiven Phase werden unter dem Einfluss von **Sekretin** auf die Epithelzellen der intralobulären Gangabschnitte große Volumina eines HCO_3^--reichen, alkalischen Sekrets sezerniert, dessen Anionenzusammensetzung flussabhängig ist (Abb. 38.13).

Die HCO_3^--Sekretion in die Pankreasgänge hängt von der Aktivität der Na^+/K^+-ATPase und des Na^+/H^+-Austauschers in der basolateralen Membran ab. Letzterer treibt einen luminalen **Cl^-/HCO_3^--Antiporter** an, über den Cl^--Ionen wieder in die Zellen gelangen, die über einen **Chloridkanal vom CFTR-Typ** zur Rezirkulation bereitgestellt werden (▶ Box 3.1). Na^+-Ionen und eine entsprechende Menge an Wasser folgen passiv auf parazellulärem Weg, wodurch das ins Duodenum abgegebene Sekret isotonisch bleibt (Abb. 38.14). Dieser Cl^--Kanal wird durch **Sekretin** bzw. dessen *second messenger* cAMP aktiviert und ist

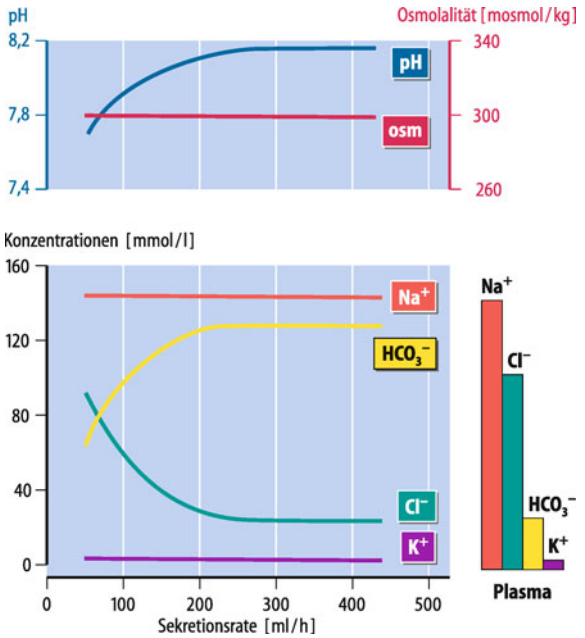


Abb. 38.13. Osmolalität, pH-Wert und Elektrolytzusammensetzung des Pankreassekrets in Abhängigkeit von der Sekretionsrate

bei Patienten mit **zystischer Pankreasfibrose (Mukoviszidose)**, der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten, monogenen Stoffwechselkrankheit, defekt, sodass nur noch kleine Volumina eines zähen Pankreassekrets abgegeben werden können, was zu einem Sekretstau führt.

Stimulation der Sekretion

Die Stimulation der Pankreassekretion erfolgt in drei Phasen; Vagusaktivierung und Cholezystokinin fördern die Produktion eines enzymreichen, Sekretin dagegen die Bildung eines bikarbonatreichen Sekrets.

Stimulations-Sekretions-Kopplung in der Azinuszelle. Die Sekretion von Enzymen in der digestiven Phase wird vor allem

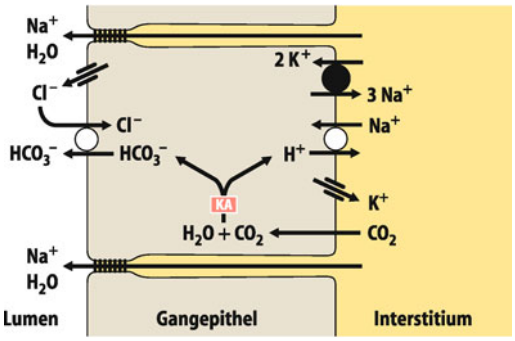


Abb. 38.14. Klassisches Modell der Elektrolyttransporte in den Ausführungsgängen des Pankreas. *KA* Karboanhydratase. (Nach Steward et al. 2005)

durch den **N. vagus** und durch **Cholezystokinin** (CCK) stimuliert. Sekretin hat an den Azinuszellen nur eine untergeordnete stimulierende Wirkung. In der basolateralen Membran der Azinuszellen sind m_3-Cholinozeptoren für Azetylcholin und CCK-1-Rezeptoren für CCK lokalisiert. Beide benutzen Inositoltrisphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG) als *second messenger*. Diese Botenstoffe stimulieren Proteinphosphorylierungsreaktionen und bewirken hierdurch die Exozytose der Proenzyme bzw. Enzyme. Die Exozytose ist meist begleitet von einer Aktivierung von Ca^{2+}-Kanälen in der basolateralen Membran, gefolgt von einem Ca^{2+}-Einstrom in die Azinuszellen.

Interdigestive Pankreassekretion. In **Verdauungsruhe** findet lediglich eine geringe **Basalsekretion** (0,2 ml/min) statt, deren HCO_3^--Ausstoß 2–3% und Enzymsekretion 10–15% der maximal stimulierbaren Menge ausmachen. In der interdigestiven Phase steigt die Pankreassekretion lediglich in den Phasen II und III des wandernden myoelektrischen Motorkomplexes an. Die physiologische Bedeutung dieses Phänomens wird mit der »*housekeeper*-Funktion« des MMK in Verbindung gebracht (▶ Abschn. 38.2).

Ein reichlicher Fluss von Pankreassaft (etwa 4 ml/min) setzt meist wenige Minuten nach Einnahme einer Mahlzeit ein und hält etwa 3 h lang an.

Aktivierungsphasen. Man unterscheidet auch hier drei Aktivierungsphasen:

- Die **kephale Phase** wird durch Vorstellung, Anblick, Geruch, Geschmack, Kauen und Schlucken der Speisen ausgelöst und führt zu einem Anstieg der Bikarbonatsekretion um 10–15% und des Enzymausstoßes um 20–30%. Diese Phase wird durch den **N. vagus** vermittelt. Neurotransmitter der postganglionären parasympathischen Neurone, welche die Bikarbonatsekretion in den Gangepithelien anregen, sind wahrscheinlich Azetylcholin und/oder GRP (▶ Abschn. 38.1). Die Sekretionssteigerung der Enzyme in den Azinuszellen wird durch Azetylcholin bzw. m_3-Cholinozeptoren vermittelt. Sie ist daher durch Atropin hemmbar.
- Durch Eintritt von Speisen in den Magen wird die **gastrale Phase** der Pankreassekretion ausgelöst. Die Dehnung der Magenwand, vagovagale Reflexe und vermutlich auch eine Gastrinfreisetzung sind hier für die Sekretionssteigerung um ca. 15% verantwortlich.
- Die wichtigste Aktivierungsphase der Pankreassekretion beginnt mit dem Eintritt des Chymus ins Duodenum. In der **intestinalen Phase** (Sekretionssteigerung um ca. 60%) vermitteln vor allem gastrointestinale Hormone, weniger der N. vagus, die Sekretionsantwort. **Sekretin** wird bei Ansäuerung (pH < 4,5) des proximalen Duodenums durch den Chymus von den S-Zellen der Schleimhaut sezerniert. Die durch Sekretin, in geringem Maß auch durch Vagusimpulse, stimulierte HCO_3^--Sekretion in den Gangepithelien ist in der Lage – im Verein mit HCO_3^--Ionen aus den Brunner-Drüsen der Duodenalschleimhaut und der (Leber-)Galle – die für die Dünndarmmukosa potenziell schädliche Säure schnell zu neutralisieren und den für die Wirkung der Pankreasenzyme notwendigen pH-Wert von 6–8 einzustellen. Hierbei müssen 20–40 mmol H^+ neutralisiert werden, welche die aktivierte Magenschleimhaut stündlich sezerniert. Die **Cholezystokininfreisetzung** aus endokrinen Zellen der Dünndarmmukosa wird stimuliert durch Abbauprodukte von Fetten (langkettige Fettsäuren mit mehr als 10 C-Atomen, 2-Monoacylglycerole), von Peptiden und Aminosäuren sowie Ca^{2+}-Ionen. Kohlenhydrate haben diese Wirkung nicht. Diese humorale Stimulation wird durch vagovagale Reflexe, Sekretin und GRP unterstützt.

Einige gastrointestinale Peptide können die Pankreassekretion **hemmen**. Zu ihnen zählen Somatostatin, Glukagon, Peptid YY und das pankreatische Polypeptid. Diese inhibitorischen Peptide sind dafür verantwortlich, dass in der intestinalen Phase nur 60-70% der maximal möglichen, d. h. durch intravenöse Injektion von Sekretin bzw. CCK zu erzielenden, Sekretionssteigerung (max. 15 mmol HCO_3^-/h) erreicht werden.

Das Pankreas weist eine große **Funktionsreserve** auf. Es produziert etwa 10-fach höhere Enzymmengen als für eine ausreichende Hydrolyse der höhermolekularen Nahrungsbestandteile erforderlich wären. Ein völliges Fehlen der Mundspeichel- bzw. Magensaftenzyme hat daher keinerlei Folgen für die Verdauung. Selbst bei einer Entfernung von 90% des Pankreas reicht die Restfunktion der belassenen 10% aus, um eine Verdauungsinsuffizienz (Maldigestion) zu vermeiden.

38.6. Pankreatitis

Ursachen der akuten Pankreatitis. Der bedrohlichen akuten Pankreatitis liegt eine »Selbstverdauung« von Pankreasgewebe zugrunde. Als Ursache wird eine vorzeitige Aktivierung von proteo- und lipolytischen Enzymen durch Fusion von Zymogengranula und Lysosomen in den Azinuszellen angesehen. ▼

Auslösend ist in den meisten Fällen eine Abflussbehinderung in der gemeinsamen Mündung von Ductus choledochus und Ductus pancreaticus (z. B. durch einen Gallenstein). Aber auch ein akuter Alkoholabusus zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit kann durch Proteinpräzipitation in den Pankreas-

gängen und Permeabilitätssteigerung der Gangepithelien zu einer Zellschädigung führen und dadurch eine akute Pankreatitis verursachen. Im Vordergrund stehen dabei die Lipaseaktivierung sowie die Umwandlung von Trypsinogen in Trypsin.

Symptome der akuten Pankreatitis. Die akute Pankreatitis verursacht in der Regel starke Oberbauchschmerzen. Lebensbedrohliche Verläufe treten dann auf, wenn durch Trypsin gefäßaktive Substanzen, wie Kallikrein und Kinine, freigesetzt werden, welche die Gefäßpermeabilität erheblich steigern und eine systemische Vasodilatation bewirken. Hierdurch werden starke Blutdruckabfälle und Schockzustände ausgelöst. In den Blutkreislauf gelangte aktivierte Verdauungsenzyme können das Alveolarepithel und die Nieren schädigen. Folgen sind eine Atmungs- und Niereninsuffizienz.

Chronische Pankreatitis. Die chronische Pankreatitis wird vor allem durch langjährigen Alkoholabusus hervorgerufen. Neben einer direkten Schädigung der Azini durch Ethylalkohol und/oder seiner Abbauprodukte wird – wie auch bei der akuten Pankreatitis – eine Veränderung der Sekretzusammensetzung mit nachfolgender Proteinpräzipitation (s. oben) als wichtiger verursachender Mechanismus diskutiert (z. B. Fehlen der »Schutzproteine« Lithostatin und Glykoprotein-2). Eine Maldigestion (in erster Linie eine gestörte Fettverdauung) und ein Diabetes mellitus treten erst bei weit fortgeschrittener Schädigung des Pankreasgewebes (> 90%) auf.

In Kürze

Pankreas

Das exokrine Pankreas produziert im Mittel täglich 2 l eines plasmaisotonen Sekrets, das eine Vielzahl **hydrolytischer Enzyme** enthält, die großteils als inaktive Vorstufen abgegeben werden.

In der digestiven Phase wird die Pankreassekretion durch **Cholezystokinin** und **Vagusaktivierung** erheblich gesteigert und der Ausstoß hydrolytischer Enzyme deutlich erhöht. Der Pankreassaft beinhaltet reichlich **Bikarbonat**, das über einen HCO_3^-/Cl^--Antiporter in die Gänge sezerniert wird.

Stimuliert durch **Sekretin** werden im Gangepithel Cl^- gegen HCO_3^--Ionen stöchiometrisch ausgetauscht, sodass größere Volumina eines alkalischen Sekrets ins Duodenum abgegeben werden. Hierdurch wird eine Neutralisierung des sauren Chymus erreicht und ein pH-Optimum für die Pankreasenzyme geschaffen.

38.6 Leber und Gallensekretion

Funktionen der Leber

Die Leber ist mit ca. 1,5 kg das größte innere Organ unseres Körpers mit vielfältigen, z. T. sehr komplexen Funktionen.

Energiestoffwechsel. Die Leber spielt eine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel (Tab. 38.2). Die Leberzellen speichern **Glykogen**. Bei Hypoglykämie bauen sie dieses ab und geben die frei werdende Glukose ins Blut ab. Darüber hinaus können die Leberzellen aus Laktat und einer Reihe von Aminosäuren Glukose bilden **(Glukoneogenese)**. Die meisten **Aminosäuren** werden letztlich in der Leber abgebaut. Ausnahme sind die verzweigtkettigen Aminosäuren (Valin, Leucin, Isoleucin). Die Leber bildet aus Fettsäuren **Azetazetat** und **β-Hydroxybutyrat**. Die beiden Ketonkörper dienen bei länger dauerndem Hungern als Substrate für das Gehirn, das keine Fettsäuren zur Energiegewinnung heranziehen kann.

Plasmaproteinsynthese. In der Leber werden die meisten Plasmaproteine gebildet, wie etwa Gerinnungsfaktoren, Lipoproteine und Transferrin (▶ Kap. 23.2).

Harnstoffsynthese. Durch die Harnstoffsynthese entgiftet die Leber Ammoniak, das beim Abbau von Aminosäuren entsteht. Andererseits kann die Leber Glutamin bilden, das in der Niere zur NH_4^+-Produktion verwendet wird. Über Harnstoff- bzw. Glutaminsynthese beeinflusst die Leber den **Säure-Basen-Haushalt** (▶ Kap. 35.2).

Biotransformation. Über die Stoffwechselwege der Biotransformation verändert die Leber körpereigene (z. B. Häm) und körperfremde Substanzen (z. B. Pharmaka). Unter anderem werden die Substanzen oxidiert und an Glukuronsäure gekoppelt (Konjugation). Sie werden dadurch löslich und können mit der Galle (s. unten) und dem Urin (▶ Kap. 29.3) ausgeschieden werden.

Weitere spezifische Stoffwechselleistungen. Die Leber bewerkstelligt u. a. den Fruktoseabbau und -umbau in Glukose, den Galaktoseumbau in Glukose sowie die Synthese von Gallensäuren aus Cholesterol.

Speicherung. Die Leber speichert **Eisen** und ist zur (pränatalen) Erythropoiese befähigt (▶ Kap. 23.3). Beim Erwachsenen findet normalerweise keine hepatische Erythropoiese statt. Darüber hinaus speichert die Leber Kupfer, Lipide und einige Vitamine.

Hormone. Die Leber bildet Somatomedine (IGF-1, IGF-2, ▶ Kap. 21.2), Erythropoietin und Thrombopoietin (▶ Kap. 23.3), Vorstufen von Hormonen (25-Hydroxycholecalciferol) und aktiviert das Schilddrüsenhormon T_4 zu T_3 (▶ Kap. 21.3).

Abwehrfunktion. Die Leber ist wichtiger Filter für Fremdstoffe aus dem Darm. Die Von-Kupffer-Sternzellen nehmen Fremdstoffe durch Phagozytose auf. Leberspezifische Killerzellen sind

Tab. 38.2. Leistungen der Leber (Auswahl)

1.	**Kohlenhydratstoffwechsel**
	Glykogensynthese, Glukoneogenese
	Glykogenolyse, Glykolyse
	Fruktose- und Galaktose-Utilisation
2.	**Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel**
	Biosynthese von Plasmaproteinen (z. B. Albumin, Gerinnungsfaktoren, Faktoren der Fibrinolyse, Transportproteine, Apolipoproteine)
	Biosynthese nichtessenzieller Aminosäuren
	Abbau von Aminosäuren
	Harnstoffsynthese, Ammoniakstoffwechsel
	Kreatinsynthese, Glutathionsynthese
3.	**Lipidstoffwechsel**
	Biosynthese und Abbau von Triacylglycerolen, Lipoproteinen und Phospholipiden
	Oxidation und Synthese von Fettsäuren
	Ketogenese
	Biosynthese und Exkretion von Cholesterol
4.	**Biotransformation**
	Entgiftung, Inaktivierung, Umwandlung in wasserlösliche Verbindungen und Ausscheidung körpereigener Stoffe (Endobiotika, z. B. Häm, Steroidhormone, Schilddrüsenhormone) und körperfremder Substanzen (Xenobiotica, z. B. Arzneimittel)
	Ethanolabbau
	Bioaktivierung von Arzneimitteln (z. B. von Zyklophosphamid)
	Giftung von Stoffen (z. B. von Methanol)
5.	**Abwehrfunktionen**
	Phagozytoseaktivität (Von-Kupffer-Sternzellen)
	Synthese von Komplementfaktoren und Akute-Phase-Proteinen
	Aktivität der Pit-Zellen (i. e. leberspezifische NK-Zellen)
6.	**Speicherfunktionen**
	Lipid- und Retinolspeicherung (Ito-Zellen), Speicherung fettlöslicher Vitamine
	Kupfer, Vitamin B_{12}, Folsäure
	Glykogen
7.	**Synthese von Hormonen, Mediatoren bzw. ihrer Vorstufen**
	IGF-1, IGF-2 (▶ Kap. 21.2)
	Erythropoietin, Thrombopoietin (▶ Kap. 23.3)
	Angiotensinogen, Kininogen
	Hydroxylierung von Vitamin D_3
	$T_4 \rightarrow T_3$-Konversion (▶ Kap. 21.3)
8.	**Regulation des Säure-Basen-Haushalts (▶ Kap. 35.2)**
9.	**Pränatale Hämatopoiese (▶ Kap. 23.3), postnataler Erythrozytenabbau**
10.	**Regulation der Eisenhomöostase**
	Eisenspeicherung
	Sekretion des Regulatorpeptids Hepcidin
11.	**Sekretion von Gallensäuren, Gallebildung**

an der Immunabwehr beteiligt (▶ Kap. 24.2). Die Leber produziert weiterhin eine Reihe von Plasmaproteinen mit Abwehrfunktionen (▶ Kap. 24.1).

Gallebildung. Die Leber ist die größte Drüse des Körpers. Die Hepatozyten bilden die Galle, die bei der Fettabsorption eine entscheidende Rolle spielt, wie im Folgenden dargestellt werden soll.

Gallenbildung

Die Galle enthält als wichtige Funktionsbestandteile Gallensäuren bzw. Gallensalze, Cholesterol, Phospholipide und Bilirubin; bei der Bildung der Lebergalle wirken zwei Mechanismen zusammen, die Gallensäuren-abhängige und die Gallensäuren-unabhängige Sekretion.

Bauelemente der Leber. Die Bauelemente der Leber (Leberläppchen bzw. Azini) bestehen aus einer Vielzahl von radiär verlaufenden, in Balken und Platten angeordneten Zellsträngen. Zwischen dem Balkenwerk der Leberzellplatten verläuft ein radiäres, anastomosierendes Kapillarnetz. Diese Kapillaren, die **Lebersinusoide**, deren Wand fenestriert ist und die aus Endothelzellen und Von-Kupffer-Sternzellen besteht, sind von den Leberzellen durch den **Disse-Raum** getrennt. Durch Aussparungen (Rinnen) in der Wand einander gegenüber liegender Leberzellen werden die **Gallenkanälchen** gebildet. Letztere beginnen im Läppchenzentrum und leiten die von den Hepatozyten gebildete Galle zur Läppchenperipherie, entgegen der Flussrichtung des Blutes in den Sinusoiden. Die Gallenkanälchen münden in intrahepatische, mit Epithel ausgekleidete **Gallengänge** ein, die sich kurz vor der Leberpforte zum Lebergang (Ductus hepaticus) vereinigen. Im Nebenschluss zweigt der Gallenblasengang (Ductus cysticus) ab, der in der Gallenblase endet. Der Endabschnitt der Gallenwege, der Ductus choledochus, mündet zumeist gemeinsam mit dem Ductus pancreaticus an der Papilla Vateri ins Duodenum.

Sekretion der Lebergalle. Die tägliche Gallenproduktion beträgt ca. 650 ml, von denen etwa 80% aus den Hepatozyten und ca. 20% aus dem Gallengangepithel stammen. Bei der Bildung der Galle durch die Leberzellen wirken zwei Mechanismen zusammen, die Gallensäuren-abhängige und -unabhängige Sekretion, die zu je 40% zum Gesamtvolumen beitragen.

Hepatozytäre Sekretion. Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Menge der ausgeschiedenen Gallensäuren und dem Gallenfluss. Bei der **Gallensäuren-abhängigen Sekretion** (ca. 250 ml/Tag) werden die in den perivenösen Hepatozyten aus Cholesterol synthetisierten **primären Gallensäuren** (Cholsäure, Chenodesoxycholsäure) und die – nach Dehydroxylierug und Dekonjugation mittels bakterieller Enzyme – durch »Rezirkulation« über den enterohepatischen Kreislauf in die Leber gelangten **sekundären Gallensäuren** (Desoxycholsäure, Lithocholsäure) zunächst mit Taurin oder Glyzin säureamidartig verknüpft (Konjugation). Anschließend werden sie vor allem durch **zwei primär-aktive, ATP-verbrauchende Transporter** (*bile salt export pump*, BSEP, bzw. *multidrug resistance-associated protein* MRP-2) in die Gallenkanäl-

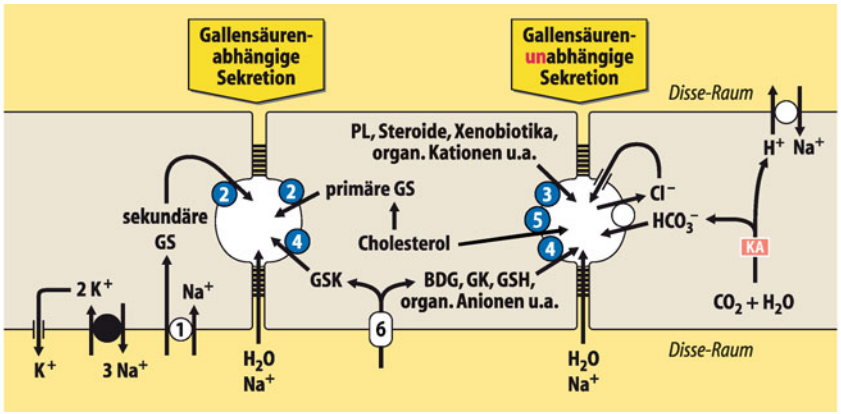


Abb. 38.15. Mechanismen der Gallensäuren-abhängigen (links) und Gallensäuren-unabhängigen Sekretion (rechts) aus den Leberzellen in die Gallenkanälchen. (1) basolateraler $2Na^+$,Taurocholat-Symporter (NTCP), (2) *bile salt export pump* (BSEP), (3) *multidrug resistance* (MDR) P-Glykoprotein, (4) *multidrug resistance-associated protein* (MRP-2), (5) Cholesterolsekretion über *ATP-binding cassette transporter* (ABC G5/G8), (6) basolateraler Carrier (Anionentransporter OATP-1); *GS* Gallensäuren; *GSK* Gallensäuren- bzw. Gallensalzkonjugate; *KA* Karboanhydratase; *GK* Glutathionkonjugate; *GSH* Glutathion; *BDG* Bilirubindiglukuronid; *PL* Phospholipide

chen sezerniert (Abb. 38.15). Wasser folgt aus osmotischen Gründen so lange nach, bis das Primärsekret plasmaisoton wird.

Die sekundären Gallensäuren werden aus dem Pfortaderblut vorrangig über einen **Na^+-abhängigen Symporter** in die periportalen Hepatozyten aufgenommen. Dieser Symporter wird durch einen Ionengradienten angetrieben, welcher wiederum durch die Aktivität der Na^+/K^+-ATPase aufrechterhalten wird (Abb. 38.15). Teilweise werden Gallensäuren auch über **Anionenaustauscher** in die Hepatozyten aufgenommen. Je höher die Gallensäurenkonzentration im Pfortaderblut, desto intensiver ist ihre Aufnahme über Anionentransporter und ihre anschließende Sekretion in die Gallenkanälchen. Sekundäre Gallensäuren aktivieren diese Anionentransporter in der basolateralen Membran und steigern somit den Gallenfluss **(choleretische Wirkung der Gallensäuren)**.

Die treibende Kraft für die **Gallensäuren-unabhängige Sekretion** (ca. 250 ml/Tag) ist u. a. die sekundär-aktive HCO_3^-- sowie primär-aktive, MRP-2-vermittelte Glutathion- und Bilirubinsekretion in die Gallenkanälchen. Erstere gleicht dem bei der duktalen Pankreassekretion beschriebenen Mechanismus (▶ Abschn. 38.5). Auch hier führt ein osmotisch-bedingter Wasserstrom zur Bildung eines isotonen Primärsekrets.

Cholesterol und **Phospholipide** werden ebenfalls primäraktiv in die Gallenkanälchen sezerniert (Abb. 38.15). Auch viele Medikamente und andere körperfremde Substanzen (Xenobiotica), Schadstoffe, jodhaltige Röntgenkontrastmittel zur Darstellung der Gallenwege und Gallenblase (Cholangio- und Cholezystographie) sowie Bromsulfalein (Substanz zum Testen der Exkretionsfunktion der Leberzellen) werden unter ATP-Verbrauch eliminiert.

Cholangiozytäre Sekretion. Auf dem weiteren Weg durch die großen **intrahepatischen Gallengänge** werden Menge und Zusammensetzung der primär gebildeten Lebergalle verändert. Unter dem Einfluss von **Sekretin** wird eine HCO_3^--reiche Flüssigkeit sezerniert. Der Mechanismus ist vergleichbar mit dem in den Pankreasgangepithelien und ist demnach bei zystischer Fibrose (▶ Box 3.1) gestört. Gallengangepithelien tragen erheblich zur Alkalisierung der Galle bei. Das von den Gangepithelien produzierte Gallenvolumen beträgt 125–150 ml/Tag.

Funktion der Gallenblase

In der Gallenblase wird in Verdauungsruhe die Lebergalle zur Blasengalle eingedickt; in der Verdauungsphase erfolgt – vermittelt durch Cholezystokinin und Vagusaktivierung – die Gallenblasenentleerung.

Blasengalle. Die plasmaisotone **Lebergalle** ist durch den Gallenfarbstoff Bilirubin goldgelb gefärbt und wird mit einer Rate von etwa 0,4 ml/min gebildet (mittlere Zusammensetzung Tab. 38.3). In den Verdauungsphasen fließt sie direkt ins Duodenum ab.

In den interdigestiven Phasen gelangen etwa 50% der Lebergalle über den Ductus cysticus in ein Reservoir, die Gallenblase (Fassungsvermögen etwa 60 ml), wo sie zur **Blasengalle** konzentriert wird. Die große **Resorptionskapazität** der Gallenblase ermöglicht innerhalb von 4 h eine Reduzierung des Gallenvolumens auf 10% des Ausgangsvolumens. Entsprechend werden Gallensäuren, Bilirubin, Cholesterol und Phospholipide bis auf das 10-fache konzentriert. Die grünbraune Blasengalle bleibt trotzdem plasmaisoton, da die genannten Stoffe in Mizellen eingeschlossen sind.

Treibende Kraft für die Gallenkonzentrierung ist eine elektroneutrale Na^+- und Cl^--Resorption, die durch einen (stärker aktiven) Na^+/H^+- und einen (schwächer aktiven) HCO_3^-/Cl^--Austauscher in der apikalen Membran vermittelt sowie durch die Na^+/K^+-ATPase in der basolateralen Membran aufrechterhalten wird (Abb. 3.6). Die Na^+- und Cl^--Resorption ist von einem osmotischen Wasserstrom gefolgt.

Trotz der Resorption ist die Na^+-Konzentration in der Blasengalle höher als in der Lebergalle (Tab. 38.3). Der Grund hierfür liegt in der Bildung von polyanionischen Mizellen in der Galle (s. unten).

Tab. 38.3. Mittlere Zusammensetzung der Leber- und Blasengalle

Bestandteile	Lebergalle [mmol/l]	Blasengalle [mmol/l]
Na^+	150	180*
K^+	5	13
Ca^{2+}	2,5	11
Cl^-	105	66
HCO_3^-	30	19
Gallensäuren	20	90
Lezithin	3	30
Gallenfarbstoffe	1	5
Cholesterol	4	17
pH-Wert	7,2	6,9

* Die Na^+-Konzentration in der Blasengalle unterliegt – abhängig von der Konzentration der polyanionischen Mizellen – erheblichen Schwankungen (170–220 mmol/l)

Gallenblasenmotilität. Die in der interdigestiven Phase in die Gallenblase geflossene und dort eingedickte Galle wird während der Verdauungsphase **Cholezystokinin-vermittelt** durch Kontraktion der Gallenblase (bei gleichzeitiger Relaxierung des Sphincter Oddi) entleert. CCK wird vor allem durch Fette im Duodenum aus den I-Zellen freigesetzt. Der **N. vagus** bzw. Parasympathomimetika steigern ebenfalls die Motilität der Gallenblase, jedoch wesentlich schwächer als CCK.

▪▪▪ Die Kontraktion der Gallenblase setzt bereits 2 min nach Kontakt der Dünndarmmukosa mit Fettprodukten ein, die vollständige Entleerung ist nach 15–90 min erreicht. Dabei kommt es einerseits zu einer anhaltend tonischen Kontraktion, die zu einer Verkleinerung des Durchmessers der Gallenblase führt, und andererseits zu rhythmischen Kontraktionen mit einer Frequenz von 2–6/min. Hierbei werden Drücke von 25–30 mmHg erreicht. Pankreatisches Polypeptid, VIP und Somatostatin bewirken eine Relaxation der Gallenblase.

Mizellen, enterohepatischer Kreislauf der Gallensäuren

Gallensäuren, die in gemischten Mizellen ins Duodenum gelangen, dienen als Emulgatoren bei der Fettverdauung; sie werden zu 95% im terminalen Ileum resorbiert und über die Pfortader wieder der Leber zugeführt.

Bildung von Mizellen. Gallensäurenmoleküle sind amphiphile Moleküle, d. h., sie verfügen über einen hydrophilen (mit Karboxyl- und OH-Gruppen) und einen hydrophoben Molekülabschnitt (Steroidkern mit Methylgruppen) und haben somit Detergenswirkung. Aufgrund dieser Struktur bilden Gallensäurenmoleküle (wie andere Detergenzien) an der Phasengrenze zwischen Öl und Wasser einen nahezu monomolekularen Film mit Ausrichtung ihrer hydrophilen Gruppen zum Wasser und der lipophilen Gruppen zur Fettphase. In wässriger Lösung entstehen so **Mizellen**, d. h. strukturierte Molekülaggregate mit einem Durchmesser von 3–10 nm. Voraussetzung dafür ist, dass die Konzentration der Gallensäuren einen bestimmten Wert, die sog. **kritische mizellare Konzentration** von 1–2 mmol/l, überschreitet. In den inneren lipophilen Kern können Lipide, wie Cholesterol und Phospholipide, inkorporiert werden. Auf diese Weise werden »**gemischte Mizellen**« gebildet (Abb. 38.16), die für die Fettverdauung und -absorption im Darm von großer Bedeutung sind. Das unlösliche Cholesterol wird so in Lösung gebracht. Es fällt erst kristallin aus, wenn seine Konzentration das Fassungsvermögen der Mizellen übersteigt, ein wesentlicher Vorgang bei der Entstehung von Cholesterolgallensteinen (▶ Box 38.7).

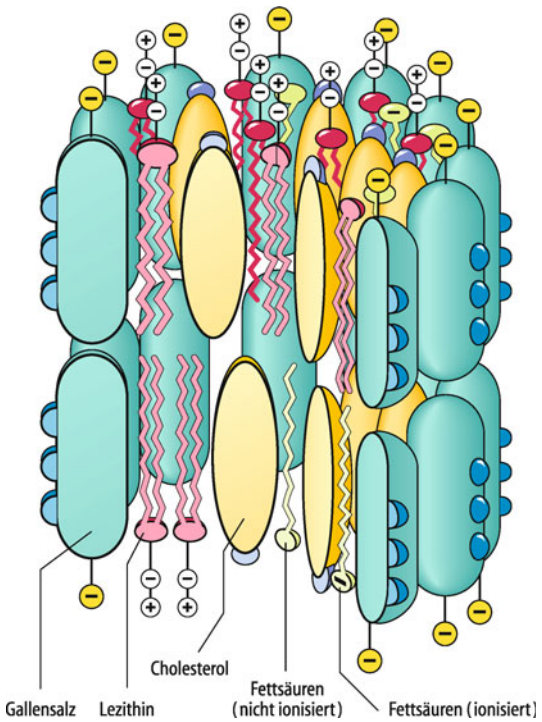


Abb. 38.16. Schematischer Aufbau einer gemischten Mizelle. Cholesterol, Lezithin, Fettsäuren und Monoacylglycerole befinden sich im Zentrum der gemischten Mizelle, umgeben von Gallensäuren, deren hydrophile Gruppen zur Oberfläche orientiert sind

Gallensäuren gelangen in gemischten Mizellen ins Duodenum. Trotz der Verdünnung durch den Mageninhalt auf 5–10 mmol/l bleibt ihre Konzentration noch sicher über der kritischen mizellaren Konzentration. Beim physiologischen pH-Wert des Dünndarms sind die Gallensalze gut löslich, bei einem pH-Wert unter 4 werden sie zunehmend unlöslich.

Enterohepatischer Kreislauf der Gallensäuren. Der Gesamtvorrat des Körpers an Gallensäuren **(Gallensäurenpool)** beträgt nur 2–4 g und reicht für die tägliche Fettverdauung nicht aus. Bei einer fettreichen Mahlzeit ist bis zum 5-fachen dieser Menge erforderlich (für 100 g Fett werden etwa 20 g Gallensäuren benötigt). Deshalb rezirkulieren die vorhandenen Gallensäuren täglich mehrfach durch den Darm und die Leber **(enterohepatischer Kreislauf)**. Die Frequenz dieser Rezirkulation ist u. a. abhängig von der Nahrungszusammensetzung und schwankt zwischen 4–12 Umläufen/Tag (Abb. 38.17).

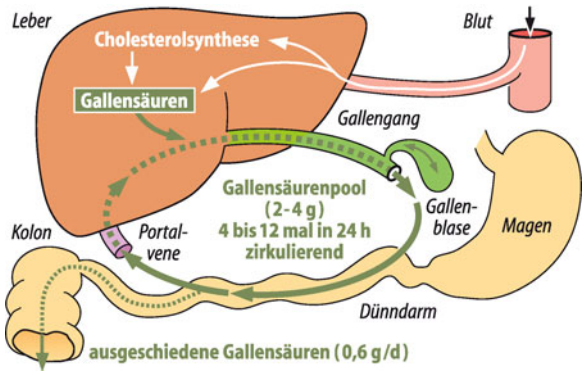


Abb. 38.17. Enterohepatischer Kreislauf der Gallensäuren

Die in den Dünndarm abgegebenen primären und sekundären Gallensäuren werden im unteren Ileum zu 95% über einen Na^+-Symport (*apical sodium bile acid transporter* [ASBT]) sekundär-aktiv resorbiert. Etwa 1–2% der Gallensäuren werden im oberen Dünndarm durch nichtionische, im unteren Dünndarm und Dickdarm durch ionische Diffusion (▶ Kap. 3.3) passiv aus dem Lumen aufgenommen. Aufgrund der intensiven Resorption treten nur 3–4% der ursprünglich ins Duodenum abgegebenen Gallensäuren in den Dickdarm über.

Nach ihrer Resorption werden die Gallensäuren, gebunden an ein zytosolisches Transportprotein, an die basolaterale Membran transportiert und dort aktiv (MRP_3) oder über einen Anionenaustauscher exportiert. Sie gelangen anschließend ins Pfortaderblut und erreichen somit wieder die Leber, wo sie – nach Konjugierung in den Hepatozyten – erneut für die kanalikuläre Sekretion zur Verfügung stehen. Der über den Stuhl verloren gegangene Anteil von ca. 0,6 g/Tag wird in der Leber aus Cholesterol neu synthetisiert.

Gallenfarbstoffe

Das vorwiegend aus dem Hämoglobinabbau stammende Bilirubin wird in der Leber konjugiert und in die Galle sezerniert; zusammen mit seinen Abbauprodukten wird es im unteren Ileum und im Kolon teilweise resorbiert und gelangt über die Pfortader wieder in die Leber; Bilirubin ist ein potentes Antioxidans.

Exkretion des Bilirubins. Beim Abbau des Hämoglobins und anderer Hämoproteine (z. B. Zytochrome, Myoglobin) entstehen Porphyrine, die nicht weiter verwertet werden können. Der dabei zuerst auftretende Gallenfarbstoff ist das (grüne) **Biliverdin**, das durch Hydrierung zu (orange-rotem) **Bilirubin**, dem wichtigsten Gallenfarbstoff, reduziert wird. Letzteres ist in Wasser praktisch unlöslich (»indirektes« Bilirubin) und wird daher im Blut an Albumin gebunden transportiert und von den Leberzellen – nach Abspaltung von Albumin – vorrangig über einen Anionenaustauscher aufgenommen. Es fallen ca. 4 mg/kg Körpergewicht, also 200–300 mg/Tag an. In der Leber wird der überwiegende Teil (ca. 80%) an Glukuronsäure gekoppelt (»Konjugation«) und größtenteils als wasserlösliches (»direktes«) Bilibrubin in Form von **Bilirubindiglukuronid**, z. T. auch als Sulfatester, primär-aktiv in die Gallenkanälchen sezerniert (s. oben).

38.7. Gallensteine

Zusammensetzungen. Eine der häufigsten Erkrankungen in Mitteleuropa ist die **Cholelithiasis (Gallensteinleiden)**. Je nach Zusammensetzung unterscheidet man zwischen **Cholesterol**- (ca. 80% aller Gallensteine) und **Pigmentsteinen** (etwa 20%):

- Cholesterolsteine bestehen hauptsächlich (> 80%) aus Cholesterol,
- Pigmentsteine aus Kalziumbilirubinat, -phosphat und -karbonat.

Die »Verkalkung«, die normalerweise durch die schwach saure Reaktion der Blasengalle abgeschwächt wird, ist Folge von entzündlichen (Begleit-)Prozessen.

Ursachen. Die Bildung von **Cholesterolsteinen** beruht auf einer Cholesterolübersättigung der Galle. Cholesterol wird in den gemischten Mizellen mit Lezithin in Lösung gehalten. Steigt die Cholesterolkonzentration oder sinkt der Gallensäuren- bzw. Lezithinanteil unter einen kritischen Wert, kristallisiert Cholesterol aus (. Abb. 38.18). Diese Abhängigkeit lässt sich mit einem triangulären Koordinatensystem beschreiben, dessen drei Seiten die Relativkonzentrationen von Gallensäuren, Cholesterol und Phospholipiden repräsentieren. Jedes Konzentrationsverhältnis der drei Substanzgruppen zueinander lässt sich durch einen Schnittpunkt in dem Koordinatensystem angeben. Fällt dieser Punkt in den Bereich A, dann liegt das gesamte Cholesterol in mizellarer Lösung vor. Alle Mischungsverhältnisse, die durch einen Schnittpunkt außerhalb dieses Bereichs charakterisiert sind (B), sprechen für eine Cholesterolübersättigung der Galle. Cholesterolgallensteine können einerseits durch einen relativen Konzentrationsanstieg des Cholesterols (z. B. durch Verringerung der Gallensäurenkonzentration), andererseits bei einer absoluten Vermehrung des Cholesterols in der Galle (z. B. bei Steigerung der Cholesterolsynthese und/oder -zufuhr) entstehen.

Verschiedene Faktoren prädisponieren zur Erhöhung des Cholesterolspiegels: Östrogene, hoher Kohlenhydratanteil in der Nahrung, Übergewicht, ferner Prozesse, die zur Erniedrigung der Gallensäurenkonzentration führen, wie Entzündung des Ileums (Morbus Crohn) oder seine operative Entfernung.

Therapie. Die lithogene Galle kann in geeigneten Fällen durch die orale Verabreichung von Gallensäuren wieder in nichtlithogene Galle umgewandelt werden, in der sich kleine Cholesterolgallensteine wieder auflösen können. Hierfür eignet sich wegen ihrer fehlenden Durchfallwirkung vor allem Ursodesoxycholsäure.

Im Darm, insbesondere im Dickdarm, werden die Bilirubinkonjugate unter der Einwirkung von anaeroben Bakterien teilweise gespalten; das freie Bilirubin wird dann schrittweise zu (farblosem) **Urobilinogen** und **Sterkobilinogen** reduziert. Diese werden durch Dehy-

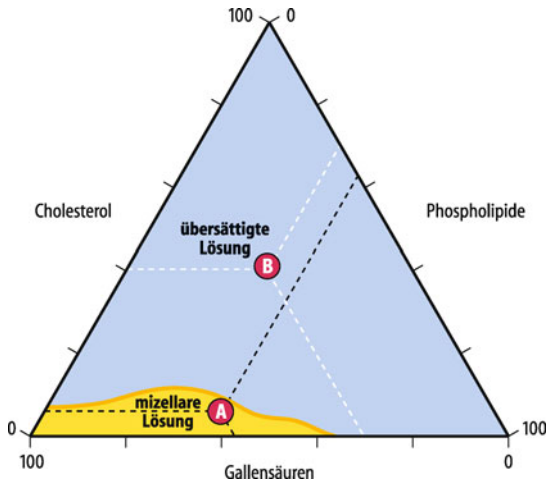


Abb. 38.18. Löslichkeit von Cholesterol in der Galle in Abhängigkeit vom Verhältnis der Konzentrationen (rel.) von Gallensäuren, Phospholipiden und Cholesterol. Im *gelben* Bereich (**A**) liegt Cholesterol in mizellarer Lösung vor. Bei Abnahme der Konzentrationen von Gallensäuren und/oder Phospholipiden (im *blauen* Bereich, **B**) fällt Cholesterol aus

drierung in der Niere in (orange-gelbes) **Urobilin** und im Darm in **Sterkobilin** überführt. Letzteres wird mit dem Kot ausgeschieden.

Bilirubin, ein effektives Antioxidans. Bilirubin ist einerseits ein Ausscheidungsprodukt, andererseits erfüllt es eine nützliche Funktion, denn es ist ein potentes Antioxidans (Schutz vor Peroxidbildung). Bilirubin, Harnsäure und Vitamin C sind die wichtigsten Antioxidanzien im Blutplasma. In der Lipidphase von Membranen zählt es neben Vitamin E zu den effektivsten Schutzfaktoren gegen die Lipidperoxidation.

Enterohepatischer Kreislauf. Bilirubin und seine Metabolite werden im unteren Ileum und im Dickdarm zu 15–20% resorbiert, über die Pfortader der Leber zugeleitet, in die Hepatozyten aufgenommen und von dort erneut aktiv in die Gallenkanälchen ausgeschieden (Rezirkulation in einem enterohepatischen Kreislauf). Der Rest wird mit dem Stuhl eliminiert und ist für dessen gelbbraune Farbe verantwortlich. Ein kleinerer Anteil (≤ 10%) gelangt über den Körperkreislauf in den Nieren zur Ausscheidung und führt zur Gelbfärbung des Urins.

38.8. Ikterus

Symptome. Klinisches Symptom einer Störung des Bilirubinstoffwechsels ist die **Gelbsucht**, eine Gelbfärbung von Haut, Sklera und Schleimhäuten.

Ursachen. Eine Gelbsucht als Ausdruck erhöhter Bilirubinspiegel im Plasma (> 2 mg/dl bzw. 35 µmol/l) kann entstehen, wenn die Bilirubinbildung stark erhöht ist, wie beim gesteigerten Abbau von Erythrozyten (**prähepatischer Ikterus**), bei einer Störung der Konjugation, des Transports in der Leberzelle oder der Exkretion in die Gallenkanälchen, z. B. bei Hepatitis, Intoxikationen oder genetischen Defekten (**intrahepatischer Ikterus**) und bei Behinderung des Gallenabflusses, z. B. durch Gallensteine oder Tumoren im Bereich der ableitenden Gallenwege (**posthepatischer oder Verschlussikterus**).

Eine Erhöhung des Urobilinogens im Urin – und eine damit verbundene Dunkelfärbung – kann auf eine Erkrankung der Leber mit Störung der Bilirubinexkretion hinweisen. Ein völliges Fehlen im Urin und ein entfärbter Stuhl bei einer gleichzeitig bestehenden Gelbsucht ist auf einen vollständigen Verschluss der ableitenden Gallenwege zurückzuführen, da Bilirubin nicht mehr in den Darm gelangt und somit auch nicht in Urobilinogen umgewandelt wird.

In Kürze

Leber und Gallensekretion

In der Leber werden täglich ca. 650 ml Galle produziert. Davon entfallen etwa je 40% auf die Gallensäuren-abhängige und -unabhängige Sekretion durch die Hepatozyten. 20% der täglich sezernierten Galle entstammen dem Epithel der großen intrahepatischen Gallengänge.

Gesteuert wird die Sekretion der plasmaisotonen Galle vor allem durch Gallensäuren und Sekretin. Man kann dabei verschiedene Phasen unterscheiden: In der **interdigestiven Phase** wird ein Großteil der Lebergalle in der Gallenblase konzentriert und als Blasengalle gespeichert. Treibende Kraft hierfür ist eine sekundär-aktive Resorption von Na^+ und Cl^-, die von einem osmotisch bedingten Wasserstrom gefolgt ist. Dies kann zu einer 10-fachen Konzentrierung von organischen Gallenbestandteilen führen. In der **Verdauungsphase** fließt Lebergalle direkt ins Duodenum. Die Gallenblasenkontraktion wird – bei gleichzeitig relaxiertem Sphincter Oddi – durch Cholezystokinin und den N. vagus ausgelöst.

Gallensäuren wirken als Detergenzien. Ihre wichtigste Funktion ist die Lösungsvermittlung von wasserunlöslichen Verbindungen durch **Ausbildung von Mizellen**.

Gallensäuren **rezirkulieren** zwischen der Leber und dem Resorptionsort, dem terminalen Ileum, sodass nur ein geringer Anteil (< 5%) der täglich sezernierten Menge mit dem Kot ausgeschieden wird.

Gallenfarbstoffe

Bilirubin, ein Abbauprodukt von Häm, wird in der Leber zum wasserlöslichen Bilirubindiglukuronid konjugiert und primär-aktiv in die Galle sezerniert. Bilirubin und seine Metaboliten unterliegen einem **enterohepatischen Kreislauf**. Es wird vorwiegend als Sterkobilin mit den Fäzes ausgeschieden. Bilirubin ist ein effektives **Antioxidans**.

38.7 Dünndarm

Dünndarmmotilität

Die Dünndarmmotilität dient der Durchmischung des Nahrungsbreis mit den Verdauungssekreten und dem Weitertransport des Darminhalts sowie der Absorptionsförderung.

Der Dünndarm gliedert sich in drei Abschnitte: das **Duodenum** (20–30 cm lang), das am Treitz-Band beginnende **Jejunum** (1,5 m lang) und das **Ileum**, das sich ohne definierte Grenze anschließt (2 m lang). Die Gesamtlänge des Dünndarms beträgt im tonisierten Zustand (in vivo) etwa 3,75 m, im relaxierten (post mortem) etwa 6 m.

Durchmischung. Durch die Bewegungen des Dünndarms wird der Darminhalt in der digestiven Phase mit den Verdauungssäften, insbesondere mit dem Pankreassekret und der Galle, intensiv durchmischt. Die wichtigsten Bewegungsabläufe im Dünndarm sind **rhythmische Segmentationen** und **Pendelbewegungen** (▶ Abschn. 38.2).

Die Durchmischungsbewegungen im Dünndarm werden durch **Schrittmacherautomatie** gesteuert, die langsame Wellen *(slow waves)* mit überlagerten Aktionspotenzialen auslöst (▶ Abschn. 38.2). Die Schrittmacher der langsamen Wellen haben im Duodenum eine intrinsische Frequenz von ca. 12/min; diese nimmt stufenweise auf 8/min im Ileum ab. Durch dieses **Frequenzgefälle** von proximal nach distal wird eine langsame Verschiebung des Darminhalts auch bei den nicht-propulsiven Segmentationen nach aboral gewährleistet, da mit dem Frequenzgefälle eine gleichgerichtete Druckabnahme im Darm verbunden ist.

Zottenbewegungen. Sie dienen der besseren Durchmischung des Darminhalts, wirbeln die ruhende, der Schleimhaut aufliegende Schicht *(unstirred layer)* auf und fördern dadurch die Absorption. Durch die (Villikinin-gesteuerte?) Aktivität der Muscularis mucosae bewegen sich die Zotten stempelartig. Auch hier besteht ein deutliches Frequenzgefälle zwischen proximal und distal mit der höchsten Aktivität im Duodenum. Die Kontraktion fördert auch die Entleerung der zentral in der Zotte verlaufenden Lymphkapillare (Chylusgefäß) in größere Lymphgefäße tieferer Darmwandschichten.

Propulsiver Transport. Für das Auftreten **peristaltischer Wellen** (▶ Abschn. 38.2), welche die Durchmischungsvorgänge überlagern und den Darminhalt – abhängig von der Nahrungszusammensetzung – in 2–5 h zum Zäkum verlagern, sind die **Schrittmacherautomatie** und motorische Aktivitäten des **enterischen Nervensystems** verantwortlich. Sie werden vor allem durch Dehnung der Darmwand ausgelöst und unterhalten. Sie sind an Erregungsimpulse aus dem Plexus myentericus gebunden (◘ Abb. 38.4). Peristaltische Wellen dienen nicht nur dem Weitertransport des Inhalts, sondern beugen gleichzeitig einer Zusammenballung unverdaulicher Materialien (z. B. Bezoar-Bildung) vor.

Der Plexus submucosus erhält Signale von Mechano- und Chemosensoren, die über viszerale Afferenzen entweder die Medulla oblongata oder das Rückenmark erreichen. Die **sympathischen Efferenzen** hemmen i. Allg. erregende Darmneurone, wodurch der Tonus der Darmmuskulatur herabgesetzt wird. Die glatte Sphinktermuskulatur wird dagegen aktiviert, wodurch deren Tonus ansteigt. Eine Aktivierung der **parasympathischen Efferenzen** (N. vagus) hat in der Regel eine Tonuszunahme und eine gesteigerte Sekretion zur Folge. Hemmer der muskarinergen Erregungsübertragung (z. B. Atropin) wirken entsprechend krampflösend und sekretionshemmend. Parasympathomimetika (z. B. Carbachol) wirken dagegen tonisierend, weshalb sie bei (postoperativen) Darmatonien eingesetzt werden.

Der Einfluss **gastrointestinaler Hormone** und Peptide auf die Dünndarmmotilität ist gering bzw. unklar. Gesichert ist lediglich die motilitätssteigernde Wirkung von CCK. Spasmolytisch wirken dagegen ätherische Öle aus Pfefferminzblättern, Anis, Fenchel, Kümmel, Wermutkraut und Kamillenblüten.

In der **interdigestiven Phase** treten propulsive Darmbewegungen nach dem Muster des **wandernden myoelektrischen Motorkomplexes** (MMK; ▶ Abschn. 38.2) auf.

Ileozäkaler Übergang. Am Ende des Dünndarms kontrolliert ein ca. 4 cm langes Segment den Übertritt von Darminhalt in den Dickdarm. Dieser **Sphinkter** ist tonisch kontrahiert und erzeugt eine Zone erhöhten Drucks von ca. 20 mmHg. Bei Dehnung des terminalen Ileums erschlafft der Sphinkter, bei Druckerhöhung im Zäkum steigt sein Tonus, sodass ein zäkoilealer Reflux erschwert wird. Darüber hinaus bildet der als **Bauhin-Klappe** ins Zäkum hineinragende Endteil des Ileums ein Ventil, das einem Druck im Zäkum von bis zu 40 mmHg widersteht. Diese Barriere trägt auch dazu bei, dass die Bakterienbesiedlung im Ileum um einen Faktor 10^5 niedriger ist als im Zäkum.

38.9. Ileus

Beim Ileus (Darmverschluss) kann der Darminhalt nicht weitertransportiert werden. Es resultiert ein Stuhl- und Windverhalten. Dies kann durch eine mechanische Behinderung (mechanischer Ileus) oder durch Motilitätsstörungen (funktioneller oder paralytischer Ileus) bedingt sein:

- Ursachen für den **mechanischen Ileus** sind Verlegungen des Darmlumens (z. B. durch Tumoren, Gallensteine), Einstülpungen oder Verdrehungen des Darms, narbige Verwachsungen oder Hernien.
- Ein **funktioneller Ileus** kann nach Bauchoperationen, bei einer akuten Pankreatitis (7 Box 38.6), durch Verschlüsse von Mesenterialgefäßen u. a. reflektorisch ausgelöst sein.

Folgen sind Schädigungen der Darmschleimhaut, Sekretions- und Absorptionsstörungen mit Einstrom von Plasmaflüssigkeit ins Darmlumen. Durch die Stase des Darminhalts kommt es zu einer pathologischen Keimbesiedlung und Freisetzung von bakteriellen Toxinen, sodass sich schnell ein kombinierter (hypovolämischer, septischer und toxischer) Kreislaufschock entwickeln kann.

Dünndarmsekretion

Die Dünndarmmukosa produziert täglich 2,5–3 l eines bikarbonat- und muzinreichen Sekrets.

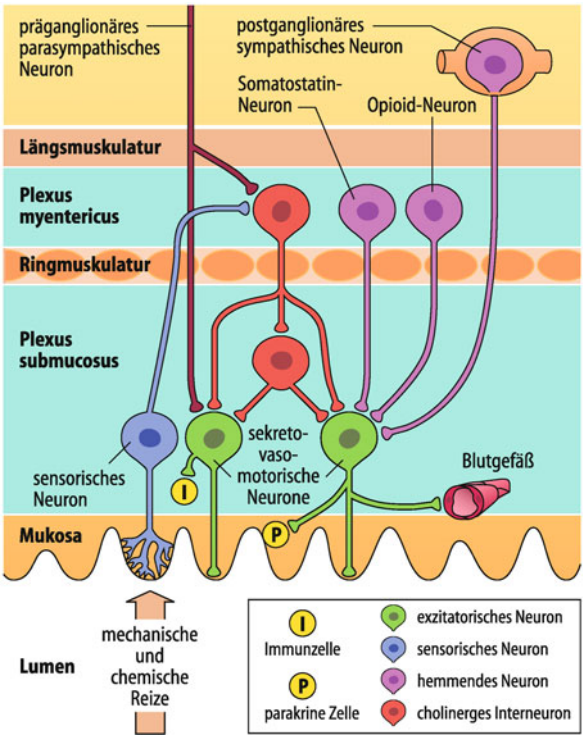
Sekretbildung. Im Nüchternzustand ist das Darmsekret im Wesentlichen das Resultat eines Fließgleichgewichts zwischen ein- und ausströmender Flüssigkeit. Im Mittel werden täglich 2,5–3,0 l Darmsaft gebildet. Die **Becherzellen** der Zotten und der Lieberkühn-Krypten produzieren – wie die Brunner-Drüsen des Duodenums (s. unten) – **Muzine**, die das Epithel als *unstirred layer* (▶ Kap. 3.2) gelartig überziehen. Die Muzine schützen das Darmepithel vor Proteasen sowie im Duodenum vor dem sauren Chymus und ermöglichen ein weitgehend reibungsfreies Gleiten des Darminhalts.

Die **Hauptzellen** der Dünndarmkrypten sezernieren eine plasmaisotone NaCl-Lösung (▶ Abschn. 38.2). Cl^- wird dabei durch apikale Kanäle vom CFTR-Typ (cAMP-abhängig) oder CaCC-Typ (Ca^{2+}-abhängig) abgegeben, die durch VIP bzw. Azetylcholin aktiviert werden (■ Abb. 3.4). Na^+ folgt passiv auf parazellulärem Weg, Wasser parazellulär über die Schlussleisten und transzellulär durch Aquaporine.

Die **Brunner-Drüsen** des Duodenums produzieren ein muzin- und bikarbonatreiches, alkalisches Sekret. Die HCO_3^--Sekretion ins Lumen erfolgt – wie im Pankreasgangepithel und den Gallenwegen – über einen HCO_3^-/Cl^--Austauscher, der über einen Na^+/H^+-Antiporter von der Na^+/K^+-ATPase in der basolateralen Membran angetrieben wird (■ Abb. 3.6). Mechanismen der HCO_3^--Sekretion über einen HCO_3^-/Cl^--Austauscher und einen HCO_3^--Kanal in **Epithelzellen** der Duodenalkrypten sind in ■ Tab. 38.1 zusammengefasst.

▪▪▪ Der Darmsaft enthält praktisch keine Enzyme. Durch Abschilferung von Mukosazellen können allerdings sekundär Enzyme, die im Bürstensaum dieser Zellen lokalisiert sind, ins Darmlumen gelangen.

Regulation der Dünndarmsekretion. Die Sekretions- und Absorptionsvorgänge im Dünndarm werden sowohl **neuronal** als auch **humoral** reguliert. Die Submukosa enthält reichlich Chemo- und Mechanosensoren, die auf Änderungen der Zusammensetzung des Darminhalts (Aminosäurenkonzentration, pH u. a.) bzw. Berührung reagieren. Über lokale Reflexe werden Efferenzen zu den Drüsenzellen aktiviert (■ Abb. 38.19). Diese Fasern sind entweder cholinerg oder NANC-Neurone mit VIP als Neurotransmitter. Sie stimulieren – neben den Epithelzellen – glatte Muskelzellen, Immun- und Abwehrzellen, endokrine und parakrine Zellen sowie kleine Blutgefäße. Diese Vielzahl an Zielzellen erklärt die verschiedenartigen Regulationsmöglichkeiten der Darmsekretion.



■ **Abb. 38.19. Modell der neuronalen Regulation der Dünndarmsekretion.** Die sekreto-vasomotorischen Neurone des Plexus submucosus aktivieren neben Drüsenzellen glatte Muskelzellen kleiner Gefäße, Immun- und Abwehrzellen sowie endokrine und parakrine Zellen. Efferente Neurone des Plexus myentericus mit Somatostatin oder Opioiden als Neurotransmitter und der Sympathikus hemmen, der N. vagus aktiviert die exzitatorischen Neurone des Plexus submucosus. (Mod. nach Sellin in Sleisenger u. Fordtran 2002)

Entzündungsmediatoren (Zytokine, Histamin, Serotonin, Prostaglandin E_2, Leukotriene, Bradykinin u. a.), **gastrointestinale Hormone** (Sekretin, Gastrin, CCK) und **Neurotransmitter** (VIP, Substanz P, Neurotensin) steigern die Sekretionsleistung des Darms. Der N. vagus bzw. Azetylcholin wirken ebenfalls sekretionsfördernd. Efferente Neurone des Plexus myentericus mit Somatostatin oder Opioiden als Neurotransmitter und Aktivierung postganglionärer sympathischer Fasern bzw. Noradrenalin üben einen hemmenden Einfluss auf die exzitatorischen Neurone des Plexus submucosus und damit auf die Sekretion aus.

38.10. Diarrhoe

Als Diarrhoe (Durchfall) wird die gehäufte Entleerung (> 3/Tag) dünnflüssiger Stühle bezeichnet. Häufigste Formen sind die sekretorische und die osmotische Diarrhoe. Extreme Durchfälle können infolge größerer Flüssigkeits-, Elektrolyt- und HCO_3^--Verluste einen hypovolämischen Schock bzw. eine nichtrespiratorische Azidose auslösen.

▼

– Bei der **sekretorischen Diarrhoe** steigern bakterielle Gifte über eine Aktivierung von Cl^--Kanälen die Chloridsekretion so stark, dass z. T. lebensbedrohliche Durchfälle auftreten. Zu den bekanntesten Giften zählen die Toxine von Cholera-Vibrionen und Salmonellen (Wirkung cAMP-vermittelt) sowie von pathogenen Kolibakterien (cAMP- oder cGMP-ver-

mittelt). VIP und Serotonin produzierende Tumoren können über eine cAMP- bzw. Ca^{2+}-vermittelte Aktivierung von Cl^--Kanälen ebenfalls zu einer gesteigerten Flüssigkeitssekretion und damit zu einer beschleunigten Darmpassage führen. Auch nichtkonjugierte Dihydroxygallensäuren und Dihydroxyfettsäuren können eine Diarrhoe verursachen.

- Eine **osmotische Diarrhoe** kann auf der Einnahme schwer absorbierbarer Substanzen (z. B. bestimmter Abführmittel, wie Sorbitol oder Magnesiumsalze), die im Dünndarm osmotisch aktiv sind (Flüssigkeitseinstrom ins Lumen), beruhen. Weiterhin kann eine Malabsorption von Monosacchariden mit dem damit verbundenen Wegfall der Na^+- und Wasserabsorption sowie eine gestörte Absorption langkettiger Fettsäuren zu Durchfällen führen.

In Kürze

Dünndarm

Im Dünndarm erfolgt eine Durchmischung des Inhalts mit den Verdauungssekreten durch rhythmische Segmentationen, Pendelbewegungen und stempelartige Zottenkontraktionen. Propulsive Peristaltik verlagert den Darminhalt in aboraler Richtung.

Gesteuert werden diese Aktivitäten vor allem durch die Schrittmacherautomatie und durch das enterische Nervensystem. Parasympathikus und Sympathikus greifen nur modifizierend ein.

Dünndarmsekret

Die Dünndarmmukosa produziert täglich 2,5–3 l Sekret. Die von den Becherzellen und Brunner-Drüsen gebildeten **Muzine** haben vor allem Schutzfunktionen. Die Brunner-Drüsen produzieren außerdem ein **bikarbonatreiches alkalisches Sekret**. Die Hauptzellen der Dünndarmkrypten sezernieren eine enzymfreie, plasmaisotone **NaCl-Lösung**, die Epithelzellen der Duodenalkrypten $\mathbf{HCO_3^-}$.

Die Sekretion wird durch lokale Reflexe über Efferenzen des enterischen Nervensystems zu den Drüsenzellen aktiviert. An der Sekretionssteuerung sind gastrointestinale Hormone, Neurotransmitter und das vegetative Nervensystem beteiligt.

38.8 Kolon und Rektum

Kolonmotilität

Im Kolon wird der Darminhalt durchmischt, eingedickt und gespeichert; 3- bis 4-mal täglich auftretende, propulsive Massenbewegungen können mit Stuhldrang und Stuhlentleerung verbunden sein.

Mischbewegungen. Die Hauptkomponenten der Motilität des 1,2–1,5 m langen Kolons sind **nichtpropulsiv.** Hieraus ergeben sich **lange Transitzeiten**, die erhebliche intra- und interindividuelle Unterschiede aufweisen. Je nach Nahrungszusammensetzung oder psychischem Zustand beträgt die durchschnittliche Passagezeit bei gesunden Erwachsenen etwa 20–35 h (mit Schwankungen zwischen 5 und 70 h; ▶ Abschn. 38.2). Frauen weisen im Mittel eine ca. 35% längere Transitzeit auf als Männer. Dabei ist es durchaus möglich, dass unverdaute Nahrungspartikel, die im Zentralstrom des Kolons weitertransportiert werden, schon wenige Stunden nach Aufnahme im Stuhl erscheinen, während andere in Haustren (s. unten) liegen bleiben und erst nach einer Woche oder noch später ausgeschieden werden.

Die häufigsten Bewegungsformen im Kolon sind **Segmentationen**, die den Darminhalt durchmischen. Sie beruhen auf der Schrittmacherautomatie (*slow waves*; ▶ Abschn. 38.2). Im Gegensatz zum Dünndarm haben Letztere ihre niedrigste Frequenz proximal im Zäkum (ca. 8/min) und erreichen ihr Maximum im distalen Kolon (ca. 15/min). Eine Hauptschrittmacherzone wird im distalen Kolon vermutet, von wo aus Kontraktionswellen der Ringmuskulatur sowohl rückwärts (»Antiperistaltik«) als auch in aboraler Richtung verlaufen. Hierdurch wird der Darminhalt im Zäkum und im Colon ascendens längere Zeit zurückgehalten und eingedickt **(Reservoirfunktion)**.

Die Segmentationen führen zu ringförmigen Einschnürungen und, zusammen mit dem ständig erhöhten Tonus der drei bandartigen Längsmuskelstreifen (Taenien), zu Aussackungen der Darmwand (Haustren). Motilitätssteigernd wirken cholinerge parasympathische Efferenzen, hemmend dagegen NANC-Neurone mit den Transmittern VIP, NO und ATP. In den **Haustren** bleibt der Inhalt über einen längeren Zeitraum liegen, sodass eine ausreichende Absorption von Elektrolyten, Wasser und kurzkettigen Monokarbonsäuren aus dem bakteriellen Kohlenhydratabbau sowie ein bakterieller Aufschluss nicht absorbierbarer oder nicht absorbierter Nahrungsbestandteile gewährleistet wird. Die Ringmuskelkontraktionen bleiben lange Zeit an derselben Stelle bestehen, sodass der Eindruck entsteht, es handele sich um präformierte Strukturen. Sie setzen dem Koloninhalt einen Widerstand entgegen, der eine zu schnelle Passage ins Rektum verhindert. Verschwinden sie und treten in benachbarten Bereichen wieder auf, wird dadurch der Inhalt kräftig durchmischt.

Bei (pathologisch) herabgesetzter segmentaler Kontraktion, d. h. beim Fehlen des Widerstandes der ringförmigen Kontraktionen, läuft der flüssige Inhalt vom Zäkum bis zum Rektum und verursacht Durchfälle (sog. **vegetativ-funktionelle Diarrhoe** durch gesteigerten Sympathikustonus bei Angst, Furcht oder Stress).

Propulsionsbewegungen. Peristaltische Wellen sind im Kolon selten. Dafür treten, insbesondere nach den Mahlzeiten, **propulsive Massenbewegungen** auf, die für den Transport des Darminhalts vom proximalen Kolon bis ins Rektosigmoid verantwort-

lich sind. Die Massenbewegungen beginnen mit dem Sistieren der Segmentationen und einer Tänienerschlaffung. Anschließend startet die Kontraktionswelle proximal auf einem relativ langen Kolonabschnitt von ca. 50 cm und setzt sich analwärts fort, wobei die lokale Ausdehnung der Druckwelle auf etwa 20 cm sowie auch deren Dauer abnimmt. Hierdurch werden beträchtliche Stuhlmengen durch die aboral relaxierten Abschnitte verschoben. Solche Bewegungen treten durchschnittlich 3- bis 4-mal täglich auf und können mit Stuhldrang und ggf. nachfolgender Stuhlentleerung verbunden sein (s. unten). Sie treten nachts nicht auf, wohl aber morgens nach dem Aufstehen und häufig nach dem Essen. Die Massenbewegungen starten bevorzugt im Querkolon nach Aufnahme energiereicher Nahrungsmittel (vor allem Fett) und treten bei erhöhten Plasmakonzentrationen von CCK auf.

Die propulsiven Massenbewegungen stehen wahrscheinlich unter der Kontrolle des **autonomen Nervensystems**. Cholinerge parasympathische Efferenzen des N. vagus bzw. aus dem Plexus sacralis sind möglicherweise für das Auslösen der Massenbewegungen verantwortlich. Für die vorauslaufende Erschlaffungswelle sind – unter Vermittlung des **enterischen Nervensystems** – NANC-Neurone bzw. deren Transmitter (VIP, NO, ATP) zuständig.

Im Gegensatz zum Dünndarm gibt es im Kolon keinen wandernden myoelektrischen Motorkomplex (MMK) in der interdigestiven Phase.

Darmkontinenz und Defäkation. Tritt im Rahmen einer Massenbewegung Stuhl in das als »Speicher« wirkende und von zwei Sphinkteren nach außen verschlossene Rektum ein, werden Dehnungssensoren in der anorektalen Darmwand erregt, welche – über einen lokalen Reflex – efferente NANC-Neurone des enterischen Nervensystems aktivieren. Letztere bewirken eine Relaxierung des **M. sphincter ani internus**, dessen hoher Ruhetonus (50–90 mmHg) durch sympathische α_1-adrenerge Einflüsse aufrechterhalten wird. Beim Eintreten kleiner Stuhlmassen in den oberen Analkanal wird der Inhalt als Gas oder Stuhl von normaler Konsistenz identifiziert und gleichzeitig der Reflextonus des **M. sphincter ani externus** um 15–20 mmHg erhöht, wodurch das Gefühl des **Stuhldrangs** entsteht. Bei flüssigem Darminhalt ist die erwähnte Diskriminierungsmöglichkeit erheblich eingeschränkt.

Der Stuhldrang lässt sich willentlich unterdrücken. In diesem Fall kontrahiert der innere Sphinkter wieder und das Rektum passt sich an den vermehrten Inhalt an (maximale Füllung etwa 2 l).

Der Sphincter ani externus wird erst entspannt, wenn bewusst eine Defäkation erfolgen soll. Diese tritt ein bei Erschlaffung der beiden Schließmuskeln und der Beckenbodenmuskulatur sowie bei gleichzeitiger reflektorischer Kontraktion des Rektosigmoids. Unterstützt wird die Defäkation durch die willentliche Steigerung des intraabdominellen Drucks (Bauchpresse) und Hockstellung (Begradigung des anorektalen Winkels).

Die **tägliche Stuhlmenge** beträgt bei ausgewogener europäischer Kost 100–150 g. Sie wird – wie die Passagezeit – durch die Zusammensetzung der Kost beeinflusst und kann bei sehr faserstoffreicher Nahrung bis auf 500 g ansteigen. Die **Defäkationsfrequenz** kann zwischen 3 Stühlen/Tag und 3 Stühlen/Woche schwanken.

Dickdarmsekretion

! Die Dickdarmmukosa produziert kleine Volumina eines alkalischen, muzinreichen Sekrets, das zur Neutralisation des Dickdarminhalts beiträgt.

Die im Oberflächenepithel des Dickdarms stattfindende Absorption übersteigt die in den Krypten lokalisierte Sekretion bei weitem. Die Kolonmukosa produziert normalerweise nur kleinere Volumina einer plasmaisotonen, Muzin-, HCO_3^-- und K^+-reichen, alkalischen Flüssigkeit. Sekretionssteigernd wirken aus dem Dünndarm ins Kolon gelangte Dihydroxygallensäuren sowie VIP, langkettige Fettsäuren, bakterielle Enterotoxine und einige Leukotriene.

Die HCO_3^--Sekretion ins Lumen erfolgt – wie in den Brunner-Drüsen (▶ Abschn. 38.7), im Pankreasgangepithel (▶ Abschn. 38.5) und den Gallenwegen (▶ Abschn. 38.6) – über einen HCO_3^-/Cl^--Austauscher. Das von den Epithelzellen der Krypten sezernierte K^+ gelangt im proximalen Kolon bevorzugt über einen luminalen K^+-Kanal, im distalen Kolon vor allem auf parazellulärem Weg ins Lumen. Die Intensität dieser Sekretionsvorgänge nimmt vom proximalen zum distalen Kolon hin deutlich ab.

38.11. Obstipation

Ursachen. Unter einer Obstipation (Verstopfung) versteht man die verzögerte (< 3/Woche) Entleerung von hartem Stuhl. Als Ursachen kommen u. a. in Betracht:

- diätetische Faktoren (ballaststoffarme Kost),
- Steigerung der Segmentationen beim sog. spastischen Kolon (»Reizdarmsyndrom«),
- hormonale Störungen (z. B. Hypothyreose; ▶ Kap. 21.3),
- Arzneimittel (z. B. Opiate),
- neurogene Störungen (z. B. Fehlen der intramuralen Ganglienzellen im Rektum beim Morbus Hirschsprung),
- entzündliche Darmerkrankungen (z. B. Morbus Crohn),
- mechanische Faktoren (z. B. Schwangerschaft).

Symptome. Als Symptome werden von den Betroffenen Druckgefühl, Blähungen und Schmerzen angegeben.

In Kürze

Kolon und Rektum

Die Hauptkomponenten der Kolonmotilität sind nichtpropulsiv. Hieraus ergeben sich relativ lange Passagezeiten.

Segmentationen beruhen auf der Schrittmacherautomatie. Sie sind für die Durchmischung und indirekt auch für die Eindickung des Darminhalts verantwortlich.

Nach Mahlzeiten treten **propulsive Massenbewegungen** auf, die den Darminhalt vom Colon transversum ins Rektosigmoid verlagern. Sie stehen unter der Kontrolle des autonomen Nervensystems. Als Schaltstelle dient das enterische Nervensystem.

Stuhldrang und **Defäkation** werden über Aktivitäten des enterischen Nervensystems, vegetative und somatische Efferenzen gesteuert.

38.9 Absorption von Elektrolyten, Wasser, Vitaminen und Eisen

Darmmukosa

Der Dünndarm ist der Hauptort für die Absorption von Elektrolyten (60–100 g/Tag), Wasser (maximal 20 l/Tag), Endprodukten der Verdauung und Mikronährstoffen (Vitaminen, Spurenelementen).

Oberflächenvergrößerung. Die für eine effiziente Absorption erforderliche **große Oberfläche** ist im **Dünndarm** durch die Ausbildung von Falten und Zotten gewährleistet. ◘ Abb. 38.20 zeigt, wie sich die absorbierende Oberfläche vom zylindrischen Rohr über die zirkulären Kerckring-Falten, die Zotten (Villi) bis zu den Mikrovilli um den Faktor 600 vergrößert, sodass die Oberfläche schließlich etwa 200 m^2 beträgt.

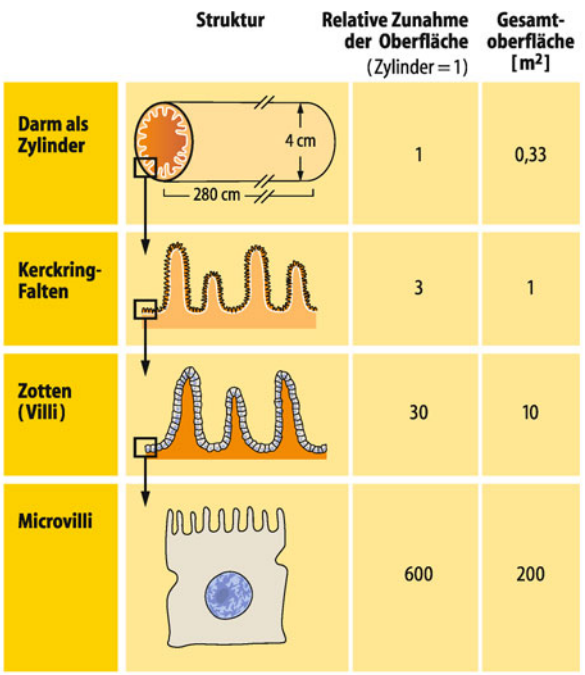
Aufbau der Dünndarmmukosa. Das Dünndarmepithel gehört zu den Geweben mit der höchsten Teilungs- und Umsatzrate im Körper. Die noch undifferenzierten Zylinderzellen wandern vom **Regenerationszentrum** in den Krypten (mit **pluripotenten somatischen Stammzellen**) in 24–36 h zur Zottenspitze. Sie reifen auf diesem Wege, entwickeln dabei die für die Verdauung und Absorption spezifischen Enzyme und Transportsysteme (Kanäle, Carrier, Pumpen) und werden so zu den absorbierenden **Enterozyten** des Dünndarms:

- Die Absorption der Nahrungsbestandteile findet vorwiegend an der **Zottenspitze** statt,
- die sekretorischen Aktivitäten sind in den **Krypten** lokalisiert.

Nach 3–5 Tagen gehen die Zellen an der Zottenspitze durch Apoptose zugrunde, werden abgestoßen und durch neue ersetzt. In diesem Zeitraum erneuert sich somit die gesamte Darmoberfläche.

Außer den Enterozyten enthält die Dünndarmschleimhaut noch schleimbildende **Becherzellen** und verschiedene endokrine Zellen (z. B. ***a**mine **p**recursor **u**ptake and **d**ecarboxylation cells*, sog. **APUD-Zellen**, die u. a. Serotonin bilden). Die **M-Zellen** gehören zum darmassoziierten Lymphgewebe (▶ Abschn. 38.11). Auch die **Paneth-Zellen** an der Kryptenbasis beteiligen sich an der Abwehr (Bildung von Lysozym und α-Defensinen; ▶ Kap. 24.1).

Durchblutung. Eine weitere Voraussetzung für eine effiziente Absorption im Dünndarm ist ein adäquater Abtransport der absorbierten Substanzen mit dem Blutstrom. Erforderlich hierfür ist eine relativ **hohe Durchblutung** und deren Regulation in der digestiven Phase. In Verdauungsruhe beträgt die Durchblutung 0,3–0,5 $ml \times g^{-1} \times min^{-1}$. In der Darmwand verteilt sich das Blut zu ca. 75% auf die Schleimhaut, zu etwa 5% auf die Submukosa und ca. 20% auf die Muscularis propria. Nach dem Essen steigt die Durchblutung des Darms – abhängig von der Zusammensetzung und dem Volumen der Mahlzeit – um das 3- bis 5-fache an. Hierbei wird vor allem die Schleimhautdurchblutung jenes Segments vermehrt mit Blut versorgt, das gerade den Hauptanteil des Darminhalts enthält. Der Anteil der Schleimhautdurchblutung nimmt unter diesen Bedingungen von 75 auf 90% zu. An dieser Regulation sind wahrscheinlich CCK, VIP, NANC-Neurone und lokale Metabolite (z. B. Adenosin) beteiligt.



◘ **Abb. 38.20. Vergrößerung der Schleimhautoberfläche durch spezielle morphologische Strukturen**

Funktionelle Eigenschaften des Darmepithels. Im oberen Dünndarm verlaufen bis zu 90% des Stofftransports nicht durch die Enterozyten hindurch (transzellulär), sondern über den parazellulären Weg durch passive Transportmechanismen infolge osmotischer, hydrostatischer oder elektrochemischer Gradienten (▶ Kap. 3.3). Die Fähigkeit von Substanzen, das Epithel über den parazellulären Weg zu passieren, wird als **passive Permeabilität** bezeichnet.

Parazelluläre Permeabilität. Die **Durchlässigkeit der Schlussleisten** nimmt im Intestinaltrakt von proximal nach distal hin ab (◘ Abb. 38.21). Das Jejunum ist permeabel für Teilchen mit einem Durchmesser von maximal 0,8 nm, die Werte für das Ileum betragen ca. 0,4 nm und für das Kolon 0,22–0,25 nm. Aufgrund der relativ großen Leckheit im Dünndarm ist mit einem effizienten Wassereinstrom aus dem Darmlumen in den Interzellularspalt zwischen den Enterozyten zu rechnen. So kann den transportierten Soluten stets so viel Wasser osmotisch folgen, dass eine plasmaisotone Absorption resultiert. Dagegen ist der Wassereinstrom in die Schleimhaut des Kolons bedeutend geringer. Im Kolon wird deshalb eine im Vergleich zum Blutplasma hypertone Lösung absorbiert, da Wasser nur eingeschränkt den absorbierten Soluten folgen kann.

Die **Durchlässigkeit** der Schlussleisten bestimmt auch den **transepithelialen elektrischen Widerstand**. Dieser nimmt im Darmtrakt von proximal nach distal zu. Er beträgt im Jejunum ca. 25 Ωcm^2 und im Kolon 100–200 Ωcm^2. Der Enterozyt selbst hat einen sehr hohen elektrischen Widerstand, sodass der Epithelwiderstand ausschließlich durch den parazellulären Kurzschlussweg determiniert ist. Folglich ist die Höhe des Epithelwiderstandes umgekehrt proportional zur Leckheit der *tight junctions* (◘ Abb. 38.21).

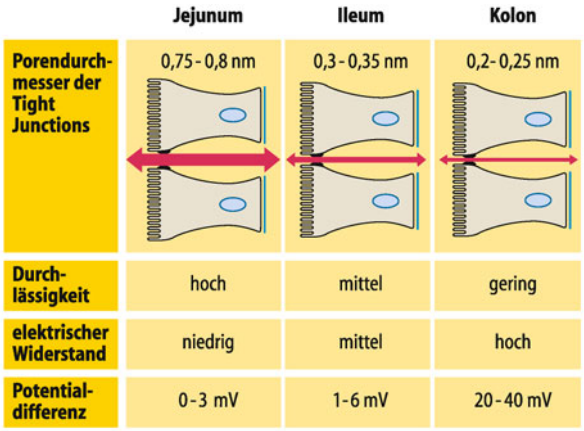


Abb. 38.21. Passive Durchlässigkeit des Epithels in Abhängigkeit von der Porengröße der *tight junctions*. Die Porengröße nimmt im Darm von proximal nach distal ab; die transepitheliale Potenzialdifferenz und der elektrische Widerstand des Epithels nehmen von proximal nach distal dagegen zu

Transepitheliale Potenzialdifferenz. Im Dünn- und Dickdarm tritt eine transepitheliale Potenzialdifferenz auf. Das Potenzial wird hauptsächlich durch den **Na^+-Transport** von der Lumen- zur Serosaseite aufrechterhalten. Entsprechend der Richtung des Na^+-Transports ist die luminale Seite des Epithels negativ geladen. Die transepitheliale Potenzialdifferenz nimmt von oral (Duodenum: 3 mV) nach aboral hin – wegen der abnehmenden parazellulären Leitfähigkeit – zu (Rektosigmoid: 40 mV).

Absorption von einwertigen Ionen und Wasser

Die treibende Kraft für die meisten intestinalen Absorptionsprozesse ist der transzelluläre Na^+-Transport, die Absorption von K^+, Cl^- und HCO_3^- erfolgt hauptsächlich durch passiven Transport; der Wasserstrom folgt dem osmotischen Gradienten.

Die Transportmechanismen des Darmepithels unterscheiden sich nicht wesentlich von denen anderer Epithelien. Aus diesem Grund wird auf die ausführliche Darstellung dieser Mechanismen in ▶ Kap. 3.4 verwiesen.

Na^+-Absorption. Der Na^+-Transport ist für die Funktion des Dünndarms von zentraler Bedeutung. Na^+ ist hauptsächlich verantwortlich für die Ausbildung von elektrischen und osmotischen Gradienten und ist am gekoppelten Transport anderer Substanzen beteiligt. Die Na^+-Absorption ist sehr effizient. Von den täglich mit der Nahrung aufgenommenen 100–200 mmol Na^+ und den mit den Sekreten sezernierten weiteren 600 mmol verlassen nur 5 mmol den Körper im Stuhl. Der größte Teil wird im Dünndarm absorbiert (ca. 85%), der Rest (etwa 15%) im Kolon.

Bei den verschiedenen Mechanismen des Na^+-Transports in den Enterozyten ist stets die basolaterale **Na^+/K^+-ATPase** die primär-aktive, antreibende Pumpe, da sie einen in die Zelle gerichteten Na^+-Konzentrationsgradienten aufrechterhält.

Die Aufnahme von Na^+ in die **Enterozyten des Dünndarms** über die Bürstensaummembran erfolgt (■ Tab. A10 »Wichtige transzelluläre Absorptionsmechanismen im Darm« im Anhang)

- durch **elektrogenen Symport** (vor allem postprandial); in der Bürstensaummembran sind verschiedene **Na^+,Substrat-Symporter** lokalisiert. Von diesen wird die Energie des Na^+-Gradienten (≈ 140 mmol/l luminal vs. 15 mmol/l intrazellulär) in Form eines sekundär-aktiven Flusskopplungsmechanismus für die Anreicherung eines Substrats in der Zelle genutzt (■ Abb. 3.3). Die aufgenommenen Substrate gelangen an der basolateralen Membran zumeist Carrier-vermittelt ins Interstitium. Neben Glukose, Galaktose, verschiedenen Aminosäuren, Phosphat, Sulfat und Gallensäuren nutzen auch einige wasserlösliche Vitamine diesen Transportmechanismus (■ Tab. A10 im Anhang),
- **elektroneutral** (Nettoaufnahme von Na^+ und Cl^- in der interdigestiven Phase) unter Mitwirkung gekoppelter **Na^+/H^+-** und **HCO_3^-/Cl^--Antiporter** (■ Abb. 3.6).

Aufgrund der hohen Permeabilität der Schlussleisten im oberen Dünndarm erfolgen in der interdigestiven Phase 85% der Na^+-Absorption **passiv** und zwar parazellulär durch *solvent drag* (Konvektion; ▶ Kap. 3.3); nur 15% werden durch die oben geschilderten Mechanismen transportiert. Nach einer Mahlzeit werden nur noch ca. 40% passiv, der Rest sekundär-aktiv absorbiert.

Im **Kolon** sind die Schlussleisten etwa 3- bis 4-mal dichter, sodass die transzelluläre Aufnahme dominiert. Na^+ gelangt im proximalen Kolon vor allem sekundär-aktiv über einen gekoppelten **Na^+/H^+-** und **HCO_3^-/Cl^--Antiport**, im distalen Kolon – wie im Sammelrohr der Niere – elektrogen über **Na^+-Kanäle** in die Zelle. **Aldosteron** stimuliert die Na^+-Absorption im Kolon, da es die Zahl der (durch Amilorid hemmbaren) Na^+-Kanäle erhöht und die Aktivität der basolateralen Na^+/K^+-ATPase steigert. Die Nettoaufnahme von Na^+ und Cl^- im Ileum und proximalen Kolon wird durch Toxine pathogener Kolibakterien gehemmt.

Absorption von K^+ und Cl^-. Die **K^+-Absorption** im Jejunum und Ileum findet im Wesentlichen durch ***solvent drag*** auf parazellulärem Weg aus dem Lumen ins Interstitium statt. Im Kolon wird das von den Epithelzellen der Krypten sezernierte K^+ teilweise von den Oberflächenepithelien wieder absorbiert, vor allem bei K^+-Mangelzuständen. Die Absorption erfolgt hier über eine primär-aktive apikale **H^+/K^+-ATPase** (vgl. Protonenpumpe in den Belegzellen des Magens; ▶ Abschn. 38.4).

Die **Cl^--Absorption** im oberen Dünndarm geschieht überwiegend passiv über die *tight junctions* oder auch transzellulär über Cl^--Kanäle aufgrund der (lumen-negativen) **transepithelialen Potenzialdifferenz**. Im Ileum und im Kolon mit ihren dichteren Schlussleisten wird Cl^- nur noch teilweise parazellulär aufgenommen. Es wird hier bevorzugt über einen sekundär-aktiven **HCO_3^-/Cl^--Antiporter** transportiert. Das gleichzeitig sezernierte HCO_3^- dient der Pufferung von H^+ aus kurzkettigen organischen Säuren (vor allem Fettsäuren), die beim bakteriellen Abbau unverdaulicher Kohlenhydrate entstehen.

Ein angeborener Defekt des Antiporters führt zur »Chlorid-Diarrhoe« (Chloridorrhoe). Die Cl^--Malabsorption hat Durchfälle, die fehlende HCO_3^--Sekretion eine metabolische Alkalose zur Folge.

Absorption von HCO_3^-. Bikarbonationen werden im Duodenum, Ileum und Kolon ins Darmlumen sezerniert. Im Jejunum findet dagegen eine **HCO_3^--Absorption** statt. Das aus der Nahrung stammende und das ins Dünndarmlumen sezernierte Bikarbonat (Sekrete des Pankreas und der Brunner-Drüsen, Galle) kann unter Einwirkung der in den Mikrovilli lokalisierten Karboanhydratase z. T. in CO_2 umgesetzt werden (Abb. 3.6). Dadurch steigt der CO_2-Partialdruck im Lumen bis auf 300 mmHg an, sodass CO_2 in die Zelle diffundiert. Im Enterozyten entsteht unter Einwirkung der Karboanhydratase erneut HCO_3^-, das anschließend basolateral über einen Na^+,HCO_3^--Symporter und/oder HCO_3^-/Cl^--Antiporter ins Interstitium transportiert wird.

Wasserabsorption. Durchschnittlich 9 l Flüssigkeit passieren täglich den Dünndarm. Davon stammen etwa 1,5 l aus der Nahrung und ca. 7,5 l aus den Sekreten der Drüsen und des Darms (Abb. 38.1). Über 85% davon werden im Dünndarm absorbiert, etwa 55% im Duodenum und Jejunum und 30% im Ileum. Der Rest (etwa 1,3 l) wird von der Dickdarmschleimhaut aufgenommen, sodass nur ca. 1% (d. h. ca. 100 ml) den Darm mit dem Stuhl verlässt.

Die Wasserbewegung über die Schlussleisten (parazellulär) und durch Aquaporine (transzellulär) erfolgt nur im Zusammenhang mit dem Transport löslicher Substanzen, von Elektrolyten wie Nichtelektrolyten. Die Durchlässigkeit der Schleimhaut für Wasser und gelöste Substanzen ist im **oberen Dünndarm** relativ groß. Abweichungen der Osmolarität des Darminhalts von der des Plasmas werden daher im Duodenum in wenigen Minuten ausgeglichen. Das Dünndarmepithel kann keinen osmotischen Gradienten aufbauen. Daher strömt Wasser bei hyperosmolarem Inhalt ins Darmlumen, bei hypoosmolarem Inhalt wird es schnell absorbiert.

Im **Kolon** ist die Permeabilität deutlich kleiner als im oberen Dünndarm. Da die Darmbakterien zusätzlich osmotisch wirksame Substanzen bilden (z. B. kurzkettige organische Säuren), wird ein osmotischer Gradient zwischen der Schleimhaut und dem Darmlumen aufgebaut, und die Fäzes werden hyperosmolar (≈ 360 mosmol/l).

Absorption von Kalzium, Magnesium und Phosphat

Die Kalzium- und Phosphatabsorption wird durch das D_3-Hormon (Kalzitriol) gefördert; Eisen wird in zweiwertiger Form absorbiert.

Kalziumabsorption. Etwa 1 g **Kalzium** wird täglich vor allem in Form von Milch und Milchprodukten (z. B. Kasein im Käse) aufgenommen. Aus solchen Ca-Proteinaten werden bei saurem pH im Magen Ca^{2+}-Ionen freigesetzt, die lediglich zu etwa 30% im oberen Dünndarm absorbiert werden; der Rest wird mit den Fäzes ausgeschieden.

Bei niedrigen Ca^{2+}-Konzentrationen im Darminhalt erfolgt die Absorption durch die apikale Membran über **Ca^{2+}-Kanäle** ins Zytosol der Enterozyten im Duodenum. Im Zytosol wird Ca^{2+} sofort an ein spezifisches Protein **(Calbindin)** gebunden, sodass die Konzentration freier Ca^{2+}-Ionen nicht ansteigt. Anschließend wird Ca^{2+} an die basolaterale Membran transportiert und durch eine **Ca^{2+}-ATPase** oder einen **$3Na^+$/Ca^{2+}-Austauscher** ins Interstitium befördert (Tab. A10 im Anhang). D_3-Hormon (Kalzitriol; ▶ Kap. 31.2) stimuliert die apikalen Ca^{2+}-Kanäle, die Synthese von Calbindin sowie die Aktivität der Ca^{2+}-ATPase und des **$3Na^+$/Ca^{2+}-Austauschers**. Parathormon fördert die D_3-Hormonbildung in der Niere und somit indirekt die Ca^{2+}-Absorption im Darm.

Bei hohen Ca^{2+}-Konzentrationen im Darminhalt wird Ca^{2+} auch passiv auf parazellulärem Weg aufgenommen. Die **passive Absorption** ist nicht auf das Duodenum beschränkt, sondern kann im gesamten Dünndarm stattfinden.

Absorption von Magnesium und Phosphat. Mit der Nahrung werden täglich 0,3–0,5 g **Magnesium** zugeführt. Hiervon werden etwa 40% aufgenommen. Die Mg^{2+}-Absorption erfolgt im gesamten Dünndarm über apikale Kanäle und durch parazellulären passiven Transport.

Etwa 1 g anorganisches **Phosphat** wird täglich im Dünndarm über ein Na^+,Phosphat-Symportsystem über die apikale Membran absorbiert (▶ Kap. 31.2). D_3-Hormon steigert die Aktivität dieses Transportsystems und fördert somit die Phosphataufnahme.

Absorption von Vitaminen und Eisen

Die wasserlöslichen Vitamine werden bei physiologischem Angebot vorrangig über Symporter, die fettlöslichen Vitamine durch Diffusion in die Enterozyten aufgenommen; die Eisenabsorption ist bedarfsgesteuert.

Wasserlösliche Vitamine. Die **Vitamine C, Biotin** und **Pantothensäure** werden bei physiologischem Angebot durch sekundär-aktive Na^+-Symportsysteme, **Niacin** über einen H^+-gekoppelten Symporter absorbiert (Abb. 38.22 B). **Folsäure** bzw. Folat gelangt (nach Hydrolyse des in der Nahrung vorliegenden Pteroyl-Polyglutamylfolats durch eine Bürstensaumpeptidase in Pteroyl-Monoglutamatfolat) vorrangig über einen $Folat^-$,H^+-Symporter in die Enterozyten. Die Absorption der Vitamine B_1, B_2 und B_6 erfolgt über spezifische Carrier. **Vitamin B_{12}** wird (gebunden an den *intrinsic*-Faktor) durch rezeptorvermittelte Endozytose in die Ileumschleimhaut aufgenommen (Abb. 38.23).

Fettlösliche Vitamine. Die fettlöslichen Vitamine gelangen hauptsächlich durch Diffusion in die Enterozyten, verlassen diese nach Einbau in Chylomikronen durch Exozytose auf der basolateralen Seite und werden an die Darmlymphe abgegeben (Abb. 38.26).

Eisenabsorption. In der täglichen Nahrung sind 10–20 mg Eisen enthalten, wovon etwa 5% (beim Mann) bzw. 10% (bei der Frau) absorbiert werden. Bei Eisenmangel (z. B. nach Blutverlust) können bis zu 25% des Nahrungseisens aufgenommen werden. Eisen aus Hämoglobin und Myoglobin des Fleisches wird leichter absorbiert als aus vegetarischer Kost, da es in Pflanzen oft komplex gebunden ist (z. B. an Phytinsäure in Getreideprodukten, Oxalsäure oder Tannine).

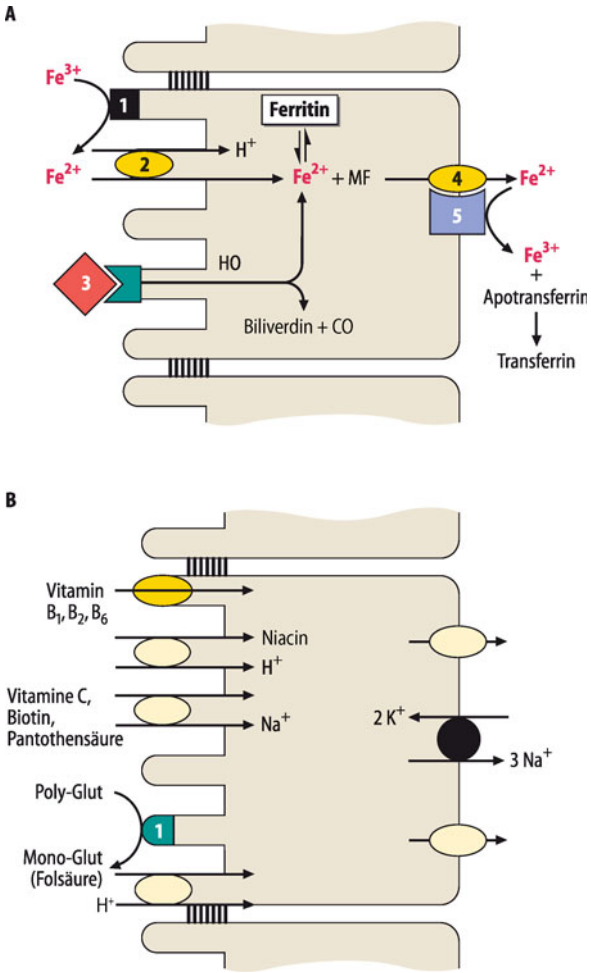


Abb. 38.22. Schematische Darstellung der Absorption von Eisen im Duodenum und von wasserlöslichen Vitaminen im oberen Dünndarm. **A** Die Absorption von Nicht-Hämeisen (Fe^{2+}) erfolgt bedarfsgesteuert über einen H^+-gekoppelten Metallionentransporter (2), diejenige von Häm (3) durch Endozytose. (1) Ferrireduktase, (4) Ferroportin, (5) Ferroxidase (= Hephaestin). *HO* Hämoxigenase; *MF* Mobilferrin. **B** Die Aufnahme der meisten wasserlöslichen Vitamine (C, Biotin, Pantothensäure, Niacin) erfolgt über sekundär-aktive Symporter im oberen Dünndarm. Folsäure wird im oberen Dünndarm nach Hydrolyse von Pteroyl-Polyglutamat (Poly-Glut) vorrangig über einen $Folat^-$,H^+-Symporter, Vitamin B_1, B_2, B_6 ebenfalls Carrier-vermittelt aufgenommen. (1) γ-Glutamylkarboxypeptidase; *Mono-Glu* Pteroyl-Monoglutamat (= Folat)

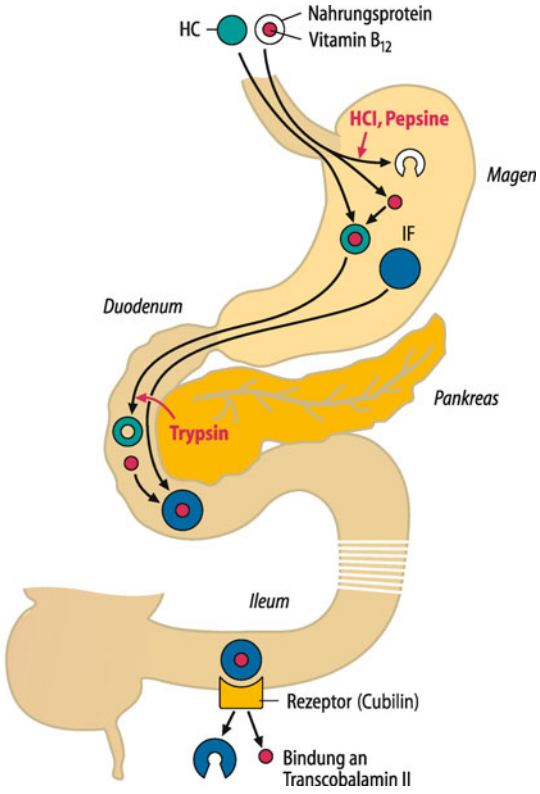


Abb. 38.23. Schematische Darstellung der Vitamin-B_{12}-Absorption. Vitamin B_{12} liegt in der Nahrung in freier Form oder an Proteine gebunden vor. Freies Vitamin B_{12} wird von Haptocorrinen (*HC;* R-Proteinen) des Speichels gebunden. An Nahrungsprotein gebundenes B_{12} wird im Magen durch HCl und Pepsine freigesetzt und anschließend ebenfalls an Haptocorrine gebunden. Im Duodenum setzt Trypsin B_{12} aus diesem Komplex wieder frei; B_{12} wird dann vom Trypsin-resistenten *intrinsic*-Faktor *(IF)* aufgenommen. Dieser B_{12}-IF-Komplex ist gegenüber Peptidasen stabil und gelangt ins Ileum, wo er über rezeptorgesteuerte Endozytose absorbiert wird. Vitamin B_{12} wird dann (gebunden an Transcobalamin II) an der basolateralen Membran durch Exozytose abgegeben

Freies Eisen wird ausschließlich in der Ferro-(Fe^{2+}-) Form absorbiert. Da ein Großteil des Nahrungseisens in der Ferri-(Fe^{3+}-)Form vorliegt, muss es durch die Magensalzsäure erst aus der Nahrung freigesetzt und anschließend zur zweiwertigen Form reduziert werden. Hierzu dienen reduzierende Substanzen in der Nahrung (z. B. Vitamin C, Zitrat, SH-Gruppen in Proteinen) sowie eine Ferrireduktase im Bürstensaum. Im sauren Milieu des Magens lagert sich Fe^{2+} an Muzin an, wodurch es gelöst und für die Absorption im Duodenum leicht verfügbar bleibt. Nicht-Hämeisen wird durch einen **Fe^{2+},H^+-Symporter** (Typ DMT1 = DCT1) der apikalen Zellmembran in die Enterozyten des Duodenums aufgenommen (Abb. 38.22 A). Die Expression dieses Transporters, der neben Fe^{2+} auch andere essenzielle Spurenelemente (z. B. Zn^{2+}, Co^{2+}, Cu^{2+}, Mn^{2+}) befördert, wird durch Vermittlung von sog. **Eisenregulationsproteinen** an den Eisenstatus der Enterozyten bzw. des Gesamtorganismus angepasst. Für den weiteren Transport durch das Zytosol bindet Fe^{2+} an **Mobilferrin** (»mukosales Transferrin«). Den Export durch die basolaterale Membran vermittelt ein weiterer Carrier, das **Ferroportin,** dessen Aktivität durch das von Leberzellen synthetisierte Regulatorpeptid **Hepcidin** gehemmt werden kann. Fe^{2+} wird anschließend durch eine kupferhaltige Ferroxidase (Hephaestin) zu Fe^{3+} oxidiert, das an **Plasma-Transferrin** gebunden auf dem Blutweg zu den Zielzellen gelangt. Überschüssiges Eisen wird in der Darmschleimhaut an **Apoferritin** unter Bildung von **Ferritin** gebunden. Letzteres steht als langsam austauschbarer Speicher zur Verfügung.

Häm wird im gesamten Dünndarm vermutlich durch Endozytose absorbiert und deckt bei mitteleuropäischer Mischkost 20–35% des Eisenbedarfs. Die Freisetzung des Eisens aus dem Porphyringerüst erfolgt durch eine **Hämoxigenase** in den Enterozyten (Abb. 38.22 A).

Transferrin-gebundenes Eisen wird durch Transferrinrezeptor-vermittelte Endozytose über die apikale Membran aufgenommen.

In Kürze

Absorption von Elektrolyten, Wasser, Vitaminen und Eisen
Hauptaufgabe des **Dünndarms** ist die Absorption von Wasser, Elektrolyten, Nährstoffen, Vitaminen und Spurenelementen. Die hierfür erforderliche große Oberfläche ist durch die Ausbildung von Falten, Zotten und Mikrovilli gewährleistet. Erleichtert wird die Stoffaufnahme weiterhin durch eine relativ hohe Permeabilität des Dünndarmepithels. Sein elektrischer Widerstand und die transepitheliale Potenzialdifferenz sind entsprechend niedrig. Im Gegensatz hierzu ist das **Kolonepithel** relativ undurchlässig, sein elektrischer Widerstand und das transepitheliale Potenzialgefälle sind vergleichsweise hoch.

Absorptionsmechanismen
Die Absorptionsprozesse beruhen auf unterschiedlichen Mechanismen:

- Die **Na^+-Absorption** stellt für die meisten intestinalen Transportprozesse die treibende Kraft dar. Primär angetrieben von der basolateralen Na^+/K^+-ATPase wird ein in die Zelle gerichteter Na^+-Konzentrationsgradient aufrechterhalten, der sekundär eine elektroneutrale Nettoaufnahme von Na^+ oder einen elektrogenen Symport durch die Bürstensaummembran unterhält. Daneben werden erhebliche Na^+-Mengen passiv auf parazellulärem Weg durch *solvent drag* aufgenommen.
- Die Absorption von **K^+, Cl^- und HCO_3^-** im oberen Dünndarm erfolgt vor allem passiv.
- Treibende Kraft für den **Wassertransport** ist der osmotische Gradient zwischen Darmlumen und Interstitium.
- **Ca^{2+}-Ionen** diffundieren durch Kalzitriol-abhängige Ca^{2+}-Kanäle der apikalen Zellmembran, werden – gebunden an ein spezifisches Protein – an die basolaterale Membran transportiert und gelangen durch eine Ca^{2+}-ATPase oder einen $3Na^+/Ca^{2+}$-Austauscher ins Interstitium.
- **Phosphat** wird luminal über ein Na^+,Phosphat-Symportsystem absorbiert.
- Die Absorption der meisten **wasserlöslichen Vitamine** erfolgt Carrier-vermittelt im oberen Dünndarm. Vitamin B_{12} wird im Ileum durch Endozytose aufgenommen.
- Die **fettlöslichen Vitamine** A (als Retinol), D, E, und K gelangen durch Diffusion in die Enterozyten.
- Die Absorption von **Nicht-Hämeisen** erfolgt über einen Protonen-gekoppelten Fe^{2+}-Symporter, diejenige von **Häm** und **Transferrin-Eisen** durch Endozytose.

38.10 Verdauung und Absorption von Nährstoffen

Kohlenhydrate

Kohlenhydrate werden durch α-Amylase und Oligosaccharidasen hydrolytisch gespalten; im oberen Dünndarm erfolgt die apikale Absorption von Glukose und Galaktose im Na^+-Symport, von Fruktose über einen Uniporter.

Kohlenhydrate der Nahrung. Der tägliche Kohlenhydratkonsum in den westlichen Industrieländern liegt bei durchschnittlich 300–400 g; dies entspricht einem Energiegehalt von 5,1–6,8 MJ (1,22–1,62 Mcal). Kohlenhydrate liefern somit etwa die Hälfte des Energiebedarfs bei leichter Arbeit. Die Zusammensetzung der Nahrungskohlenhydrate ist wie folgt:

- Der größte Anteil von ca. 60% besteht aus **Stärke**, einem Polysaccharid mit einer Molekülmasse von 100–1.000 kD (Stärke besteht zu ca. 80% aus **Amylopektin** und etwa 20% **Amylose**).
- Etwa 30% entfallen auf die **Saccharose** (Sucrose), die in Form des Rüben- oder Rohrzuckers zum Süßen verwendet wird, und
- ca. 10% auf die **Laktose** (Milchzucker).
- Neben diesen beiden Disacchariden werden geringe Mengen von Monosacchariden als **Glukose** und **Fruktose** verzehrt.
- Einen weiteren Kohlenhydratbestandteil der Nahrung bildet das tierische **Glykogen** (< 1%), das strukturell mit dem Amylopektin verwandt ist.

Intraluminale Verdauung der Kohlenhydrate. Die **α-Amylase** des Speichels und Pankreassekrets spaltet im Innern des Stärkemoleküls die α-1,4-Bindung. Zellulose weist eine β-1,4-glykosidische Verknüpfung ihrer Glukosebausteine auf und wird deshalb von der α-Amylase nicht hydrolysiert. Die Zellulosespaltung erfolgt teilweise durch bakterielle Glykosidasen im Kolon. Die Endprodukte der Amylosespaltung sind **Maltose** und **Maltotriose** (Abb. 38.24 A). Die verzweigten Amylopektine liefern vorzugsweise die **α-(Grenz-)Dextrine** und **Maltotriose**. Der optimale pH-Wert für die α-Amylasen liegt bei 6,7–6,9. Die **Speichelamylase** kann bis zu 50% der Stärke spalten, wenn ausreichend lange gekaut wird und die Schichtung des Chymus im Fundus des Magens eine rasche Enzyminaktivierung durch die Magensäure verhindert. Im Duodenum läuft die Stärkeverdauung außerordentlich schnell ab, da **Pankreasamylase** im Überschuss gebildet wird. Ein geringer Teil dieser α-Amylase bindet an die Glykokalyx der Enterozyten und wird von hier aus wirksam. Die physiologische Bedeutung dieser sog. membranständigen Verdauung ist jedoch gering, gemessen an der im 10-fachen Überschuss vorhandenen Amylase im Darmlumen.

Membranassoziierte Verdauung. Da Kohlenhydrate nur in Form von Monosacchariden absorbiert werden können, müssen die Spaltprodukte der Amylaseverdauung noch weiter zerlegt werden. Dies erfolgt durch in der Bürstensaummembran lokalisierte **Oligosaccharidasen**, deren aktive hydrolytische Gruppen dem Darmlumen zugewandt sind. Ihre Konzentration ist am höchsten im Jejunum, geringer im Duodenum und Ileum. Die Spaltung der α-1,6-Bindung der verzweigten Kohlenhydrate (Amylopektin, Glykogen) erfolgt durch die **Isomaltase** (Oligo-

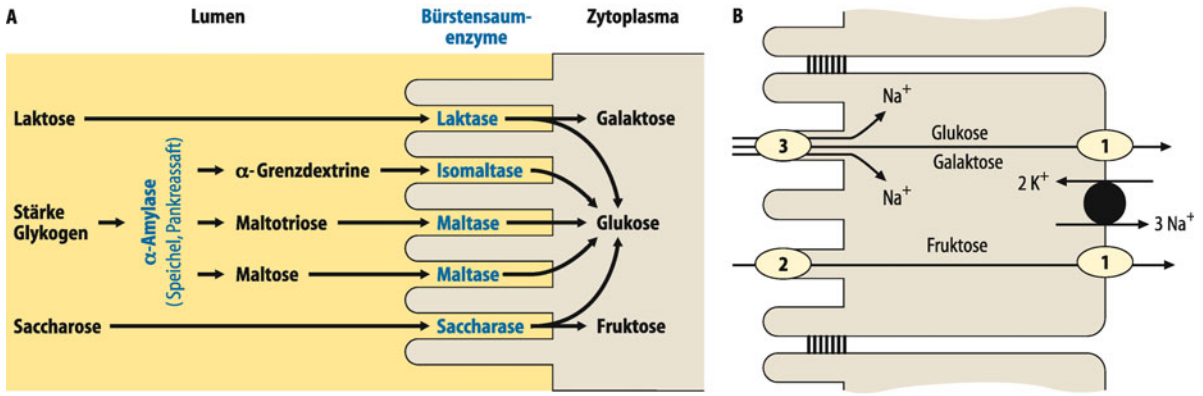


Abb. 38.24. Hydrolytische Spaltung und Absorption der Kohlenhydrate. A Die Endprodukte der pankreatischen Kohlenhydratverdauung und die beiden Nahrungsdisaccharide werden an der Bürstensaummembran in ihre monosaccharidischen Bestandteile gespalten, welche bei den drei mittleren der dargestellten Zucker ausschließlich aus Glukose bestehen. **B** Absorptionsmechanismen für Monosaccharide. (1) GLUT2; (2) GLUT5; (3) SGLT1

α-1,6-Glukosidase), die ebenfalls im Bürstensaum lokalisiert ist. Bei anhaltend reichlichem Verzehr eines Oligosaccharids kann innerhalb von 2–5 Tagen eine Adaptation durch Zunahme der Enzymkonzentrationen eintreten. Die Aktivität der membrangebundenen Enzyme ist ebenfalls so groß, dass nicht die Spaltung der Kohlenhydrate deren Aufnahme begrenzt, sondern die Absorption der Monosaccharide. Eine Ausnahme bildet lediglich die **Laktose**, da ihre Hydrolyserate langsamer ist als die Absorption ihres Spaltprodukts Galaktose.

Eine relativ häufige Störung ist der erworbene **Laktasemangel** bei verschiedenen Darmerkrankungen. Er manifestiert sich wegen der osmotischen Wirkung der nichtabsorbierten Laktose als Diarrhoe mit Meteorismus (**Laktoseintoleranz** gegenüber Milch und Milchprodukten). Genetisch bedingter Laktasemangel ist in Mitteleuropa dagegen relativ selten.

Absorption der Monosaccharide. Die Endprodukte der hydrolytischen Spaltung der Kohlenhydrate sind Glukose, Galaktose und Fruktose (Abb. 38.24):

- Die Aldohexosen **Glukose** und **Galaktose** werden (miteinander konkurrierend) sekundär-aktiv im Symport mit Na^+ absorbiert (Tab. 38.3). Diese Absorption erfolgt relativ schnell und ist im oberen Dünndarm weitgehend abgeschlossen. Das Absorptionsmaximum liegt bei 120 g/h. Durch die schnelle Absorption wird das Entstehen eines hyperosmolaren Darminhalts verhindert. Beide Monosaccharide verlassen die Enterozyten über den Glukosetransporter-2 der basolateralen Membran (Abb. 38.24 B).
- Die Absorption der **Fruktose** erfolgt transepithelial durch zwei Uniporter (Abb. 38.24 B),
- die Absorption der **Pentosen** Ribose und Desoxyribose (Spaltprodukte des Nukleinsäureabbaus) und der **Mannose** durch Diffusion.

Ein genetisch bedingter Defekt des Transporters SGLT1 führt zur Glukose/Galaktose-Malabsorption und osmotisch bedingten Durchfällen, ein angeborener Defekt des Carriers GLUT5 zur Fruktose-Malabsorption mit Diarrhoen.

Proteine

Proteine werden durch Endo- und Exopeptidasen sowie Amino- und Oligopeptidasen hydrolytisch gespalten; im Dünndarm erfolgt die Absorption von Di- und Tripeptiden im H^+-Symport, von L-Aminosäuren durch mindestens sechs verschiedene Transportsysteme.

Verdauung der Proteine. Die tägliche Proteinzufuhr bei Erwachsenen soll 0,8–1,0 g/kg Körpergewicht betragen. Das Nahrungseiweiß dient in erster Linie zur Bereitstellung der für die Biosynthese von körpereigenem Protein benötigten (= proteinogenen) Aminosäuren. Es deckt lediglich 10–15% des Energiebedarfs bei leichter Arbeit. Fast die gleiche Eiweißmenge wie mit der Nahrung gelangt durch die Verdauungssekrete und abgeschilferte Enterozyten ins Darmlumen. Im Magen werden Proteine durch die Salzsäure denaturiert, sofern eine Denaturierung nicht bereits bei der Speisenzubereitung erfolgt ist, und die **enzymatische Spaltung der Eiweiße** wird eingeleitet. Sie ist hier jedoch von untergeordneter Bedeutung, da nur 12–15% des Nahrungseiweißes durch **Pepsine** hydrolysiert werden. Patienten ohne Pepsinproduktion im Magen haben eine weitgehend normale Proteinverdauung, da die proteolytische Aktivität im Dünndarm außerordentlich hoch ist. Die Bildung der **Pankreaspeptidasen** setzt 10–20 min nach dem Essen ein und bleibt bestehen, solange sich Proteine im Darm befinden. Ein Teil der Enzyme wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Auf der Bestimmung der Chymotrypsinkonzentration im Stuhl beruht eine Labormethode zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion.

Die im Pankreassekret enthaltenen **Endo- und Exopeptidasen** (▶ Abschn. 38.5) spalten die Nahrungseiweiße vor allem zu Oligopeptiden mit maximal 8 Aminosäuren. In weiteren Schritten werden die Oligopeptide durch Enzyme des Bürstensaums, **Aminopeptidasen** und **Oligopeptidasen**, zu ca. 65% in Di- bzw. Tripeptide und zu etwa 35% in Aminosäuren zerlegt (Abb. 38.25).

Absorption von Tri- und Dipeptiden. Im Gegensatz zu den Kohlenhydraten, die nur als Monosaccharide in die Enterozyten aufgenommen werden können, werden bei der Hydrolyse von

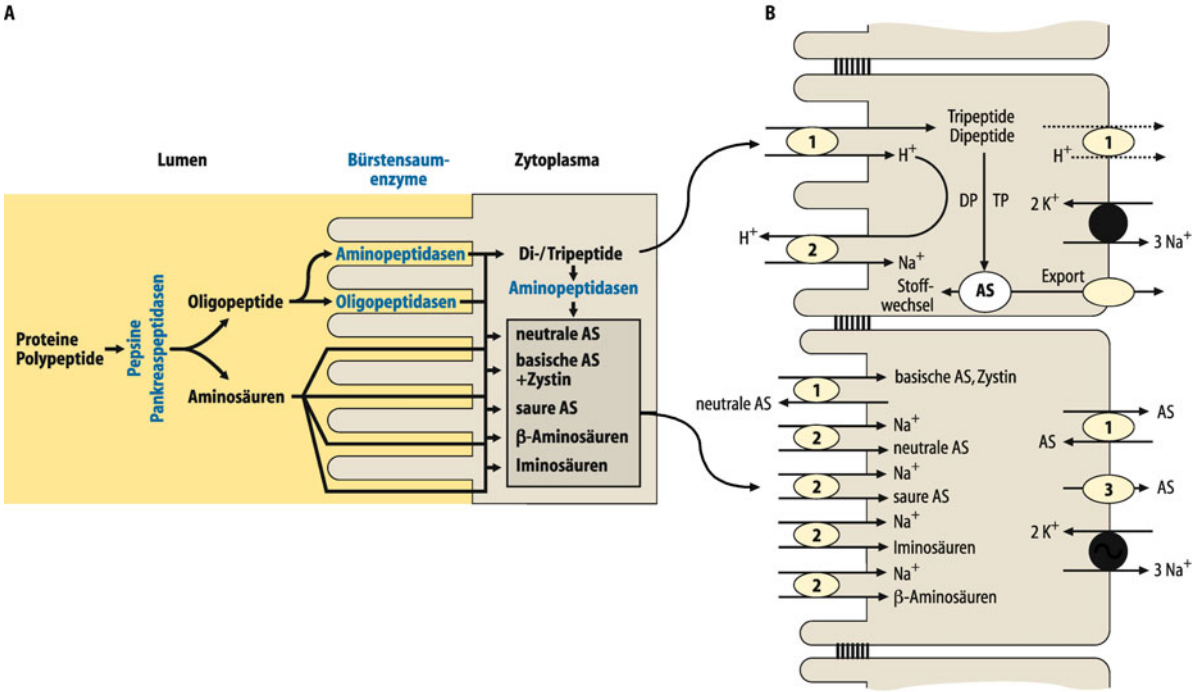


Abb. 38.25. Proteinverdauung und Absorption der Proteolyseprodukte. A Darmlumen: Spaltung der Proteine und Polypeptide in Oligopeptide und Aminosäuren. Bürstensaummembran: Weitere Spaltung der Oligopeptide durch spezifische Peptidasen und Aufnahme der Di- und Tripeptide sowie der Aminosäuren. Zytoplasma: Spaltung von Di- und Tripeptiden durch Zytosolpeptidasen in Aminosäuren. Basolaterale Membran: Ausschleusung der Aminosäuren aus der Zelle ins Pfortaderblut. **B** *(oben)* Absorption von Tri- und Dipeptiden. (1) Oligopeptid, H^+-Symporter, (2) Na^+/H^+-Austauscher. *AS* Aminosäuren, *DP* Dipeptidasen, *TP* Tripeptidasen. **B** *(unten)* Absorption von Aminosäuren durch Aminosäuren-Austauscher (1) und verschiedene sekundär-aktive Na^+-Symporter (2). (3) Aminosäuren-Uniporter (AA^+)

Proteinen und Peptiden bevorzugt Di- und Tripeptide rasch aufgenommen. Die Absorption erfolgt in Form eines **Oligopeptid,H^+-Symports** (Abb. 38.25 B). In den Enterozyten werden Di- und Tripeptide großteils durch zytoplasmatische Aminopeptidasen zu L-Aminosäuren hydrolysiert, die anschließend durch Carrier-vermittelten Transport über die basolaterale Membran ins Interstitium gelangen. Damit erscheinen letztendlich Aminosäuren als Endprodukt der Proteinverdauung im Pfortaderblut.

Absorption der Aminosäuren. Die **Absorption von L-Aminosäuren** (AA) in die Enterozyten erfolgt durch tertiär-aktive Aminosäuren-Antiporter und verschiedene elektrogene Na^+-Symporter. Ähnlich wie im proximalen Tubulus der Niere existieren in der Bürstensaummembran mehrere **gruppeneigene, sekundär-aktive Na^+-Symportsysteme** mit teils überlappender Spezifität für (Tab. 38.3):

- die meisten neutralen AA^0 (z. B. Alanin, Leuzin),
- basische (kationische) AA^+ (Arginin, Lysin),
- saure (anionische) AA^- (Asparaginsäure, Glutaminsäure),
- Iminosäuren (Prolin, Hydroxyprolin) und
- β-Aminosäuren (z. B. β-Alanin, Taurin).

Bei den **AA-Antiportern** dienen die neutralen AA^0 Alanin und Glutamin häufig als Austauschpartner. So werden die kationischen (basischen) AA^+ Arginin, Lysin und Ornithin sowie Zystin gegen neutrale AA^0 an der apikalen Membran ausgetauscht (Abb. 38.25 B). Angetrieben wird der Austauscher durch verschiedene Na^+,Aminosäuren-Symporter.

Alle Transportsysteme zeichnen sich dadurch aus, dass sich einzelne Aminosäuren einer Gruppe bei der Absorption kompetitiv hemmen. Für den Transport durch die basolaterale Membran existieren mehrere Austauschsysteme, Uniporter und Symporter.

Aufgrund genetischer Defekte können einzelne Transportsysteme in der apikalen Membran der Enterozyten (wie im Tubulusepithel der Niere) fehlen. Bei der **Hartnup-Erkrankung** ist das Na^+-Symportsystem (B^0) für neutrale, bei der »klassischen« **Zystinurie** der Aminosäuren-Austauscher für basische Aminosäuren und Zystin (b^{0+}) defekt.

Absorptionsorte. Im Duodenum werden 50–60% der Spaltprodukte des Nahrungseiweißes absorbiert. Bis zum Ileum sind 80–90% der Bausteine des exogen zugeführten und endogenen Proteins absorbiert worden. Ins Kolon gelangen lediglich ca. 10% unverdauten Proteins, das dort bakteriell abgebaut wird. Eine geringe Eiweißmenge wird im Stuhl ausgeschieden. Sie entstammt vorwiegend abgeschilferten Zellen und Bakterien.

Beim Neugeborenen bzw. Säugling (und eingeschränkt auch beim Erwachsenen) findet eine geringe Aufnahme von intakten Proteinen in die Enterozyten durch **Endozytose** statt. Auf diese Weise können Immunglobuline der Muttermilch in den Organismus des Säuglings gelangen. Beim Erwachsenen hat diese Art der Absorption immunologische Bedeutung, da sie zu Sensibilisierung und Überempfindlichkeitsreaktionen führen kann.

Verdauung und Absorption der Nukleoproteine. Die Kernproteine werden wie andere Proteine gespalten und absorbiert.

Die Nukleinsäuren, **DNA** und **RNA**, werden durch spezifische Enzyme aus dem Pankreas, Desoxyribonukleasen und Ribonukleasen, zu Nukleotiden hydrolysiert. Durch Nukleotidasen in der Bürstensaummembran erfolgt der weitere Abbau in Nukleoside, die im Jejunum über Uniporter absorbiert werden können. Nukleoside können durch Bürstensaum-Nukleosidasen aber auch weiter abgebaut werden. Die jeweilige Base und Pentose werden dann im Jejunum zusammen mit Phosphat absorbiert.

Lipide

Fette werden im Dünndarm emulgiert, durch Pankreaslipasen hydrolytisch gespalten und die Spaltprodukte in wasserlösliche gemischte Mizellen eingebaut.

Nahrungsfette. Die tägliche Fettaufnahme beträgt in der Bevölkerung der Industrieländer derzeit etwa 60–100 g. Dies macht 35–40% des täglichen Energiebedarfs bei leichter körperlicher Arbeit aus. Die Zusammensetzung der Nahrungsfette ist wie folgt:

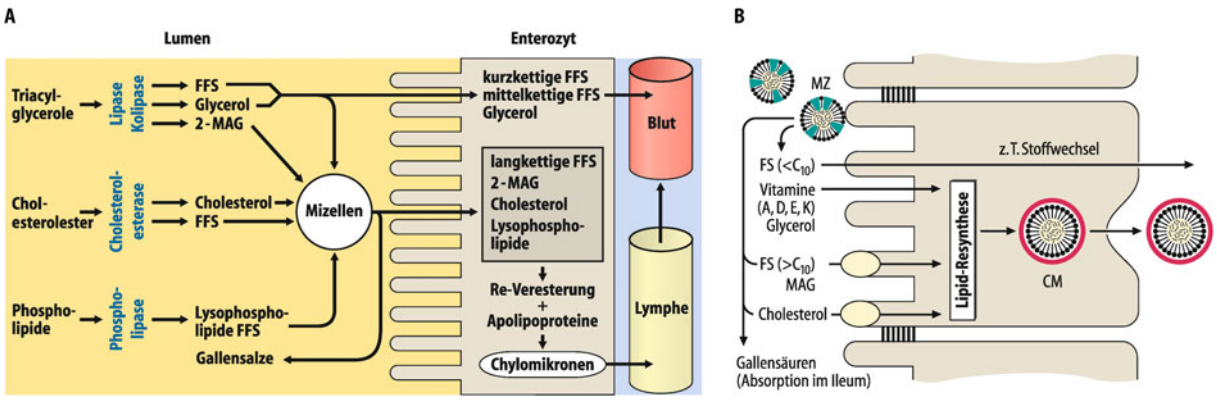
- Etwa 90% der Nahrungsfette sind **Triacylglycerole** (Triglyzeride), von denen wiederum die überwiegende Mehrzahl **langkettige Fettsäuren** mit 16 (Palmitinsäure) und 18 (Stearin-, Öl- und Linolsäure) C-Atomen enthält. Nur ein geringer Anteil entfällt auf die **kurzkettigen** (2–4 C-Atome) und **mittelkettigen** (6–10 C-Atome) **Triacylglycerole**.
- Die restlichen 10% des Nahrungsfettes setzen sich aus **Phospholipiden** (insbesondere Lezithin), **Cholesterol, Cholesterolestern** und **fettlöslichen Vitaminen** zusammen. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, wie Linol- und Linolensäure, stammen aus Phospholipiden pflanzlichen Ursprungs. Sie können nicht de novo synthetisiert werden (»essenzielle Fettsäuren«).

Emulgierung und Hydrolyse. Zur **Fettverdauung** müssen die Nahrungslipide zunächst im wässrigen Chymus fein emulgiert werden. Die im Magen grob verteilten Fette werden bei alkalischem pH des Dünndarms in Gegenwart von Proteinen, bereits vorhandenen Fettabbauprodukten, Lezithin und Gallensäuren sowie durch das Einwirken von Scherkräften infolge der Darmmotilität zu einer **Emulsion** mit einer Tröpfchengröße von 0,5–1,5 µm umgewandelt. Die enzymatische Spaltung der Triacylglycerole beginnt bereits im Magen durch Einwirkung von säurestabilen **Lipasen** aus den Zungengrunddrüsen und den Hauptzellen der Magenmukosa (▶ Abschn. 38.4). Langkettige Fettsäuren (> 12 C-Atome) im oberen Dünndarm sind der adäquate Reiz für die **Cholezystokininfreisetzung** aus den I-Zellen der Schleimhaut mit nachfolgender Stimulation der Pankreasenzymsekretion und Gallenblasenkontraktion.

Die **Pankreaslipase** besteht aus zwei Komponenten: einer **Kolipase**, die aus einer Pro-Kolipase durch Trypsin aktiviert und an der Lipid-Wasser-Grenze fixiert wird, sowie der **Lipase**, die sich mit der Kolipase zu einem Komplex verbindet und hierdurch aktiviert wird. Bei der nun einsetzenden Hydrolyse der Triacylglycerole werden die Fettsäurereste an den Positionen C1 und C3 abgespalten, sodass 2-Monoacylglycerole entstehen (◘ Abb. 38.26). Eine vollständige Hydrolyse unter Freisetzung des dritten Fettsäuremoleküls und Glycerol findet nur in geringem Maß statt. Die vom Pankreas sezernierte Lipase wird in großem Überschuss gebildet, sodass ca. 80% des Fettes bereits gespalten sind, wenn es den mittleren Abschnitt des Duodenums erreicht hat. Aus diesem Grund tritt eine Störung der Fettverdauung wegen Lipasemangels erst bei fast vollständigem Ausfall der Pankreassekretion ein.

Außer der Lipase sind noch andere lipidspaltende Pankreasenzyme wirksam, die ebenfalls durch Trypsin aktiviert werden. Die **Phospholipase A_2** spaltet in Anwesenheit von Ca^{2+} und Gallensäuren eine Fettsäure aus dem Phospholipid Lezithin ab, wodurch Lysolezithin entsteht. Die in der Nahrung vorhandenen Cholesterolester werden durch eine **Cholesterolesterase** in Cholesterol und freie Fettsäuren gespalten (◘ Abb. 38.26).

Mizellenbildung. Die Produkte der Lipolyse sind überwiegend schlecht wasserlöslich. Sie werden daher zum weiteren Transport im wässrigen Milieu des Darminhalts in Mizellen eingebaut, deren Grundgerüst aus Gallensäuremolekülen besteht (◘ Abb. 38.16). Im Innern dieser Mizellen sind die hydrophoben Moleküle, wie



◘ **Abb. 38.26. Fettverdauung und Absorption der Lipolyseprodukte.** **A** Triacylglycerole werden im Darmlumen durch Kolipase und Lipase in freie Fettsäuren *(FFS)* und 2-Monoacylglycerole *(2-MAG)* gespalten, mizellar gelöst und aus den Mizellen in die Enterozyten aufgenommen. **B** Absorption der Lipolyseprodukte. Kurz- und mittelkettige freie Fettsäuren werden nach Absorption direkt ans Blut abgegeben. Die in der Zelle aus langkettigen Fettsäuren und 2-Monoacylglycerolen resynthetisierten Triacylglycerole gelangen, mit einer Eiweißhülle versehen, als Chylomikronen in die Lymphe. *MZ* gemischte Mizellen; *FS* Fettsäuren; *MAG* Monoacylglycerol; *CM* Chylomikronen

langkettige Fettsäuren und Cholesterol, konzentriert, während die hydrophileren Bestandteile, wie 2-Monoacylglycerole und Phospholipide, zur Peripherie hin orientiert sind. Diese **gemischten Mizellen** (Durchmesser: 3–10 nm) ermöglichen durch die hydrophile Verpackung hydrophober Substanzen eine Steigerung der Konzentration der Fettabbauprodukte im Darmlumen um den Faktor 500–1.000.

▪▪▪ Während der Lipolyse nimmt die Tropfengröße der Fettemulsion ab. Es bilden sich kleine uni- oder multilamellare Tropfen, welche von der Bürstensaummembran aufgenommen werden können. Dies würde Beobachtungen erklären, dass ca. 30% der Nahrungsfette auch in Abwesenheit von Gallensäuren absorbiert werden können.

Absorption der Lipolyseprodukte

Kurz- und mittelkettige Fettsäuren diffundieren in die Enterozyten und von dort direkt ins Blut; langkettige Fettsäuren und Monoacylglycerole werden in den Enterozyten zu Triacylglycerolen resynthetisiert und in Chylomikronen verpackt in die Darmlymphe abgegeben.

Absorption der Lipolyseprodukte. Die Absorption von Lipiden ist so effizient, dass über 95% der Spaltprodukte (allerdings nur ca. 55% des Cholesterols) im Duodenum und im Anfangsteil des Jejunums aufgenommen werden. Die Fettausscheidung im Stuhl beträgt bei durchschnittlicher Fettzufuhr 5–7 g/Tag. Bei fettfreier Diät beläuft sie sich auf etwa 3 g/Tag. Dieses Fett stammt aus abgeschilferten Epithelien und Bakterien.

Die Absorption der Lipolyseprodukte ist bislang noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Man geht davon aus, dass Mizellen beim Kontakt mit der Enterozytenmembran (im sauren Milieu) zerfallen und ihre Bestandteile freisetzen. Kurz- und mittelkettige Fettsäuren sowie Glycerol diffundieren in die Enterozyten und von dort ins Pfortaderblut. Cholesterol, Monoacylglycerol und langkettige Fettsäuren gelangen dagegen durch Carrier-vermittelten Transport in die Enterozyten (◘ Abb. 38.26 B). Die Gallensäuren werden dabei ins Darmlumen freigesetzt, wo sie zur erneuten Mizellenbildung zur Verfügung stehen oder im terminalen Ileum durch Na^+-Symport absorbiert werden.

Das mit der Nahrung zugeführte **Cholesterol** (etwa 400 mg/Tag) vermischt sich im oberen Dünndarm mit dem Cholesterol der Galle (ca. 900 mg/Tag). Etwa 700 mg/Tag werden, wie bereits beschrieben, absorbiert und unterliegen somit einem enterohepatischen Kreislauf, der Rest (ca. 600 mg/Tag) wird nach bakterieller Reduktion als Koprostanol (Koprosterin) mit dem Stuhl ausgeschieden. Letzteres dient als Biomarker dem Nachweis menschlicher Fäzes.

Resynthese der Fette. Die Produkte des Fettabbaus werden nach Passage durch die Zellmembran im Enterozyten von Fettsäure bindenden Proteinen zum glatten endoplasmatischen Retikulum transportiert. Hier läuft nach Aktivierung der Fettsäuren mit Koenzym A die Resynthese der Triacylglycerole ab. Die Reveresterung von Cholesterol erfolgt mittels einer Acyltransferase (ACAT). Das Ileum ist darüber hinaus in der Lage, geringe Mengen an Cholesterol neu zu synthetisieren.

Chylomikronenbildung. Die resynthetisierten Triacylglycerole, Phospholipide und Cholesterolester können die Enterozyten nicht verlassen, bevor sie mit einer besonderen »Hülle« umgeben sind, die neben Cholesterol und Phospholipiden spezielle, im rauen endoplasmatischen Retikulum gebildete Apoproteine enthält.

Diese **Chylomikronen** setzen sich folgendermaßen zusammen:

- zu etwa 85% aus Triacylglycerolen,
- 9% aus Phospholipiden,
- 4% aus Cholesterol bzw. Cholesterolestern, fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) und
- 1–2% aus Protein.

Ihr Durchmesser schwankt zwischen 100–800 nm in Abhängigkeit von der Höhe der Fettabsorption und Resyntheserate.

Die Chylomikronen werden im Golgi-Komplex in sekretorische Vesikel verpackt, die mit der basolateralen Zellmembran fusionieren, und anschließend durch Exozytose in den Extrazellularraum ausgestoßen. Von dort führt ihr weiterer Transportweg über den zentralen Lymphgang und letztendlich den Ductus thoracius ins Blut. Die Chylomikronen sind die größten Lipoproteinpartikel mit der kleinsten Dichte (< 0,95 g/ml) im Blutplasma. Nach einer fettreichen Mahlzeit sind sie in solchen Mengen im Plasma enthalten, dass dieses milchig-trüb erscheint (Verdauungshyperlipidämie). Außer den Chylomikronen gelangen noch Lipoproteine mit sehr niedriger Dichte, sog. *very low density lipoproteins* (VLDL), die interdigestiv in den Enterozyten gebildet werden, in die Lymphbahn und dann ins Blut.

38.12. Malassimilation

Die Absorption im Dünndarm kann grundsätzlich auf zweifache Weise beeinträchtigt sein: Durch Störung der Verdauung (Maldigestion) und der Absorption (Malabsorption). Als Oberbegriff für beide Störungen wird die Bezeichnung Malassimilation gebraucht.

Maldigestion. Ein Ausfall der Enzymbildung und -ausstattung im Pankreas oder in der Dünndarmmukosa sowie ein Mangel an Gallensäuren führen zu einem gestörten Aufschluss bestimmter Nahrungsbestandteile. Eine Maldigestion kann **angeboren** (d. h. genetisch bedingt) oder erworben sein. Zu den angeborenen Defekten zählen der kongenitale Lipase- und Laktasemangel. Zu den erworbenen Ursachen rechnet man die **Insuffizienz des exokrinen Pankreas** (pankreatogene Maldigestion) oder das **Sistieren der Gallensekretion** (hepatogene Maldigestion bei Gallengangsverschluss oder intrahepatischer Cholesta-

▼

se). Am empfindlichsten wirken sich diese Störungen auf die Fettverdauung aus. Fettreiche Stühle (Steatorrhoe) sind die Folge.

Malabsorption. Diese beruht auf gestörten Transportvorgängen in der Mukosa oder auf pathologischen Veränderungen der Darmschleimhaut (z. B. bei reduzierter Absorptionsfläche). Eine Malabsorption kann verschiedene Ursachen haben: genetische Defekte (z. B. Aminosäurentransportdefekte), operative Entfernung von Teilen des Dünndarms (> 40%), Schädigung der Dünndarmmukosa (z. B. bei einheimischer Sprue = Zöliakie) mit Zerstörung der Dünndarmzotten als Folge einer Glutenüberempfindlichkeit. Auch der Morbus Crohn, bakterielle Infektionen, Parasitenbefall oder Durchblutungsstörungen des Dünndarms können eine Malabsorption verursachen.

Symptome. Die klinischen Auswirkungen sind bei beiden Störungen die gleichen: Gewichtsabnahme, Mangelerscheinungen, Durchfälle und Steatorrhoe (Fettstuhlausscheidung).

A-β-Lipoproteinämie. Bei der seltenen, angeborenen A-β-Lipoproteinämie ist die Synthese des Apolipoproteins B gestört, das für die Chylomikronenbildung erforderlich ist. Aufgrund dieses autosomal-rezessiv vererbten Defekts können Fette zwar absorbiert, nicht aber aus den Enterozyten abtransportiert werden. Die Folge ist eine Hypochylomikronämie bzw. Hypolipidämie.

In Kürze

Verdauung und Absorption von Kohlenhydraten
Stärke und Saccharose sind die wichtigsten Kohlenhydrate in der Nahrung. **Stärke** wird durch die α-Amylase des Speichels und des Pankreassekrets in Oligosaccharide gespalten. Zusammen mit den **Disacchariden** aus der Nahrung (Saccharose, Laktose) werden die Oligosaccharide von den Oligosaccharidasen der Bürstensaummembran weiter zu Monosacchariden hydrolysiert. Die Endprodukte der hydrolytischen Spaltung sind **Glukose** und **Galaktose**, die im Symport mit Na^+ absorbiert werden, sowie **Fruktose**, die Uniporter-vermittelt aufgenommen wird.

Verdauung und Absorption von Proteinen
Die **hydrolytische Spaltung** der Nahrungsproteine erfolgt in mehreren Schritten. Sie wird durch die Pepsine (Endopeptidasen) des Magensaftes eingeleitet und durch **Endo- und Exopeptidasen** des Pankreassaftes fortgesetzt. Die hierdurch freigesetzten Oligopeptide werden durch **Oligopeptidasen** und **Aminopeptidasen** des Bürstensaums in Tri- und Dipeptide sowie Aminosäuren zerlegt.

Die **Absorption** der **Tri- und Dipeptide** erfolgt in Form eines H^+-Symports. Die **Aminosäuren** werden apikal durch Austauscher und verschiedene Na^+-Symportsysteme, basolateral ebenfalls Carrier-vermittelt transportiert.

Verdauung und Absorption von Fetten
Nahrungsfette bestehen im Wesentlichen aus Triacylglycerolen mit langkettigen Fettsäuren. Ihre **Verdauung** beginnt im Magen durch Einwirkung der säurestabilen Lipasen und wird im Duodenum durch lipidspaltende Pankreasenzyme fortgesetzt. Gallensäuren fördern die Fettemulgierung und bilden mit den Produkten der Lipolyse wasserlösliche, gemischte **Mizellen**.

Mizellen setzen nach Labilisierung an der Enterozytenmembran ihre Bestandteile frei. Kurz- und mittelkettige Fettsäuren sowie Glycerol diffundieren in die Enterozyten und gelangen von dort aus direkt ins Pfortaderblut. Langkettige Fettsäuren und Cholesterol werden vorrangig Carrier-vermittelt aufgenommen.

Nach Veresterung von Fettsäuren und Monoacylglycerolen werden die resynthetisierten Triacylglycerole zusammen mit verestertem Cholesterol, Phospholipiden, Apoproteinen und fettlöslichen Vitaminen in **Chylomikronen** verpackt, welche die Enterozyten über die basolaterale Membran durch Exozytose verlassen und in die Darmlymphe gelangen.

38.11 Intestinale Schutzmechanismen und Darmbakterien

Intestinale Abwehr

Neben unspezifischen Schutzmechanismen verfügt der Intestinaltrakt über ein eigenes Immunsystem, das die Mukosa vor dem Eindringen potenziell schädigender Substanzen, Viren, Bakterien und parasitärer Mikroorganismen schützt.

Barrierefunktion des Darmepithels. Mit einer Gesamtoberfläche von etwa 200 m^2 bildet der Darm die größte Grenzfläche zwischen Organismus und Außenwelt. Die Darmschleimhaut kommt permanent mit Fremd- und Schadstoffen, Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten aus unserer Umwelt in Kontakt. Gegen diese muss die Schleimhaut eine unspezifische Barriere (»Mukosablock«) bilden, deren Integrität im Wesentlichen durch den **Muzin-Schutzfilm** gewährleistet wird. Weitere unspezifische Mechanismen für eine wirksame Protektion vor potenziell schädlichen Substanzen sind:

- Abtötung von Mikroorganismen durch die Salzsäure des Magens,
- Lyse von Bakterienmembranen durch α-Defensine aus den Panethzellen,
- enzymatischer Abbau (z. B. durch Lysozym),
- Detergenswirkung der Gallensäuren,
- reinigende Wirkung des wandernden myoelektrischen Motorkomplexes (▶ Abschn. 38.2) und
- antibakterielle Wirkung von β-Defensinen und Cathelicidinen des Darmepithels.

Darm-assoziiertes Immunsystem. Dieses System (***g**ut-**a**ssociated **l**ymphoid **t**issue*, GALT) stellt sowohl quantitativ als auch funktionell einen wesentlichen Anteil am Immunsystem des Organismus dar. Es umfasst 20–25% der Darmschleimhaut und enthält ca. 50% aller lymphatischen Zellen. Zum GALT gehören:

- Lymphfollikel der Mukosa und die Peyer-Plaques sowie
- Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen, die in der Lamina propria und zwischen den Epithelzellen diffus verteilt sind.

Antigene werden von spezialisierten Zellen des direkt über den Peyer-Plaques liegenden Mikrovilli- und Glykokalyx-freien Darmepithels, den ***microfold*-Zellen (M-Zellen)**, aufgenommen und anschließend von diesen mit antigenpräsentierenden Zellen (Makrophagen, dendritischen Zellen) in Kontakt gebracht. Letztere präsentieren in den **Peyer-Plaques** und **solitären Lymphfollikeln** die Antigene CD4-T-Lymphozyten, die hierdurch aktiviert werden. Aktivierte Lymphozyten verlassen die Lymphfollikel über die Lymphgefäße, proliferieren und reifen in den mesenterialen Lymphknoten, gelangen anschließend in den Ductus thoracicus und von dort über den Blutkreislauf zur Lamina propria und zum Darmepithel zurück, um ihre verschiedenen Effektorfunktionen auszuüben *(homing)*.

IX

Sekretorische Immunität. **IgM-tragende B-Lymphozyten** reifen unter dem Einfluss von T-Helferzellen (CD4-T-Lymphozyten) bzw. von T-Helferzellen-produzierten Zytokinen (z. B. IL-4) zu **IgA-bildenden Plasmazellen** in der **Lamina propria** heran. Mukosaständige Plasmazellen produzieren sowohl IgA als auch J-Ketten, sodass zwei IgA-Moleküle zu einem IgA-Dimer zusammengefügt werden. Letzteres bindet sich an eine sog. **Sekretionskomponente** in der basolateralen Membran der Enterozyten. Der so entstandene Komplex wird durch Transzytose zur apikalen Seite des Enterozyten transportiert und ins Darmlumen sezerniert.

Das sezernierte **IgA** schützt aufgrund seiner **neutralisierenden** bzw. **blockierenden Wirkung** (▶ Kap. 24.2) die Schleimhaut, indem es das Eindringen von Antigenen in die Mukosa verhindert. Sekretorisches IgA ist relativ resistent gegenüber proteolytischen Enzymen, wodurch es seine Funktion behält.

Zelluläre Immunität. Die zwischen den Epithelzellen gelegenen Lymphozyten sind vor allem CD8-T-Zellen **(zytotoxische T-Zellen)**. Neben der klassischen T-Zell-Zytotoxizität und der antikörpervermittelten Zytotoxizität tragen auch **natürliche Killerzellen** zur »**oralen Immunität**« bei. CD8-T-Regulatorzellen des GALT sind für die sog. **orale Immuntoleranz** verantwortlich. Letztere bewirkt, dass nicht jedes Antigen in der Nahrung eine Immunantwort auslöst bzw. durch wiederholte Antigenkontakte Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

▪▪▪ Eine fein abgestimmte Regulation der immunologischen Vorgänge im GALT hält die Homöostase der intestinalen Abwehr aufrecht. Störungen in diesem System können zu lokalen Reaktionen (akuten infektiösen Enteritiden, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen) oder systemischen Reaktionen (enteralen Infekten, Nahrungsmittelallergien) führen. Eine Störung der Immunantwort des GALT liegt der **Zöliakie** zugrunde. Sie wird ausgelöst durch eine Überempfindlichkeit gegen Gliadin in der Glutenfraktion des Weizens und anderer Getreidearten und führt zu starken Entzündungsprozessen in der Dünndarmschleimhaut, Durchfällen und zur Malabsorption (▶ Box 38.12).

Darmbakterien, Gasbildung

Das Kolon ist mit Bakterien, hauptsächlich Anaerobiern besiedelt, die unverdaute Faserstoffe aufspalten und u. a. Vitamin K, Methan und Wasserstoff produzieren; die Gase im Gastrointestinaltrakt haben normalerweise ein Volumen von 30–200 ml.

Bakterielle Besiedlung des Dickdarms. Während der Magen und der obere Dünndarm keimarm sind, nimmt die Zahl der Bakterien nach distal hin zu. Die Zahl der Bakterien pro Milliliter Darminhalt steigt von 10^5–10^6 im Ileum an der Bauhin-Klappe sprunghaft auf 10^{11}–10^{12} im Kolon an. Die Mehrzahl der Kolonbakterien, die ein mikrobielles Ökosystem (»Darm-Mikrobiom«) ausbilden, sind obligate **Anaerobier**, in erster Linie Bacteroides (gramnegative, nicht sporenbildende Stäbchen). Aerobe Stämme wie E. coli, Enterokokken und Laktobakterien machen nur 1% der Kolonbakterien aus. Es gibt etwa 400 Bakterienarten im Kolon, die Gesamtstuhltrockenmasse wird zu 30–50%, bisweilen sogar zu 75% aus Bakterien gebildet.

Die Anaerobier spalten unverdauliche pflanzliche Faserstoffe (z. B. Zellulose) teilweise auf, wobei u. a. **kurzkettige Monokarbonsäuren** (z. B. Essig-, Propion- und Buttersäure) entstehen. Diese werden von der Kolonschleimhaut absorbiert und energetisch verwertet, wobei sie etwa 70% des lokalen Energiebedarfs decken. Durch die Absorption der Monokarbonsäuren steigt der im Zäkum leicht abgefallene pH-Wert wieder an, sodass der Rektuminhalt eine neutrale Reaktion aufweist. Wird ein Kolonabschnitt durch eine Operation mit künstlichem Darmausgang von der Stuhlpassage ausgeschlossen, ist eine ausreichende Ernährung der Schleimhaut nicht mehr gewährleistet, und es kann zu einer »**Diversionskolitis**« kommen.

Aus pflanzlichen Faserstoffen entstehen weiterhin **CH_4** und **H_2**. Die Bakterien produzieren zudem **Ammoniak, toxische Merkaptane** und **Phenole** sowie **Vitamin K_2** und **Biotin**, die von Enterozyten absorbiert werden. Ammoniak bzw. Ammoniumionen werden normalerweise in der Leber aufgenommen und zu Harnstoff entgiftet. Die Konzentration von Ammoniak im Blut kann bei schweren Leberfunktionsstörungen so stark ansteigen, dass zentralnervöse Störungen auftreten. Vitamin K_2 wird bei der Biosynthese bestimmter Blutgerinnungsfaktoren benötigt (▶ Kap. 23.6).

Gasvolumen. Das Gasvolumen, das durch das Rektum ausgeschieden wird, beläuft sich im Mittel auf etwa 700 ml/Tag mit erheblichen individuellen Schwankungen zwischen 0,2 und 2,0 l/Tag. Die Gasmenge kann bei zellulosehaltiger Nahrung, welche im Kolon bakteriell abgebaut wird, erheblich zunehmen. Bohnen- oder kohlhaltige Speisen steigern den stündlichen Gasausstoß auf das 10-fache. Das im Darm enthaltene Gasvolumen beträgt normalerweise 30–200 ml. Eine vermehrte Gasansammlung infolge gesteigerter Bildung und/oder verminderter Resorption bzw. verringertem Abgang als **Flatus** (»Darmwind«) bezeichnet man als **Meteorismus** (Geblähtsein).

Zusammensetzung der Darmgase. Die Zusammensetzung des intestinalen Gasgemisches wird zu 99% von folgenden Gasen bestimmt: N_2, O_2, CO_2, H_2 und CH_4, von denen wiederum N_2, H_2 und CO_2 den größten Anteil ausmachen. Diese Gase sind

geruchlos. Der unangenehme Geruch des Flatus stammt von Spuren flüchtiger bakterieller Eiweißabbauprodukte (z. B. Schwefelverbindungen wie H_2S oder Methylsulfide).

Ursprung der Gase. Die intestinalen Gase können im Wesentlichen drei Quellen zugeordnet werden: verschluckte Luft, intraluminale Bildung beim enzymatischen Abbau der Nahrungsbestandteile und Diffusion aus dem Blut.

Die gasgefüllte »Magenblase« ist die Folge **verschluckter Luft**. Mit jedem Bissen oder Schlucken werden individuell unterschiedliche Mengen Luft verschluckt, durchschnittlich 2–3 ml. Ein großer Teil der Luft wird durch Aufstoßen wieder aus dem Magen entleert.

CO_2, H_2 und CH_4 werden im **Darmlumen gebildet. CO_2** entsteht aus der Reaktion von HCO_3^-, welches aus Sekreten des Pankreas, des Darms und der Leber stammt, mit H^+ aus der Salzsäure des Magensaftes sowie aus Fett- und Aminosäuren. Dabei entstehen große Mengen von CO_2, die jedoch zum großen Teil im Dünndarm wieder resorbiert werden. Das CO_2 im Flatus stammt aus dem bakteriellen Abbau von unverdaulichen Kohlenhydraten (z. B. Zellulose) im Kolon. **H_2** und **CH_4** werden aus nichtabsorbierbaren Kohlenhydraten ausschließlich durch bakterielle Gärungsvorgänge im Kolon freigesetzt.

Eine weitere Quelle von Gasen im Darmlumen ist die **Diffusion aus dem Blutplasma**. Die Richtung der Diffusion ist bestimmt durch den jeweiligen Partialdruck des Gases im Plasma und im Darmlumen. Das durch Diffusion in den Darm gelangte Volumen von N_2 beträgt ca. 100 ml/h. Die O_2- und CO_2-Volumina sind wegen der niedrigen Partialdrücke dieser Gase im Plasma nur sehr gering.

▪▪▪ H_2 und CH_4 bilden mit O_2 ein **explosibles Gemisch**. Es sind intraluminale Explosionen mit z. T. tödlichem Ausgang beschrieben worden, die während einer koloskopischen Polypenabtragung mittels Hochfrequenzdiathermie bei Patienten eintraten, deren Darmreinigung unvollständig oder durch Lösungen mit Mannitol vorgenommen worden war, das bakteriell gespalten wurde.

In Kürze

Intestinale Abwehr

Die Darmschleimhaut bildet eine unspezifische Barriere gegen Fremdstoffe und Mikroorganismen. Diese **unspezifische Abwehr** wird vor allem durch den Muzin-Schutzfilm gewährleistet. Daneben werden Mikroorganismen durch die Salzsäure des Magens und intestinale Enzyme abgetötet.

Der Intestinaltrakt verfügt aber auch über ein **eigenes Immunsystem** (GALT), das etwa die Hälfte aller lymphatischen Zellen des Organismus enthält. Es besteht aus Lymphfollikel in der Mukosa und diffus verteilten Lymphozyten zwischen den Enterozyten.

Antigene werden bereits an der Schleimhautoberfläche von IgA gebunden und neutralisiert. Zytotoxische T-Lymphozyten und natürliche Killerzellen töten durch Freisetzung zytotoxischer Substanzen Bakterien und Viren.

Darmbakterien

Anaerobe Bakterien des Dickdarms spalten unverdaute und unverdauliche Nahrungsstoffe und produzieren Vitamin K_2, Biotin, Methan, H_2, Ammoniak, neurotoxische Merkaptane und Phenole sowie kurzkettige organische Säuren.

Gasbildung

Die intestinalen Gase (30–200 ml) entstammen unterschiedlichen Quellen: **N_2** und **O_2** gelangen durch verschluckte Luft und durch Diffusion aus dem Blutplasma ins Darmlumen, **H_2** und **CH_4** werden durch bakterielle Gärungsvorgänge im Kolon freigesetzt. CO_2 entsteht in größeren Mengen aus der Reaktion von HCO_3^- mit H^+ aus der Salzsäure, aus Fett- und Aminosäuren im Darmlumen.

Der Flatusgeruch ist auf flüchtige Schwefelverbindungen aus dem bakteriellen Eiweißabbau zurückzuführen.

Literatur

Barrett KE, Donowitz M (eds) (2001) Gastrointestinal transport. Academic Press, San Diego

Chang EB (1996) Gastrointestinal, hepatobiliary, and nutritional physiology. Lippincott Raven, Philadelphia New York

Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds) (2006) Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management. 8th edn. Saunders, Philadelphia

Granger DN, Barrowman JA, Kvietys PR (eds) (1998) Clinical gastrointestinal physiology. Saunders, Philadelphia

Johnson LR, Barrett KE, Ghishan FK, Merchant JL, Said HM, Wood JD (eds) (2006) Physiology of the gastrointestinal tract, 4th edn, vol 1 and 2. Academic Press, San Diego

Johnson LR (ed) (2007) Gastrointestinal physiology. 7th edn. Mosby, St. Louis London

Yamada, T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW (eds) (2003) Textbook of gastroenterology, 4th edn. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia

Kapitel 39
Energie- und Wärmehaushalt, Thermoregulation

Pontus B. Persson

39.1 Nährstoffbrennwerte – 835

39.2 Energieumsatz – 838

39.3 Körpertemperatur des Menschen – 840

39.4 Wärmeregulation – 842

39.5 Wärmebildung, Wärmeabgabe – 845

39.6 Physiologische und pathophysio logische Veränderungen der Temperaturregulation – 850

Literatur – 853

Einleitung

Während eines Südseeurlaubs wird dem 65-jährigen U.W. plötzlich sehr kalt. Um Wärme zu bilden, setzt Schüttelfrost ein. Die Körpertemperatur steigt, es tritt Fieber auf. Um dem gesteigerten O_2-Verbrauch in der Peripherie zu begegnen und die erzeugte Wärme zu verteilen, steigt die Pumpleistung des Herzens. Die Herzfrequenz ist gesteigert, und der Patient wirkt körperlich erschöpft. Der Sollwert der Körperwärmeregulation ist beim Fiebernden verstellt, denn die Messung der Körpertemperatur ergibt – trotz Frierens – einen deutlich erhöhten Wert. Der herbeigerufene Arzt diagnostiziert einen grippalen Infekt. Um den Kreislauf des Patienten zu schonen, verabreicht er fiebersenkende Mittel (z. B. Paracetamol oder Azetylsalizylsäure). Diese Mittel normalisieren wieder den Körpertemperatursollwert im ZNS; entsprechend fühlt sich der Patient sehr warm, und es setzt Schwitzen ein. Bald ist eine normale Körpertemperatur wieder erreicht und der Patient erholt sich.

39.1 Nährstoffbrennwerte

Brennwertbestimmung und die spezifischdynamische Wirkung

Die einzelnen Nährstoffe haben unterschiedliche Brennwerte, dabei stellen Fette und Alkohol bei der Verbrennung pro Gramm mehr Energie zur Verfügung als Eiweiße und Kohlenhydrate.

Physikalischer und physiologischer Brennwert. Im Stoffwechsel werden Nährstoffe schrittweise zu energieärmeren Stoffen abgebaut. Dabei wird Energie frei, die zur Bildung von energiereichen Verbindungen (vor allem ATP) eingesetzt wird. Ein großer Teil geht jedoch als Wärme verloren. Maß der umgesetzten Energie ist heute das Joule, das die noch häufig verwendete Einheit Kalorie abgelöst hat (1 kcal ≈ 4,19 kJ, 1 J = 1 Ws = 2,39 × 10^{-4} kcal, 1 kJ/h ≈ 0,28 W). Bei vollständiger Verbrennung von Nährstoffen entstehen CO_2 und Wasser, dabei wird Energie frei und zwar (durchschnittlich): aus Fetten 38,9 kJ/g, aus Kohlenhydraten 17,2 kJ/g und aus Eiweißen 23 kJ/g (**physikalische Brennwerte**; ◘ Tab. 39.1). Ethanol liefert 29,7 kJ/g. Da bei physiologischer Verwertung der Kohlenhydrate und Fette genauso wie bei der physikalischen Verbrennung die Endprodukte CO_2 und Wasser entstehen, entspricht der **physiologische Brennwert** (= biologischer Brennwert) bei diesen Nährstoffen in etwa dem physikalischen. Bei den Eiweißen gilt das jedoch nicht, da der Abbau im Körper bei dem Stoffwechselprodukt Harnstoff stehen bleibt. Diese Verbindung könnte physikalisch weiter verbrannt werden, daher ist der physiologische Brennwert (17,2 kJ/g) geringer als der physikalische (◘ Abb. 39.1).

Spezifisch-dynamische Wirkung von Nährstoffen. Die **Aufnahme und Verdauung von** Nährstoffen erfordert Energie. Dementsprechend steigt nach dem Essen der Energieumsatz an. Das gestiegene Substratangebot regt darüber hinaus den Stoffwechsel an, sodass ein Teil der zugeführten Energie verbraucht wird, was als **spezifisch-dynamische Wirkung** bezeichnet wird.

Besonders ausgeprägt ist die spezifisch-dynamische Wirkung bei der **Proteinverwertung** (bis zu 30% der aufgenommenen Energie). Hierbei spielt auch eine Rolle, dass der beim Abbau von Eiweißen entstehende Ammoniak äußerst toxisch ist. Ammoniak wird deshalb in der Leber unter Energieverbrauch zu Harnstoff entgiftet.

Messung des Energieumsatzes

Die direkte und die indirekte Kalorimetrie dient der Energieumsatzbestimmung; die direkte Methode misst die Wärmeabgabe, die indirekte ermittelt den Energieumsatz über den Sauerstoffverbrauch.

Direkte Kalorimetrie. Die vom Menschen umgesetzte Energie wird selten direkt bestimmt. Die verwendete Methode geht auf das 1780 von **Lavoisier** beschriebene Vorgehen zurück, bei dem die Körperwärme ermittelt wird. Ursprünglich wurde der Organismus in einen thermisch isolierten Raum gebracht, der von Eis umgeben war. Das Schmelzwasser wurde gesammelt, dessen Menge korreliert direkt mit der erzeugten Körperwärme.

Indirekte Kalorimetrie. Die heutigen Verfahren sind in der Handhabung praktikabler und stützen sich auf die Bestimmung des aufgenommenen Sauerstoffs. Die Herleitung des Energieumsatzes ist in seinem zugrunde liegenden Gedanken einfach: Um die Nahrung zu verwerten – also zu verbrennen – wird Sauerstoff benötigt. Als Richtwert kann gelten, dass aus einem Liter Sauerstoff 20 kJ Energie gewonnen wird (Mischkost, Europäer; ◘ Abb. 39.1). Genauer lässt sich die aus Sauerstoff erzeugte Energie nur bestimmen, wenn die Zusammensetzung der verbrannten Nahrung bekannt ist. So werden bei der ausschließlichen Glukoseverbrennung 21,0 kJ pro Liter Sauerstoff gewonnen. Das **energetische Äquivalent** (= kalorisches Äquivalent) von Glukose beträgt daher 21,0 kJ/l O_2.

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O + 2826\ kJ \quad (1)$$

Bei Verbrennung von 1 mol Glukose (≈ 180 g) werden 2826 kJ frei; daraus ergibt sich ein **Brennwert** der Glukose von 15,7 kJ/g (◘ Tab. 39.1).

Energetisches Äquivalent von Fetten. Bei der Verbrennung von Fetten ist das energetische Äquivalent etwas geringer. Zwar

◘ **Tab. 39.1.** Physikalischer und physiologischer Brennwert von Nährstoffen in kJ/g (gemäß einer gemischten europäischen Kost)

	Fette	Eiweiße	Kohlenhydrate	Glukose	Ethanol
Physikalischer Brennwert	38,9	23,0	17,2	15,7	29,7
Physiologischer Brennwert	38,9	17,2	17,2	15,7	29,7

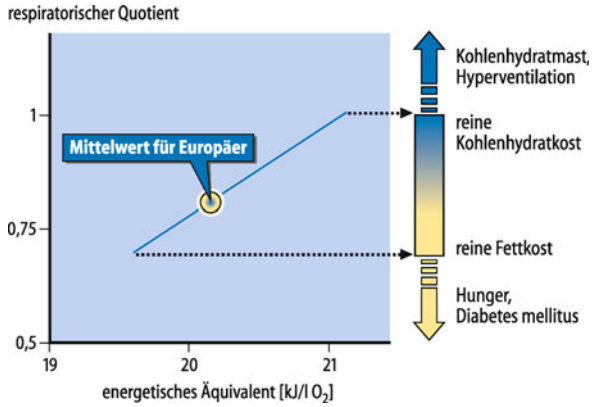


Abb. 39.1. Energetisches Äquivalent und respiratorischer Quotient. Energetisches Äquivalent des Sauerstoffs und dessen Abhängigkeit vom RQ ohne Berücksichtigung des Eiweißanteils von 15% am Gesamtumsatz. Durchschnittlicher Respiratorischer Quotient: 0,82

wird mehr Energie aus der Verbrennung von Fett als aus Glukose gewonnen – weshalb wir Energiedepots in Form von Leibespolstern aus eben dieser Substanzgruppe anlegen – allerdings wird zur Verbrennung von Fetten sehr viel mehr Sauerstoff benötigt, weshalb das energetische Äquivalent dieser Substanzgruppe entsprechend niedriger liegt (19,6 kJ/l O_2).

Eiweiß (energetisches Äquivalent 18,8 kJ/g) wird nur bedingt zur Deckung des Energiebedarfs herangezogen. Es trägt in Westeuropa lediglich zu 15% zur Energiegewinnung bei.

Respiratorischer Quotient

Das Verhältnis von CO_2-Abgabe zu O_2-Aufnahme erlaubt eine Aussage zu den anteilig verbrannten Substanzklassen.

Bestimmung des energetischen Äquivalents. Das energetische Äquivalent der Nahrung ist von ihrer Zusammensetzung abhängig; Es liegt in der Regel zwischen denen des Zuckers und der Fette. Ob der Körper zu einem Zeitpunkt eher Fette oder Zucker verbrennt, lässt sich recht einfach aus dem Verhältnis der Kohlendioxidabgabe und der Sauerstoffaufnahme schließen. Das Verhältnis CO_2-Abgabe/O_2-Aufnahme bezeichnet man als **respiratorischen Quotienten** (RQ). Wie aus Gl. (1) hervorgeht, wird bei der Verbrennung von Glukose genauso viel CO_2 abgegeben wie O_2 gebildet wird, der RQ beträgt also 1. Weil man für die Verbrennung von Fetten mehr Sauerstoff benötigt, ist der RQ entsprechend niedriger (0,7). Für die Eiweißverbrennung liegt der RQ bei 0,81, welcher nahe am durchschnittlichen mitteleuropäischen RQ liegt, nämlich 0,82. Das energetische Äquivalent in unseren Breiten ist damit 20,2 kJ/l O_2 (Abb. 39.1). Ist der RQ bestimmt worden, kann durch eine Tabelle das entsprechende energetische Äquivalent bestimmt werden. Wird dieser Wert mit der Sauerstoffaufnahme über die Zeit multipliziert, erhält man den Energieumsatz.

$$\text{Energieumsatz} = \text{energetisches Äquivalent} \times O_2\text{-Aufnahme/Zeit} \quad (2)$$

Bestimmung des Eiweißverbrauchs. Soll der Eiweißverbrauch bestimmt werden, so ist es erforderlich, die Harnstoffausscheidung im Urin zu messen. Normalerweise scheidet man 30 g (0,5 mol) Harnstoff am Tag aus. Bei eiweißreicher Ernährung steigt die Ausscheidung bis auf den dreifachen Wert an.

Messung der Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe

Um den respiratorischen Quotienten zu ermitteln, bestimmt man das aufgenommene O_2 sowie das abgegebene CO_2, z. B. unter Zuhilfenahme eines Spirometers.

Das geschlossene System. Eine bestimmte Menge Sauerstoff wird in ein Spirometer gegeben (Abb. 39.2). Der Proband atmet diesen Sauerstoff in einer gewissen Zeit ein, daraus wird die Sauerstoffaufnahme ermittelt. Das Spirogramm zeichnet die eingeatmete Menge auf. Die resultierende Steigung entspricht der Sauerstoffaufnahme über die Zeit. Das abgegebene Kohlendioxid wird durch Atemkalk absorbiert und spielt bei dieser Vorgehensweise keine Rolle.

Offene Systeme. Bei diesen Methoden wird die Ein- und Ausatemluft getrennt. Die Umgebungsluft wird eingeatmet, die Menge des ausgeatmeten Gasgemisches dann gemessen sowie deren O_2- und CO_2-Fraktionen bestimmt. Die Sauerstoffaufnahme

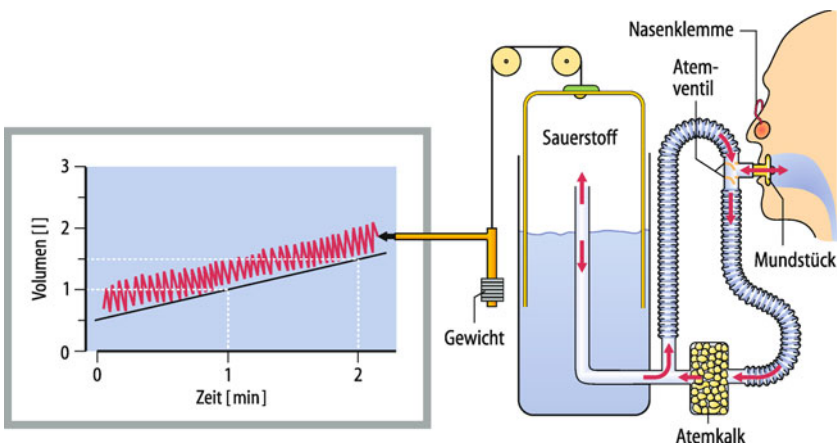


Abb. 39.2. Geschlossenes spirometrisches System. Beim geschlossenen spirometrischen System zur Messung der O_2-Aufnahme atmet der Proband reinen Sauerstoff aus einem Tauchglockenspirometer. Da das Ausatemgasgemisch durch einen Behälter mit CO_2-absorbierendem Atemkalk geleitet wird, entsteht keine Dyspnoe. Der Anstieg des registrierten Spirogramms *(links)* entspricht der O_2-Aufnahme des Probanden (im Beispiel der Abbildung 0,5 l/min)

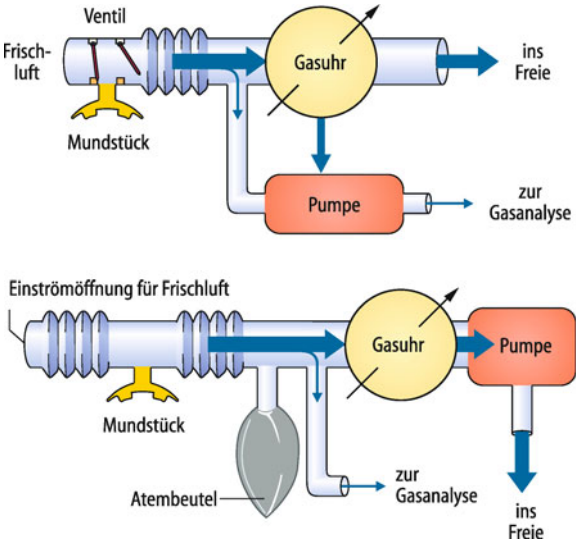
und Kohlendioxidabgabe berechnet man gemäß folgender Gleichungen:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_E(F_{IO_2} - F_{EO_2}) \text{ bzw.} \quad (3)$$

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_E F_{ECO_2} \quad (4)$$

Die jeweils berechneten Werte für $\dot{V}_{O_2}$ und $\dot{V}_{CO_2}$ werden schließlich auf STPD-Standardbedingungen umgerechnet (▶ Kap. 34.1).

Das ausgeatmete Gasgemisch kann zunächst in einem **Douglas-Sack** gesammelt und später untersucht werden. Dieses Vorgehen erlaubt die Messung am sich frei bewegenden Menschen. Statt eines Douglas-Sacks können auch eine Gasuhr oder andere elektronische Geräte zur Bestimmung des Atemzeitvolumens, z. B. ein Pneumotachograph, auf dem Rücken getragen werden (◘ Abb. 39.3, oben). Leistet der Proband während der Untersuchung Arbeit, z. B. am Fahrrad, spricht man von der **Spiroergometrie**. Aus den gleichzeitig gemessenen Atmungs- und Kreislaufparametern – speziell der Sauerstoffaufnahme – kann der Arzt Rückschlüsse auf den Funktionszustand der Lungen und des Herzkreislaufes ziehen.



◘ **Abb. 39.3. Offenes spirometrisches System**. Offene spirometrische Systeme sind auch tragbar *(oben)*: Ein Anteil von 1% wird aus dem Ausatemstrom abgezweigt.(Nach Müller u. Franz 1952). *Unten:* Prinzip der konstanten Absaugung. Anstelle einer Gasuhr kann auch ein integrierter Pneumotachograph eingesetzt werden

▪▪▪ **O_2-Verbrauch von Organen.** Auch für einzelne Organe kann man isoliert den Sauerstoffverbrauch und den Energieumsatz ermitteln, und zwar nach dem Fick-Prinzip. Hierzu wird deren Sauerstoffaufnahme aus der Organdurchblutung Q und den arteriovenösen Fraktionsdifferenzen von O_2 und CO_2 wie folgt errechnet:

$$\dot{V}_{O_2}(ml/\min) = Q(ml/\min) \times (F_{aO_2} - F_{vO_2}), \quad (5)$$

$$\dot{V}_{CO_2}(ml/\min) = Q(ml/\min) \times (F_{vCO_2} - F_{aCO_2}), \quad (6)$$

Fehlerquellen bei der RQ-Bestimmung. Nicht immer können die verwerteten Energiequellen anhand des RQ zweifelsfrei zugeordnet werden. Wenn Sie beispielsweise vor Prüfungen Ihren Speiseplan ausschließlich auf Kohlenhydrate zuschneiden (Trostbonbons), steigt der RQ deutlich an. Das liegt daran, dass bei überwiegender Kohlenhydratzufuhr diese zu Fetten umgebaut werden. Da Fette weniger Sauerstoff enthalten als Kohlenhydrate, wird bei der Umwandlung Sauerstoff frei; entsprechend sinkt bei der **Kohlenhydratmast** die über die Lunge aufgenommene Sauerstoffmenge, und der RQ nimmt größere Werte an (◘ Abb. 39.1). In Extremfällen wurden bei der Gänsemast ein RQ von 1,38 und bei der Schweinemast ein RQ von 1,58 gemessen. Setzen Sie sich nach der Prüfung auf strikte Diät, wird der RQ fälschlich zu niedrig ausfallen. Hier werden die umgekehrten Mechanismen wirksam.

Nicht nur bei **Hungernden**, sondern auch bei schlecht eingestellten **Diabetikern** beobachtet man bis auf 0,6 erniedrigte RQ-Werte. Dies beruht auf der eingeschränkten Glukoseverwertung. Es werden vermehrt Fettsäuren über die β-Oxidation verwertet, ebenso ist der Eiweißabbau reduziert. Bei der Umwandlung zu Glukose wird dabei zusätzlich Sauerstoff benötigt.

Während einer Prüfung kann es durch die Aufregung zur **Hyperventilation** des Prüflings kommen, welche wiederum den RQ in die Höhe schnellen lässt. Denn bei Hyperventilation wird vermehrt CO_2 abgeatmet. Dieses stammt allerdings nicht aus einem gesteigerten Stoffwechsel, sondern aus den umfangreichen CO_2-Speichern in Gewebe und Blut, so z. B. aus Bikarbonat. Typischerweise tritt Hyperventilation außerdem bei anderen psychischen Belastungssituationen auf, bei künstlicher Beatmung, bei der Kompensation metabolischer Azidosen oder z. B. beim Aufblasen einer Luftmatratze. Die Sauerstoffaufnahme in der Lunge ändert sich bei der Hyperventilation praktisch nicht, denn das Blut ist bereits bei normaler Ventilation zu nahezu 100% gesättigt. In der Anfangsphase, wenn die CO_2-Abgabe hoch ist, kann der RQ bis auf 1,4 ansteigen.

In Kürze

Nährstoffbrennwerte

Beim Abbau von Nährstoffen wird unterschiedlich viel Energie frei, das bedeutet, dass Fette, Eiweiße und Kohlenhydrate sich in ihrem Brennwert unterscheiden. **Fette** (und Ethanol) spenden bei ihrer Verbrennung besonders viel Energie. **Eiweiß-** und **Kohlenhydratverbrennung** ergeben weniger Energie, letztere Substanzklassen unterscheiden sich nur wenig in ihrem biologischen Brennwert.

Der physikalische Brennwert (völlige Verbrennung zu CO_2 und H_2O) von Eiweißen liegt höher als ihr biologischer Brennwert, denn im Unterschied zu den Kohlenhydraten und Fetten können Eiweiße nicht im Körper gänzlich zu CO_2 und H_2O verbrannt werden. Als Endabbauprodukt von Eiweißen entsteht der energiehaltige Harnstoff.

Messung des Energieumsatzes

Die Messung des Energieumsatzes erfolgt heute indirekt über die Bestimmung der Sauerstoffaufnahme mit Hilfe der Spirometrie. In etwa wird 1 l Sauerstoff benötigt, um 20 kJ Energie zu gewinnen (energetisches Äquivalent). Um genauere Angaben machen zu können, ist die Kenntnis der Nahrungszusammensetzung erforderlich.

Den Kohlenhydrat- und Fettanteil der Nahrung verrät der **respiratorische Quotient** (CO_2-Abgabe/O_2-Aufnahme). Ist dieser bekannt, kann das entsprechende energetische Äquivalent aus einer Tabelle abgelesen werden.

39.2 Energieumsatz

Gesamtumsatz und Wirkungsgrad

Der Gesamtumsatz umfasst nicht alle energieverbrauchenden Prozesse; das Verhältnis von äußerer Arbeit zum Gesamtumsatz bezeichnet man als Wirkungsgrad.

Gesamtumsatz. Diese Größe ergibt sich lediglich aus der Summe der Muskeltätigkeit (Arbeit) und des Energieumsatzes für abgegebene Wärme. Der Gesamtumsatz beinhaltet also nicht den gesamten Energiebedarf des Menschen, da der Organismus zusätzliche Energie für regenerative Prozesse und Wachstum benötigt.

Wirkungsgrad. Aus dem Verhältnis der äußeren Arbeit zum Gesamtumsatz kann der Wirkungsgrad errechnet werden. Dieser beträgt für körperliche Arbeit im günstigsten Fall 25%, ist also vergleichbar mit modernen Verbrennungsmotoren (z. B. Automobilmotoren). Mehr als drei Viertel des Energieumsatzes werden folglich in Wärme umgewandelt.

Grundumsatz

Der Grundumsatz ist als morgendlicher Ruheumsatz bei Nüchternheit und Indifferenztemperatur der Umgebung definiert.

Der Energieumsatz des Menschen variiert je nach Arbeitsintensität, Tageszeit, Nahrungsaufnahme und Umgebungstemperatur. Der Vergleichbarkeit halber wurden vier Standardbedingungen formuliert, bei deren Erfüllung man vom Grundumsatz spricht:

- Er wird **morgens** gemessen, denn der Energieumsatz unterliegt tageszyklischen Schwankungen mit einem Maximum am Vormittag und einem Minimum während der Nacht- und frühen Morgenstunden.
- Der Patient ist **nüchtern**. Nach dem Essen setzen Verdauungsvorgänge ein, wobei die anschließenden Stoffwechselvorgänge weitere Energie verbrauchen. Insbesondere nach eiweißreicher Kost muss auf eine hinreichende Karenzzeit geachtet werden (▶ Abschn. 39.1). Diese kann bis zu 18 h betragen.
- Die Messung soll unter entspannten Bedingungen erfolgen, also während körperlicher und geistiger Ruhe im Liegen **(Ruheumsatz)**. Arbeit, ob mit dem Kopf oder mit den Muskeln, steigert den muskulären Energieumsatz (Abb. 39.4).
- Der Grundumsatz wird bei **Indifferenztemperatur** (Behaglichkeitstemperatur) gemessen, denn auch beim Frieren erhöht sich der muskuläre Energieumsatz, und größere Wärme steigert die Kreislaufarbeit.

Der Grundumsatz wird zu je einem Viertel von der Leber und der ruhenden Skelettmuskulatur geleistet (Abb. 39.5). Er nimmt im Alter ab. Frauen haben i. Allg. einen geringeren Grundumsatz als Männer (Abb. 39.6). Meist wird der Grundumsatz auf das Körpergewicht oder auf die Körperoberfläche bezogen. Der typische Grundumsatz eines jungen Menschen liegt bei etwa 7000 kJ/d bzw. bei knapp 85 W (Tab. 39.2).

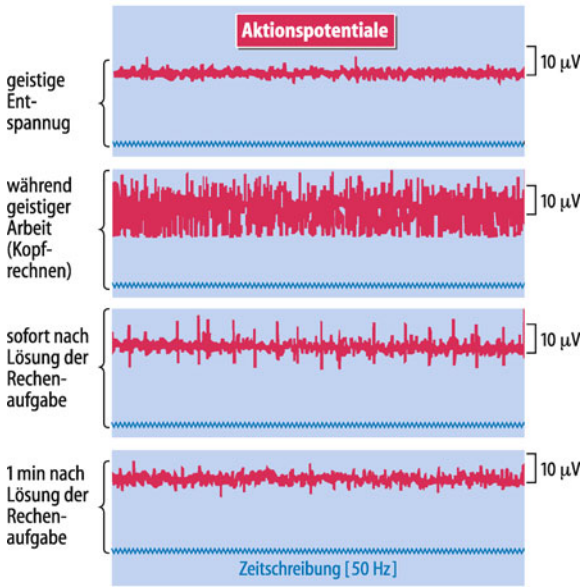


Abb. 39.4. Muskeltonus bei geistiger Arbeit. Bei geistiger Arbeit – hier Kopfrechnen – wird der Muskeltonus reflektorisch erhöht. An den vom Unterarm abgeleiteten Muskelaktionspotenzialen *(EMG)* erkennt man deutlich die Zunahme dieser Muskelaktivität. (Nach Göpfert et al. 1953)

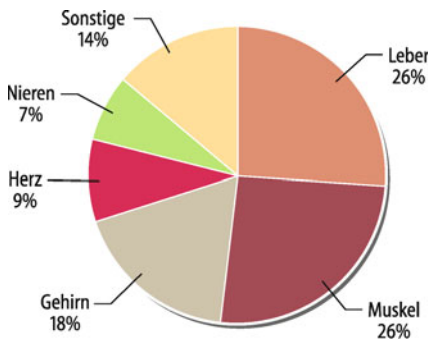


Abb. 39.5. Organanteile am Grundumsatz. Den größten Anteil am Grundumsatz haben die Leber, die Skelettmuskulatur und das Gehirn

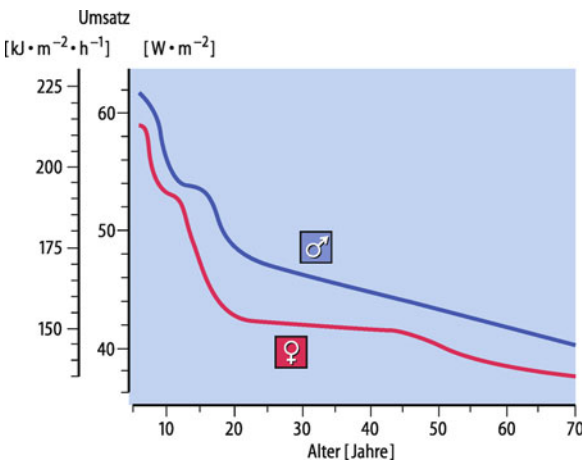


Abb. 39.6. Grundumsatz, Einfluss von Alter und Geschlecht. Lebensalter und Geschlecht haben einen großen Einfluss auf den Grundumsatz. Der relative Energieumsatz nimmt besonders während der ersten 20 Lebensjahre kontinuierlich ab

Tab. 39.2. Exemplarische Energieumsätze am Beispiel einer 70 kg schweren Person

Bedingung		Energieumsatz		$\dot{V}_{O_2}$
		MJ/d	W	ml/min
Grundumsatz	♀ ♂	6,3 7,1	76 85	215 245
Freizeitumsatz	♀ ♂	8,4 9,6	100 115	275 330
Zulässige Höchstwerte für jahrelange berufliche Arbeit, pro Tag	♀ ♂	15,5 20,1	186 240	535 690
Zulässige Höchstwerte für jahrelange berufliche Arbeit, pro Arbeitszeit	♀ ♂		360 490	1000 1400
Arbeitsumsatz bei Ausdauerleistungen (Leistungssportler)		MJ/h 4,3	W 1200	ml/min 3400

Tab. 39.3. Sportliche Betätigungen (hier einige Beispiele) erhöhen den Energieumsatz. (Nach Spitzer et al. 1982)

Sportart		Watt
Laufen (Marathon)	19,5 km/h	1180
Laufen (100-m-Lauf)	36 km/h	2070
Radfahren in der Ebene	20 km/h	545
Fußballspielen		790–1040
Handballspielen		885
Volleyballspielen		380–640
Brustschwimmen	28 m/min	460
Brustschwimmen in Kleidern	28 m/min	730
Rudern, Wettkampf		1715
Ski, Schussfahrt		610
Langlauf, Frauen		1285
Männer		1435
Tennis, Einzelwettkampf		490–1100
Tanzen, Wiener Walzer		355

Veränderter Grundumsatz

Der Grundumsatz kann bei Erkrankungen erheblich schwanken, wenn diese mit anabolen oder katabolen Stoffwechsellagen einhergehen.

Der Grundumsatz des Menschen kann sich im Rahmen bestimmter Erkrankungen verändern:

- Verdacht auf **Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion** war eine der früheren Indikationen, den Grundumsatz zu messen. Heute helfen direkte Messungen der Schilddrüsenhormone und ihrer bindenden Proteine sowie bildgebende nuklearmedizinische Verfahren weiter, sodass die Erfassung des Grundumsatzes hierfür nicht mehr erforderlich ist. Bei einer Schilddrüsenüberfunktion **(Hyperthyreose)** kann der Grundumsatz beträchtlich steigen, in extremen Fällen um über 100%. Umgekehrt ist bei der **Hypothyreose** (Schilddrüsenunterfunktion) der Grundumsatz erniedrigt und kann bis auf 60% des Normalwerts abfallen.
- **Verletzungen, Verbrennungen** oder **Fieber** führen zu einem katabolen Stoffwechsel und somit zu einer Zunahme der Stoffwechselaktivität. Als Folge des erhöhten Proteinstoffwechsels ist die Stickstoffausscheidung im Urin bis auf das Dreifache vermehrt.
- Beim **Kreislaufschock** mit peripherer Mangeldurchblutung ist der Energieumsatz erniedrigt. Dies kann so ausgeprägt sein, dass Werte unterhalb des Grundumsatzes gemessen werden. Steigt mit Abklingen des Schockzustands die periphere Durchblutung wieder an, erhöht sich wieder der Energieumsatz. Daher kann eine Verlaufskontrolle des Grundumsatzes bei einer Beurteilung des Schockzustands hilfreich sein.

Energieumsatz bei Ruhe und bei körperlicher Betätigung

Die Ruhe-, Arbeits- und Freizeitumsätze beziehen weitere energieverbrauchende Tätigkeiten mit ein und liegen somit höher als der Grundumsatz.

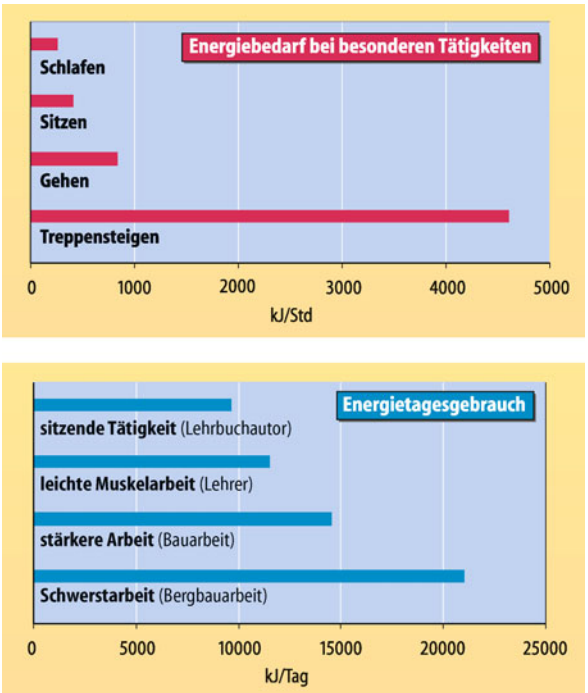


Abb. 39.7. Energieumsatz bei verschiedenen Tätigkeiten sowie beispielhafte Tagesumsätze

Für viele, die durch körperliche Betätigung an Körpergewicht abnehmen möchten, ist der Energieumsatz bei **Arbeit** enttäuschend gering (Tab. 39.3, Abb. 39.7). Zur Deckung des Energieverbrauchs eines 100-m-Laufs reichen deutlich weniger als der Brennwert von 2 g Glukose aus. Gar vier Marathonläufe sind erforderlich, um nur knapp 1 kg Fett zu verbrennen. Geistige

Arbeit erhöht ebenfalls den Energiebedarf, dies liegt jedoch nicht an einem wesentlich erhöhten Energieverbrauch der Nervenzellen, sondern beruht auf der reflektorischen Erhöhung der Muskelaktivität.

Der **Freizeitumsatz** ist der Energieumsatz eines nicht körperlich arbeitenden Menschen bei einer mehr kontemplativen Freizeitgestaltung. Er entspricht damit dem täglichen Gesamtumsatz weiter Bevölkerungskreise.

39.1. Energieumsatz beim Fasten, Verhungern und bei Anorexia nervosa

Der Energiehaushalt bei sechsstündigem Fasten wird in der Hauptsache von der Glykogenolyse der Leber und der Lipolyse im Fettgewebe geprägt. Weiteres Fasten regt die Muskelproteolyse an, um Aminosäuren zur hepatischen Glukoneogenese bereitzustellen. Nach einigen Tagen wird der Proteinabbau der Muskulatur gedrosselt und alternative Quellen wie z. B. freie Fettsäuren und Ketonkörper zur Energiegewinnung herangeführt. Hierbei spielt auch das Wachstumshormon eine Rolle, dessen Konzentration im Gegensatz zum Insulin ansteigt.

Nahrungsentzug reduziert signifikant den Grundumsatz und somit auch die Körperkerntemperatur. Debrise, ein französischer Häftlingsarzt im KZ Ebensee, berichtete von Körperkerntemperaturen unter 35°C. Viele Faktoren tragen zur Minderung des Grundumsatzes und der Körperkerntemperatur beim Fasten bei: Insulinspiegel fallen deutlich bei verminderter Plasmaglukosekonzentration und im ventromedialen Hypothalamus befindliche Neurone steuern die Sympathikusaktivität in Abhängigkeit von der Insulin-gesteuerten Glukoseaufnahme.

Unter anderen Mechanismen vermitteln nahrungsbedingte Änderungen in der Sympathikusaktivität eine Anpassung des Grundumsatzes und tragen zur sog. **diätetischen Thermogenese** bei. Die diätetische Thermogenese wird als Puffer gegenüber Gewichtsfluktuationen angesehen. Allerdings sind die Spiegel der Schilddrüsenhormone, welche für die Wärmebildung eine entscheidende Rolle spielen, bei Patienten mit Anorexia nervosa kaum verändert.

IX

In Kürze

Energieumsatz

Der Energieumsatz schwankt in Abhängigkeit von der Tageszeit sowie durch Belastung. Entsprechend unterscheidet man einen Arbeits-, Freizeit-, Ruhe- und einen Grundumsatz. Der Grundumsatz wird als Referenzgröße vielfach verwendet. Die Messung des Grundumsatzes erfolgt bei Ruhe, nüchtern und bei Behaglichkeitstemperatur. Als Tageszeit wurde der Morgen gewählt.

Bei zahlreichen Erkrankungen kann der Energieumsatz erhöht sein. Bei Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) ist der Energieumsatz erhöht. Auch bei schweren Verletzungen und Verbrennungen haben wir einen erhöhten Energieumsatz, denn hier spielen regenerative Prozesse eine wichtige Rolle. Umgekehrt kann der Energieumsatz bei der Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) sowie bei lang anhaltenden Hungerzuständen und bei Schock vermindert sein.

39.3 Körpertemperatur des Menschen

Energiebedarf und Körpertemperatur

Nach der Reaktions-Geschwindigkeits-Temperatur-Regel beschleunigt eine Temperaturerhöhung um 10°C eine Reaktion um etwa das Doppelte.

Reaktions-Geschwindigkeits-Temperatur-Regel. Der schwankende Energieumsatz poikilothermer Lebewesen erlaubt eine monatelange Nahrungskarenz bei Kälte, denn wie alle chemischen Reaktionen sind die Stoffwechselprozesse im Organismus temperaturabhängig. Die **R**eaktions-**G**eschwindigkeits-**T**emperatur-Regel (**RGT-Regel** = Van't-Hoff-Regel) besagt, dass eine Temperaturerhöhung um 10°C eine chemische Reaktion um etwa das Doppelte beschleunigt. Die Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit bei 10°C Temperaturdifferenz wird als Q_{10} bezeichnet. Nimmt die Körpertemperatur um 10°C ab, sinken die Reaktionsgeschwindigkeiten um etwa das Zwei- bis Dreifache, denn typisch für biologische Prozesse sind Q_{10}-Werte zwischen 2 und 3.

Vorzüge der Poikilo- und Homöothermie. Unter natürlichen Bedingungen gewährleistet die Konstanthaltung der Körpertemperatur bei den Homöothermen einen gleichförmigen Aktivitätszustand des Stoffwechsels. Sie sind deshalb den poikilothermen (wechselwarmen) Tieren vielfach überlegen. Allerdings kommen die Vorzüge der Poikilothermie bei Kälte und Nahrungsknappheit (z. B. im Winter) zum Vorschein.

Winterschlaf. Einige Säugetiere pflegen eine Doppelstrategie, indem sie während eines Winterschlafs die Körpertemperatur auf 32°C (Bär) und unter 0°C (arktischer Feldhamster) drosseln. In der übrigen Zeit sind sie homöotherm. Der Siebenschläfer reduziert die Körpertemperatur auf etwas über den Gefrierpunkt und kann so seinen gedrosselten Metabolismus mit einer Herzfrequenz um 5 Schläge/min ausreichend versorgen. Bei Hungerzuständen nimmt die Körpertemperatur auch bei sonst gleichwarm geregelten Organismen zum Zwecke der Energieersparnis ab.

Klinisch findet die RGT-Regel u. a. in der **Chirurgie** Anwendung, denn bei Kühlung steigt die Überlebenszeit eines Organs bei verminderter Durchblutung. Manche Operationen werden daher am gekühlten Organismus durchgeführt. Auch für den Gesamtorganismus gilt die RGT-Regel, deshalb haben **Erfrierungstote** eine

wesentlich bessere Aussicht auf erfolgreiche Wiederbelebung als Patienten, die im Warmen sterben. In der Experimentalphase befindet sich ein neurologischer Therapieversuch mit Hypothermie zur Behandlung von **Schlaganfallpatienten**.

Temperaturregelung im Körperinnern und an der Körperoberfläche

Nicht alle Körperbereiche werden auf konstanter Temperatur gehalten: Die Körperschale ist wechselwarm.

Wechselwarme Körperzonen. Streng genommen ist der Mensch nicht im Ganzen homöotherm, z. B. kann die Temperatur der Hände um über 30°C schwanken. Unterschiede in der Stoffwechselaktivität und in der regionalen Durchblutung bedingen auch innerhalb des Körperkerns Temperaturunterschiede, die mehr als 1°C erreichen können. Besonders warm sind z. B. Leber und Gehirn. Die Kerntemperatur ist deshalb durch einen einzigen Wert unzureichend wiedergegeben. Die hohe Gewebstemperatur der Leber wird in der **Gerichtsmedizin** verwendet, denn dieses Kraftwerk des Körpers ist gut isoliert und hat eine hohe Ausgangswärme. Daher ist die Abkühlung dieses Organs zur Todeszeitbestimmung **(Thanatologie)** geeignet.

Körperkern und Körperschale. Es besteht ein Temperaturgefälle zwischen dem Körperkern und der Körperoberfläche. Im Unterschied zum annähernd gleichmäßig warmen Körperkern (36,5–37°C) bezeichnet man die Gewebsschichten unter der Haut, in der das Temperaturgefälle auftritt, als Körperschale. Beim Unbekleideten beträgt die mittlere Hauttemperatur innerhalb der Umgebungstemperaturen, bei denen weder geschwitzt noch gezittert wird **(»thermoneutraler Bereich«)**, 33–34°C. Der thermoneutrale Bereich liegt für die Umgebungstemperatur beim Unbekleideten bei 28–30°C, beim Bekleideten zwischen 20°C und 22°C.

Temperaturfeld des Körpers. Abb. 39.8 zeigt schematisch für einen unbekleideten ruhenden Menschen die Temperaturverteilung bei warmer (35°C) und kühler (20°C) Umgebungstemperatur. In warmer Umgebung ist die Hautdurchblutung hoch; die Haut ist warm, und die durch den Temperaturgradienten gekennzeichnete Körperschale umfasst nur oberflächliche Gewebsschichten (Abb. 39.8 B). In kalter Umgebung wird die Hautdurchblutung stark gesenkt. Der Temperaturgradient erfasst jetzt große Gewebsanteile; die Körperschale nimmt zu, und der gleichwarme Körperkern schrumpft. So entsteht aufgrund der unregelmäßigen geometrischen Gestaltung des Körpers ein kompliziertes Temperaturfeld (Abb. 39.8 A): Am Rumpf nimmt das **radiäre Temperaturgefälle** zu, zusätzlich bildet sich in den Extremitäten ein **Temperaturgefälle in Längsrichtung (axial)** aus. Besonders die Temperaturen an den Enden der Extremitäten (Akren) ändern sich stark mit der Umgebungstemperatur. Sie können kurzzeitig auf 5°C abkühlen, ohne bleibenden Schaden zu nehmen.

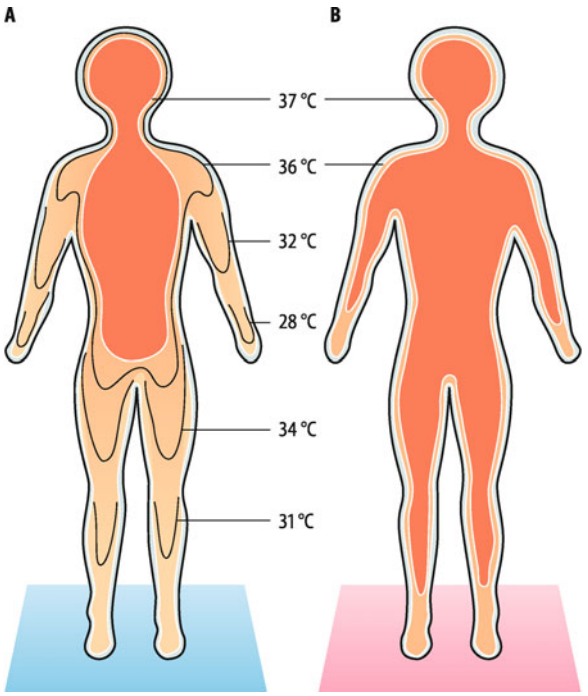


Abb. 39.8. Temperatur des Körperkerns und der Körperschale. Nur innerhalb des Körperkerns ist der Mensch homöotherm. Temperaturfeld des menschlichen Körpers ohne Bekleidung nach längerem Aufenthalt in kalter (**A**; 20°C) und warmer (**B**; 35°C) Umgebung. *Rotbraun:* gleichwarmer Körperkern; *grau:* Cutis und Subcutis; *orange:* wechselnder Anteil an der Körperschale mit schematisierten Isothermen (Grenze von Bereichen mit gleicher Körperwärme). Bei warmer Umgebung ist die Körperschale praktisch auf die Cutis und Subcutis beschränkt; in der Kälte werden tiefere Gewebsschichten, insbesondere an den Extremitäten, in die Schale mit einbezogen

Messung der Körpertemperatur

In der Klinik und beim Hausgebrauch finden verschiedene Methoden der Körperkerntemperaturerfassung Anwendung; die Messergebnisse können z. T. erheblich voneinander abweichen.

Sublingual- und Rektaltemperatur. Die im Klinikbetrieb am häufigsten gemessene **Sublingualtemperatur** liegt etwa 0,2–0,5°C tiefer als die Rektaltemperatur. Hier muss mit Einflüssen durch die eingeatmete Luft und durch vorausgegangenes Essen und Trinken und auch mit räumlichen Gradienten gerechnet werden. Häufig erhält die **Rektaltemperatur** noch heute den Vorzug vor den anderen Methoden. Die Werte liegen näher an der eigentlichen Körperkerntemperatur. Allerdings findet man zwischen Anus und ca. 15 cm Tiefe Gradienten bis zu 1°C, vermutlich aufgrund unterschiedlicher Blutzuflüsse zu den das Rektum umgebenden Venengeflechten. Es ist also wichtig, eine einheitliche Messtiefe einzuhalten.

Axillartemperatur. Bei hinreichend warmer Umgebung ist die **Axillartemperatur** als eine gute Näherung der Kerntemperatur anzusehen. Die Axilla soll dabei durch festes Anlegen des Oberarms der äußeren Abkühlung entzogen werden. Sie nimmt dann allmählich Kerntemperatur an, doch ist mit Einstellzeiten von bis

zu 30 min zu rechnen, wenn infolge Vasokonstriktion die Körperschale zuvor stärker ausgekühlt war, was in der Kälte und bei Einsetzen von Fieber der Fall sein kann.

Besondere Messmethoden. Die **Ösophagustemperatur** (oberhalb der Kardia) wird gern bei sportmedizinischen Untersuchungen erfasst. Sie wird mit flexiblen Messfühlern gemessen und zeigt Kerntemperaturänderungen zügiger an als die Rektaltemperatur. Als Kerntemperatur wird zunehmend die Gehörgangstemperatur nahe am Trommelfell mit Infrarot-Thermometern gemessen. Für genaue Messungen ist die isolierende Abdeckung von Gehörgang und Ohr zur Ausschaltung äußerer Temperatureinflüsse wichtig. Ob die **Tympanaltemperatur** selbst als repräsentativ für die Gehirntemperatur angesehen werden kann, ist umstritten.

In Kürze

Körpertemperatur des Menschen

Der Mensch ist **homöotherm**, d. h., die Körperkerntemperatur wird innerhalb gewisser Grenzen konstant gehalten. Die Körperschale weist jedoch deutliche Temperaturschwankungen auf.

Wird die Körpertemperatur gesenkt, verringert sich auch die **Reaktionsgeschwindigkeit** der im Körper ablaufenden chemischen Reaktionen. Daher kann mittels Hypothermie die Überlebensdauer von Organen verlängert werden.

Zur **Messung der Körpertemperatur** gibt es unterschiedliche Methoden: Die **Sublingual-** und **Rektaltemperatur** liegt in der Regel etwas unterhalb der Körperkerntemperatur. Die **Axillartemperatur** zeigt zwar eine gute Näherung zur Kerntemperatur, es ist jedoch mit Einstellzeiten von bis zu 30 min zu rechnen.

39.4 Wärmeregulation

Regelkreis

Die Thermoregulation folgt dem Prinzip der negativen Rückkopplung; sog. Stellglieder sorgen für die Erhaltung des Sollwerts.

Sollwert und Stellglieder. Sie kommen aus der Kälte in die neue Wohnung und drehen den Thermostat auf eine höhere Temperatur, der neue **Sollwert** ist somit eingestellt. Die anspringende Heizung, ein **Stellglied**, verspricht baldige Erwärmung über die Heizkörper. Ihr Körper regelt Ihr inneres Milieu auf eine vergleichbare Art und Weise (Abb. 39.9). Verschiedene über- und untergeordnete Thermofühler sind im Körper und auf seiner Oberfläche verteilt, dabei sind zwei Typen vertreten: Warm- und Kaltsensoren (▶ Kap. 14.3).

Prinzip der negativen Rückkopplung. Dem Regelkreis liegt eine geschlossene Wirkungskette mit negativer Rückkopplung zugrunde. Charakteristisch für die Temperaturregulation wie auch für andere homöostatische Regelsysteme ist das mehrfache Vorhandensein von Messfühlern und Stellgliedern. Allerdings ist

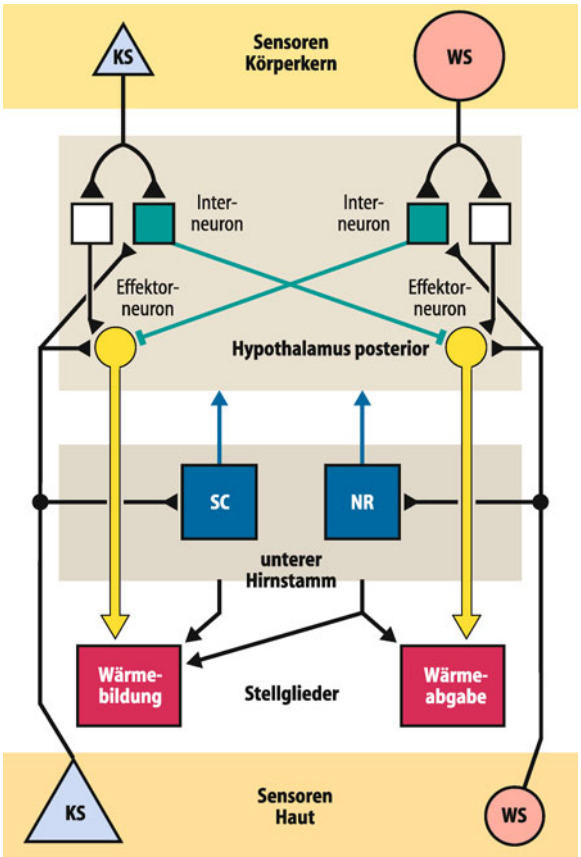


Abb. 39.9. Die neuronale Verschaltung thermischer Afferenzen mit den efferenten neuronalen Netzwerken in stark vereinfachter Form. Die *grau* schattierten Flächen zeigen thermointegrative Bereiche: *Oben* der dominierende Bereich, im Wesentlichen der hintere Hypothalamus; *darunter* der untere Hirnstamm, der wichtige Strukturen *(blau)* zur Verarbeitung von Thermoafferenzen aus der Haut enthält (*NR* Nuclei Raphé; *SC* Regio subcoerulea). *Grün:* inhibitorische Zwischenneurone (Interneurone) im Hypothalamus, die eine reziproke Hemmung der Entwärmungs- bzw. Wärmebildungsprozesse vermitteln. *Gelb:* deszendierende Neuronensysteme (Effektorneurone) zur Kontrolle der Stellglieder der Wärmebildung und -abgabe. *KS:* Kaltsensoren; *WS:* Warmsensoren (die Größe der Symbole soll grob die quantitative Bedeutung anzeigen). Die Symbole für Neurone repräsentieren Neuronenpools. Die zum Teil bekannten Verschaltungen zwischen SC, NR und Hypothalamus sind der Übersichtlichkeit halber nicht im Einzelnen, sondern nur durch *blaue Pfeile* dargestellt. Die vom unteren Hirnstamm abwärts zeigenden *gelben Pfeile* stellen Bahnverbindungen dar, durch welche die Kontrolle von Wärmebildung und Wärmeabgabe mit Hilfe der Effektorneurone moduliert wird. Deszendierende Verbindungen zu Hinterhornneuronen des Rückenmarks, über die eine Eingangshemmung von thermosensorischen Afferenzen erfolgen kann, sind nicht eingezeichnet

die Analogie zu technischen Regelkreisen nur annähernd gegeben. So scheint es kein strukturell fassbares Korrelat für den Sollwert zu geben. Die Vorstellung eines **Sollwerts** wird zwar vielfach als didaktische Stütze verwendet, aber bisher gelang es nicht, eine morphologische Referenzgeberstruktur zu finden. Es sind also keine Neurone bekannt, die ein von der jeweilig vorherrschenden Umgebungstemperatur unabhängiges Eichsignal geben können. Der Sollwert wird in der Thermoregulation funktionell verstanden. Der hypothetische Sollwert ist dann erreicht, wenn weder Mechanismen der Kälteabwehr, z. B. Kältezittern, noch der Wärmeabwehr, z. B. Schwitzen, aktiviert sind.

Innere und äußere Thermosensoren

An vielen Stellen im Körper kommen thermosensorische Strukturen vor; die Messfühler der Haut sind im Gegensatz zu den Thermosensoren des Körperinnern eindeutig charakterisiert.

Thermosensoren der Haut. Sowohl Kalt- als auch Warmsensoren kommen in der Haut vor, aber nicht überall in gleicher Dichte (▶ Kap. 14.3). Die Extremitäten und andere exponierte Hautareale (Akren) dienen der übergeordneten Regulation der Körperkerntemperatur. So sollen kalte Füße nicht allzu unangenehm sein, wenn die lokale Temperatur im Dienste des Gesamtorganismus kräftig fallen muss. Daher gibt es hier wie auch an den Händen wenige Thermosensoren (■ Abb. 39.10). Sie können also bis zu den Oberschenkeln in einem kalten See waten, ohne dass es Ihnen unangenehm erscheint. Ganz anders ist das im Gesicht und auf der Brust, also bei körperkernnahen Hautarealen. Hier sind Thermosensoren in Fülle vorhanden und lösen beträchtliches Unbehagen bei thermischer Reizung aus.

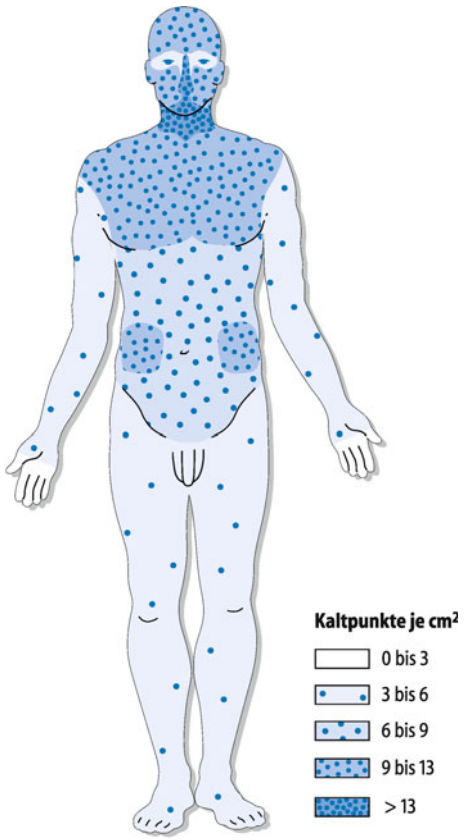
Innere Thermosensoren. Die Ortung der inneren Thermosensitivität gelingt mittels umschriebener thermischer Reizung, so z. B. im ZNS. Auf diese Weise hat man bei Säugern den rostralen Hirnstamm **(Regio praeoptica/vorderer Hypothalamus)** und das Rückenmark als Hauptareale der Thermosensitivität ausgemacht. Von geringerem Belang sind wärmesensible Bereiche des unteren Hirnstamms, etwa das Mittelhirn und die Medulla oblongata. Auch außerhalb des ZNS und der Haut kann die örtliche Temperatur aufgespürt werden, etwa im Bereich der Dorsalwand der Bauchhöhle. Auch in der Muskulatur sind Thermosensoren anzunehmen, und an anderen Stellen sind sie nicht auszuschließen.

Funktionsweise der inneren Thermosensoren. Ein erheblicher Anteil der vorderen Hypothalamusneurone spricht auf lokale Temperaturänderungen an, und zwar steigert Erwärmung in der Regel ihre Entladungsrate. Wie ■ Abb. 39.11 zeigt, löst die Aktivitätssteigerung solcher wärmeempfindlicher Neurone Entwärmungsmechanismen aus, wie etwa die Zunahme der Atemfrequenz. In geringerer Zahl lassen sich auch kälteempfindliche Neurone nachweisen, deren Aktivität mit sinkender Temperatur zunimmt. Eindeutige Kriterien für die Klassifizierung von thermosensitiven Neuronen fehlen allerdings bisher. In-vitro-Untersuchungen an Hypothalamusschnitten oder Zellkulturen zeigen, dass es sowohl eine Temperaturabhängigkeit der synaptischen Transmission gibt, als auch eine Temperaturempfindlichkeit der Nervenzellen selbst.

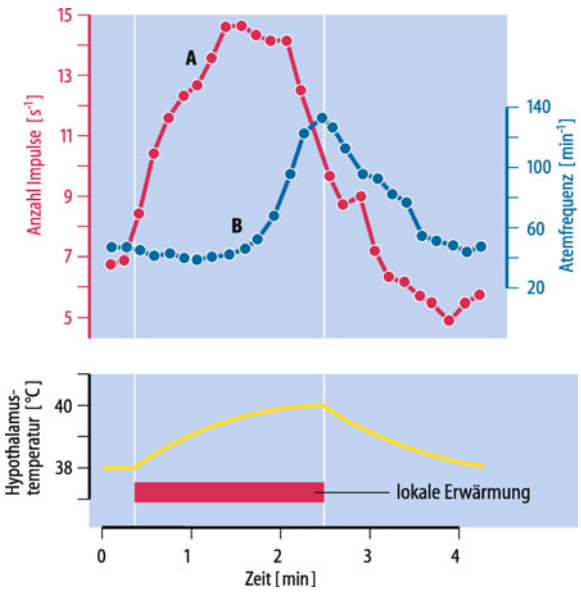
Die afferenten Bahnen der Temperaturfühler

Der Hypothalamus empfängt als Schaltzentrale Signale der äußeren und inneren Thermosensoren.

Zuleitende thermoafferente Bahnen. Neurone im Hypothalamus sind vermutlich Bestandteile eines Netzwerks, das die lokalen mit den afferent zugeleiteten Temperatursignalen integriert und in efferente Steuersignale umsetzt (▶ Kap. 14.3). Die Zuleitung der Temperatursignale von den Thermosensoren der Haut



■ **Abb. 39.10. Verteilung der Kaltpunkte.** Die meisten Kaltpunkte befinden sich im Innervationsgebiet des N. trigeminus. Die Hautareale in unmittelbarer Nähe zum Körperkern weisen deutlich mehr Kaltpunkte auf, als die peripheren Bereiche. Dadurch können zur besseren Wärmeerhaltung im Innern die Arme und Beine auskühlen, ohne unerträglich zu frieren



■ **Abb. 39.11. Zentraler Wärmereiz und Atmung.** In der Regio praeoptica des Hypothalamus kann die Umgebungswärme gemessen werden. Die Impulsfrequenz eines »Wärmeneurons« ist in **A** *(rot)* in Abhängigkeit von der Hypothalamustemperatur *(gelbe Linie)* dargestellt. Eine implantierte Wärmesonde diente der Wärmeerzeugung. Als Kompensationsversuch wird bei übermäßiger Erwärmung die Atemfrequenz (**B**; *blau*) gesteigert. Beispiel an einer narkotisierten Katze

zum Hypothalamus erfolgt hauptsächlich über multisynaptische Abzweigungen des **Tractus spinothalamicus**. Eine Ausnahme stellen die Temperatursignale aus der Gesichtshaut dar, die über Projektionsbahnen des kaudalen Trigeminuskerns den Hypothalamus erreichen. Ein weiterer Teil der kutanen thermischen Afferenzen erreicht über zwei Kerngebiete des unteren Hirnstammes, die Regio subcoerulea und Raphé-Kerne, den Hypothalamus (◘ Abb. 39.9). Dagegen führen der Tractus spinothalamicus und der Vorderseitenstrang die aufsteigenden Signale der Thermosensoren des Rückenmarks.

Hypothalamus. In den kaudalen Anteilen des Hypothalamus (Area hypothalamica posterior) ist keine nennenswerte Thermosensitivität zu verzeichnen, allerdings erfolgt hier die Umsetzung von Temperatursignalen in Steuersignale für die Thermoregulation. Gehen die Zu- und Abflüsse zu dieser Region verloren – z. B. durch Schädigung des rostralen Mesenzephalons – verwandeln sich Säugetiere zu Poikilothermen (sind aber nicht in freier Wildbahn lebensfähig). Innere Thermosensoren aus der Regio praeoptica und aus den zervikothorakalen Anteilen des Rückenmarks ziehen zum hinteren Hypothalamus. Neurone an der Grenze vom vorderen zum hinteren Hypothalamus sprechen indessen auf Hauttemperaturänderungen an den Extremitäten und am Rumpf an. Es besteht im Hypothalamus aber keine völlige räumliche Trennung zwischen thermosensorischen und verschaltenden Funktionen. Zum Beispiel sprechen einige Neurone der Regio praeoptica (der bedeutendste thermosensorische Bereich des Hypothalamus) auch auf Temperaturänderungen der Haut an. Neurophysiologische Hinweise auf die quantitative Verteilung von Warm- und Kaltsensoren haben zu der Vermutung geführt, dass die Temperatursignale aus der Haut vorwiegend von Kaltsensoren, die Signale aus dem Körperinneren vorwiegend von Warmsensoren geliefert werden.

Effektoren der Temperaturregulation

! Vor allem das sympathische Nervensystem steuert die thermoregulatorischen Stellglieder.

Braunes Fettgewebe. Beispielhaft für die bedeutende Rolle des sympathischen Nervensystems in der Thermoregulation ist das beim Säugling wichtige braune Fettgewebe. Die Wärmebildung wird über β_3-adrenerge Rezeptoren des Sympathikus gesteuert, der die Lipolyse steigert und die Thermogeninsynthese induziert (s. unten, zitterfreie Wärmebildung).

Schweißproduktion. Verdunstung, also die evaporative Wärmeabgabe, ist bei hoher Umgebungstemperatur besonders wichtig (► Abschn. 39.5). Cholinerge sympathische Nervenfasern steuern das thermoregulatorische Schwitzen beim Menschen. Daher ist es durch Atropin hemmbar. Wie kommt es aber, dass bei Hitze unter dem Rucksack vermehrt geschwitzt wird? Die Schweißproduktion kann auch durch die lokalen Bedingungen im Bereich der Schweißdrüsen moduliert werden, so z. B. über die Temperatur. Umgekehrt kann eine lokale Hemmung der Schweißsekretion durch hohe örtliche Durchfeuchtung erfolgen.

Emotionales Schwitzen. Vom thermoregulatorischen Schwitzen zu unterscheiden ist das unter dem Gesichtspunkt der Temperaturregulation paradoxe emotionale Schwitzen. Es tritt bei starker psychischer Anspannung in Verbindung mit einer Vasokonstriktion der Hautgefäße, z. B. an den Plantarflächen von Händen und Füßen auf (Kaltschweiß). Damit kann auch verstärktes Schwitzen der apokrinen Schweißdrüsen (z. B. Achselhöhle) verbunden sein. Bei manchen Personen ist die Schwelle für das emotionale Schwitzen sehr niedrig und ruft einen hohen Leidensdruck hervor.

39.2. Thermoregulation bei Querschnittslähmung

Pathologie. Die Leitungsunterbrechung im Rückenmark betrifft deszendierende Bahnen, die u. a. die periphere vergetative und somatomotorische Innervation von thermoregulatorischen Stellgliedern darstellen. Darüber hinaus sind die aufsteigenden Bahnen (in denen thermische Afferenzen geleitet werden) betroffen, daher sind u. a. die Leistungen der Temperaturregulation deutlich eingeschränkt.

Symptome. Unterhalb der Verletzungsebene kommt es zum Ausfall des Kältezitterns, die Hautvasomotorik spricht nicht mehr an, und das Schwitzen ist eingeschränkt. Reflektorische, auf spinaler Ebene vermittelte thermoregulatorische Vasomotorik und Schwitzen werden nur bei sehr starker thermischer Belastung beobachtet. In der Folge dieser Störungen treten größere Abweichungen der Kerntemperatur bei thermischer Belastung auf.

Vasomotorik. Eine der deszendierenden Bahnen zur Steuerung der Vasomotorik verläuft vermutlich im medialen Vorderhirnbündel (Fasciculus telencephalicus medialis). Die letztendliche thermoregulatorische Steuerung erfolgt dann in erster Linie durch noradrenerge sympathische Nerven über α_1-Rezeptoren. Zunahme der sympathischen Aktivität bewirkt Vasokonstriktion, die Aktivitätsabnahme entsprechend eine Vasodilatation.

Die Gesamtdurchblutung der Haut beträgt im thermoneutralen Bereich 0,2–0,5 l/min und kann bei extremer Wärmebelastung in Ruhe 4 l/min überschreiten. Man nimmt an, dass weitere nichtnervale Faktoren auf die Hautdurchblutung einwirken. Wird die Sympathikusaktivität an der Haut blockiert, bleibt immer noch eine Dilatationsreserve erhalten. Maximale Erschlaffung der Gefäße tritt erst bei beginnender Schweißsekretion auf. Vermutlich werden über die aktivierten Schweißdrüsen dilatierende Mediatoren freigesetzt.

Vasomotorik bei Kälte. Bei großer Kälte nimmt die sympathische Transmitterfreisetzung ab. Es kommt zur vorübergehenden schützenden Vasodilatation, erkennbar etwa an einer rot anlaufenden Nase bei Kälte. Ist die Haut wieder aufgewärmt, wird wieder Noradrenalin freigesetzt und die Hautdurchblutung nimmt wieder ab. So entstehen rhythmische, etwa 20-minütige Schwankungen in der Hautdurchblutung.

Zentrale Zitterbahn. Im hinteren Hypothalamus entspringt die zentrale Zitterbahn, welche Anschluss an das nichtpyramidale motorische System findet und das Zittern auslöst.

In Kürze

Wärmeregulation

Die Thermoregulation erfolgt in einem Regelkreis nach dem Prinzip der negativen Rückkopplung. **Thermosensoren** befinden sich in der Haut sowie im Körperinneren, vor allem im Hypothalamus, unteren Hirnstamm, Rückenmark, dorsalen Bauchraum und in der Skelettmuskulatur. Insgesamt stellen die Thermosensoren der Haut und des Körperinneren ein stark verästeltes System von **Messfühlern** dar.

Als **Stellglieder** der Thermoregulation dienen Zittern, Abbau von braunem Fettgewebe (Regelung über sympatische β_3-Adrenozeptoren), Schwitzen (sympathisch cholinerge Kontrolle) und die Steuerung der Hautdurchblutung (sympathisch α_1-adrenerge Regelung).

Oberste Schaltstelle der Thermoregulation ist der Hypothalamus, dabei kommt der Area posterior eine besondere Bedeutung zu.

39.5 Wärmebildung, Wärmeabgabe

Willentliche und unwillentliche Regelung der Körpertemperatur

Kleidung und das Aufsuchen thermisch günstiger Aufenthaltsorte sind Ausdruck der willentlichen Thermoregulation (Verhaltensthermoregulation), Zittern und Schwitzen erfolgen unwillkürlich (autonom).

Weicht die gemessene Temperatur von der erwünschten ab, kann eine **unwillkürliche** (autonome) oder **willentliche** Gegenregulation eingeleitet werden. Letztere, auch Verhaltensthermoregulation genannt, besteht in der Verbesserung der thermischen Außenbedingungen durch zielgerichtete Aktivitäten. Thermoregulatorisches Verhalten ist die einzige Form der Temperaturregelung, die auch Poikilothermen zur Verfügung stehen, etwa indem sie sonnige Plätze zur Erwärmung des Körpers aufsuchen. Homöotherme greifen zudem auf endogene Stellglieder zurück, die willensunabhängig angesteuert werden. Die Stellglieder der autonomen Thermoregulation werden überwiegend über das oben beschriebene Netzwerk nerval gesteuert; hormonale Einflüsse spielen nur bei langfristigen Anpassungsvorgängen eine Rolle.

Wärmeerzeugung

Die regulatorische Steigerung der Wärmebildung kann über Erhöhung des Muskeltonus, Kältezittern oder über das Verbrennen von braunem Fettgewebe erfolgen.

Zittern. Bei Abkühlung nimmt zunächst der Muskeltonus zu, um bei stärkerer Auskühlung dann in rhythmische Muskelkontraktionen überzugehen, die als Kältezittern bezeichnet werden. Die damit erreichbare maximale thermoregulatorische Wärmebildung beträgt beim Menschen das 3- bis 5-fache des Grundumsatzes. Zusätzlich zur Wärmebildung durch aktive Betätigung der Muskulatur kann auch die Muskelaktivität unwillkürlich gesteigert werden.

Effektivität des Zitterns. Beim Menschen ist die Effektivität des Zitterns gering, weil mit zunehmender Intensität des Kälteziterns die Blutzufuhr zur Körperoberfläche zunimmt und damit Wärme verloren geht. Die kritische Umgebungstemperatur beträgt beim unbekleideten Menschen ca. 25°C, mittlere relative Luftfeuchte vorausgesetzt. Beleibte Personen tolerieren noch etwas niedrigere Temperaturen. Bei Unterschreitung der kritischen Umgebungstemperatur überwiegt der Wärmeverlust die Wärmeproduktion, und es kommt zur **Hypothermie** und schließlich zum Kältetod.

▪▪▪ Bei befellten Tieren erzeugt das Zittern verhältnismäßig viel verwertbare Wärme, denn die Hülle verhindert die Abgabe der erzeugten Wärme an die Umwelt.

Zitterfreie Wärmebildung. Das menschliche Neugeborene verfügt zwar unmittelbar nach der Geburt über alle autonomen thermoregulatorischen Reaktionen, sie sind selbst bei menschlichen Frühgeborenen mit Geburtsgewichten um 1000 g vorhanden. Aber die regulative Wärmebildung der menschlichen Neugeborenen erfolgt durch zitterfreie Thermogenese im **braunen Fettgewebe**. Dieses besondere Fettgewebe, dessen Zellen eine multilokuläre Fettverteilung und zahlreiche Mitochondrien aufweisen, kommt, außer beim menschlichen Neugeborenen, über die gesamte Lebenszeit bei Winterschläfern vor.

Entkoppelnde Proteine in der inneren Mitochondrienmembran sorgen im braunen Fettgewebe dafür, dass der durch die Atmungskette erzeugte Protonengradient nicht zur ATP-Bildung eingesetzt werden kann und die Energie somit als Wärme frei wird (▶ Abschn. 39.3). UCP-1, auch »**Thermogenin**« genannt, ist ein solcher H^+-Uniport-Carrier. Bei länger anhaltendem Reiz wird neben der Wärmebildung die Mitochondriendichte erhöht, und es kommt zu einer Hyperplasie von braunem Fettgewebe.

Wärmeabgabe des braunen Fettgewebes. Das Wärme erzeugende Gewebe liegt eingebettet zwischen den Schulterblättern sowie in der Axilla und ist reichlich vaskularisiert. Durch Öffnen des Gefäßnetzes über β_2-adrenerge Stimulation wird die Weiterleitung der Wärme gewährleistet. Auf diesem Wege kann die Wärmebildung um das 1- bis 2-fache des Grundumsatzes gesteigert werden; erst bei extremer Kältebelastung tritt bei Neugeborenen auch Kältezittern hinzu.

Wärmeleitung und Wärmeabgabe über Konduktion und Konvektion

Die gebildete Wärme muss im Körper verteilt und an die Umwelt abgegeben werden; die Konvektion ist für die innere Wärmeleitung hauptsächlich verantwortlich.

Konduktion. Wärme leitet sich über Materie fort (Konduktion). Die Wärmeleitfähigkeit von Wasser ist um ein Vielfaches höher als die der Luft, weshalb sich eine Saunatemperatur von 90°C noch gut ertragen lässt, kaum aber jemand auf die Idee käme,

sich in eine Wanne mit entsprechend heißem Wasser zu legen. Umgekehrt ist auch der Wärmeverlust im kalten Wasser immens.

Konvektion. Wind verschafft bei Hitze angenehme Frische durch das Fortwehen der vom Körper aufgewärmten Luft an der Hautoberfläche. Diese Art der Wärmeabgabe wird Konvektion genannt. Auch bei Windstille kommt es zur konvektiven Wärmeabgabe, da die erwärmte Luftschicht an der Haut aufwärts steigt und durch kühlere Luft ersetzt wird. Diesen Vorgang nennt man **natürliche** oder **freie Konvektion** im Gegensatz zur **erzwungenen Konvektion**, die eine äußere Luftströmung voraussetzt.

Schwimmen verursacht in kalten Gewässern einen beschleunigten konvektiven Wärmeverlust, welcher die Energieumsatzsteigerung durch die arbeitende Muskulatur übersteigt. Daher sollten Schiffbrüchige zum Überleben in kaltem Wasser Bewegung meiden. Die **Überlebenszeit** in 4°C kaltem Wasser beträgt ohnehin nur einige wenige Minuten.

Konvektion ist auch der Haupttransportmechanismus der inneren Wärme. Die hohe spezifische Wärme des Blutes (87% derjenigen des Wassers) erlaubt einen effizienten konvektiven Wärmetransport mit dem Blutstrom durch die Körperschale zur Hautoberfläche.

Verringerung der Konvektion durch Kleidung. Der Isoliereffekt der Kleidung und des Felles beruht auf den in Textilien oder Pelzen eingeschlossenen kleinen Lufträumen, in denen keine nennenswerte Konvektion auftritt. Folglich wird die Wärme dort nur konduktiv über die schlecht wärmeleitende Luft abgegeben. Kleidung hilft sowohl gegen Kälte wie auch gegen extreme Wärme, daher sind sowohl Kameloide in der Wüste (Dromedare und Kamele) wie auch in den Bergen (Lamas und Alpakas) befellt.

Regelung der Wärmeleitung. Die menschliche Blutversorgung der exponierten Körperteile, wie etwa die der Finger, ist im Gegenstrom angeordnet: Das warme arterielle Blut erreicht die kalten Akren (Finger, Zehen, Ohren und Nase) erst, nachdem es an dem zurückströmenden abgekühlten venösen Blut vorbeigeflossen ist. Folglich wird es um die der Kälte ausgesetzten Finger recht kalt. Aber dafür bleibt das Körperinnere warm, denn das aus den Händen und Füßen zurückfließende kalte Blut wird wiederum an den Arterien aufgewärmt, bevor es in den Körperkern einströmt. Die Wärmeabgabe über Konvektion kann der Mensch effektiv regeln: In den für die Wärmeabgabe besonders wichtigen akralen Abschnitten kann sich die Durchblutung um mehr als das 100-fache ändern. Neben den präkapillären Arteriolen kommen dort zusätzlich große geschlängelte **arteriovenöse Anastomosen** vor, deren Dilatation bei Abnahme der Sympathikusaktivität die Akrendurchblutung besonders stark heraufsetzt. Am Rumpf und an den oberen Extremitäten bewirkt die Änderung der α-adrenergen Gefäßinnervation eine 10-fache Durchblutungsänderung, im Bereich von Stirn und Kopf ist die thermoregulatorische Abnahme der Durchblutung (z. B. bei Kälte oder beim Fieber) noch geringer ausgeprägt (Abb. 39.12), weshalb man bei Verdacht auf Fieber die Hand zur Wärmeprüfung auf die Stirn auflegt.

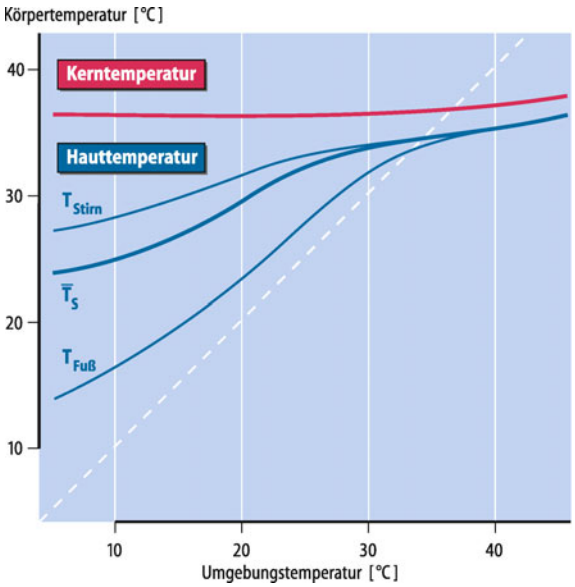


Abb. 39.12. Regionale Körpertemperaturen in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur. Schematische Darstellung der Kerntemperatur *(rot)*, der mittleren Hauttemperatur (T_s) und zweier einzelner Hauttemperaturen (jeweils *blau*) als Funktion der Umgebungstemperatur. Deutlich erkennbar ist der starke Abfall der akralen Hauttemperatur (Fuß) in der Kälte und der leichte Kerntemperaturanstieg bei Hitzeeinwirkung. Nur vorübergehend ist es möglich, »der Kälte die Stirn zu bieten«, ab 30°C nimmt auch diese Temperatur ab

Wärmeabgabe durch Strahlung

Bei Klimabedingungen wie etwa in einem klimatisierten Büro erfolgt die Wärmeabgabe hauptsächlich über Strahlung.

Strahlung. Die von der Haut ausgehende Infrarotstrahlung trägt erheblich zur Wärmeabgabe bei (Abb. 39.13). Die Strahlung ist nicht an ein leitendes Medium gebunden. Bei Behaglichkeitstemperatur erfolgt mehr als die Hälfte der gesamten Wärmeabgabe über Strahlung (beim bekleideten Menschen).

Wärmestrahlung und Hautpigmentierung. Intuitiv würde man aus thermoregulatorischer Sicht kaum annehmen, dass Menschen mit schwarzer Hautpigmentierung in warmen Gegenden leben, denn wie wir von dunkler Kleidung wissen, absorbiert diese Farbe die Wärmestrahlung. Die Unterscheidung von schwarz und weiß erfolgt jedoch über die Absorptionsfähigkeit sichtbarer Lichtstrahlung. Die schwarze Hautpigmentierung schluckt zwar das sichtbare Licht (genauso wie die schädliche Ultraviolettstrahlung), lässt aber die infrarote Wärmestrahlung passieren. Daher ist die Wärmeabgabe und -aufnahme über Strahlung von der menschlichen Hautpigmentierung unabhängig.

Wärmeabgabe durch Verdunstung

Übersteigen die Außentemperaturen die der Körperschale, erfolgt die Wärmeabgabe nur noch über Verdunstung.

Evaporative Wärmeabgabe. Konvektion und Strahlung, also die trockene Wärmeabgabe, setzen ein Temperaturgefälle von

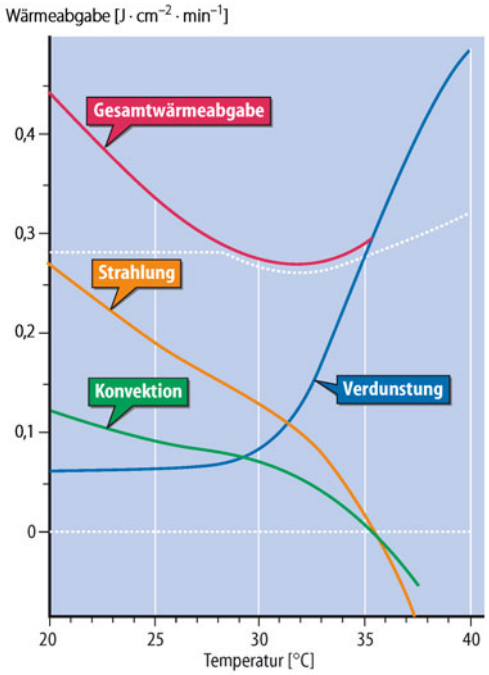


Abb. 39.13. Mechanismen der Wärmeabgabe. Ab ca. 30°C kommen wir ins Schwitzen. Dargestellt sind Wärmeabgabe durch Strahlung, Konvektion und Verdunstung bei verschiedenen Raumtemperaturen. Bei herkömmlicher Zimmertemperatur stellt die Strahlung die Hauptform der Wärmeabgabe dar, gefolgt von der Konvektion und der Verdunstung. Übersteigt die Außentemperatur die Körperkerntemperatur, dann ist eine Wärmeabgabe nur noch über Verdunstung möglich

der Haut zur Umgebung voraus. Bei Außentemperaturen, die höher sind als die Körpertemperatur, kann Wärme nur noch über Schwitzen abgegeben werden. Die Verdunstungswärme des Wassers beträgt ca. 2400 kJ/l. Es ist also möglich, durch das Verdunsten von 3 l Wasser auf Haut- und Schleimhautoberflächen die Ruhewärmeproduktion eines ganzen Tages abzugeben. Schweißverdunstung auf der Haut ist die effektivste Form der Wärmeabgabe.

Schweißfreisetzung. Exokrine Schweißsekretion gibt nach sympathisch-cholinerger Stimulation die zu verdunstende Flüssigkeit an die Hautoberfläche frei. Die Sekretionsrate der etwa 2 Mio. exokrinen Schweißdrüsen kann kurzzeitig 2 l pro Std. überschreiten. Schweiß ist in der Regel hypoton. Die Kochsalzkonzentration ist geringer als im Blut (5–100 mmol/l). Dennoch kann der **Salzverlust bei großer Hitze** beträchtlich sein (▶ Kap. 30.5). Wird der Wasserverlust beim Schwitzen nicht ersetzt, so nimmt die Schweißsekretion mit zunehmender Dehydratation ab.

Die Wärmeabgabe über Evaporation gelingt, solange der **Wasserdampfdruck** an der Haut (ca. 47 mmHg bei 37°C) größer ist als der der Umgebung. Der Wasserdampfdruck resultiert aus dem Produkt der Temperatur und der relativen Feuchte, also kann in der Sauna Wärme abgeben werden, vorausgesetzt, es ist darin trocken. Aufgüsse mehren daher die thermische Belastung der Saunainsassen. Auch in einer Umgebung mit 100% relativer Feuchte können wir über Verdunstung Wärme abgeben, sofern die Außentemperatur geringer ist als die der Hautoberfläche. Dauerhaft überleben wir aber kein Klima, bei dem Wasserdampfsättigung herrscht und gleichzeitig die Temperaturen oberhalb 37°C liegen.

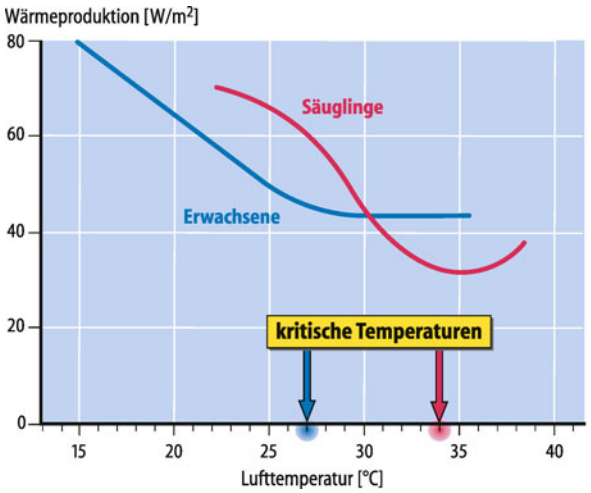


Abb. 39.14. Wärmeerzeugung beim Säugling und Erwachsenen. Thermoregulatorische Maßnahmen setzen bereits bei Temperaturen unterhalb von 34°C ein. Dies ist deswegen erforderlich, weil die isolierende Körperschale dünner und weil die Ruheproduktion von Wärme pro Oberfläche gering ist. Die untere Temperaturgrenze, bei der Homöothermie gewährleistet ist, liegt beim Erwachsenen zwischen 0–5°C. Bei Neugeborenen dagegen zwischen 23°C und 25°C

Perspiratio insensibilis. Über die sog. Perspiratio insensibilis diffundiert Wasser auch unbemerkt in Form von Wasserdampf durch die äußeren Schichten der Epidermis der Haut hindurch (extraglanduläre Wasserabgabe) und wird von den Schleimhäuten der Atemwege an die Atemluft abgegeben. Die **Perspiratio insensibilis** macht **500–800 ml pro Tag** aus, damit deckt diese passive evaporative Wärmeabgabe etwa 20% der Gesamtwärmeabgabe ab.

Thermoregulation beim Neugeborenen. Neugeborene haben ein ungünstiges Oberflächen-Volumen-Verhältnis, das etwa 3-fach höher liegt als beim Erwachsenen. Auch die Isolierschicht der Kleinen ist geringer, denn die Körperschale ist schmal und das subkutane Fettgewebe nur dürftig angelegt. Die Konsequenz ist eine thermoneutrale Zone, die zwischen 32–34°C liegt (Abb. 39.14). Bei **Frühgeburten** und sehr kleinen Frühgeborenen kann eine Reifung in thermostatisierten Inkubatoren erforderlich sein. Wie bereits erwähnt, greift das Neugeborene im Unterschied zum Erwachsenen auf die zitterfreie Thermogenese des braunen Fettgewebes zurück, dagegen tritt Zittern erst bei großer thermischer Belastung auf.

Klimafaktoren

! Effektivtemperatur ist ein Klimasummenmaß, welches verschiedene Faktoren berücksichtigt; bei Indifferenztemperatur empfinden wir das Klima als angenehm.

Raumklima. Der Kachelofen spendet angenehme Wärme, obwohl die Zimmertemperatur recht niedrig bleibt, denn zur Beurteilung der Wirkung des Raumklimas auf den Menschen müssen vier Umweltfaktoren berücksichtigt werden:

- die Lufttemperatur,
- die Luftfeuchte,

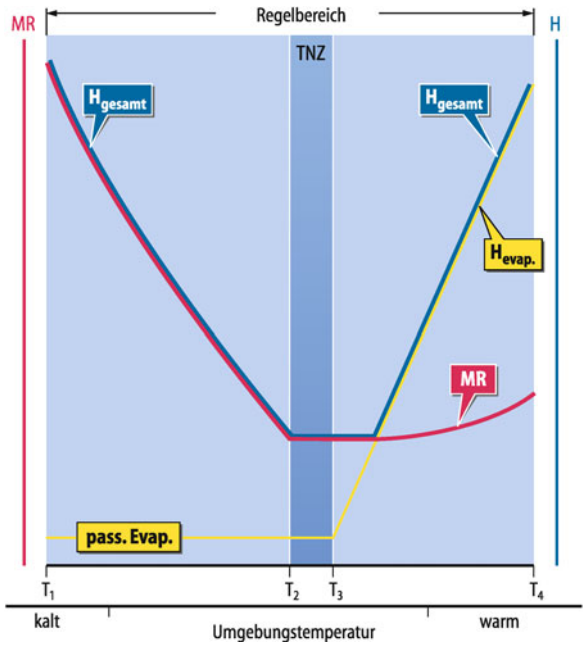


Abb. 39.15. Wärmebilanz in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur (mittlere Luftfeuchte). Innerhalb der thermischen Neutralzone (TNZ) reicht zur Aufrechterhaltung der Bilanz die Anpassung der Hautdurchblutung aus. Darunter (unterhalb von T_2) muss Kältezittern als weitere Wärmequelle herangezogen werden. Als Folge steigt die metabolische Rate an (*rote Linie*, MR). Unterhalb T_1 übersteigt der Wärmeverlust die maximal mögliche Wärmebildung; es kommt zur Hypothermie. Oberhalb T_3 muss Wärme durch Schwitzen abgegeben werden (*blaue Kurve*, H). Unterhalb T_3 erfolgt die Wärmeabgabe über Verdunstung ausschließlich durch Perspiratio insensibilis (passive Evaporation). Oberhalb T_4 übersteigen metabolische Wärmebildung und Wärmeeinstrom die maximal mögliche evaporative Wärmeabgabe; es kommt zur Hyperthermie

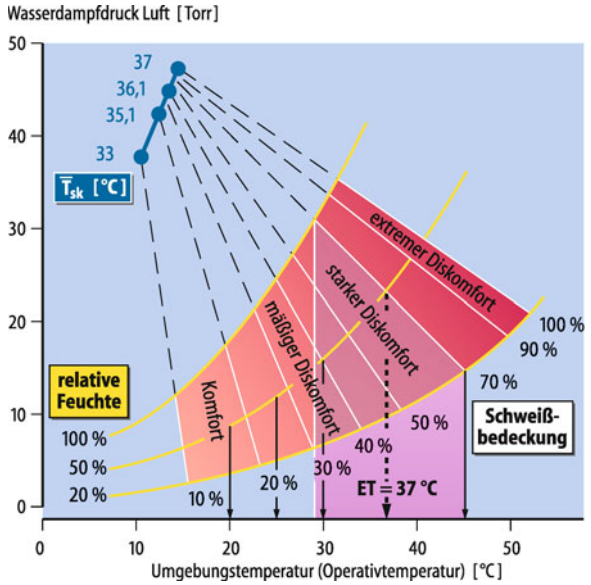


Abb. 39.16. Thermischer Diskomfort. Psychometrisches Diagramm zur thermischen Unbehaglichkeit (Diskomfort) eines leicht Arbeitenden, in Abhängigkeit von Wasserdampfdruck in der Luft und Umgebungstemperatur (Operativtemperatur = gewichteter Mittelwert aus Strahlungs- und Lufttemperatur). Der Proband ist leicht bekleidet, es herrscht geringe Luftbewegung (0,5 m/s). T_{sk} *(blaue Linie)* = mittlere Hauttemperatur; *orange* bis *rot:* Bereich des mit der Temperatur und dem Wasserdampfdruck zunehmenden Diskomforts; *gelbe Linien:* relative Luftfeuchte (20, 50, 100%). *Schwarze* Prozentzahlen an den auf die T_{sk}-Linie nach *links oben* konvergierenden Linien geben den Grad der Schweißbedeckung der Haut an. Bei 70%iger Schweißbedeckung ist starker Diskomfort zu verzeichnen zwischen knapp 30°C bei 100%iger relativer Luftfeuchte und 45°C bei 20%iger Luftfeuchte *(violetter Bereich)*. Die Effektivtemperatur ist die Operativtemperatur bei 50% relativer Feuchte *(schwarze gestrichelte Linie)*, also entspricht der violette Bereich einer Effektivtemperatur von 37°C

- die Windgeschwindigkeit und
- die Strahlungstemperatur.

Dabei kann durch eine erhöhte Strahlungswärme, wie beim Kachelofen, eine niedrige Lufttemperatur ausgeglichen werden.

Klimasummenmaß. Die unterschiedlichen Kombinationen der vier Klimafaktoren werden zweckmäßig zu einem Klimasummenmaß zusammengefasst, z. B. in der **Effektivtemperatur**. Der **Wind-Chill-Index** ist ein beliebtes Maß für diese »gefühlte Temperatur«. Jeder kennt es aus eigener Erfahrung: Bei gleicher Temperatur schwitzt (oder friert) man längst nicht immer im gleichen Umfang. Vor allem bei tieferen Temperaturen und höheren Windgeschwindigkeiten entsteht eine effektive Empfindungstemperatur, die weit unter der gemessenen Lufttemperatur liegen kann. Der Wind-Chill-Index ist die effektive Empfindungstemperatur, die sich infolge des turbulenten Wärmeentzuges an der Hautoberfläche bei einer bestimmten Lufttemperatur und Windgeschwindigkeit ergibt. So ist z. B. bei einer Lufttemperatur von 0°C und einer Windgeschwindigkeit von 30 Stundenkilometern die effektive Empfindungstemperatur auf der Haut –13°C.

Als **thermische Neutralzone** wird derjenige Bereich der Umgebungstemperatur bezeichnet, bei dem weder gezittert noch geschwitzt wird (Abb. 39.15). Das bedeutet aber nicht, dass es uns bei diesen Temperaturen behaglich sein muss. Die wohlige **Indifferenztemperatur** liegt näher an der oberen Grenze der thermischen Neutralzone. Beim sitzenden, leicht bekleideten Menschen bei geringer Luftbewegung und bei einer relativen Luftfeuchte von 50% liegt diese **Behaglichkeitstemperatur** bei etwa 25–26°C. Eine empirisch ermittelte Behaglichkeitsskala (Abb. 39.16) gibt für jeden Grad von Diskomfort die entsprechende **Effektivtemperatur** an. Aufgrund der sehr viel höheren Wärmeübertragung im Wasser muss die Wassertemperatur 35–36°C betragen, damit bei völliger Ruhe thermische Behaglichkeit erreicht wird.

Diskomfort. Wie in Abb. 39.16 dargestellt, erhält man für einen bestimmten Diskomfort den numerischen Wert von Effektivtemperatur auf der Abszisse, wenn man den Schnittpunkt zwischen der entsprechenden Diskomfortlinie und der Kurve für **50% relative Feuchte** auf der Abszisse abliest. Zum Beispiel entsprechen alle durch das violette Feld gegebenen Temperatur-Feuchte-Kombinationen (von 29°C und 100% relativer Feuchte bis zu 45°C und 20% relativer Feuchte) dem Grad von Diskomfort, der durch die Effektivtemperatur 37°C charakterisiert ist. Der Diskomfort bei Wärmebelastung steigt mit der mittleren Hauttemperatur und der Schweißbedeckung an. Bei Überschreitung der maximalen Schweißbedeckung (100% in Abb. 39.16)

ist ein Ausgleich der Wärmebilanz nicht mehr möglich; Schweiß tropft ab, weil mehr erzeugt wird als verdunsten kann. Klimabedingungen jenseits dieser Grenze werden nur kurzfristig toleriert.

Wärme- und Kälteakklimatisation

Die adaptiven Veränderungen der Wärmethermoregulation betreffen vornehmlich das Schwitzen; gegen die Kälte sind wir schlecht gerüstet.

Hitzeakklimatisation. Ist der Mensch großer Hitze ausgesetzt, wird vermehrt Wärme an die oberflächlichen Partien gebracht und dort abgegeben. Die zum inneren Wärmetransport notwendige Steigerung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens kann erheblich sein, besonders bei Arbeit. Es muss reichlich Schweiß produziert werden, und der Wasser- und Elektrolythaushalt kann an seine Grenzen stoßen. Akklimatisation ist die physiologische Anpassung an besondere Klimaverhältnisse. Eine individuelle Adaptation wird erzielt, indem die genannten drei Hauptherausforderungen an **Körperkerntemperatur, Kreislauf** und **Wasser-Elektrolyt-Haushalt** gegeneinander abgewogen werden.

Mechanismen der Wärmeakklimatisation. Man beobachtet beim Hitzeadaptierten eine **vermehrte Schweißproduktion**. Diese Adaptation scheint an den Schweißdrüsen selbst zu erfolgen. Interessanterweise setzt bei Hitzeakklimatisierten das Schwitzen bereits bei geringeren Körpertemperaturen ein, wodurch der Wärme transportierende Kreislauf geschont wird. Dies erfolgt aber auf Kosten des Wasser- und Salzhaushaltes.

39.3. Fetale und neonatale Thermoregulation

Feten haben einen hohen Energieumsatz, der die Körperkerntemperatur des ungeborenen Kindes um 0,3 bis 0,5°C im Vergleich zur Mutter erhöht. 85% der fetal erzeugten Wärme gelangt über die Nabelschnur in den mütterlichen Kreislauf. Der verbleibende Anteil wird über die Oberfläche des Kindes an die Mutter abgegeben. Wird der umbilikale Kreislauf eingeschränkt, kann die fetale Körpertemperatur ansteigen, was sich auf das Körperwachstum und die Gehirnentwicklung auswirken kann. Gezielte zusätzliche Wärme kann der Fötus nicht aufbringen, denn die zitterfreie Wärmebildung über das braune Fettgewebe wird aktiv durch Substanzen der **Plazenta** unterdrückt. Zu diesen Inhibitoren der Thermoregulation gehören **Adenosin** und **Prostaglandin E_2**. Sinn der unterbundenen Wärmebildung ist die Reduzierung des Sauerstoffbedarfs des Föten, darüber hinaus können durch die Hemmung der Wärmeerzeugung Reserven von braunem Fettgewebe für die Zeit nach der Geburt aufgebaut werden.

Abkühlung des Kindes erfolgt unmittelbar im Anschluss an die Geburt. Während der nächsten Stunden muss ein weiterer Abfall der Körpertemperatur verhindert werden. Dafür sorgt die einsetzende zitterfreie Energiegewinnung über das Verbrennen von braunem Fettgewebe. **Frühgeborenen** kann ein steiler Temperaturabfall des Körpers widerfahren, denn sie sind durch ihre geringere Fettisolierung und ihr ungünstigeres Oberflächen-Volumen-Verhältnis weniger gut thermisch isoliert. Eine mögliche Hypothermie ist mit einer höheren Mortalität und Morbidität assoziiert.

Frühgeborene, die vor der 28. Schwangerschaftswoche zur Welt kommen, kühlen unter 40°C Umgebungstemperatur ab, wenn sie nackt sind und die Raumfeuchte nur 20% beträgt. Herkömmliche Wärmung dieser Kinder mittels Abtrocknung, Wickeln in ein trockenes Tuch und anschließender Wärmung mittels Strahlung reicht zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur nicht aus. Die WHO empfahl 1994 das Anlegen des Kindes an die Mutter, entweder unter ihre Kleidung oder in einem vorgewärmten Tuch, das Mutter und Kind umwickelt. Alternativ kann das in ein warmes Tuch gewickelte Kind in einem **Inkubator** oder in eine Kunststofffolie gebracht werden, in der die Luftfeuchte angemessen hoch gehalten wird.

Über noch unvollständig bekannte Mechanismen nimmt die Schweißproduktion ab, wenn die Hautoberfläche mit Schweiß benetzt ist **(Hidromeiosis)**; Schweiß ginge sonst wirkungslos verloren. Vermehrte Aldosteronfreisetzung vermindert zudem den Verlust an Salzen über den Schweiß. Beim Hitzeakklimatisierten findet man auch eine Zunahme des Plasmavolumens und des Plasmaproteingehalts. Diese Komponenten der Hitzeadaptation begünstigen die Kreislaufanpassung, indem sie den venösen Rückstrom bei Wärme aufrechterhalten. Die Hautdilatation und der Verlust an Flüssigkeit führten sonst zur Verringerung des Schlagvolumens.

Einen individuellen Zuschnitt der Hitzeadaptation erkennt man an der besonderen Hitzeanpassung in den Tropen bei Menschen, die stärkere körperliche Belastungen vermeiden. Bei ihnen wird im Vergleich zum körperlich Tätigen die Schwitzschwelle zu höheren Körpertemperaturen hin verstellt. Der Adaptierte schwitzt deshalb bei der alltäglichen Hitzebelastung weniger stark und spart dadurch Wasser ein **(Toleranzadaptation)**.

Anpassung an Kälte. Es gibt gegenüber Kälte eine Art Toleranzadaptation, sie wurde zuerst bei einigen ethnischen Gruppen gefunden (australische Eingeborene, koreanische Perlentaucherinnen). Die Toleranzadaptation entwickelt sich bei regelmäßig auftretender zeitweiliger Kältebelastung, dabei ist die **Zitterschwelle** zu niedrigeren Werten hin verschoben. Bei Inuits und Alacaluf-Indianern der westpatagonischen Inseln findet man einen um 25–50% erhöhten **Grundumsatz**. Ob dieser jedoch eine spezifische Anpassung ist oder lediglich die Folge einer permanent hohen körperlichen Aktivität darstellt, ist ungewiss. Die effektivste Anpassung an Kälte ist die Verwendung entsprechender Kleidung.

In Kürze

Wärmebildung und Wärmeabgabe

Der Mensch bildet ständig Wärme. In einem behaglichen Klima, also bei **Indifferenztemperatur**, erfolgt eine Wärmeabgabe größtenteils über Strahlung. Andere Mechanismen wie die Wärmeleitung über Masse (**Konduktion**) oder forcierte Konduktion durch Luftströmung (**Konvektion**) sowie das Schwitzen spielen hierbei eine geringe Rolle. Das **Schwitzen**, also Wärmeabgabe über Verdunstung, ist der effektivste Mechanismus der Wärmeabgabe. Sein Anteil an der Gesamtmenge der Wärmeabgabe nimmt bei steigender Außentemperatur zu. Übersteigt die Außentemperatur die der Körperoberfläche, bleibt einzig die Verdunstung zur Wärmeabgabe übrig. Unbemerkt über die »**Perspiratio insensibilis**« wird ständig Wärme an die Umgebung abgegeben. Die Wärmeabgabe erfolgt durch Verdunstung über die Haut- und Lungenoberfläche.

Der Mensch kann besser Wärme abgeben als er zusätzliche Wärme produzieren kann. Wärmeproduktion über Anspannung der Muskulatur und über Zittern erzeugt zwar zusätzliche Wärme, allerdings geht sehr viel dieser Wärme über die Oberfläche verloren. Neugeborene nutzen eine zitterfreie Wärmebildung über das braune Fettgewebe, bevor das Zittern einsetzt.

Eine Anpassung von Wärmeregelmechanismen an besonders warme und kalte Regionen wird **Akklimatisation** genannt. Die Akklimatisierung an warme Regionen erfolgt hauptsächlich über vermehrte Schweißproduktion. Dagegen verfügt der Mensch kaum über zusätzliche Mechanismen, um in der Kälte zu akklimatisieren.

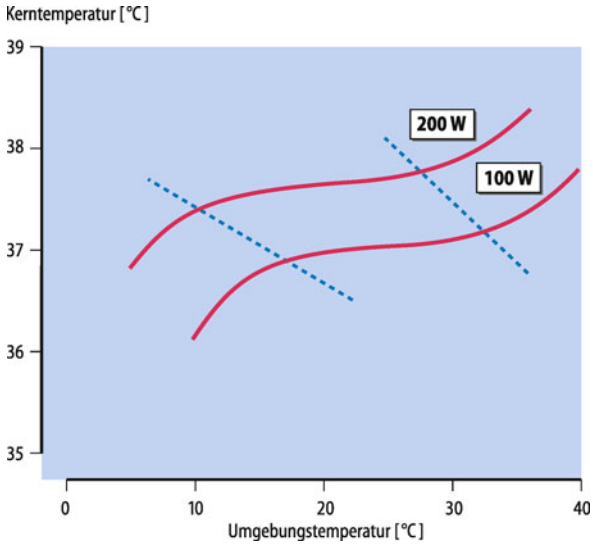
39.6 Physiologische und pathophysiologische Veränderungen der Temperaturregulation

Physiologische Änderungen der Körperkerntemperatur

Die Körpertemperatur steigt bei schwerer Arbeit; auch ohne körperliche Betätigung gibt es ein tägliches Auf und Ab der Körperkerntemperatur sowie zyklusbedingte Schwankungen.

Körpertemperatur bei körperlicher Betätigung. Am Ziel angelangt, beträgt die Rektaltemperatur des Marathonläufers 39–40°C. Die Hauttemperatur kann aber zu Anfang des Rennens wegen Vasokonstriktion vorübergehend abnehmen, bevor sie sich auf einem höheren Temperaturniveau stabilisiert. Wie weit die Körperkerntemperatur steigt, hängt von der Umgebungstemperatur ab (◘ Abb. 39.17).

Regelung der Körperkerntemperatur bei Arbeit. Voraussetzung für die Aufrechterhaltung des Temperaturplateaus im Körperinnern ist hinreichendes Schwitzen, welches allerdings bei



◘ **Abb. 39.17. Körperkerntemperatur bei Arbeitsbelastung.** Ösophagustemperatur als Funktion der Umgebungstemperatur (50% relative Feuchte) bei einer trainierten Versuchsperson *(rote Linien)*, jeweils nach 2-stündiger Arbeitsbelastung (Fahrradergometer) in zwei Belastungsstufen (Zirkawerte in Watt) in schematischer Darstellung. Zwischen den *blauen gestrichelten Linien* liegt der Bereich, in dem der Körperkerntemperaturanstieg während Arbeit nur wenig von der Umgebungstemperatur beeinflusst wird

Dehydration nicht mehr im vollen Umfang möglich ist. Reichliches Trinken ist also notwendig, um Höchstleistungen bei gewissen Sportarten zu erbringen.

Das Beispiel des Marathonlaufs führt die Flexibilität der Thermoregulation vor Augen. Der Sollwert wird nicht unter allen Umständen verteidigt. Bei Arbeit wird nur der anfängliche Temperaturanstieg wahrgenommen, danach wird der Sollwert auf die erhöhte **Betriebstemperatur** eingestellt. Damit wird die Wärmeabgabe über Verdunstung erleichtert, denn die Verdunstung hängt von der Oberflächentemperatur ab.

Zirkadiane Rhythmik. Wenn wir abends zu Bett gehen, fröstelt es uns häufig, morgens dagegen ist es uns im Bett wohlig warm. Dieser Eindruck täuscht jedoch, wie aus ◘ Abb. 39.18 hervorgeht. Am frühen Morgen ist die Körperkerntemperatur knapp einen Grad unterhalb des abendlichen Höchstwertes. Diese Tagesrhythmik (zirkadiane Periodik; ▶ Kap. 9.1) ist nicht durch gesteigerte Aktivität bedingt, sondern bleibt auch während der Abschottung gegenüber der Umwelt (z. B. bei Isolationsversuchen ohne äußerliche Zeitgeber) erhalten.

Monatsschwankungen. Kurz nach der Ovulation nimmt die Basaltemperatur um durchschnittlich 0,5°C zu. Dieses erhöhte Niveau bleibt bis zur nächsten Menstruation erhalten (◘ Abb. 39.18). Die Messung der morgendlichen Basaltemperatur kann daher zur Zyklusdiagnostik und zur Schwangerschaftsverhütung Verwendung finden (▶ Kap. 22).

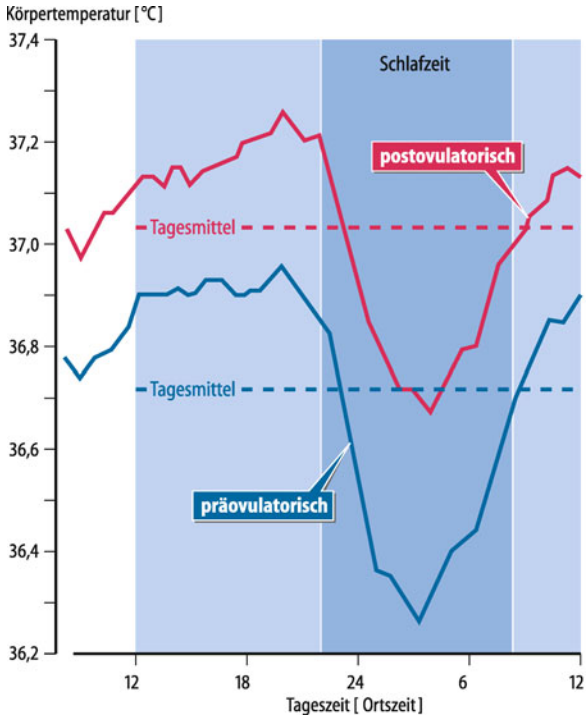


Abb. 39.18. Zirkadiane Rhythmik der Körpertemperatur. Die Körperkerntemperatur weist einen Tagesgang auf. Das Minimum ist in der Nacht (frühe Morgenstunden) erreicht. Die *untere blaue Kurve* zeigt Mittelwerte von 10 Frauen in der ersten Hälfte des Zyklus (präovulatorisch). Die *obere rote Kurve* zeigt entsprechende Werte in der zweiten Zyklushälfte (postovulatorisch). *Dunkelblauer Bereich:* Schlafzeit; *blauer Bereich:* Wachzeit. Beim Mann tritt der gleiche Tagesgang auf, jedoch (wenig verwunderlich) nicht die zyklische Änderung des Temperaturniveaus

Pathophysiologische Abweichungen der Körperkerntemperatur

Bei Fieber ist die Körperkerntemperatur durch eine Sollwertverstellung erhöht; äußere Wärme- und Kälteeinwirkung kann ebenso die Körperkerntemperatur verändern.

Fieber. Ist Fieber zur Infektionsabwehr nützlich oder ist es eine überflüssige Reaktion des Körpers? Diese Frage wird noch heute unterschiedlich beantwortet. Fieber unterscheidet sich von anderen Formen der Hyperthermie, da es sich um eine gezielte Temperaturerhöhung handelt, d. h. der innere Sollwert wird durch Entzündungsmediatoren (▶ Kap. 24.1) verstellt. Das wird aus dem zweiphasigen Fieberverhalten deutlich: Beim Temperaturanstieg erhöht der Organismus seine Wärme durch Vasokonstriktion der Hautgefäße und Kältezittern (Schüttelfrost; s. Einleitung), der Patient erscheint blass und hat eine kühle Haut. Die umgekehrten Verhältnisse werden beim Fieberabfall festgestellt (häufig in der Nacht), hier ist die Haut reichlich durchblutet, und Schwitzen setzt ein (s. Einführungstext).

Pyrogene. Fieber auslösende Stoffe werden Pyrogene genannt. Nicht körpereigene, also **exogene Pyrogene**, kommen zahlreich vor, so z. B. Zellwandfragmente von Bakterien, die aus **Lipopolysacchariden** bestehen **(Endotoxine)**. Sie regen die **Makrophagen** zur Bildung von hitzelabilen Peptiden an, die, weil sie körpereigen sind, als **endogene Pyrogene** bezeichnet werden. Zu der Palette von endogenen Pyrogenen gehören Interleukine (IL-1, IL-6), Interferone und Tumornekrosefaktoren. Diese Stoffe bringen eine Kaskade von Prozessen der Immunabwehr in Gang. Endogene Pyrogene stimulieren die Bildung von **Prostaglandin-E_2**(PGE_2), einer Schlüsselsubstanz in der Erzeugung von Fieber.

Sollwert-Verstellung. PGE_2 verstellt den Sollwert im Hypothalamus, indem es an thermosensitiven und/oder integrativen Strukturen angreift. Wie PGE_2 dorthin gelangt oder ob es selbst im ZNS synthetisiert wird, ist nicht völlig geklärt. Obwohl die endogenen Pyrogene die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können, vermögen sie trotzdem die Bildung von PGE_2 zu fördern, und zwar über die **Lamina terminalis**, die als zirkumventrikuläres Organ diese Schranke nicht besitzt. Die Synthese von PGE_2 erfolgt unter dem Einfluss endogener Pyrogene über die Phospholipase A_2, welche aus den Phospholipiden der Zellmembranen vermehrt Arachidonsäure freisetzt. Über die **Zyklooxygenase** wird aus Arachidonsäure das PGE_2 gebildet. Eine wirksame Weise, die Temperatur zu senken, ist die Hemmung dieser Zyklooxygenase, etwa über **Azetylsalizylsäure** oder **Paracetamol**.

39.4. Maligne Hyperthermie

Ursachen. Eine endogene maligne Hyperthermie ist eine gefürchtete Komplikation bei Allgemeinnarkosen (insbesondere bei Inhalationsnarkosen und **Succinylcholin**) und wird auf eine exzessive Wärmebildung in der Muskulatur zurückgeführt, die einen stark erhöhten Tonus aufweist. Es besteht eine erbliche Disposition. Ursächlich scheinen Mutationen in **Ryanodinrezeptoren** der Skelettmuskelzellen (RYR_1) vorzuliegen, es sind aber auch Fälle von maligner Hyperthermie bei Patienten mit Mutationen der α_1-Untereinheit des **Dihydropyridinrezeptors** beschrieben worden.

Symptome. Durch gesteigerte intrazelluläre Freisetzung oder Einstrom von Ca^{2+} können extrem hohe intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentrationen in der Muskulatur auftreten, die zur Kontraktion und lebensbedrohlichen Wärmebildung führen.

Fieberunterdrückung, Antipyrese. Hochschwangere und Neugeborene zeigen bei Infektionskrankheiten häufig keine Fieberreaktion. Es existieren nämlich antipyretische Mediatoren, die vom Hypothalamus freigesetzt werden. Hierzu gehören das **antidiuretische** und das **Melanozyten stimulierende Hormon**. Die Begrenzung des Fiebers ist notwendig, da Kerntemperaturen über 39,5–40°C den Stoffwechsel und Kreislauf extrem belasten. Kurzfristig können Temperaturanstiege bis 42°C ertragen werden, Temperaturen über 43°C sind nur in Einzelfällen ohne Schaden überlebt worden. Therapeutische Senkung des Fiebers bei **alten Menschen** ist notwendig, um den Kreislauf zu schonen. Auch bei Kleinkindern wird das Fieber bekämpft, denn sie neigen zu besonders heftigen Fieberreaktionen, die mit **Fieberkrämpfen** einhergehen können.

39.5. Hitzeschäden

Sonnenstich. Der Sonnenstich wird auf Hitzestau und Reizung der Hirnhäute zurückgeführt und ist erkennbar durch einen heißen Kopf bei meist kühler Körperhaut, Übelkeit und Nackensteifigkeit (Meningismus). Anfällig sind vor allem Säuglinge und Kleinkinder.

Hitzschlag. Der Hitzschlag ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, das bei anhaltender Hyperthermie mit Körperkerntemperaturen über 40°C auftreten kann. Kennzeichnend sind schwere Beeinträchtigungen des Gehirns mit Gehirnödem (▶ Kap. 30.5) und zunächst funktionellen und dann strukturellen Schäden, die zu Desorientiertheit, Delirium, Bewusstlosigkeit und Krämpfen führen. Die Funktionsstörung des Gehirns führt zur Beeinträchtigung der Thermoregulation, insbesondere kommt die Schweißsekretion zum Erliegen, wodurch der Krankheitsverlauf beschleunigt wird.

Hitzekollaps. Weniger gefährlich als der Hitzschlag ist der Hitzekollaps, der schon bei relativ geringfügigen Hitzebelastungen auftreten kann. Er beruht auf einer orthostatischen Überforderung des Kreislaufs. Der beim aufrechten Stand erfolgende Blutdruckabfall führt zur Ohnmacht. Die Körpertemperatur ist dabei nur wenig erhöht und liegt zwischen 38 und 39°C.

Hitzeerschöpfung und Hitzekrämpfe. Zur Hitzeerschöpfung kann es bei längerer körperlicher Belastung in der Wärme kommen, insbesondere wenn der durch die Schweißproduktion entstehende Flüssigkeits- bzw. Salzverlust nicht ausgeglichen wird. Ein Volumenmangelschock mit peripherer Vasokonstriktion tritt ein. Die ausreichende Zufuhr von Elektrolyten und Wasser führt in der Regel zu einer Normalisierung in 1–2 h. Als Komplikation der Hitzeerschöpfung können Hitzekrämpfe auftreten, vor allem bei körperlicher Schwerstarbeit in heißer Umgebung. Hitzekrämpfe treten vor allem dann auf, wenn der durch exzessive Schweißsekretion auftretende Wasserverlust, nicht aber der NaCl-Verlust, durch Trinken ausgeglichen wird.

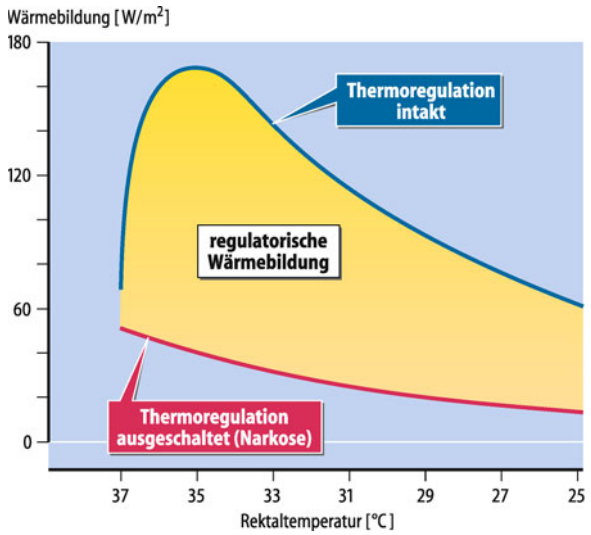
IX

Hypothermie. Kälteabwehrmaßnahmen können bei niedriger Außentemperatur oder kaltem Wasser überbeansprucht werden. Der Körper kann durch Zittern und Erhöhung des Muskeltonus die Wärmebildung um etwa das Vierfache steigern. Reicht dies nicht aus, kühlt der Körper zunehmend aus. Sind die thermoregulatorischen Abwehrvorgänge bei Kälte bis zu einer Körperkerntemperatur von etwa 34°C zunächst stark aktiviert, werden sie bei weiter sinkender Körpertemperatur zunehmend gehemmt (◘ Abb. 39.19). Ältere Menschen haben eine natürliche Neigung zu Hypothermie. Die Kerntemperatur kann auf 35°C sinken, ohne dass Kältezittern und Vasokonstriktion einsetzen.

39.6. Erfrierung

Bei Körperkerntemperaturen um 26–28°C kann es über Beeinflussung des Aktionspotenziales am Herzen zum Tod durch **Herzkammerflimmern** kommen. Langsames Abkühlen führt über Kreislaufversagen zum Tode. In diesem Falle beansprucht die innere Wärmekonvektion ein Herzzeitvolumen von mehr als 20 l/min. Alkoholintoxikation schwächt die Kältewahrnehmung ab und führt so zur verminderten Kompensation.

Therapie der Hypothermie. Bei der Behandlung ausgeprägter Hypothermien ist die Wiedererwärmung über die Haut oft nachteilig. Die Erwärmung der Haut stellt einen intensiven Temperaturreiz dar, welcher die sympathisch vermittelte Vaskonstriktion mindert. Der somit thermisch induzierte Anstieg der Durchblutung in der noch kalten Körperschale verursacht einen zusätzlichen Abfall der Kerntemperatur. Ein geeigneteres Vorgehen ist die Wärmezufuhr durch extrakorporale Zirkulation oder die Spülung des Peritonealraumes mit warmen Lösungen.



◘ **Abb. 39.19. Wärmebildung bei Abkühlung**. Beim homöothermen Organismus begegnet der Körper einem Temperaturabfall mit einer Zunahme der Stoffwechselaktivität. Bei leichter Narkose *(obere blaue Kurve)* bleibt die Thermoregulation intakt, daher steigt die Stoffwechselrate bei Abkühlung zunächst bis zu einem Maximum an. Sie fällt aber bei weiter sinkender Körpertemperatur gemäß der RGT-Regel ab. Bei tiefer Narkose *(untere rote Kurve)* wird die Thermoregulation gestört. Daher folgt die Stoffwechselrate von Beginn der Abkühlung an der RGT-Regel. *Gelb:* Bereich der thermoregulatorischen Wärmebildung

In Kürze

Temperaturschwankungen

In Abhängigkeit von der Tageszeit und ggf. von der Zyklusphase schwankt die Körpertemperatur. Eine Erhöhung der Körpertemperatur findet auch bei schwerer Arbeit statt. Diesen physiologischen Schwankungen der Körpertemperatur stehen pathophysiologische Veränderungen gegenüber. Als bekanntestes Beispiel dient das **Fiebern**, welches über Pyrogene ausgelöst wird. **Exogene Pyrogene** sind Bestandteile, die in den Körper gelangen und Makrophagen zur Produktion endogener Pyrogene anregen. Die **endogenen Pyrogene** führen über Prostaglandin E_2 zu einer Verstellung des Sollwertes im Zentralnervensystem. In der Folge wird die Körpertemperatur erhöht. Einige hypothalamo-hypophysäre Peptide, die als zirkulierende Hormone bekannt sind, wirken vermutlich zentral als endogene, fiebersenkende Mediatoren.

Literatur

Blatteis CM (2007) The onset of fever: new insights into its mechanism. Prog Brain Res 162: 3–14

Halle M, Persson PB (2003) Role of leptin and leptin receptor in inflammation. Am J Physiol 284(3): R760–762

Korner J, Woods SC, Woodworth KA (2009) Regulation of energy homeostasis and health consequences in obesity. Am J Med 122(4 Suppl 1): S12–8

Marino FE (2008) The evolutionary basis of thermoregulation and exercise performance. Med Sport Sci 53: 1–13

Kapitel 40
Sport- und Arbeitsphysiologie

Urs Boutellier

40.1 Leistung und Leistungsfähigkeit – 855

40.2 Energiebereitstellung – 856

40.3 Aerobe und anaerobe Leistungsfähigkeit – 857

40.4 Physiologische Anpassungen an körperliche Aktivität – 861

40.5 Leistungstests – 866

40.6 Motorisches Lernen und Training – 869

40.7 Ermüdung, Erschöpfung, Übertraining und Erholung – 871

40.8 Doping – 875

Literatur – 876

Einleitung

Bewegungsmangel gilt heute als größtes Gesundheitsrisiko – sogar noch ein größeres als Rauchen oder Übergewicht – eine kardiovaskuläre Krankheit (z. B. Angina pectoris, hoher Blutdruck, Herzinfarkt) zu erleiden. Dies ist dadurch begründet, dass Bewegungsmangel oft mit Übergewicht, hohem Blutdruck, Diabetes mellitus Typ II und Fettstoffwechselstörungen kombiniert ist. Mit regelmäßiger körperlicher Aktivität kann man das Übergewicht um 100%, den hohen Blutdruck um 30%, das Risiko, an Diabetes mellitus Typ II oder Herzinfarkt zu erkranken, um je 50% verringern. In westlichen Ländern ist mehr als die Hälfte der Bevölkerung zu inaktiv und setzt sich damit einem gesteigerten Risiko aus, an kardiovaskulären Krankheiten, Diabetes etc. zu erkranken. Im Alter sind bewegliche Leute länger selbstständig und haben eine bessere Lebensqualität. Da offenbar im Moment mehr als die Hälfte unserer Bevölkerung freiwillig auf diese Vorteile verzichtet, gilt es, noch einiges an fundierter Aufklärungsarbeit zu leisten.

40.1 Leistung und Leistungsfähigkeit

Leistung und Belastung

Leistung ist physikalisch einfach messbar, während Belastung und Beanspruchung komplexe Größen sind.

Die Leistung ist physikalisch definiert als Arbeit/Zeit bzw. Kraft × Weg/Zeit (Maßeinheit Watt). Gemäß dem Belastungs-Beanspruchungs-Konzept (Abb. 40.1) sind zu unterscheiden:

- **Belastung** als vorgegebene, fremd- oder selbstbestimmte Anforderung (Aufgabe), die als solche wertfrei ist. Ob der Mensch sich einer Belastung stellt, hängt wesentlich von seinem Willen, seiner Motivation und seiner Fähigkeit ab, die geforderte Leistung überhaupt zu erbringen.
- **Beanspruchung** als individuelle Reaktion des Organismus beim Erbringen einer Leistung, erkennbar an Veränderungen verschiedener Kenngrößen (z. B. Herzfrequenz, Atemzeitvolumen usw.) als Zeichen der physiologischen Beanspruchung. Da das Ausmaß einer Beanspruchung wesentlich von der Leistungsfähigkeit (s. unten) des Leistenden bestimmt wird, ist die Beanspruchung bei gleicher Leistung interindividuell sehr unterschiedlich.

Man unterscheidet physische und psychische Belastungen **(Anforderungen)** und sich daraus ergebende **physische** und **psychische Leistungen**. Die meisten Belastungen bzw. Leistungen beinhalten allerdings eine Kombination beider Komponenten, die sich nur mehr oder weniger willkürlich trennen lassen.

Physische (körperliche) Arbeit wird unterteilt in:

- dynamische Arbeit (konzentrische und exzentrische Muskelaktivität, Bewegungsarbeit),
- statische Arbeit (isometrische Muskelaktivität, Haltungsarbeit für die Körperhaltung und Haltearbeit).

Dabei wird die konzentrische Arbeit (Muskel als »Motor«) auch positiv-dynamisch und die exzentrische (Muskel als »Bremse«, z. B. beim Bergabgehen) auch negativ-dynamisch bezeichnet.

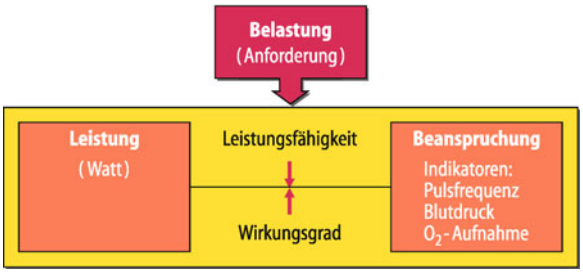


Abb. 40.1. Belastungs-Beanspruchungs-Konzept. Schema am Beispiel dynamischer Arbeit. Belastung = vorgegebene Anforderung (Aufgabe); folgt ihr der Mensch, erbringt er eine Leistung, wobei er gleichzeitig in Abhängigkeit von Leistungsfähigkeit und Wirkungsgrad mehr oder weniger beansprucht wird

Sind bei dynamischer Arbeit Kraft, Weg und Zeit bekannt, lässt sich daraus die **physikalische Leistung** berechnen; bei isometrischer Haltearbeit gilt das Produkt aus Kraft × Zeit als Maß der erbrachten Leistung.

Leistungsfähigkeit

Die Leistungsfähigkeit ist ein individuelles Persönlichkeitsmerkmal, sie lässt sich durch Lernen und Trainieren steigern.

Definition der Leistungsfähigkeit. Unter Leistungsfähigkeit versteht man die Fähigkeit zur Erfüllung einer bestimmten Aufgabe. Diese Fähigkeit muss durch **Lernen** (auch motorisches Lernen) erworben und **Trainieren** (Üben) gefestigt werden. Lernen und Trainieren vermitteln nicht nur entsprechende Erfahrung, sondern führen auch zu jeweils spezifischen Anpassungen des Organismus; daher ist die in Beruf, Sport und Freizeit erworbene Leistungsfähigkeit stets eine aufgabenspezifische.

Beeinflussende Faktoren. Außer von den in Abb. 40.2 exemplarisch genannten Faktoren hängt die aktuelle Leistungsfähigkeit auch von weiteren Faktoren ab:

- Alter,
- Geschlecht,
- Gesundheitszustand,
- Trainingszustand,
- Begabung,
- Umwelteinflüssen.

In Kürze

Leistung und Leistungsfähigkeit

Menschliche Leistung basiert auf Aktivitäten der Skelettmuskulatur und ist mehr als physikalische Leistung. Man unterscheidet u. a. zwischen **physischer Arbeit** (positiv bzw. negativ dynamisch, statisch) und **psychischer Arbeit** (mental, emotional). Die individuelle Beanspruchung hängt nicht nur von der Belastung (Anforderung), sondern auch von der individuellen Leistungsfähigkeit ab. Diese lässt sich durch Lernen und Trainieren steigern und ist von verschiedenen Faktoren, wie z. B. Alter und Gesundheitszustand, abhängig.

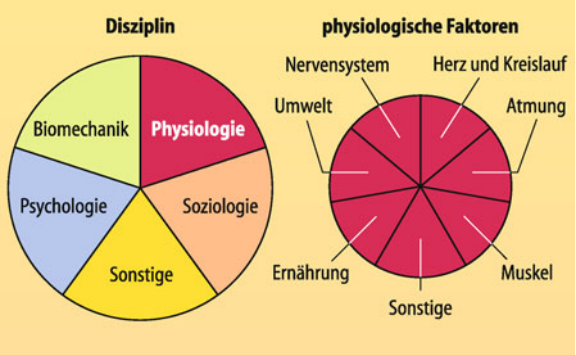


Abb. 40.2. Komplexität der Leistungsfähigkeit. Leistungsrelevante Disziplinen und Faktoren, exemplarisch als Mosaik dargestellt

Tab. 40.1. Substrate und deren Kerngrößen. Maximale ATP-Syntheserate in Abhängigkeit von den Substraten plus die Endprodukte, die dazugehörige maximal mögliche Dauer und die entsprechende Laufwettkampfdistanz. (Nach Boutellier u. Spengler 1999)

Substrat	End-produkt	ATP-Synthese µmol/g/s	Dauer	Distanz
Kreatin-phosphat	Kreatin + Phosphat	1,6–3,0	10–20 s	100 m
Glykogen	H^+ + Laktat$^-$	1,0	4 min	1500 m
Glykogen + O_2	$CO_2 + H_2O$	0,5	100 min	30 km
Fett + O_2	$CO_2 + H_2O$	0,25	Tage	> 100 km

40.2 Energiebereitstellung

ATP-Bildung

Jede biologische Leistung braucht Energie in Form von ATP; dennoch sinkt die ATP-Konzentration auch bei hohen Muskelleistungen kaum ab, weil vier Stoffwechselprozesse genügend ATP resynthetisieren können

Weil körperliche Leistungen auf Muskelkontraktionen (▶ Kap . 6.1) basieren, wird ATP als Energielieferant benötigt. Aufgrund der geringen muskulären ATP-Konzentration (ca. 5 µmol/g Muskel), die nur für wenige Muskelkontraktionen reicht, muss laufend ATP resynthetisiert werden. Wie effizient diese Resynthese ist, erkennt man daran, dass z. B. während eines Marathonlaufs ungefähr 60 kg ATP umgesetzt werden. Dieselbe Menge ATP verbrauchen wir pro Tag, auch ohne viel Sport zu treiben.

Für die ATP-Resynthese stehen der Muskelzelle folgende vier Stoffwechselprozesse zur Verfügung (Tab. 40.1):

- **Hydrolyse von Kreatinphosphat**. Ein energiereiches Phosphat wird vom Kreatin direkt auf das Adenosindiphosphat (ADP) übertragen, und zwar im **Zytoplasma** der Muskelzelle in unmittelbarer Nähe der kontraktilen Elemente **Aktin** und **Myosin**. Dieser Stoffwechselvorgang verläuft sehr schnell und verbraucht keinen Sauerstoff (O_2); allerdings sind die Kreatinreserven klein; sie reichen für etwa 20 s bei maximaler Intensität. Man spricht von anaerob alaktazider Energiebereitstellung.
- **Anaerobe Glykolyse**. Während des Abbaus von Glukose zu Pyruvat wird ATP aus ADP und freiem Phosphat resynthetisiert. Auch dieser Prozess findet im **Zytoplasma** statt und verbraucht kein O_2. Falls das bei der anaeroben Glykolyse entstehende NADH nicht in der Atmungskette zu NAD^+ oxidiert werden kann, weil z. B. zu wenige Mitochondrien vorhanden sind (z. B. Typ-IIx-Muskelfasern) oder das Pyruvat nicht rasch genug ins Mitochondrium gelangt, wird das Pyruvat im Zytoplasma als **Oxidationsmittel** genutzt; es entsteht **Milchsäure**, die zu positiv geladenen Protonen und **negativ geladenem Laktat** dissoziiert. Man spricht von anaerob laktazider Energiebereitstellung.
- **Oxidation von Kohlenhydraten**. Pyruvat und NADH werden in den Mitochondrien zu Wasser und Kohlendioxid (CO_2) verstoffwechselt. Dafür wird O_2 benötigt. **Zitronensäurezyklus** und **Atmungskette** ermöglichen die Bildung von großen Mengen ATP. Man spricht von aerober Energiebereitstellung.
- **Oxidation von Fettsäuren**. In den Mitochondrien werden Fettsäuren via β-**Oxidation** dem **Zitronensäurezyklus** zugeführt. Sie liefern dann genauso wie die Kohlenhydrate ATP, Wasser und CO_2 mit Hilfe von O_2 (aerobe Energiebereitstellung).

Der Zusammenhang zwischen Leistung und Substratverbrauch für eine maximale ATP-Resynthese ist in Tab. 40.1 dargestellt: Sie zeigt den maximal möglichen ATP-Umsatz (µmol ATP/g Muskel/s) der vier energieliefernden Prozesse. Falls eine Muskelleistung 1,0 µmol ATP/g/s benötigt, so kann die Fettoxidation im besten Fall 0,25 µmol ATP/g/s liefern, während die restliche Energie vom Kohlenhydratstoffwechsel kommen muss (kurzfristig könnte auch Kreatinphosphat hydrolysiert werden). Die Kohlenhydratoxidation liefert dabei maximal 0,25 µmol ATP/g/s, das restliche ATP (0,5 µmol/g/s) muss mittels anaerober Glykolyse bereitgestellt werden. Andererseits könnte im Extremfall die ganze ATP-Menge ausschließlich von der anaeroben Glykolyse stammen. Dies wäre jedoch sehr nachteilig, weil das verfügbare Glykogen rasch aufgebraucht und die durch Protonenakkumulation bedingte, lokale Übersäuerung zum Leistungsabbruch führen würde. Grundsätzlich bestimmen Intensität der Leistung und zeitliche Aspekte bei Arbeitsbeginn, welche der vier Stoffwechselprozesse aktiv sind.

Substrate der Energiebereitstellung

Glukose und freie Fettsäuren sind die wichtigsten Substrate der Energiebereitstellung, wobei die Oxidation von Fettsäuren hilft, die wertvolle Glukose einzusparen.

Muskelglykogenspareffekt. Glukose und freie Fettsäuren werden aus dem Blut aufgenommen, sie können im Muskel in Form von Glykogen und Triglyzeriden zwischengelagert werden. Lange andauernde körperliche Aktivitäten (> 20 min) sind nur mit vorwiegend **aerober Energiebereitstellung** möglich. Die **anaerobe Energiebereitstellung** würde zuviel kostbares Glykogen verbrauchen und eventuell zu einer Muskelübersäuerung führen,

was die Dauer der körperlichen Aktivität einschränken würde. Glykogen ist deshalb kostbar, weil dessen aerobe ATP-Resyntheserate doppelt so hoch ist wie diejenige von Fett (Tab. 40.1) und weil die Glykogenreserven (durchschnittlich total 500 g) kleiner sind als die mobilisierbaren Fettreserven (durchschnittlich total 12 kg). Es ist daher von Vorteil, wenn ein möglichst hoher Anteil der Energie durch **Fettoxidation** gewonnen wird, womit Glykogen eingespart werden kann. Dieser Glykogenspareffekt ist deshalb »sinnvoll«, weil die Leistung nur mit zusätzlicher Glykogenverwertung wesentlich gesteigert werden kann (z. B. Zwischen- oder Endspurt). Der etwas höhere O_2-Verbrauch der Fett- im Vergleich zur Kohlenhydratoxidation (vgl. Energieäquivalent) ist von geringer Bedeutung.

Muskelglykogen lässt sich nicht nur durch die Oxidation von Fett einsparen, sondern auch durch die Verstoffwechslung von Blutglukose, die aus der Leber (Abbau von Leberglykogen oder Glukoneogenese aus Laktat und Aminosäuren) oder aus dem Dünndarm (Glukoseabsorption) stammen kann.

O_2-Umsatz. Neben der Substratverfügbarkeit sind auch eine gute Kapillarisierung der Muskelfasern und eine große Anzahl von Mitochondrien wichtig, um Verfügbarkeit und Verwertung von O_2 sicherzustellen.

40.1. Körperliche Aktivität bei Diabetikern

Der Diabetes mellitus ist durch eine erhöhte Blutglukosekonzentration charakterisiert. Weil bei körperlicher Aktivität die Glukose vermehrt auch ohne Insulin in die Muskelzelle gelangt, ist sportliche Bewegung eine hervorragende Therapiemaßnahme bei Diabetikern, die hilft, erhöhte Blutglukosekonzentrationen zu senken. Daher brauchen Diabetiker bei körperlicher Aktivität weniger Medikamente (orale Antidiabetika oder Insulin). Beim Nichtbeachten dieser Zusammenhänge besteht die Gefahr, dass eine unveränderte Medikamentengabe bei körperlicher Aktivität rasch zu einer gefährlichen Hypoglykämie führt. Es bedarf daher einiger Erfahrung, um Kohlenhydratzufuhr, körperliche Aktivität und Medikamentendosis richtig aufeinander abzustimmen.

Endprodukte der Energiebereitstellung

CO_2, H_2O und Laktat sind die wichtigsten Endprodukte der Energiebereitstellung; CO_2 wird abgeatmet, H_2O wieder verwendet und Laktat wird oxidiert oder wieder zu Glukose aufgebaut.

CO_2 + H_2O. Das bei der aeroben ATP-Synthese in der Muskelfaser anfallende CO_2 gelangt ins Blut, wird überwiegend in Form von Bikarbonat in die Lungen transportiert (▶ Kap . 34.4 und 35.2) und dort ausgeatmet (▶ Kap . 32.2 und 33.1). Das bei der Oxidation gebildete Wasser (Oxidations-H_2O) ist im Körper hochwillkommen. Es beträgt etwa 300 g/Tag ohne große körperliche Aktivität. Mit körperlicher Aktivität wird entsprechend mehr Oxidations-H_2O gebildet.

Laktatabgabe. Die bei **anaerober Energiebereitstellung** entstehende Milchsäure (mehrheitlich in Typ-IIx-Fasern; ▶ Kap ■. 6.6) dissoziiert bei physiologischem pH in Laktat$^-$ und H^+. Entsprechend dem Laktatkonzentrationsgradienten erfolgt der Laktattransport langsam aus den Typ-IIx-Fasern mittels **Laktat$^-$-H^+-Kotransportern** ins Blut. Die Blutlaktatkonzentration steigt von 1 auf bis zu 20 mmol/l bei entsprechend trainierten Weltklasseathleten.

Laktatutilisation. Infolge umgekehrter Laktatkonzentrationsgradienten vermitteln Laktat$^-$-H^+-Kotransporter die Aufnahme von Laktat in Typ-I- und Typ-IIa-Skelettmuskelfasern sowie in Herzmuskelfasern und Leberzellen (Aufnahme von Laktat in Zellen, die sich durch eine entsprechende Enzymausstattung und eine große Mitochondriendichte auszeichnen). In diesen Zellen kann Laktat in Pyruvat zurückgeführt und in den Mitochondrien mittels O_2 oxidiert werden. Dieser Prozess liefert nur 2–3 ATP weniger pro mol Glukose, als beim aeroben Glukoseabbau gewonnen wird, ist also energetisch sehr effizient. Diese Energie wird u. a. dazu genutzt, um etwa ein Drittel des in die Leberzellen gelangenden Laktats wieder zu Glukose aufzubauen **(Glukoneogenese)**.

In Kürze

Energiebereitstellung

Die Skelettmuskelfasern regenerieren das für die Leistung notwendige ATP mit folgenden vier Stoffwechselprozessen:

- Hydrolyse von Kreatinphosphat,
- anaerobe Glykolyse,
- Oxidation von Kohlenhydraten und
- Oxidation von Fettsäuren.

Die Intensität der Leistung bestimmt den Stoffwechseleinsatz. Da die Glykogenreserven im Körper klein sind, ist es wichtig, Glykogen zu sparen und stattdessen Fette zu oxidieren.

Laktatstoffwechsel

Das vorwiegend in Typ-II-Fasern entstehende Laktat wird in Typ-I-Fasern, Herz- und Leberzellen in Pyruvat zurückverwandelt und dann in den Mitochondrien unter reichlicher Erzeugung von ATP oxidiert.

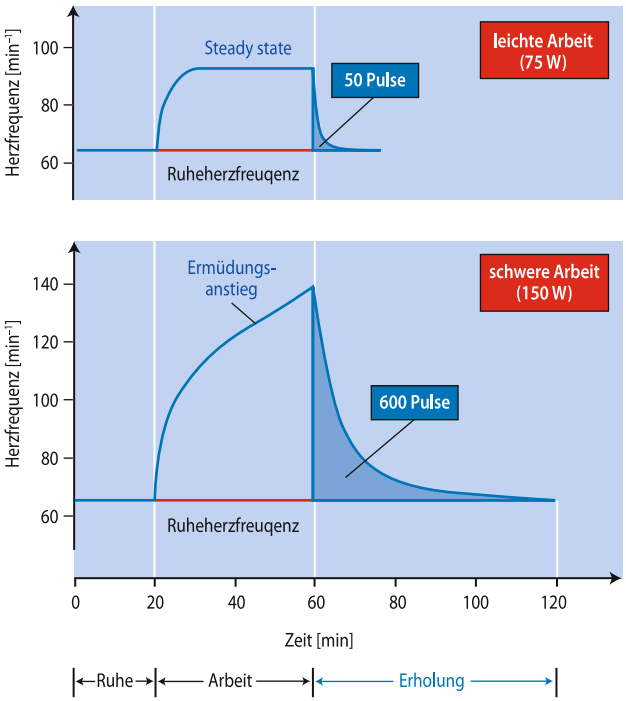
40.3 Aerobe und anaerobe Leistungsfähigkeit

Ausdauer

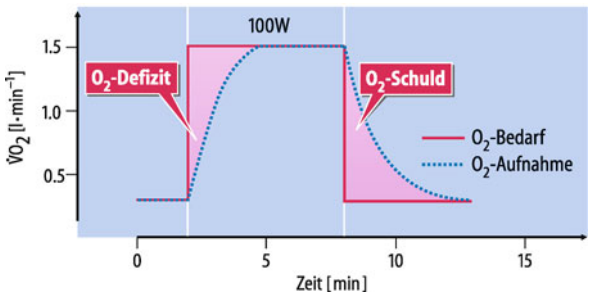
Die Ausdauerleistung beruht hauptsächlich auf aerober Energiebereitstellung; die aerobe Leistungsfähigkeit kann durch Stufen- und Ausdauertests untersucht werden.

Unter »Ausdauerleistung« versteht man eine körperliche Aktivität, die mindestens 20 min lang durchgeführt werden kann. Dabei wird die Energie hauptsächlich **aerob** gewonnen. Zur Untersuchung der **aeroben Leistungsfähigkeit** werden zwei unterschiedliche Testformen benutzt: Stufen- und Ausdauertests:

- **Stufentest**. Auf einem Fahrradergometer oder einem Laufband wird die zu erbringende Leistung in regelmäßigen Abständen (**Stufendauer**) um ein konstantes Inkrement (**Stufenhöhe**) meist bis zur Erschöpfung erhöht (▶ Abschn. 40.5). Mit dem Stufentest können Ventilation, O_2-Verbrauch ($\dot{V}_{O_2}$), Herzfrequenz oder Blutlaktatkonzentration auf verschiedenen Leistungsstufen in einem einzigen Test bestimmt werden. Mit jeder Leistungstufe erhöhen sich die genannten Parameter und benötigen einige Minuten, bis sie wieder annähernd **gleichbleibende Werte** ***(steady state)*** annehmen. Die Stufendauern sollten daher so lange gewählt sein, dass innerhalb der gewählten Zeit jeweils ein annäherndes *steady state* erreicht wird. Da Atmung, $\dot{V}_{O_2}$ und Herzfrequenz – im Gegensatz zur Blutlaktatkonzentration – innerhalb von 2–3 min ein *steady state* erreichen, werden im Stufentest normalerweise Stufendauern von 2–4 min gewählt. Die Erhöhung der Stufenhöhe beträgt typischerweise 20–30 W, kann aber bei reduzierter Leistungsfähigkeit auch niedriger sein. Die Blutlaktatkonzentration erreicht erst nach etwa 8 min ein *steady state*. Eine Stufendauer von 8 min wäre aber zu lange, weil in diesem Fall die meisten Versuchspersonen aufgrund der langen Zeitdauer des Testes bereits vor Erreichen ihrer Maximalleistung ermüden würden. Die Maximalleistung ist nämlich umgekehrt proportional zu der während des Tests geleisteten Arbeit.
- **Ausdauertest**. Dabei wird das Verhalten des Körpers im Verlaufe der Zeit bei **konstanter Leistung** untersucht (▶ Abschn. 40.5). Als Beispiel sei die Fettoxidation erwähnt, deren Anteil an der aeroben Energiebereitstellung während den ersten 30 min kontinuierlich ansteigt, bis ein *steady state* erreicht wird. Die Zunahme der Fettoxidation kann anhand des Absinkens des **respiratorischen Quotienten** verfolgt werden. Je nach Intensität der Leistung wird während des Ausdauertests früher oder später eine Ermüdung einsetzen, erkennbar z. B. an einem Anstieg von Atemzeitvolumen und Herzfrequenz (◘ Abb. 40.3). Der Ausdauertest wird bei entsprechend hoher Intensität oft auch so lange fortgesetzt, bis die Versuchsperson die Leistung nicht mehr erbringen kann und den Test wegen »Erschöpfung« abbricht.



◘ **Abb. 40.3. Herzfrequenz und Arbeit.** Verhalten von Probanden durchschnittlicher Leistungsfähigkeit während leichter und schwerer dynamischer Arbeit mit konstanter Leistung. *Blaue Flächen:* Erholungspulssumme. (Nach Müller 1961)



◘ **Abb. 40.4. O_2-Aufnahme und dynamische Arbeit.** O_2-Aufnahme vor, während und nach 100-W-Fahrradergometrieleistung mit schematischer Darstellung von O_2-Defizit und -Schuld

Arbeitsbeginn und Arbeitsende

Bei Arbeitsbeginn unterstützt die anaerobe die aerobe Energiebereitstellung.

O_2-Defizit. Im Gegensatz zur Leistung, die sich bei einem Ausdauertest innerhalb von Sekunden auf das geforderte Niveau, z. B. 100 W (◘ Abb. 40.4), einstellt, steigt $\dot{V}_{O_2}$ verlangsamt an und ein Gleichgewicht ***(steady state)*** wird erst nach 2–3 min erreicht. $\dot{V}_{O_2}$ hinkt somit dem Energiebedarf nach, der initial aus anderen Energiespeichern gedeckt wird (◘ Abb. 40.5); es entsteht damit zu Beginn der Arbeit ein O_2-Defizit.

Folgende Anteile liefern das zu Arbeitsbeginn benötigte ATP, das nicht unter Verwendung von zusätzlich eingeatmetem O_2 mittels oxidativer Phosphorylierung bereitgestellt werden kann:

- Hydrolyse von Kreatinphosphat (◘ Abb. 40.5; ◘ Tab. 40.1),
- anaerobe Glykolyse (Bildung von Milchsäure bzw. H^+ und Laktat$^-$),
- O_2-Reserven des Myoglobins,
- O_2-Reserven des Hämoglobins,
- O_2-Reserven der Alveolarluft (im Rahmen der funktionellen Residualkapazität).

Beeinflussende Faktoren. Das O_2-Defizit weist also immer anaerobe und aerobe Anteile auf. Die Höhe des O_2-Defizites hängt überproportional von der **erbrachten Leistung** ab, ist also z. B. bei 200 W mehr als das Doppelte des bei 100 W erreichten Defizites. Die Größe des O_2-Defizits hängt neben der Leistung auch vom **Trainingszustand** einer Person ab: Je besser sie trainiert ist, umso kleiner ist das O_2-Defizit, weil der initiale Aufbau der arteriovenösen O_2-Differenz nach dem Training rascher abläuft (größeres Herzschlagvolumen, bessere Kapillarisierung der Muskulatur, mehr Mitochondrien). Da bei einem wachsenden O_2-Defizit vor

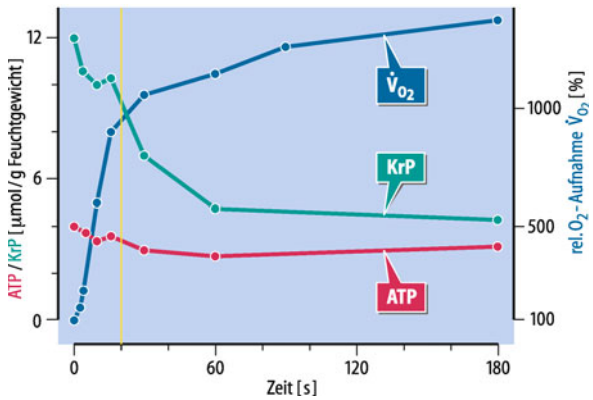


Abb. 40.5. Zeitgang der energieliefernden Prozesse. Einstellverhalten verschiedener Prozesse bei ermüdender Muskeltätigkeit bei ca. 70% $\dot{V}_{O_2max}$ (M. gracilis des Hundes). Zu Beginn wird das verbrauchte ATP über den Vorrat an Kreatinphosphat regeneriert, sodass der ATP-Gehalt weitgehend konstant bleibt. Die anschließende anaerobe Glykolyse mit Laktatproduktion (nicht eingezeichnet) erreicht nach ca. 45 s ihr Maximum, während die aerobe Energiebereitstellung bis zur 3. Minute weiter ansteigt

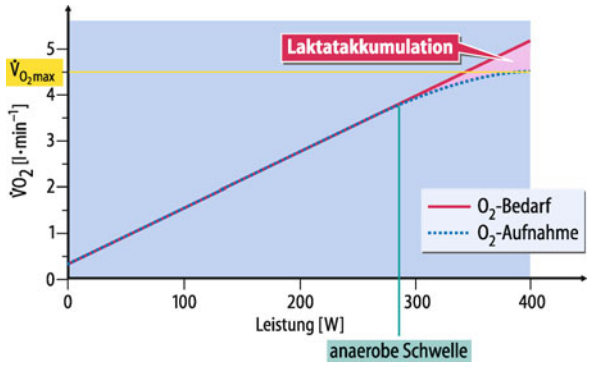


Abb. 40.6. O_2-Aufnahme vor und während Fahrradergometrie. *Steady state*-Werte eines Stufentests. $\dot{V}_{O_2max}$ ist definiert als Plateau, d. h. trotz steigender Leistung bleibt $\dot{V}_{O_2}$ konstant

allem die anaerobe Glykolyse zunimmt, wird bei sehr großen Leistungen die Übersäuerung der Muskulatur zum Leistungsabbruch zwingen, bevor das O_2-*steady state* erreicht worden ist.

O_2-Schuld. Nachdem $\dot{V}_{O_2}$ einen *steady state* erreicht hat, bleibt das O_2-Defizit bestehen und wird erst in der Erholungsphase wieder ausgeglichen (Abb. 40.4), ersichtlich am, gegenüber körperlicher Ruhe, weiterhin erhöhten $\dot{V}_{O_2}$ nach Beendigung der Arbeit. Die während der Erholung bis zum Erreichen der Ausgangswerte vermehrt aufgenommene O_2-Menge bezeichnet man als O_2-Schuld, wobei die früher verwendeten Ausdrücke »Eingehen einer O_2-Schuld« für das O_2-Defizit und »Tilgung der O_2-Schuld« für die O_2-Schuld vermutlich besser verständlich sind. Die O_2-Schuld ist oft größer als das zu Beginn der Leistung eingegangene O_2-Defizit. Die Gründe hierfür können auf folgende Faktoren zurückgeführt werden:

- Resynthese von Kreatinphosphat,
- Glukosebildung aus Laktat (Glukoneogenese),
- Oxidation von Laktat im Zitratzyklus,
- Auffüllung der O_2-Speicher von Hämoglobin und Myoglobin,
- erhöhte Aktivität der Na^+/K^+-ATPase bis zum Erreichen des Ausgangszustandes (während der Muskeltätigkeit ist bei den Muskelfasern vermehrt Kalium aus- und Natrium eingetreten),
- Resteffekte der thermogenen Hormone Adrenalin, Noradrenalin, Thyroxin und Glukokortikoide, die während der körperlichen Arbeit freigesetzt wurden (halten den Stoffwechsel während der Erholungphase noch erhöht),
- vermehrte Atmungs- und Herztätigkeit.

Anaerobe Schwelle

Die anaerobe Schwelle, definiert als maximale Leistung mit gerade noch Laktat-*steady state*, ist ein wichtiges leistungsdiagnostisches Merkmal der aeroben Leistungsfähigkeit.

Grundsätzliche Überlegungen. Die **anaerobe Schwelle** wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert. Der Begriff »anaerobe Schwelle« könnte dazu verleiten, fälschlicherweise anzunehmen, dass der Organismus bei dieser Leistung von einem rein aeroben auf einen rein anaeroben Stoffwechsel umstellt. Abb. 40.6 zeigt einerseits, dass erst eine Leistung oberhalb der anaeroben Schwelle zu $\dot{V}_{O_2max}$ führt; anderseits zeigt die zunehmend höhere Blutlaktatkonzentration unterhalb der anaeroben Schwelle auch, dass bereits in diesem Bereich vermehrt mittels anaerober Glykolyse Energie gewonnen wird.

Definition der anaeroben Schwelle. Die anaerobe Schwelle wird am sinnvollsten als maximale Leistung, bei der gerade noch ein **Laktat-*steady state*** auftritt, definiert. Praktisch heißt das, dass man die höchste Leistung (= maximal) bestimmt, bei der die Blutlaktatkonzentration in einem **Ausdauertest** während der 10.–30. Minute um höchstens 1 mmol/l schwankt (= Laktat-*steady state*). Diese Leistung wird im Folgenden als **anaerobe Schwellenleistung** bezeichnet. Zu beachten gilt, dass erst ein Test, der ein wenig über der anaeroben Schwellenleistung (Fahrradergometer + 5 W bzw. Laufband + 0,2 m/s) durchgeführt wird, bei dem somit die Blutlaktatkonzentration während der 10.–30. Minute des Ausdauertests um mehr als 1 mmol/l ansteigt, beweist, dass zuvor das »maximale« Laktat-*steady state* gefunden wurde, denn alle Ausdauerleistungen unterhalb der anaeroben Schwellenleistung werden ebenfalls mit einem Laktat-*steady state* absolviert.

Eigentlich müsste man anstatt von einer Schwelle von einem **Bereich** sprechen, in dem zahlreiche Umstellungen im Organismus beobachtet werden können (überproportionale Zunahme des Atemzeitvolumens, Abflachung des Herzfrequenzanstieges, Änderung der Schweißzusammensetzung etc.) und in dem zur aeroben Energiebereitstellung zunehmend anaerobe Energiebereitstellung der Typ-II-Fasern hinzukommt (▶ Kap. 6.6).

Blutlaktatkonzentration. Da die Höhe der Laktatkonzentration bei der **anaeroben Schwellenleistung** individuell verschieden ist, kann diese nicht mittels einer bestimmten Laktatkonzentration (z. B. 4 mmol/l) definiert werden. Gut trainierte Aus-

dauerathleten haben bei der anaeroben Schwellenleistung tiefere Blutlaktatkonzentrationen als weniger gut trainierte Personen, weil einer der **Ausdauertrainingseffekte** die **Verbesserung der Blutlaktatverwertung** betrifft. Da die Bestimmung der anaeroben Schwellenleistung mittels maximalem Laktat-*steady state* sehr aufwändig ist (theoretisch werden zwei Tests benötigt, praktisch ungefähr fünf), weicht man auf Methoden aus, die eine Abschätzung der anaeroben Schwellenleistung in einem einzigen Test erlauben (Schwellenbestimmung mithilfe der Atmung, der Blutlaktatkonzentration oder der Herzfrequenz; ▶ Abschn. 40.5).

Aerobe Schwelle. Noch schwieriger als die anaerobe ist die aerobe Schwelle zu verstehen. Theoretisch meint die aerobe Schwelle die maximale Leistung, bei der die Energiebereitstellung gerade noch rein aerob erfolgt. Da es das wahrscheinlich gar nicht gibt und die aerobe Schwelle im Gegensatz zur Dauerleistungsgrenze (▶ Abschn. 40.7) ohne praktische Bedeutung ist, soll das Thema nicht weiter vertieft werden.

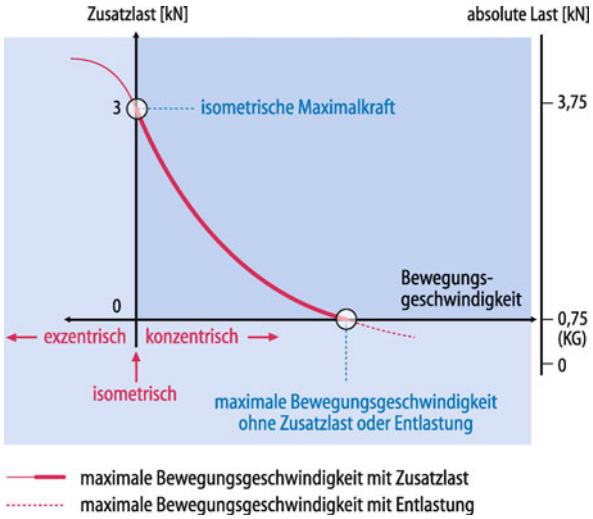


Abb. 40.7. Maximalkraft in Abhängigkeit von der Bewegungsgeschwindigkeit. Schematische Darstellung bei exzentrischer, isometrischer und konzentrischer Muskelaktivität. *KG* Körpergewicht

Kraft

Statische Arbeit kommt als Haltungs- und Haltearbeit vor; Maximal- und Schnellkraft sind hauptsächlich auf anaerobe Energiebereitstellung angewiesen.

Statische Arbeit. Haltungs- und Haltearbeit gehen mit **isometrischer Muskelaktivität** einher (▶ Kap. 6.5). Haltearbeit liegt vor, wenn Gegenstände über bestimmte Zeitspannen gehalten werden. Dadurch bedingte **Schwerpunktverlagerungen** müssen von der Haltungsmotorik rechtzeitig kompensiert werden. Haltungsarbeit sichert die Körperhaltung eines unbewegten Menschen. Sie ist aber auch bei Bewegungen für die gesamte **Tonusregulation** mit den Anpassungen an Lageveränderungen im Schwerefeld sowie der adäquaten Antizipation von **Gegen- und Rückstoßkräften** wichtig. Meistens bemerkt man die Bedeutung der Haltungsmotorik für die Bewegung erst dann, wenn eine Störung vorliegt.

Maximalkraft. Darunter versteht man diejenige Kraft, die während 2–3 s bei **maximalem Willenseinsatz** während **isometrischer Muskelaktivität** (wenn mit aller Kraft gegen einen unbeweglichen Gegenstand gedrückt oder gezogen wird) erzeugt werden kann. Sie hängt in erster Linie vom **Muskelquerschnitt** ab, d. h., je mehr Myofibrillen aktiv sind (Funktion der **Rekrutierung von motorischen Einheiten**), desto größer ist die Maximalkraft (▶ Kap. 6.5). Die relative Maximalkraft pro Quadratzentimeter Muskelquerschnitt hängt maßgeblich vom Anteil der Typ-IIx-Fasern ab, da diese die höchste Dichte an Myofibrillen enthalten. Da auch die Motivation bei der Bestimmung der Maximalkraft eine Rolle spielt, findet man Werte zwischen 40 und 100 N/cm^2.

Hill-Kurve. Die Energiebereitstellung bei maximaler Kraftproduktion erfolgt vorwiegend anaerob. Zwischen der maximal möglichen Muskelkraft (konzentrische Muskelaktivität) und der Verkürzungsgeschwindigkeit besteht ein charakteristischer, hyperbolischer Zusammenhang (Hill-Kurve; ▶ Kap. 6.5): Je langsamer sich ein Muskel verkürzt, desto größer ist die Kraft, die er maximal erzeugen kann.

Bei einer körperlichen Betätigung gilt ein entsprechender Zusammenhang (Abb. 40.7), wobei das oft mitzubewegende Körpergewicht mitberücksichtigt werden muss. Das erklärt, weshalb dieses **Kraft-Bewegung-Geschwindigkeit-Diagramm** – im Gegensatz zur Muskelfaser – auch negative Kräfte (Entlastungen) enthält. Als Maximalkraft gilt oft die bei isometrischer Muskelaktivität (Bewegungssgeschwindigkeit = 0) entwickelte Kraft.

Die isometrische Maximalkraft kann überboten werden (Abb. 40.7), wenn der Muskel trotz maximaler Muskelaktivität von einer externen Kraft verlängert wird **(exzentrische Muskelaktivität)**. Diese Krafterhöhung hat mehrere Ursachen. Zum einen wirkt der exzentrischen Bewegung eine »innere Reibung« entgegen. Zum anderen werden möglicherweise die Muskelspindeln aktiviert, was reflexartig zu einer Rekrutierung zusätzlicher motorischer Einheiten führt, sodass die Gesamtanzahl aktiver motorischer Einheiten diejenige während der isometrischen Muskelaktivität übertrifft. Am anderen Ende der Kurve (Abb. 40.7) kann auch die Maximalgeschwindigkeit (Zusatzlast = 0) übertroffen werden, indem man z. B. einen Läufer zieht.

Schnellkraft. Schnellkraft und Schnelligkeit beziehen sich auf Kraft- und Geschwindigkeitszunahmen über kurze Kontraktionszeiten der Typ-II-Fasern (Verkürzungszeit < 250 ms, was nur mit kleinen Belastungen möglich ist). Die Energiebereitstellung erfolgt hauptsächlich anaerob alaktazid. Bei sportlicher Betätigung spielt die Schnellkraft, z. B. beim Sprinten und Springen, eine wichtige Rolle. Sie kann mit einer Kraftmessplatte, d. h. einer Platte, die Kraft und Kraftänderungen während eines Absprungs registriert, gemessen werden.

In Kürze

Aerobe und anaerobe Leistungsfähigkeit
Bei der körperlichen Leistungsfähigkeit unterscheidet man zwischen **Ausdauerleistungen**, die hauptsächlich auf aerober, und **Sprint- und Kraftleistungen**, die auf anaerober Energiebereitstellung beruhen. Zur Messung der aeroben Leistung werden Stufen- und Ausdauertests benutzt. Bei Arbeitsbeginn wird zuerst alaktazid anaerob und dann laktazid anaerob Energie gewonnen (Anteil am O_2-Defizit), bevor nach etwa 15–30 s die aerobe Energiebereitstellung einen substanziellen Beitrag zu liefern beginnt. In der Erholungsphase werden nach Abtragen der O_2-Schuld wieder Ruhewerte erreicht. Die **anaerobe Schwelle** ist ein wichtiges leistungsdiagnostisches Merkmal der aeroben Energiebereitstellung.

Kraft
Die größte Kraft (40–100 N/cm² Muskelquerschnitt) erreicht man bei isometrischer Muskelaktivität (Verkürzungsgeschwindigkeit = 0), weil die Kraft mit abnehmender Verkürzungsgeschwindigkeit größer wird. Wird der Muskel während der Kontraktion von einer externen Kraft gedehnt (exzentrische Muskelaktivität), kann die isometrische Maximalkraft deutlich übertroffen werden. Schnellkraft ist eine spezielle Kontraktionsform, bei der die Verkürzungszeit weniger als 250 ms beträgt.

40.4 Physiologische Anpassungen an körperliche Aktivität

Umstellung von Herz und Kreislauf

Körperliche Aktivität löst eine Zunahme des Sympathikotonus aus, der wiederum Herzfrequenz und Schlagvolumen erhöht; das dadurch gesteigerte Herzzeitvolumen wird überwiegend zu den aktiven Muskeln geleitet.

Sympathikus. Zum Teil schon vor (Vorstartzustand), spätestens aber gleichzeitig mit der körperlichen Aktivität nimmt der **Sympathikotonus** zu. Letzteres ist u. a. durch zentrale Mitinnervation vegetativer Neurone durch motorische Bahnsysteme bedingt. Die Aktivierung des Sympathikus führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Noradrenalin (aus sympathischen Nervenendigungen freigesetzt) und von Adrenalin (vom Nebennierenmark ausgeschüttet). Die Sympathikusaktivierung bewirkt eine **erhöhte Energiebereitstellung** durch eine Steigerung des Muskelglykogenabbaus sowie durch eine gesteigerte Lipolyse im Fettgewebe; sie führt auch zu charakteristischen Änderungen von Kreislauf- und Atmungsfunktionen.

Herzschlagvolumen und -frequenz. Aus energetischer Sicht unterscheidet man zwischen leichter und schwerer Arbeit:

- aus energetischer Sicht **leichte Arbeit** mit konstanter Leistung führt innerhalb der ersten 2–3 min zum Anstieg der Herzfrequenz und damit des Herzschlagvolumens bis auf einen Plateauwert ***(steady state)***, der dann, auch über mehrere Stunden, bis zum Arbeitsende beibehalten wird (Abb. 40.3);
- bei aus energetischer Sicht **schwerer Arbeit** mit konstanter Leistung zeigt die Herzfrequenz kein *steady state*-Verhalten, sondern einen **Ermüdungsanstieg** bis schließlich ein erschöpfungsbedingter Arbeitsabbruch eintritt.

Erholungspulssumme. Die Herzfrequenz kehrt nach nicht ermüdender Arbeit innerhalb von 3–5 min auf den Ausgangswert zurück; nach ermüdender Arbeit ist die Erholungszeit (Zeit bis zum Erreichen des Ausgangswerts) erheblich verlängert, nach erschöpfender Arbeit bis zu mehreren Stunden. Die Anzahl derjenigen Pulse, die in der Erholungsphase über dem Ausgangswert liegen, wird als Erholungspulssumme bezeichnet (Abb. 40.3).

Arterieller Blutdruck. Der arterielle Blutdruck ändert sich bei dynamischer Arbeit in Abhängigkeit von der Leistung:

- Der **systolische Blutdruck** nimmt fast proportional zur Leistung zu; bei 200 W wird im Durchschnitt ein Wert von etwa 220 mmHg (29 kPa) erreicht.
- Der **diastolische Blutdruck** ändert sich nur geringfügig; oft fällt er ab. Im Niederdrucksystem (z. B. im rechten Vorhof) erhöht sich der Blutdruck bei Arbeit nur wenig; nimmt er deutlich zu, ist dies pathologisch (so bei der Herzinsuffizienz).

Muskeldurchblutung. Die Muskeldurchblutung beträgt in Ruhe 20–40 ml/kg/min; bei intensiver dynamischer Arbeit steigt sie deutlich an. Untrainierte erreichen Höchstwerte von 1,3 l/kg/min, Ausdauertrainierte sogar von 1,8 l/kg/min. Diese Mehrdurchblutung stellt sich nicht sofort mit Beginn der Arbeit ein. Es bedarf vielmehr einer Anlaufzeit von mindestens 60 s (Abb. 40.8); dabei nimmt die **Kontaktzeit** in den Kapillaren von etwa 1 s auf etwa 200 ms ab, ohne dass dadurch der Gasaustausch beeinträchtigt wird.

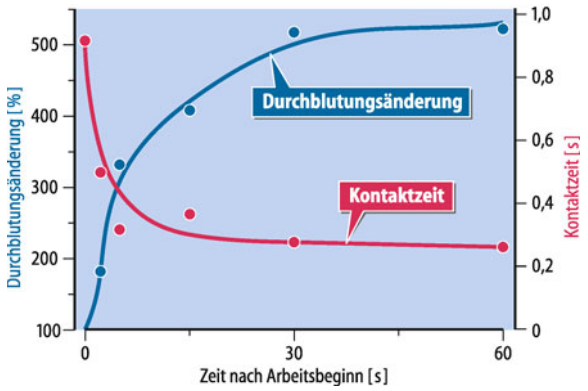


Abb. 40.8. O_2-Versorgung des arbeitenden Muskels. Zunahme der Durchblutung und Abnahme der Kontaktzeit in den Muskelkapillaren zu Beginn einer ermüdenden Muskelaktivität bei ca. 70% $\dot{V}_{O_2max}$ (M. gracilis des Hundes). Am Ende der 3., nicht eingezeichneten, Minute war die Muskeldurchblutung weiter auf 685% angestiegen und die Kontaktzeit geringfügig auf 216 ms abgefallen

Umstellung von Atmung und Stoffwechsel

Leichte Arbeit führt zu bedarfsgerechter Mehrventilation (Hyperpnoe), schwere Arbeit zu Hyperventilation; der Stoffwechsel nimmt bedarfsgerecht zu.

Atmung. Das Atemzeitvolumen steigt bis zur anaeroben Schwelle proportional, oberhalb der anaeroben Schwelle überproportional zur O_2-Aufnahme an. Die Zunahme beruht auf einem Anstieg von **Atemzugvolumen** und **Atemfrequenz**. Unterhalb der anaeroben Schwelle führt dies zu einer bedarfsgerechten Mehrventilation **(Hyperpnoe)**, ausgelöst durch einen metabolischen Antrieb aus der arbeitenden Muskulatur (Muskelrezeptoren) sowie durch eine kortikale Mitinnervation.

Der oberhalb der anaeroben Schwelle überproportionale Anstieg des Atemzeitvolumens **(Hyperventilation)** wird durch eine metabolische Azidose des Blutes ausgelöst, deren Ursache eine vermehrte Milchsäure- und damit Protonenbildung im arbeitenden Muskel ist. Während maximaler Arbeit werden bei Nichtsportlern Atemzeitvolumina von 85–120 und bei Ausdauersportlern bis 170 l/min, also 70–80% des Atemgrenzwerts, erreicht. Im Vorstartzustand kommt es häufig zur **psychogenen Hyperventilation** aufgrund eines zentralen Atmungsantriebs.

Energieumsatz. Bei dynamischer Arbeit steigt mit zunehmender Intensität der Arbeitsumsatz (Gesamt-Energieumsatz während Arbeit) annähernd proportional zur abgegebenen Leistung an. Dies gilt jedoch nur, solange Art und Ablauf der Bewegung gleich bleiben; anderenfalls ändert sich der **Wirkungsgrad** und damit der Energieumsatz pro abgegebener physikalischer Leistungseinheit (▶ Kap. 6.6). Für den isolierten Muskel beträgt der Wirkungsgrad bis zu 35% und für den Gesamtorganismus im günstigsten Fall 25%, so beim Treppensteigen oder Radfahren. Bei den meisten Arbeitsformen liegt der Wirkungsgrad unter 10%. Daraus resultiert eine erhebliche Wärmeproduktion bei dynamischer Arbeit.

Zusammenhang von $\dot{V}_{O_2}$ und Herzfrequenz

$\dot{V}_{O_2}$ und Herzfrequenz steigen linear mit der Leistung bis zur anaeroben Schwelle, nachher unterproportional.

O_2-Aufnahme. Bei dynamischer Arbeit steigt $\dot{V}_{O_2}$ der arbeitenden Muskulatur und somit des Organismus in Abhängigkeit von der Beanspruchung, also je nach **Leistungsintensität** und **Wirkungsgrad**, an. Ein Gleichgewichtszustand *(steady state)* zwischen O_2-Bedarf und $\dot{V}_{O_2}$ (= O_2-Verbrauch) wird erst nach 2–3 min erreicht (Abb. 40.4), da Muskelstoffwechsel und -durchblutung nicht sofort dem erhöhten Bedarf angepasst sind (Abb. 40.8). Dabei gilt:

$$\dot{V}_{O_2} = HF \times SV \times (C_aO_2 - C_vO_2) \quad (1)$$

wobei HF × SV × C_aO_2 (Herzfrequenz × Herzschlagvolumen × arterielle O_2-Konzentration) die O_2-Menge definiert, die ins Gewebe transportiert wird, und HF × SV × C_vO_2 (C_vO_2 = gemischtvenöse O_2-Konzentration) die O_2-Menge, die zur Lunge zurückkommt. Die Differenz dieser beiden Größen ergibt die in den Körpergeweben verbrauchte O_2-Menge, die über die Lunge mittels Diffusion wieder aufgenommen wird.

Linearer Zusammenhang zwischen $\dot{V}_{O_2}$ und Herzfrequenz. Das Produkt aus SV × (C_aO_2 – C_vO_2) kann durch eine individuell unterschiedliche Konstante k ersetzt werden, weil sich folgende Änderungen zu Beginn einer zunehmenden Leistung ergeben und dann praktisch unverändert bleiben:

- das **Schlagvolumen** erreicht rasch ein Maximum (150% des Ruhewertes);
- die **gemischtvenöse O_2-Konzentration** sinkt nach einem initialen Abfall mit zunehmender Leistung nur noch wenig weiter.

40.2. Körperliche Aktivität und Cholesterinspiegel

Kardiovaskuläre Krankheiten zählen zu den häufigsten Todesursachen. Dabei spielen koronare Herzkrankheiten eine wichtige Rolle. Da diese meistens mit niedrigen *high density lipoprotein*-(HDL-) und hohen *low density lipoprotein*-(LDL-)-Konzentrationen im Blut einhergehen, werden abnorme Cholesterinkonzentrationen medikamentös behandelt. Untersuchungen haben gezeigt, dass regelmäßige, körperliche Ausdaueraktivität (mindestens 3-mal 30 min pro Woche) die HDL-Konzentration erhöht und die LDL-Konzentration senkt. Solche Ausdaueraktivitäten sind somit ein kostengünstiges Therapeutikum zur Normalisierung des Cholesterinspiegels.

Dazu kommt, dass die **arterielle O_2-Konzentration** auf Meereshöhe immer 96–100% der O_2-Transportkapazität beträgt (Ausnahme: Ausdauerspitzenathleten bei sehr großem $\dot{V}_{O_2}$ von über 3 l/min, bei denen die **Kontaktzeit** in den Lungenkapillaren so kurz ist, dass die Zeit für eine Vollsättigung nicht ausreicht). Dadurch reduziert sich obige Gleichung zu:

$$\dot{V}_{O_2} = HF \times k \quad (2)$$

Dies zeigt einen linearen Zusammenhang zwischen $\dot{V}_{O_2}$ und Herzfrequenz in einem breiten Leistungsbereich bis hin zur anaeroben Schwellenleistung. Dieser enge Zusammenhang lässt sich mit folgender Hypothese erklären: Ergorezeptoren (oder Metaborezeptoren) im Muskel informieren das Kreislaufzentrum über die jeweilige Stoffwechselaktivität in der arbeitenden Muskulatur. Dadurch kann neben der multifaktoriellen Anpassung der lokalen Muskeldurchblutung auch das Herzzeitvolumen mittels Veränderung der Herzfrequenz an den jeweiligen Bedarf angepasst werden.

$\dot{V}_{O_2max}$. In einem Stufentest wird ersichtlich, dass $\dot{V}_{O_2}$ (Abb. 40.6), Atemzeitvolumen und Herzfrequenz bis zur anaeroben Schwelle linear mit der Leistung ansteigen. Wird die Versuchsperson bis zur Erschöpfung belastet, beobachtet man, dass die Beziehung zwischen $\dot{V}_{O_2}$ und Leistung abflacht und dass ein **Plateauwert** erreicht wird (Abb. 40.6). Dieses Plateau definiert $\dot{V}_{O_2max}$ bei den jeweiligen Versuchsbedingungen. Die Größe von $\dot{V}_{O_2max}$ wird wesentlich von der beanspruchten Muskulatur (Rad-

fahren, Laufen, etc.) bestimmt. Während $\dot{V}_{O_2}$ in Ruhe 250–300 ml/min beträgt, kann $\dot{V}_{O_2max}$ bei Nichtsportlern auf 3 l/min und bei Ausdauersportlern auf 6 l/min ansteigen.

Umstellung von Blutparametern

Bei leichter Arbeit ändern sich die Blutparameter nur geringfügig; bei ermüdender Arbeit kommt es zu einer Azidose und abnehmendem CO_2-Partialdruck

Blutgase. Die Blutgaswerte (arterielle O_2- und CO_2-Partialdrücke, P_{O_2} und P_{CO_2}) ändern sich beim Gesunden während **aerober Arbeit** kaum. Die größte Abnahme von P_{O_2} beträgt 8%, die von P_{CO_2} 10% vom Ruhewert (Abb. 40.9). Bei schwerer Arbeit und Hyperventilation tritt ein deutlicher P_{CO_2}-Abfall auf. Im venösen Mischblut nimmt die O_2-Sättigung mit steigender körperlicher Beanspruchung deutlich ab; die **arteriovenöse O_2-Differenz** steigt dementsprechend von ca. 0,05 (Ruhewert) bei Untrainierten bis auf 0,14 und bei Ausdauertrainierten bis auf 0,17 an (Abb. 40.9). Dies beruht auf einer vermehrten **O_2-Ausschöpfung** des Blutes durch den arbeitenden Muskel.

Blutzellen. Bezüglich der Blutzellen findet man während körperlicher Arbeit einen Anstieg des **Hämatokritwerts**, im Wesentlichen verursacht durch eine **Abnahme des Plasmavolumens** infolge vermehrten Wasserverlustes durch Schwitzen. Ferner kann die Leukozytenkonzentration zunehmen **(Arbeitsleukozytose)**; sie steigt bei Langläufern mit zunehmender Laufzeit um 5.000–15.000/ml Blut an. Erklärt wird diese Zunahme durch die Ablösung von gefäßrandständigen Leukozyten. Schließlich ist in Abhängigkeit von der Arbeitsintensität auch ein **Anstieg der Thrombozytenkonzentration** zu beobachten.

Säure-Basen-Status. Der arterielle Säure-Basen-Status bleibt während **leichter Arbeit** unverändert, zusätzlich anfallendes CO_2 wird vollständig über die Lunge abgegeben. Während **intensiver Arbeit** tritt aufgrund der Milchsäurebildung eine metabolische Azidose mit Blut-pH-Werten bei Athleten bis zu 6,8 auf.

Glukosekonzentration. Der Nährstoffgehalt des Blutes ändert sich beim Gesunden während dynamischer Arbeit kaum. Sinkt der arterielle Glukosespiegel während Arbeit ab, ist dies Folge lang dauernder ermüdender Arbeit und zu geringer Kohlenhydratzufuhr. Die **Hypoglykämie** ist ein Zeichen nahender **Erschöpfung** und sollte möglichst vermieden werden, weil die Nervenzellen auf die Zufuhr von Glukose angewiesen sind. Extreme Hypoglykämie führt zu **Bewusstseinsverlust** und zu einer lebensbedrohenden Situation.

Laktatkonzentration. Die Laktatkonzentration im Blut hängt einmal von der **Bildung** im anaerob arbeitenden Muskel (Typ II-Fasern) ab, deren Ausmaß je nach Ausgangsbedingungen, Beanspruchung und Arbeitsdauer beträchtlich variiert; zum anderen wird sie durch die **Eliminationsrate** bestimmt. Zum Abbau und Umbau des Laktats tragen bei:

- arbeitende Muskulatur (Typ-I-Fasern),
- Leber,
- Herz.

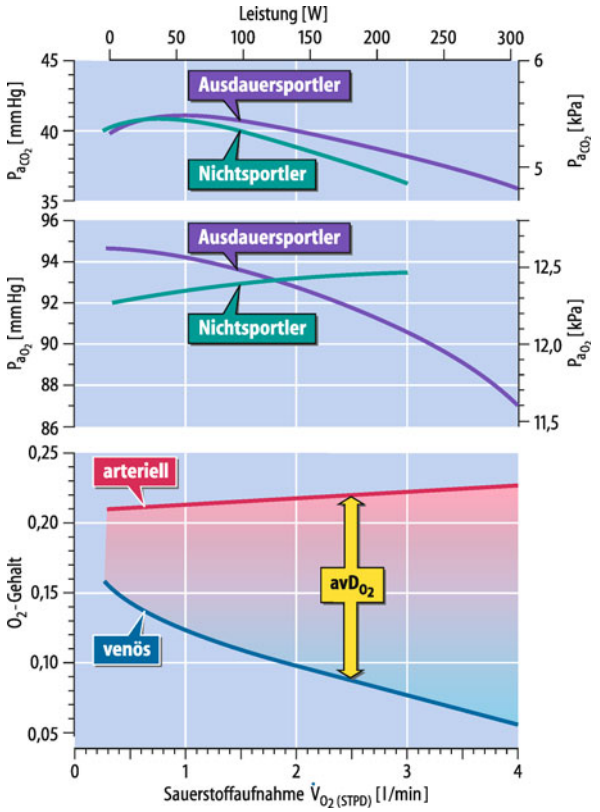


Abb. 40.9. Blutgase bei Arbeit. O_2-Gehalt, O_2-Partialdruck und CO_2-Partialdruck im Blut während körperlicher Arbeit verschiedener Intensität

Unter Ruhebedingungen beträgt die arterielle Laktatkonzentration ca. 1 mmol/l; bei schwerer Arbeit oder erschöpfender Intervallarbeit mit Pausen von 1 min werden Höchstwerte von bis zu 20 mmol/l erreicht.

Elektrolytkonzentrationen. Auch die Konzentrationen einiger Elektrolyte im Blut (z. B. Kalium, weil der Zellaustritt infolge repetitiver Repolarisation größer ist als der Rücktransport durch die Na/Ka-Pumpe, oder Natrium, weil der Schweiß hypoton ist) steigen während dynamischer Arbeit an.

Umstellungen im Wärmehaushalt

Die Wärme stellt bei dynamischer Arbeit (über 75% des Energieumsatzes) eine erhebliche Belastung des Organismus dar.

Wärmeproduktion. Dynamische Arbeit führt zu vermehrter Wärmeproduktion. Da der **Wirkungsgrad** bei dynamischer Arbeit günstigstenfalls 25% beträgt, fallen mindestens 75% des Energieumsatzes als Wärme an. Dies führt im Rahmen der Thermoregulation (▶ Kap. 39.6) zum Anstieg der **Kerntemperatur**: Bei Hitzearbeit wird ein Anstieg um mehr als 1,0°C als kritisch angesehen; von Marathonläufern werden allerdings Kerntemperaturen von 40°C noch vertragen. Beim Ansteigen um mehr als 1,0°C (Arbeit) bzw. oberhalb von 40°C (Sport) droht ein **Hitzschlag**; die Arbeit muss reduziert oder gar abgebrochen werden.

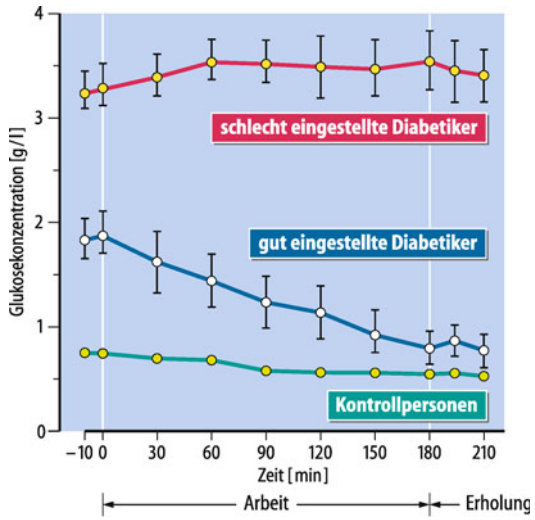
Schwitzen. Das Schwitzen wird allgemein als Zeichen körperlicher Schwerarbeit mit hohem Energieumsatz angesehen. Das Einsetzen des sichtbaren Schwitzens **(Perspiratio sensibilis)** hängt jedoch nicht nur von der Stoffwechselintensität, sondern auch von den Umgebungsbedingungen ab (▶ Kap . 39.5). Die bei intensiver körperlicher oder sportlicher Aktivität längerer Dauer abgegebene Schweißmenge beträgt unter normalen Klimabedingungen rund 1 l/h, kann aber kurzfristig auch auf den doppelten Wert ansteigen. Bei intensiver Arbeit wird neben Elektrolyten mit dem Schweiß auch **Laktat** (bis zu 2 g/l) ausgeschieden, das aus den Schweißdrüsen selbst stammt.

Umstellungen im Hormonsystem

Dynamische Arbeit löst im Hormonsystem sowohl spezifische als auch zahlreiche unspezifische Reaktionen aus.

Adrenalin und Kortisol. Während und nach dynamischer Arbeit weisen viele Hormone veränderte Blutkonzentrationen auf. Das **sympathikoadrenerge System** reagiert auf Arbeit mit einer vermehrten Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenrindenmark ins Blut (vgl. Beginn dieses Abschnitts). Dynamische Arbeit stimuliert auch das **Hypophysen-Nebennierenrinden-System**: Nach Arbeitsbeginn wird mit einer Latenz von rund 2 min vermehrt ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen ausgeschüttet und damit die Abgabe der Kortikosteroide aus der Nebennierenrinde angeregt. Unter anderem fördert Kortisol die Glykogenmobilisierung und lindert den Schmerz.

Insulin und Glukagon. Während die Insulinkonzentration im Verlauf dynamischer Arbeit leicht abfällt, werden für Glukagon Zu- wie Abnahmen beobachtet. Adrenalin und die Abnahme der Blutglukosekonzentration hemmen die Insulin- und stimulieren die Glukagonausschüttung. Den durch Insulin und Glukagon beeinflussten Verlauf der Glukosekonzentrationen im Blut während dynamischer Arbeit veranschaulicht ◘ Abb. 40.10. Man erkennt deutlich den blutzuckersenkenden Effekt dynamischer Arbeit am Beispiel des gut eingestellten Diabetikers.



◘ **Abb. 40.10. Blutglukose bei Arbeit.** Einfluss körperlicher Arbeit auf die Glukosekonzentration im Blut bei Diabetikern (Mittelwerte mit Standardabweichung) und bei Kontrollpersonen; Fahrradergometriearbeit mit Herzfrequenzen von etwa 110/min. (Nach Berger et al. 1977)

40.3. Bewegung zur Gewichtsreduktion

Da immer mehr Leute übergewichtig sind, was bei ausgeprägter Adipositas (Fettsucht) mit erheblichen Gesundheitsrisiken einhergeht, kommt einer Gewichtsreduktion zunehmend größere Bedeutung zu. Eine Gewichtsreduktion bedarf einer negativen Kalorienbilanz, die sich am besten mit reduzierter Nahrungsaufnahme und mehr körperlicher Aktivität erzielen lässt. Da übergewichtige Personen eher inaktiv sind, müssen sie sanft in die sportliche Aktivität eingeführt werden. Im Gegensatz zur landläufigen Meinung soll nach der Angewöhnung eher intensiv und diskontinuierlich trainiert werden. Intensiv deshalb, damit möglichst viele Kalorien pro Zeit verbraucht werden und damit der Fettstoffwechsel verbessert wird. Gemäß ◘ Tab. 40.1 wird dies nur erreicht, wenn die ATP-Synthese mehr als 0,25 µmol/g/s beträgt. Die maximale Fettverbrennungszone liegt bei etwa 75% der maximalen Herzfrequenz. Diskontinuierlich – im Sinn von Fahrtspielen – drängt sich deshalb auf, weil intensive Leistungen von Übergewichtigen nur für eine kurze Zeit erreicht werden können, und weil in der weniger intensiven Phase die freien Fettsäuren im Blut ansteigen, die später in den intensiveren Phasen von den Muskeln oxidiert werden können. Dadurch wird der Fettstoffwechsel trainiert und dies ermöglicht mit zunehmendem Training eine höhere Fettverbrennungsrate (Trainierte oxidieren mit 0,6 g/min doppelt soviel Fett wie Untrainierte).

Wird die negative Kalorienbilanz ausschließlich mit eingeschränkter Nahrung erzielt, so sind nur etwa 50% des Gewichtsverlustes auf Fettreduktion zurückzuführen. Die andere Hälfte beruht auf Proteinverlust (Muskelschwund). Bei zusätzlicher körperlicher Aktivität wird nicht nur der Muskelschwund verhindert, sondern sogar Muskel aufgebaut, der hilft, mehr Fett zu oxidieren. Der Gewichtsverlust ist dann praktisch zu 100% auf den Fettabbau zurückzuführen. Ein Gewichtsreduktionsprogramm, das auf diätetischen Maßnahmen und zusätzlicher körperlicher Aktivität beruht, ist vernünftiger und einfacher durchzuführen als eine reine Abmagerungsdiät.

Spezifische Einflüsse der Haltearbeit

Statische Arbeit beeinträchtigt die Muskeldurchblutung, eine begleitende Bauchpresse steigert den intrathorakalen Druck und behindert den venösen Rückfluss.

Muskeldurchblutung. Die Energiebereitstellung **bei statischer Arbeit** verläuft zeitlich ähnlich der bei dynamischer Arbeit. Hinzu kommt allerdings, dass der **Muskelinnendruck** nicht wie bei dynamischer Arbeit rhythmisch wechselt, sondern über die gesamte Arbeitszeit erhöht ist: Je größer der Kraftaufwand, desto höher ist der Muskelinnendruck. Dies wirkt sich hemmend auf

die Durchblutung aus. Die Muskeldurchblutung steigt bei statischer Arbeit nur bis zu Intensitäten von etwa 30% der **Maximalkraft** an, bei größeren Intensitäten beeinträchtigt der erhöhte Muskelinnendruck die Durchblutung, die ab 60% der Maximalkraft schließlich ganz unterbrochen ist. Bereits bei etwa 10% der Maximalkraft kann die Durchblutung den O_2-Bedarf des Muskels nicht mehr vollständig decken. Oberhalb von 50% der Maximalkraft (Haltezeiten von weniger als 1 min) bleibt eine externe Blockierung der Durchblutung mit einer Blutdruckmanschette ohne wesentlichen Einfluss auf die Halteleistung (Abb. 40.11).

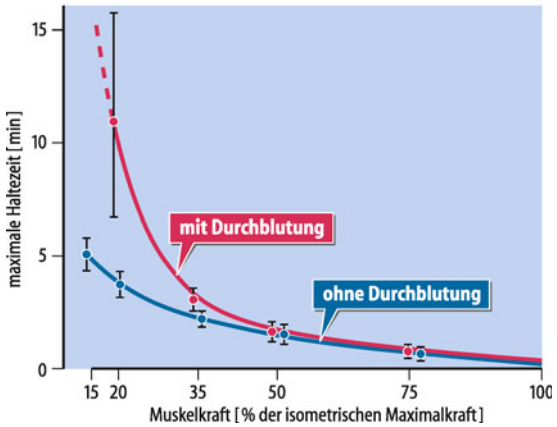


Abb. 40.11. Haltezeit und Ermüdung. Maximale Haltezeiten bei durchbluteter und nicht durchbluteter Muskulatur (Blockierung mit einer aufgeblasenen Blutdruckmanschette) in Abhängigkeit vom Prozentsatz der isometrischen Maximalkraft

Atmung. Es ist typisch für intensive Haltearbeit, dass reflektorisch die Stimmritze geschlossen und eine **Bauchpresse** ausgelöst wird. Der Rumpf wird dadurch zwar in einer gewissen Weise stabilisiert, der Gasaustausch jedoch infolge der aufgehobenen äußeren Atmung stark beeinträchtigt; dies bewirkt einen zunehmenden Atmungsantrieb. Beim Pressen steigt der **intrathorakale Druck** bis auf 100 mmHg mit entsprechenden Auswirkungen auf das intrathorakale Niederdrucksystem an: Das Herz pumpt nur noch aus dem venösen Vorrat im intrathorakalen und intraabdominalen Niederdrucksystem, während der **venöse Rückfluss** zum Rumpf blockiert ist.

Kreislauf. Die Kreislaufreaktionen hängen bei statischer Arbeit sehr davon ab, ob die **Bauchpresse** reflektorisch aktiviert wird oder nicht. Ohne Einsatz der Bauchpresse nimmt die Herzfrequenz mit zunehmender Haltezeit und je nach Kraftaufwand zu (Abb. 40.12); Entsprechendes gilt für systolischen und diastolischen Blutdruck.

Mit Einsatz der Bauchpresse können beträchtliche Änderungen von Herzfrequenz, Blutdruck, Herzzeitvolumen und Schlagvolumen auftreten; wenn die reflektorisch ausgelöste Bauchpresse länger anhält, kann es sogar zum **Kreislaufkollaps** kommen, weil der venöse Rückfluss sehr stark behindert wird.

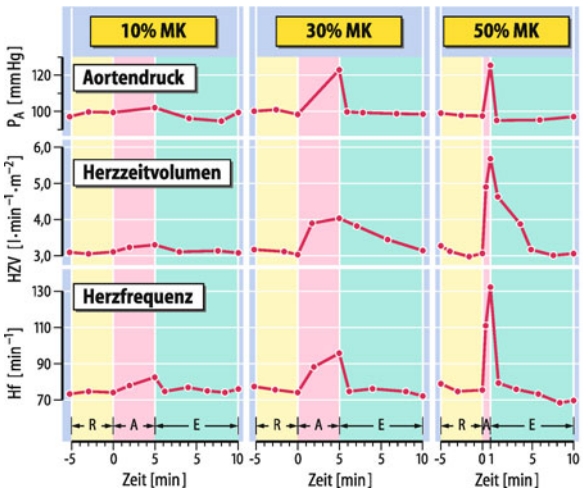


Abb. 40.12. Kreislauf bei Arbeit. Kreislaufreaktionen während statischer Arbeit verschiedener Intensität; *R* Ruhe; *A* Arbeit; *E* Erholung; *MK* Maximalkraft

Körperliche Aktivität am Arbeitsplatz

Zwangshaltungen, selbst mit geringer Muskelaktivität, können zu Verspannungsbeschwerden führen; auch mentale und emotionale Arbeit führt zu physiologischen Beanspruchungsreaktionen.

Zwangshaltungen am Arbeitsplatz. Viele moderne Arbeitsplätze gehen mit Zwangshaltungen einher. Bei Bildschirmarbeit muss der Kopf häufig im Leseabstand fixiert gehalten werden; auch Schulter- und Oberarmmuskulatur müssen dabei relativ gleich bleibende Haltungsarbeit verrichten. An Lupen- oder Mikroskop-Arbeitsplätzen, so in der Mikrochipindustrie, ist der Bewegungsspielraum des Kopfes noch mehr eingeschränkt (Abb. 40.13). Solche Zwangshaltungen führen zu sog. **Verspannungsbeschwerden**, die das Skelett- und Muskelsystem besonders der Wirbelsäule oder des Schulter-Arm-Bereichs betreffen.

Da die Verspannungsbeschwerden oft durch energetisch belanglose Muskelaktivitäten ausgelöst werden, korrelieren sie nur gering oder gar nicht mit der Höhe des Arbeits-Energie-Umsatzes. Vielmehr sind diese Beschwerden überwiegend durch

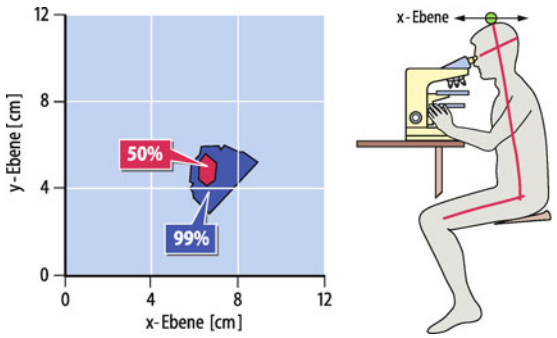


Abb. 40.13. Zwangshaltung am Mikroskopier-Arbeitsplatz. Die Fläche im Gitternetz entspricht nur 4 × 4 cm. Die im Verlauf einer Stunde in der Horizontalebene registrierten Kopfbewegungen (Messpunkt: *grün*) befanden sich zu 50% *(rot)* aller registrierten Positionen in einem Feld von etwa 1 × 1,5 cm und in 99% *(blau)* aller Positionen in einem Feld von etwa 3 × 4 cm

nervös-reflektorische Rückwirkungen auf die betreffende Muskulatur bedingt. **Fehlhaltungen** am Arbeitsplatz, so beim Sitzen, oder **Fehlmotorik** beim Heben bzw. Tragen schwerer Lasten gehen mit erheblichen Druckbelastungen für die Bandscheiben einher.

Mentale Arbeit. Im Berufsleben stellt mentale Arbeit vor allem Anforderungen an die Intelligenz des Menschen, so bei Fahr- und Steuertätigkeiten, bei der Materialkontrolle und an Bildschirmarbeitsplätzen, aber auch bei Leistungen in Kunst und Wissenschaft. Auch im Sport sind mentale Anforderungen typisch. Die dabei ausgelösten physiologischen Reaktionen ähneln den Beanspruchungsreaktionen bei körperlicher Arbeit, wobei jedoch keine so eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht. Typische physiologische Reaktionen während mentaler Arbeit sind: Anstieg von Herzfrequenz und Atemzeitvolumen (Hyperventilation), Zunahme des Muskeltonus, Schweißausbruch, Zunahme der Hautdurchblutung, Abnahme des elektrischen Hautwiderstands und eine vermehrte Adrenalinausschüttung. Diese Reaktionen erhöhen auch den **Energieumsatz**.

Emotionale Arbeit. Das Verarbeiten emotionaler Belastungen tritt häufig in Kombination mit mentaler Arbeit auf, kann aber auch weitgehend unabhängig von anderen Belastungsarten vorkommen. Am Arbeitsplatz gehen Mobbing und Ausgebranntsein *(burn out)* mit erheblichen Beanspruchungsreaktionen einher. Bei vielen Freizeitsportarten machen hohe emotionale Anforderungen gerade den Reiz solcher Aktivitäten aus, so beim Drachenfliegen oder Bungee-Springen. Oft sind die **physischen Begleitreaktionen** ausgeprägter als bei mentaler Arbeit, so kommt es zu Herzfrequenzen um 170/min bei Fallschirmspringern oder bei Prüflingen. Tauchschüler wiesen während Sucharbeit im Dunkeln, also unter hohen mentalen und emotionalen Anforderungen, eine den Stoffwechselbedarf übersteigende Ventilation um 40 l/min auf **(psychogene Hyperventilation)**.

Angstzustände führen infolge einer starken Sympathikusaktivierung zum Ausbruch von »kaltem Schweiß«, kombiniert mit einer Vasokonstriktion der Hautgefäße. Die ergotrope Reaktion des Sympathikus erreicht im Notfall **(Notfallreaktion)** beträchtliche Ausmaße, wodurch die autonom mobilisierbaren Leistungsreserven (▶ Abschn. 40.7) zugänglich werden.

In Kürze

Physiologische Anpassungen an erschöpfende dynamische Arbeit

In Abhängigkeit vom Muskelstoffwechsel wird zwischen leichter und schwerer, ermüdender Arbeit unterschieden. Während erschöpfender dynamischer Arbeit kann es zu verschiedenen physiologischen Anpassungsreaktionen kommen: die Herzfrequenz kann auf über 200/min ansteigen; die Muskeldurchblutung erreicht nach 2–3 min mehr als das 30-fache; $\dot{V}_{O_2max}$ erreicht das 20-fache des Ruhewerts; die Ventilation kann bis auf 170 l/min ansteigen; es kommt zu einer Azidose (mit gleichzeitigem Anstieg der Blutlaktatkonzentration), die z. T. respiratorisch kompensiert wird; Anfall großer Wärmemengen im Muskel (Wirkungsgrad maximal 25%), die bei einem deutlichen Anstieg der Körperkerntemperatur zum Hitzschlag führen können. Die Blutgase ändern sich beim Gesunden nur wenig. Während und nach dynamischer Arbeit weisen viele Hormone veränderte Blutspiegel auf; der Adrenalinspiegel ist schon im Vorstartzustand erhöht.

Physiologische Anpassungen an statische Arbeit

Bei statischer Arbeit reicht die Muskeldurchblutung bereits ab etwa 10% der Maximalkraft nicht mehr für eine vollständige O_2-Versorgung aus, ab 50–60% der Maximalkraft ist sie blockiert. Die bei schwerer Haltearbeit reflektorisch ausgelöste Bauchpresse wirkt sich nicht nur auf die Atmung, sondern auch auf den Kreislauf (Niederdrucksystem) nachteilig aus. Viele moderne Arbeitsplätze führen zu **Zwangshaltungen**, wodurch typische körperliche Beschwerden, besonders im Bereich der Wirbelsäule, ausgelöst werden.

Physiologische Anpassungen an mentale Arbeit

Viele physiologische Reaktionen auf mentale Arbeit ähneln denjenigen auf körperliche Arbeit. Starke emotionale Belastungen lösen ausgeprägtere Reaktionen aus, speziell im Stresszustand oder bei der Notfallreaktion durch Ausschüttung größerer Katecholaminmengen.

40.5 Leistungstests

Allgemeingültige Testkriterien

Leistungstests schließen immer ein Gesundheitsrisiko ein, das bei Gesunden freilich minimal ist; Leistungstests sollten so sportspezifisch und genau wie möglich sein.

Physiologische Leistungstests. Die diagnostischen Verfahren zur Bestimmung der **körperlichen Leistungsfähigkeit** für eine bestimmte Aufgabe schließen wie jedes diagnostische Verfahren ein **Gesundheitsrisiko** ein. Selbst bei ergometrischen »Vita-maxima-Tests« bis zur physischen Erschöpfung ist dieses Risiko für Gesunde nur gering, für Patienten aber erhöht; ärztliche Indikationsstellung und Aufsicht müssen bei Patienten gewährleistet sein.

Spezifität. Mit Leistungstests erfasst man nur die Leistungsfähigkeit für die jeweils geprüfte Aufgabe. Tests für die »allgemeine Ausdauer« liefern demnach keine repräsentativen Aussagen über alle Ausdauerleistungen (z. B. Laufen, Radfahren oder Schwimmen). Wegen der Spezifität eines Bewegungsablaufs sagt das Ergebnis eines Fahrradergometrie-Tests nur etwas über die fahrradergometrische Leistungsfähigkeit – die im Liegen schon anders als im Sitzen ist – aus. Will man auf die Leistungsfähigkeit bei anderen Ausdaueranforderungen schließen, ist dies zwangsläufig mit mehr oder weniger großen Übertragungsfehlern verbunden.

Messgenauigkeit. Testergebnisse sind selten 100% richtig. Es ist deshalb wichtig, so genau wie möglich zu messen. Man sollte also wissen, worauf es beim entsprechenden Test effektiv ankommt. Weiter sollten die Ergebnisse so objektiv wie möglich sein, d. h.

möglichst unabhängig vom jeweiligen Untersucher. Da viele Tests bei der Durchführung und der Interpretation einen erfahrenen Prüfer erfordern, ist eine absolute Objektivität nur selten gegeben.

Aerobe Maximaltests

Bei aeroben Maximaltests müssen sich die Versuchspersonen total verausgaben.

$\dot{V}_{O_2max}$-Test. $\dot{V}_{O_2max}$ galt lange als pauschales Maß für die »aerobe Leistungsfähigkeit« des Organismus. Heute kommt der anaeroben Schwelle und der Ausdauerkapazität (s. unten) eine größere praktische Bedeutung zu als $\dot{V}_{O_2max}$. Man misst $\dot{V}_{O_2max}$ bei kontinuierlich oder stufenweise ansteigender Ergometerleistung (Abb. 40.6). Der Durchschnittswert für einen 75 kg schweren, erwachsenen Mann liegt bei rund 3,5 l/min bzw. 47 ml/min/kg. Bei hochtrainierten Ausdauersportlern findet man praktisch doppelt so hohe Werte (Tab. 40.2).

Anaerobe Schwellenleistung. Die Testformen sowie die Definition der anaeroben Schwelle wurden bereits besprochen (▶ Abschn. 40.3). Im Folgenden wird anhand von praktischen Beispielen gezeigt, wie die anaerobe Schwellenleistung mit einem einzigen Test abgeschätzt werden kann.

Stufentest. Anhand eines Stufentests kann mittels Bestimmung des Atemzeitvolumens, des respiratorischen Quotienten oder des Atemäquivalentes die anaerobe Schwellenleistung respiratorisch ermittelt werden. Für das Erreichen oder Überschreiten der anaeroben Schwellenleistung spricht dabei:

- ein relativ zur ansteigenden Leistung überproportionaler Anstieg des Atemzeitvolumens,
- ein Anstieg des respiratorischen Quotienten über 1,
- ein Anstieg des Atemäquivalentes.

Tab. 40.2. Nichtsportler und Ausdauersportler. Gegenüberstellung physiologischer Parameter von zwei 25-jährigen, 75 kg schweren Männern

Messgröße	Nichtsportler	Ausdauersportler
Herzfrequenz in Ruhe, liegend (/min)	70	50
Herzfrequenz, maximal (/min)	190	190
Schlagvolumen in Ruhe (ml)	70	100
Schlagvolumen, maximal (ml)	100	160
Herzzeitvolumen in Ruhe (l/min)	4,9	5,0
Herzzeitvolumen, maximal (l/min)	19,0	30,4
Herzgewicht (g)	300	500
Atemzeitvolumen, maximal (l/min)	120	170
$\dot{V}_{O_2max}$ (l/min)	3,5	5,6
Blutvolumen (l)	5,3	5,9

Diese respiratorischen Analysen liefern jedoch Schwellenleistungen, die tiefer liegen als die effektive anaerobe Schwellenleistung beim maximalen Laktat-*steady state*.

Laktatsenketest. Als zuverlässige Methode zur Bestimmung der anaeroben Schwellenleistung hat sich der Laktatsenketest erwiesen. Im Wesentlichen handelt es sich um zwei aufeinanderfolgende Stufentests mit 8 min Pause dazwischen. Der erste Stufentest dient dazu, die Blutlaktatkonzentration auf etwa 10 mmol/l zu erhöhen. Im zweiten Stufentest wird die Blutlaktatkonzentration am Ende jeder Stufe bestimmt und aufgezeichnet. Zu Beginn des zweiten Stufentests sinkt die Blutlaktatkonzentration, weil die Laktatelimination größer ist als die -produktion. Später kehrt sich das um: Nun ist die Laktatproduktion größer als die -elimination; die Blutlaktatkonzentration steigt wieder. Die Leistung des Umkehrpunkts der Blutlaktatkonzentration (Laktatsenke) entspricht der anaeroben Schwelle und stimmt gut mit der effektiven Schwellenleistung beim maximalen Laktat-*steady state* überein.

Conconi-Test. Der sog. Conconi-Test ist wenig aufwändig, da neben der Leistung nur die Herzfrequenz gemessen werden muss. Im Gegensatz zum üblichen Stufentest (Zeit pro Leistungsstufe ist konstant) bleibt beim Conconi-Test die erbrachte Arbeit pro Leistungsstufe konstant, was bedeutet, dass mit zunehmender Leistung die Stufendauer stetig abnimmt. Die Leistung direkt vor dem Abflachen des zuvor linearen Herzfrequenzanstiegs soll die anaerobe Schwellenleistung anzeigen, wobei sie mit diesem Verfahren allerdings eher zu hoch bestimmt wird.

Ausdauerkapazität. Die Bestimmung der **anaeroben Schwellenleistung** liefert eine Aussage zur Größe der Leistung, die eine Person bei **maximalem Laktat-*steady state*** erbringen kann. Wie lange diese Leistung aufrechterhalten werden kann, ist leistungsphysiologisch sehr aufschlussreich. Deshalb ist neben der Kenntnis der anaeroben Schwellenleistung auch die **maximale Dauer**, während der die anaerobe Schwellenleistung aufrechterhalten werden kann (= Ausdauerkapazität), wichtig. Dies ist trotz des Laktatgleichgewichts nicht beliebig lange möglich und hängt vom Trainingszustand ab.

Time trial. Eine weitere Möglichkeit zur Quantifizierung der Ausdauerleistung bietet ein *time trial*. *Time trial* bedeutet, dass entweder eine gegebene Arbeit in möglichst kurzer Zeit verrichtet werden muss oder auch dass in einer bestimmten Zeit eine möglichst große Arbeit verrichtet werden muss. Diese Testart entspricht am ehesten einem **Wettkampf**, ist daher günstig für die Validität. Allerdings ist der Test nur bei trainierten Personen mit entsprechender Erfahrung reproduzierbar, da Untrainierte ihre Leistungsfähigkeit schlecht einschätzen können und entweder vor Beendigung des Testes ermüden oder sich zu stark schonen **(falsche Zielantizipation)**.

Der **Nachteil** von *time trials* ist, dass physiologische Messungen von Atmung und Kreislauf zwischen verschiedenen Tests nicht vergleichbar sind, da die Versuchspersonen die Leistung spontan variieren sollen und somit der Verlauf der **Leistung nicht standardisiert** ist.

Gehtest. Zur Beurteilung der Ausdauerleistung bei Patienten wird in der Klink häufig die maximale 6- oder 12-min-Gehstrecke (ein ***time trial***) bestimmt. Eine gesunde, junge Person legt in 6 min ca. 750 m zurück. Der Vorteil dieses Tests liegt darin, dass keine besonderen Geräte benötigt werden und dass er realitätsnah ist.

Aerobe Submaximaltests

Die Versuchspersonen gehen bei Submaximaltests nicht bis an ihre Leistungsgrenze.

Arbeitskapazität 170. Möchte man eine Person nicht maximal beanspruchen, so ist die indirekte Bestimmung der Arbeitskapazität 170 (AK 170 bzw. PWC 170) eine geeignete Methode. Man ermittelt diejenige Leistung, bei der die Herzfrequenz den Wert von 170/min erreicht. Hierzu wird die ***steady state*-Herzfrequenz** auf mindestens drei submaximalen Leistungsstufen gemessen. Die AK 170 erhält man durch lineare Extrapolation auf die Herzfrequenz 170/min. Diese wurde deshalb gewählt, weil einerseits eine möglichst hohe Leistung bestimmt werden soll, anderseits aber der **lineare Bereich** des Herzfrequenzanstiegs nicht verlassen werden darf. Es sei daran erinnert, dass die Herzfrequenz im Maximalbereich weniger stark ansteigt als im linearen Bereich und somit eine lineare Extrapolation zur maximalen Herzfrequenz falsch wäre.

Ist- und Soll-AK 170. Die der Herzfrequenz von 170/min entsprechende Leistung auf einem Fahrradergometer (Ist-AK 170) kann auf einem Nomogramm (Soll-AK 170) mit den Durchschnittswerten einer untrainierten Normalbevölkerung verglichen werden. Die AK 170 ist abhängig von **Alter, Größe** und **Geschlecht**. Für eine 25-jährige, 170 cm große Frau beträgt die Soll-AK 170 z. B. 143 W; für einen gleichaltrigen, 185 cm großen Mann 208 W. Auch hier findet man bei hochtrainierten Ausdauersportlern bis doppelt so hohe Werte.

Anaerobe Maximaltests

Auch bei anaeroben Maximaltests müssen sich die Versuchspersonen total verausgaben, allerdings in kurzer Zeit.

Die **maximale anaerobe Leistungsfähigkeit** ist ein Maß für die maximale anaerobe Energiebereitstellung, die von Kreatinphosphat- und Glykogenspeichern, der anaeroben Enzymaktivität sowie von der Anzahl der Typ-II-Fasern abhängig ist.

Maximalkrafttest. Man kann die Maximalkraft isometrisch (mit maximalem Willenseinsatz während 2–3 s; Abb. 40.7) oder als ***repetition maximum 1*** (RM1) bestimmen. RM, eine wichtige Größe im Krafttrainingsbereich und in der Physiotherapie, gibt an, wie oft eine Person eine bestimmte Kraft (z. B. Heben eines Gewichtes) ohne **erholsame Pause** generieren kann. RM1 bedeutet, dass die Kraft so groß ist, dass sie nur einmal produziert werden kann und die dadurch erzeugte **Ermüdung** eine Wiederholung nicht zulässt. Erst eine **Pause** von mehreren Minuten ermöglicht eine Beseitigung der Ermüdung dank einer Regeneration (= erholsame Pause) und eine Wiederholung des Kraftakts. Die RM1 entsprechende Kraft ist ungefähr 10% niedriger als bei isometrischer Kontraktion.

Wingate-Test. Beim Wingate-Test bringt die Testperson die Tretfrequenz auf einem drehzahlabhängigen Fahrradergometer zunächst ungebremst auf maximale Werte um 140/min. Sobald dies erreicht worden ist, wird eine **vorbestimmte Bremskraft** (in Abhängigkeit von **Geschlecht** und **Körpergewicht** der Person) zugeschaltet, mit der die Testsperson, die weiterhin die Tretfrequenz hoch halten muss, für 30 s belastet wird. Alle 5 s wird die Abschnittstretfrequenz, aus der sich die erbrachte Leistung berechnen lässt, festgehalten.

In der Regel wird die höchste Leistung (***peak power***; ein Maß für den maximalen Kreatinphosphatabbau) nach den ersten 5 s erreicht. Der nachfolgende Leistungsabfall lässt Rückschlüsse auf die **Ermüdungsresistenz** (die Fähigkeit zur anaeroben Glykolyse) zu. Werden zusätzlich die Erholungslaktatkonzentrationen in regelmäßigen Abständen bestimmt (der höchste Anstieg wird in der 6.–8. Minute erreicht), kann abgeschätzt werden, wie viel Energie laktazid gewonnen wurde.

Gesundheitsrisiko beim Wingate-Test. Dieser Test darf nur von gesunden, trainierten Personen durchgeführt werden. Im Gegensatz zu einer Ausdauerleistung, bei der mit dem Abbruch der Leistung auch die **Herz-Kreislauf-Belastung** zurückgeht, ist das beim Wingate-Test nicht der Fall, weil die körperlichen Anpassungreaktionen des Atmungs- und Kreislaufsystems, die von der Höhe der erbrachten Leistung abhängen, erst nach Beendigung des Tests ihren Höhepunkt erreichen. Falls die bereits erbrachte Leistung nachträglich z. B. zu einer Überforderung des Herzens führt (Angina pectoris wegen mangelnder O_2-Versorgung), entstehen lebensbedrohende Situationen.

Psychophysiologische Tests

Muskulär arbeitende Personen schätzen ihre Leistungsintensität subjektiv ein.

Borg-Skala. Psychophysiologische Tests finden zunehmend Eingang in leistungsphysiologische Testprogramme. Mit psychometrischen Schätzskalen, z. B. der Borg-Skala, wird das **Anstrengungsempfinden** erfasst, indem der Proband die empfundene Anstrengung auf einer Schätzskala (Abb. 40.14) der entsprechenden Zahl zuordnet.

Visuelle Analogskala. Im Gegensatz zur Borg-Skala wird bei der visuellen Analogskala das **subjektive Anstrengungsempfinden** auf einer linearen Skala mit z. B. einem Strich markiert. Solche Empfindungsskalen geben auf testökonomische Weise brauchbare Einblicke in das psychophysische Erleben und Rückmeldegeschehen bei Schwerarbeit, z. B. hinsichtlich der **Zielantizipation** oder drohender Überbeanspruchung.

0	keine / nicht vorhanden
0,5	sehr, sehr klein (gerade spürbar)
1	sehr klein
2	klein
3	mäßig
4	mäßig groß
5	groß
6	
7	sehr groß
8	
9	sehr sehr groß (beinahe maximal)
10	maximal

Abb. 40.14. Modifizierte Borg-Skala zur Erfassung der erlebten Anstrengung *(ratings of perceived exertion)*. Instruktionsfrage: Bitte geben Sie den Zahlenwert an, der Ihrer augenblicklichen Anstrengung entspricht

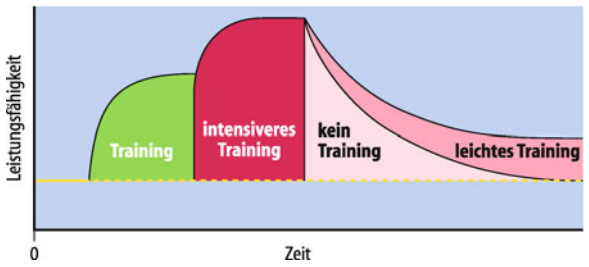


Abb. 40.15. Trainingsgewinn und -verlust (schematisch). Zu Beginn eines gleich bleibenden Trainings nimmt die Leistungsfähigkeit bis zu einem Plateau zu. Nach Erhöhung der Trainingsintensität erfolgt ein neuer exponentieller Anstieg auf ein höheres Leistungsniveau. Durch ein Training niedrigerer Intensität wird der Rückgang der Leistungsfähigkeit im Vergleich zum Leistungsrückgang während einer Trainingspause verlangsamt

In Kürze

Leistungstests

Physiologische Leistungstests gehen immer mit einem Gesundheitsrisiko einher, das aber bei Gesunden klein ist. Tests müssen so genau und so objektiv wie möglich sein. Ergebnisse leistungsphysiologischer Tests beziehen sich primär nur auf die getestete Leistung. Wegen der Spezifität leistungsrelevanter Komponenten – speziell motorischer Art – geht das Übertragen auf andere körperliche Aktivitäten zwangsläufig mit Übertragungsfehlern einher. Man unterscheidet zwischen **Maximaltests**, bei denen die Versuchsperson bis an die Leistungsgrenze geht, und **Submaximaltests**, bei denen die aerobe Energiebereitstellung dominiert. Bei den Maximalests wird entweder die aerobe oder die anaerobe Energiebereitstellung getestet. Zunehmend wird mit psychophysiologischen Tests auch das subjektive Anstrengungsempfinden miterfasst.

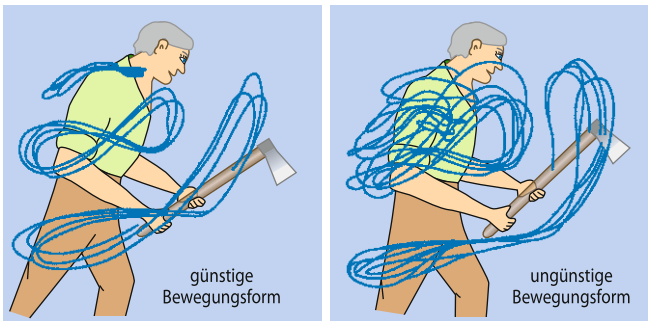


Abb. 40.16. Zyklogramme bei repetitiven Bewegungen: Die ungünstige Bewegungsausführung *(rechts)* mit geringer Präzision stereotyper Bewegungszyklen bewirkt einen geringeren Wirkungsgrad; sie ist typisch für Anfänger oder einen Ermüdungszustand

40.6 Motorisches Lernen und Training

Motorisches Lernen

Motorisches Lernen fördert die Koordination als wesentliche Voraussetzung für den Erwerb spezieller motorischer Fertigkeiten.

Motorisches Lernen. Beim motorischen Lernen geht es um Erwerb und Optimierung zentralnervöser Funktionen zur **Ansteuerung der Skelettmuskulatur**. Die Verwirklichung erlernter Bewegungsmuster setzt die Fähigkeit des **Sich-Bewegen-Könnens** voraus. Bei inaktivitätsbedingter Atrophie der Beinmuskeln, Schmerzen im Knie oder Bewegungseinschränkungen durch einen Gipsverband ist das Gehen als erlernte Bewegung erschwert oder gar unmöglich.

Erlernte Bewegungen. Typisch für erlernte Bewegungen ist, dass sie hinsichtlich ihrer **räumlich-zeitlichen** und **dynamisch-statischen** Anteile weitgehend unbewusst ablaufen. Dieser zentralnervöse Prozess von Informationsaufnahme, -verarbeitung, -speicherung und -abgabe hängt eng mit automatisch verrechneten Rückmeldungen aus der Peripherie im Sinne von Sensomotorik zusammen. Bei der Ausführung geht es nicht um das Reproduzieren invarianter Bewegungsprogramme, sondern um das bedarfsgerechte Modifizieren im Sinne einer variablen Verfügbarkeit der **gespeicherten Bewegungsprogramme**. Neben dem praktisch-motorischen Training tragen das gedankliche Verarbeiten **(mentales Training)** und das genaue Beobachten **(observatives Training)** des Bewegungsablaufs zum Erwerb des Bewegungswissens bei.

Koordination. Der Erfolg motorischen Lernens zeigt sich zunächst darin, dass die zu lernende Bewegung in einer Grobform bezüglich ihrer räumlich-zeitlichen und dynamisch-statischen Anteile ausgeführt werden kann **(Phase der Grobkoordination)**. Mit fortschreitendem Lernprozess verbessert sich die intra- und intermuskuläre Koordination immer mehr **(Phase der Feinkoordination)**; überflüssige Mitbewegungen werden eliminiert und sensorische Rückmeldungen besser verrechnet. Durch motorisches Lernen sind sehr große Leistungssteigerungen zu erzielen, wobei die Lernkurve häufig einen anfangs überproportionalen Anstieg aufweist (Abb. 40.15). Da die Optimierung der Koordination (Abb. 40.16) den **Wirkungsgrad** wesentlich verbessert, gilt: Bei gleicher Leistung nimmt der Energieaufwand ab, bei gleichem Energieaufwand steigt die Leistung an. Die mit dem

motorischen Lernen einhergehenden Anpassungen sind weitgehend aufgabenspezifisch.

Motorisches Verlernen. Das Verlernen bzw. Vergessen motorischer Fertigkeiten hängt sehr von der Art der Fertigkeit ab. Zyklische und rhythmische Fertigkeiten werden über viele Jahre im motorischen Langzeitgedächtnis gespeichert; Leistungseinbußen infolge vergessener Anteile der Feinkoordination können durch Training schnell behoben werden. Azyklische Bewegungen und komplexe Bewegungen mit beträchtlichen kognitiven Anteilen werden viel schneller vergessen und müssen daher regelmäßig trainiert werden.

Training allgemein

Wiederholung gleichartiger Tätigkeiten führt zu spezifischen Anpassungen des Organismus mit Auswirkungen auf die spezielle Leistungsfähigkeit.

Trainieren. Körperliche Aktivität löst zunächst innerhalb von Minuten Umstellungen physiologischer Systeme aus (▶ Abschn. 40.4), die nach Arbeitsabbruch schnell reversibel sind. Diesen Umstellungen stehen Anpassungen gegenüber, die länger über das Ende der Aktivität hinaus anhalten und die, insbesondere bei Anfängern, eine Zunahme der Leistungsfähigkeit für die wiederholte Tätigkeit bewirken. Das **Wiederholen gleichartiger Tätigkeiten** löst spezifische Anpassungen des Organismus aus und wird als Trainieren oder Üben bezeichnet.

Analog zu Abb. 40.1 versteht man beim Trainingsprozess unter **Trainingsaufgabe** (bzw. -pensum oder -aufwand) eine Belastungskategorie, unter **Training** wiederholtes Leisten und unter **Trainingszustand** die durch Training mittel- bis langfristig erworbene Anpassung des Organismus.

Begabung. Ein weiterer leistungsbestimmender Faktor ist die Begabung (Talent). Dieser Begriff schließt leistungsbestimmende Persönlichkeitsmerkmale ein, die nicht durch Training zu beeinflussen sind, das Ausmaß einer Leistungsfähigkeit jedoch wesentlich bestimmen. Diese Merkmale sind angeboren oder werden im Verlauf der frühkindlichen Entwicklung erworben und geprägt. Die aktuelle Leistungsfähigkeit hängt somit von Trainingszustand und Begabung ab.

Die durch Training erzielbare Leistungssteigerung (Trainingsgewinn) hängt vom **Trainingspensum** ab, also von Trainingsintensität und Trainingsdauer, aber auch von der **Trainierbarkeit**, also der Fähigkeit des Organismus, auf Trainingsreize zu reagieren. So nimmt die Trainierbarkeit der Muskelkraft mit zunehmendem Lebensalter wegen des sinkenden Testosteronspiegels ab. Allerdings kann die altersbedingte Minderung der Leistungsfähigkeit durch regelmäßiges Training deutlich verringert bzw. verzögert werden; selbst ein erst im Alter einsetzendes Training kann die Leistungsfähigkeit noch steigern.

Spezielle Trainingsformen. Ein durch Ausdauer-, Kraft- oder Intervalltraining erreichter **Trainingsgewinn** bezieht sich primär nur auf die jeweils trainierte Tätigkeit. Nur ein aufgabenspezifisches Training führt zur optimalen Anpassung aller für eine spezifische Leistung maßgeblichen Komponenten (Abb. 40.2). Der aufgabenspezifische Trainingsgewinn kann sich sekundär auch auf ähnliche Aufgaben förderlich auswirken, allerdings mit Übertragungsfehlern **(Transferverlust)**.

Aerobe Trainingseffekte

Ein Ausdauertraining verbessert die aerobe Leistungsfähigkeit.

Anpassungen von Herz und Kreislauf. Durch Ausdauertraining werden zahlreiche physiologische Kenngrößen beeinflusst (Tab. 40.2). Besonders auffallend ist die **physiologische** Zunahme von Herzvolumen **(Dilatation des Herzens)** und Herzgewicht **(Hypertrophie der Wandmuskulatur)**. Systolischer und diastolischer Blutdruck werden bei Gesunden leicht, bei Personen mit Bluthochdruck oft therapeutisch relevant gesenkt. Weiter vergrößert sich das Plasmavolumen, während die Gesamtzahl der Erythrozyten konstant bleibt, was zu einem Abfall des Hämatokrits von 45 auf etwa 42% führt.

Anpassungen der Atmung. Das Atemzeitvolumen ist bei gleicher Leistung, möglicherweise aufgrund der geringeren **Chemorezeptorstimulation** durch H^+ als Folge der niedrigeren Milchsäureproduktion, nach einem gezielten Ausdauertraining erniedrigt. Dadurch wird auch das Atemäquivalent kleiner, die Atmung wird also ökonomischer. Das maximale Atemzeitvolumen nimmt hingegen zu (Tab. 40.2).

Anpassungen der Muskulatur. Ein gezieltes Ausdauertraining (mindestens 3-mal 30 min pro Woche) fördert durch wiederholte, langsame Innervationsfrequenzen die Umwandlung von Typ-II- in Typ-I-Fasern. Die trainierte Skelettmuskulatur ist besser **kapillarisiert** (Anzahl Kapillaren pro Muskelfaser kann von 1,6 auf 2,0 steigen) und enthält eine um 40% größere **Mitochondriendichte**. Daher ist auch die aerobe Enzymaktivität (Enzyme der Glykolyse und des Zitratzyklus) der so trainierten Fasern größer. Weiter nehmen die bei Untrainierten nur spärlich vorhandenen intramuskulären **Fetttröpfchen** (die intramuskuläre Speicherform von Fett) deutlich zu. Diese Fetttröpfchen befinden sich in Kontakt mit den Mitochondrien, wodurch sich der Weg der Fettsäuren in die Mitochondrien deutlich verkürzt.

Verbesserung der Laktatverwertung. Nach einem regelmäßigen Ausdauertraining können Herzmuskel-, Skelettmuskel- und Leberzellen aufgrund einer veränderten Laktatdehydrogenase-Isoenzym-Zusammensetzung besser Laktat zu Pyruvat umwandeln und dadurch vermehrt Laktat verstoffwechseln. Beim Herzmuskel steigt der Laktatanteil von 30 auf 60% der zur Energiegewinnung oxidierten Substanzen. Dank der damit verbundenen, erhöhten Laktat-Clearance – aber zu einem geringeren Teil auch dank der wegen der vergrößerten Anzahl Typ-I-Fasern erhöhten aeroben Energiebereitstellung – haben Ausdauertrainierte während körperlicher Aktivität niedrigere Blutlaktatkonzentrationen als Untrainierte.

Verbesserung der aeroben Leistungsfähigkeit. Ein Ausdauertraining (mindestens 3-mal 30 min pro Woche) führt bei Untrainierten zu einem Anstieg von $\dot{V}_{O_2max}$ in der Größe bis zu 20%,

erklärbar mit der Zunahme der Mitochondriendichte, der besseren muskulären Kapillarisierung und dem größeren maximalen Herzminutenvolumen. Das weitere Ausdauertraining (Zunahme von Intensität und Dauer) verbessert dann die absolute und relative **anaerobe Schwellenleistung**. Die Erhöhung der absoluten anaeroben Schwellenleistung ist hauptsächlich auf die verbesserte Laktat-Clearance dank der erhöhten Laktatoxidation zurückzuführen. Da sich $\dot{V}_{O_2max}$ weniger verbessert als die anaerobe Schwellenleistung, liegt Letztere im trainierten Zustand näher bei der $\dot{V}_{O_2max}$-Leistung als vorher (bei Untrainierten ungefähr bei 70%, bei Ausdauerspitzensportlern über 90% der $\dot{V}_{O_2max}$-Leistung). Neben der anaeroben Schwellenleistung erhöht sich auch die Ausdauerkapazität.

Anaerobe Trainingseffekte

Krafttraining verbessert die neuromuskuläre Koordination und vergrößert den Muskelquerschnitt.

Krafttraining. Dieses kann die Muskelkraft auf zwei verschiedene Arten erhöhen:

- Verbesserung der neuromuskulären Koordination (Erhöhung der Anzahl motorischer Einheiten, die gleichzeitig aktiviert werden)
- Hypertrophie der Typ-II-Fasern (Querschnittvergrößerung aufgrund einer Zunahme der Aktin- und Myosinfilamente)

Die Typ-II-Fasern hypertrophieren vor allem unter der Wirkung von Testosteron. Deshalb können Frauen auch mit bestem Krafttraining nicht die Kräfte von Männern erreichen (im Gegensatz dazu ist die Trainierbarkeit von Typ-I-Fasern nicht testosteronabhängig und damit geschlechtsunspezifisch). Je nach Trainingsziel (z. B. Verbesserung der Maximalkraft für Gewichtheber oder der Schnellkraft für Sprungdisziplinen) muss das Krafttraining unterschiedlich gestaltet werden.

Auswirkungen des Krafttrainings. Bei 1–5 Wiederholungen mit einem Gewicht von über 85% RM1 wird vor allem die **neuronale Adaptation** trainiert, d. h. dass gleichzeitig mehr **motorische Einheiten** rekrutiert werden können. Um möglichst viele Fasern gleichzeitig zu aktivieren, müssen die Bewegungen möglichst rasch ausgeführt werden. Erschöpfendes Training mit RM10 (Gewicht unter 85% RM1) ergibt hauptsächlich eine **strukturelle Adaptation**, d. h. der **Muskelquerschnitt** nimmt zu. Werden mehr als 15 Wiederholungen durchgeführt, so resultiert vor allem eine **energetische Adaptation** (z. B. Vermehrung der für die anaerobe Energiebereitstellung notwendigen **Enzyme**).

Schnellkrafttraining. Eine spezielle Art des Krafttrainings ist das Schnellkrafttraining. Bei diesem speziellen Krafttraining wird die Bewegung möglichst schnell durchgeführt (Muskelaktivitätsdauer unter 250 ms). Zur Steigerung der Trainingseffizienz wird exzentrisches Krafttraining (Abb. 40.7), z. B. Sprung von einem Stuhl auf den Boden mit explosionsartigem Wiederaufspringen, empfohlen. Aufgrund der unterschiedlichen Trainingsformen werden verschiedene Innervationsmuster (mehr oder weniger hohe Aktionspotenzialfrequenzen) ausgelöst.

Altersabhängigkeit des Trainings

Training soll bei Jugendlichen vor allem die koordinativen Fähigkeiten steigern und bei Senioren die allgemeine Fitness verbessern.

Jugendliche. Bei der Geburt verfügen wir über den größten Teil der für motorische Aktivitäten erforderlichen anatomischen Strukturen (Nerven, Muskeln, Gelenke), während die physiologische Steuerung durch repetitives Trainieren während der Entwicklung programmiert wird.

Senioren. Mit zunehmendem Alter wird der Bewegungsdrang kleiner und der Grundumsatz sinkt. Schnellkraft und Beweglichkeit sind wegen der Abnahme der Elastizität der Gewebe deutlich reduziert, was die Sturzgefahr erhöht. $\dot{V}_{O_2max}$ hingegen nimmt altersbedingt nur leicht ab (Männer: –1,7 ml/min/kg pro 5 Jahre; Frauen: –1,4 ml/min/kg pro 5 Jahre). Auch Ausdauer und Kraft nehmen leicht, aber stetig ab. Erhalten bleibt hingegen die Trainierbarkeit.

In Kürze

Motorisches Lernen
Motorisches Lernen (praktisch-motorisches, mentales oder observatives Training) dient dem Erwerb von Bewegungswissen, das im Bewegungsgedächtnis gespeichert wird. Erst dadurch wird es dem Menschen möglich, koordinierte, flüssige und fehlerarme Bewegungsabläufe zu verwirklichen. Motorisches Verlernen betrifft vor allem azyklische Bewegungen und Fertigkeiten mit hohem kognitiven Anteil.

Training
Wiederholtes Trainieren führt zu Leistungssteigerungen der trainierten Fähigkeiten. Begabung (Talent) ist angeboren und nicht trainierbar. Untrainierte können $\dot{V}_{O_2max}$ um rund 20% steigern. Anschließend wird beim Ausdauertraining vor allem die anaerobe Schwelle und die Ausdauerkapazität verbessert. Durch Krafttraining wird die Muskelkraft auf zweierlei Weise erhöht: Rekrutierung motorischer Einheiten oder Vergrößerung des Muskelquerschnitts. Im Alter ist die Trainierbarkeit immer noch gut, allerdings liegen die erreichbaren Maximalwerte niedriger. Dies gilt vor allem für Schnelligkeit und Beweglichkeit wegen der verminderten Elastizität der Gewebe im Alter.

40.7 Ermüdung, Erschöpfung, Übertraining und Erholung

Leistungsgrenzen

Während Arbeit unterhalb der Dauerleistungsgrenze tritt keine muskuläre Ermüdung ein, oberhalb der Dauerleistungsgrenze ist jede muskuläre Arbeit zeitlich limitiert.

Dauerleistungsgrenze. Darunter versteht man diejenige Leistungsgrenze, bis zu der statische oder dynamische Arbeit ohne

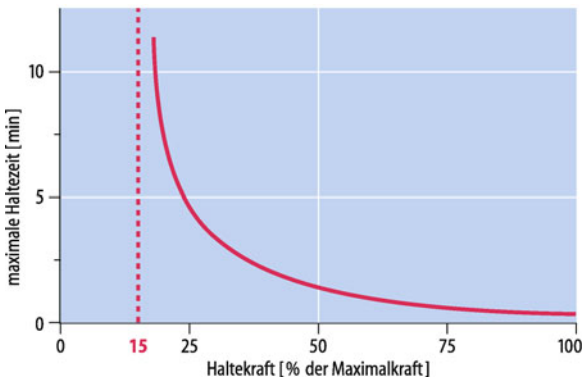


Abb. 40.17. Maximale Haltezeit und Ermüdung: In Abhängigkeit von der Haltekraft (in % der individuellen Maximalkraft) nimmt die maximale Haltezeit exponentiell ab. *Rote, gepunktete Linie:* Dauerleistungsgrenze für statische Arbeit nach Rohmert, wobei die Dauerleistungsgrenze für ermüdungsfreie statische Arbeit aus heutiger Sicht zwischen 5 und 10% liegt

zunehmende muskuläre Ermüdung während 8 h (= Dauer einer Schicht) erbracht wird. **Muskuläre Ermüdung** ist dabei nicht mit Müdigkeit (Bedürfnis nach Schlaf) zu verwechseln. Die Herzmuskulatur arbeitet dauernd, ohne zu ermüden, da die in jedem Aktionszyklus enthaltene Pause für eine völlige muskuläre Erholung ausreicht. Für die Nackenmuskulatur beim Ausbalancieren des Kopfes und für die Muskulatur zum Hochhalten des Unterkiefers (sog. Ruheschwebe) liegt die Intensität üblicherweise unterhalb der Dauerleistungsgrenze für statische Arbeit.

Dauerleistungsgrenze für dynamische Arbeit. Diese liegt für Untrainierte, falls mit mehr als einem Siebtel der Gesamtmuskelmasse gearbeitet wird, etwa bei einer Herzfrequenz von 130/min, einem Atemzeitvolumen von 30 l/min (»Laufen, ohne zu schnaufen«), einer **Erholungszeit** für die Herzfrequenz von unter 5 min, einer **Erholungspulssumme** unter 100 (Abb. 40.3), einer **Blutlaktatkonzentration** unter 2 mmol/l und einem $\dot{V}_{O_2}$ von 50% $\dot{V}_{O_2max}$. Im Gegensatz zum Sport befinden sich die meisten **körperlichen Berufstätigkeiten** heute unterhalb der Dauerleistungsgrenze. Kurzzeitiges Überschreiten der Dauerleistungsgrenze (z. B. Herzfrequenz über 130/min, Blutlaktatkonzentration über 2 mmol/l) wird in den meisten Fällen durch organisierte oder versteckte Pausen unterbrochen und damit schon während der Arbeitszeit durch Erholung ausgeglichen.

Dauerleistungsgrenze für statische Arbeit. Diese liegt zwischen 5 und 10% der Maximalkraft. Daher tritt muskuläre Ermüdung an **Arbeitsplätzen** mit statischer Arbeit viel häufiger und rascher als bei dynamischer Arbeit auf, beispielsweise beim Tragen eines schweren Gegenstands, bei Armarbeit über Kopfhöhe oder bei Montagearbeiten mit Schräghaltung des Kopfes.

Höchstleistungsgrenze. Muskuläre Arbeit oberhalb der Dauerleistungsgrenze ist durch eine zeitliche Begrenzung charakterisiert: Je intensiver dabei gearbeitet wird, desto früher tritt Ermüdung ein. Dies gilt für statische (Abb. 40.17) und für dynamische Arbeit. Angaben zur Höchstleistungsfähigkeit sind daher nur mit den zugehörigen Zeitspannen bis zum Abbruch sinnvoll. Auch die Höchstleistungsfähigkeit weist in Abhängigkeit von Trainingszustand und leistungsrelevanten Persönlichkeitsmerkmalen erhebliche interindividuelle Unterschiede auf.

Ermüdung

Bei einer Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit spricht man von Ermüdung, wobei diese muskulär-metabolisch oder zentral-koordinativ bedingt sein kann.

Ermüdung. Anhaltende Schwerarbeit führt nicht nur zu metabolisch bedingter Ermüdung, sondern auch zu typischen Ermüdungserscheinungen im Bereich der Motorik. Gegen Ende einer erschöpfenden dynamischen Arbeit treten **Koordinationsstörungen** auf: Die Präzision zyklisch wiederkehrender Bewegungen nimmt deutlich ab, der Bewegungsablauf ähnelt demjenigen von Anfängern (Abb. 40.16). Gegen Ende einer ermüdenden statischen Arbeit tritt **Tremor** (Muskelzittern) auf. Ermüdung der Haltungsmotorik äußert sich u. a. in einem Nachvornefallen des Rumpfes und dem Hängenlassen der Schultern. Im Anschluss an ermüdende Arbeit ist die **Feinmotorik** oft über Stunden beeinträchtigt, was sich auf verschiedenste Tätigkeiten besonders nachteilig auswirken kann (so bei Musikern, Mikrochirurgen oder Zahnärzten). Zur optimalen Einteilung der Leistungsreserven trägt auch die Fähigkeit bei, den Leistungseinsatz im Hinblick auf ein Ziel optimal einzuteilen **(Zielantizipation)**.

Die Leistungseinbuße bei Ermüdung ist durch Ruhe reversibel, im Gegensatz zur **Schwäche** (z. B. aufgrund von neuromuskulären Erkrankungen), die auch durch Ruhe nicht rückgängig gemacht werden kann. Die Ermüdung ist ein komplexes, **multifaktorielles Ereignis**, das verschiedene Ursachen haben kann:

- **Muskulärer K^+-Mangel:** Durch die hohe Innervationsfrequenz bei intensiver Leistung geht K^+ aus dem Muskel verloren.
- **Lokaler pH-Abfall aufgrund von Übersäuerung:** Dadurch wird der optimale pH-Bereich für Enzymaktivitäten verlassen.
- **Mangel an Muskelglykogen** beeinträchtigt die benötigte ATP-Resyntheserate.
- **Muskulärer Temperaturanstieg:** Dadurch wird der optimale Temperaturbereich für Enzymaktivitäten überschritten.
- **Kerntemperaturanstieg** wegen unzureichender Kühlung.
- **Flüssigkeitsmangel:** Dadurch können Herzminutenvolumen und Blutdruck abnehmen, womit der Blutfluss zu Muskeln und Haut reduziert wird.
- **Psychische Komponenten (z. B. Motivation):** Entsprechende Motivation ist unabdingbar, um eine maximale Leistung zu erbringen. Dabei spielt die **Blutglukosekonzentration** (Hauptenergiequelle der Nervenzellen) eine wichtige Rolle. Dieser Aspekt der Blutglukosekonzentration wird im Vergleich zur Bedeutung der Blutglukose als Energielieferant für die Skelettmuskulatur oft unterschätzt. Auch in Sportarten, bei denen eher koordinative denn metabolische Fähigkeiten von entscheidender Bedeutung sind, kann eine beginnende, mentale Ermüdung durch eine **Hypoglykämie** verursacht sein.
- **Sog. zentrale, motivationsunabhängige Ermüdung:** Diese wird wahrscheinlich in der Arbeitsmuskulatur ausgelöst und

bewirkt auf nervösem Wege eine zentrale Blockade. Das verhindert eine maximale Muskelaktivität (man spricht von sog. **autonom mobilisierbaren Reserven**), die aber z. B. bei großer Gefahr mittels extremer Aktivierung des Sympathikus oder medikamentös (Stimulanzien, ▶ Abschn. 40.8) dennoch während kurzer Zeit wieder erreicht werden kann. Auch **elektrische Stimulation** von zentralen oder peripheren Nervenfasern bringen die willkürlich nicht mehr stimulierbare Muskulatur wieder zur Kontraktion.

Erschöpfung und Übertraining

Muss die Leistung unfreiwillig abgebrochen werden, wird von Erschöpfung gesprochen; Übertraining zeigt sich in einer Leistungsverminderung trotz regelmäßigen Trainings.

Erschöpfung. Wird bei intensiver physischer Arbeit oberhalb der Dauerleistungsgrenze nicht rechtzeitig oder nach wiederholten Höchstleistungen nicht ausreichend Erholung gewährt, tritt Erschöpfung ein. Dieser Zustand maximaler Ermüdung führt zum Arbeitsabbruch, da die Funktion verschiedener Regulationssysteme schwerstens beeinträchtigt wird.

40.4. Muskelkater

Ursachen. Der Muskelkater ist eine Spätfolge anstrengender Muskelaktivität. Der druck- und bewegungsbedingte Muskelschmerz wird durch Mikroläsionen an Myofibrillen und Sarkolemm verursacht, die bevorzugt infolge großer Muskelkräfte, schlechter intramuskulärer Koordination (typisch für Anfänger) und exzentrischer Arbeit auftreten. Abbauprodukte der Mikroläsionen sind wahrscheinlich osmotisch aktiv und erhöhen dadurch den Druck in den Muskelfasern. Das könnte erklären, weshalb die Muskelschmerzen nach 24–48 h ihr Maximum erreichen. Diskutiert wird auch eine Reizung von Schmerzafferenzen durch infolge Gewebsschädigung freigesetzte Gewebshormonen, wie z. B. Histamin.

Therapie. Eine rational begründbare Therapie – außer das Vermeiden von entsprechenden Muskelaktivitäten – ist nicht bekannt.

Akute Erschöpfung. Zu akuter Erschöpfung kommt es bei **Schwerarbeit** mit hoher Stoffwechselintensität: Die Leistungsfähigkeit nimmt schnell ab. Solche Erschöpfungszustände gehen mit einer massiven metabolischen Azidose einher, Abnahmen des pH-Werts im Blut bis auf 6,8, im Muskel bis auf 6,4 wurden beobachtet. Trotzdem darf man sich den körperlichen Zusammenbruch im Erschöpfungszustand nicht als einen nur metabolisch bedingten Endpunkt vorstellen: Der Mensch bricht im Erschöpfungszustand eine Arbeit auch dann ab, wenn er glaubt, nicht mehr weitermachen zu können oder wenn der entsprechende Wille fehlt. Die sporttypische Erschöpfung im Ziel und nicht davor erfordert Erfahrung sowie die Fähigkeit, die aktuelle Anstrengung bzw. Beanspruchung adäquat mit den Leistungsreserven bis zum Ziel abzustimmen **(Zielantizipation)**.

Nach intensiven Sportaktivitäten, die ca. 1 min dauern, werden hohe Laktatkonzentrationen bis 20 mmol/l Blut häufig erreicht, ohne dass die Betroffenen Dauerschäden davontragen. In Notsituationen und unter dem Einfluss klassischer Dopingpräparate können noch ausgeprägtere Erschöpfungszustände auftreten; bleibende Schäden sind dann nicht auszuschließen. **Erschöpfung** gehört zum **Alltag des Sports**, bei Gesunden mit minimalen Risiken. Ganz anders sieht es aus bei Vorschädigungen, speziell des Herzens (Herzfehler, Herzmuskelentzündung oder Koronarsklerose als typische Alterserscheinung).

Übertraining. Eine spezielle Form von **Ermüdung bzw. Erschöpfung** stellt das Übertraining dar. Es wird definiert als **Leistungsabfall** bei regelmäßigem Training, ohne dass ein krankhafter, organischer Befund erhoben werden kann. Oft treten auch **vegetative Symptome** wie Schlaflosigkeit oder Herzschmerzen auf. Ein Übertraining kann entstehen, wenn die Belastung zu groß (z. B. infolge Vergrößerung des Trainingsumfangs) oder die Belastbarkeit zu klein (z. B. zu kurze Erholungszeit nach einer Erkrankung, Todesfall in der Familie) war.

Um Trainingseffekte zu erzielen, muss eine Überbelastung, quasi ein akutes Übertraining, stattfinden. Davon wird sich der Körper aber erholen, wenn ihm die dazu notwendige Zeit eingeräumt wird. Sind die Pausen zu kurz, so wird aus dem akuten ein chronisches Übertraining. Letzteres ist schwer zu diagnostizieren und deshalb oft eine Ausschlussdiagnose. Grund für den Leistungsschwund trotz regelmäßigen Trainings ist wahrscheinlich eine verminderte hypothalamisch-hypophysäre Aktivität, die sich in **verminderten Antworten von Nebennierenrinden- und Wachstumshormonen** zeigt und sich negativ auf den Metabolismus auswirkt.

Erholung

Die Pausenverteilung ist ein maßgeblicher Aspekt der Erholung; meistens führen nicht hohe Energieumsätze, sondern Fehlbelastungen und Fehlmotorik zu gesundheitlichen Beschwerden.

Erholung. Sie setzt ein, sobald eine Aktivität abgebrochen, reduziert oder durch eine andere ersetzt wird: Der Ermüdungsgrad nimmt ab, die Leistungsfähigkeit wieder zu. Die Regeneration gleicht nur bedingt der Aufladung eines erschöpften Akkus; dies gilt am ehesten noch für die muskulären Energievorräte. Im motorischen Bereich ist die **Feinmotorik** nach ermüdender Haltearbeit über einige Stunden gestört. Erholungspausen müssen insbesondere bei Arbeiten **oberhalb der Dauerleistungsgrenze** eingelegt werden. Da die metabolische Regeneration zu Beginn einer Erholungsphase besonders rasch verläuft, wie z. B. die Abnahme der Herzfrequenz zeigt (◘ Abb. 40.3), gilt für die Verteilung organisierter Pausen: viele, **kurze Pausen** sind besser als wenige, lange Pausen.

40.5. Muskelkrampf

Ursachen. Elektrolytstörungen (möglicherweise Magnesiummangel) gelten als eine typische Ursache für spontane, schmerzhafte Muskelkrämpfe. Magnesium ist wichtig bei der Muskelerschlaffung. Elektrolytstörungen können durch Flüssigkeitsverlust oder durch Änderungen der Elektrolytkonzentrationen entstehen. Beides kann durch Schwitzen und/oder Fehler beim Flüssigkeits- bzw. Elektrolytersatz verursacht sein.

Prophylaxe. Rechtzeitige, adäquate Zufuhr von Flüssigkeit und Elektrolyten vermindert das Auftreten von Muskelkrämpfen.

Erholung von ermüdender Arbeit ist aber nicht nur in Pausen, sondern auch während Arbeit unterhalb der Dauerleistungsgrenze möglich. Bei **mentalen Arbeiten** können bereits innerhalb einer Stunde so deutliche Leistungseinbußen auftreten, dass eine Erholungspause erforderlich wird, z. B. beim Beobachten am Radarschirm. Grundsätzlich tritt eine psychische Ermüdung bei hoher psychischer Anspannung oder bei Monotonie ein.

Im Spitzensport ist die **Erholung ein wichtiges Trainingselement**. Die Erholung muss sorgfältig geplant werden, um optimale Trainingseffekte zu erzielen. Missachtung führt hier zu unterdurchschnittlichen Trainingserfolgen, im Extremfall zu einem Übertraining.

Pausen. Man unterscheidet zwischen organisierten und versteckten Pausen:

- Zu den im Arbeitsablauf **organisierten Pausen** zählen Frühstücks- und Mittagspause, vorgeschriebene Pausen für Fahrzeugführer oder für Arbeitende am Bildschirm.
- Die **versteckten Pausen**, beispielsweise in Form nur scheinbar nötigen Naseputzens oder Toilettengangs, können unter dem Aspekt einer zielgerechten, rückgekoppelten Verhaltensregulation eine sehr sinnvolle Maßnahme gegen eine **Überbeanspruchung** sein, wenn sie auf einem tatsächlichen Erholungsbedarf beruhen.

Spätestens im **Erschöpfungsbereich** befindet sich der Mensch auf einer Gratwanderung zwischen einem noch rechtzeitig vorgenommenen und einem als »Notbremse« durch Erschöpfung erzwungenen Arbeitsabbruch. Die nachfolgende Erholungspause verhindert dann eine völlige Dekompensation.

Gesundheitliche Aspekte intensiver Arbeit

Dynamische Arbeit selbst von hoher Intensität führt bei Gesunden zu keinen Beschwerden; arbeitsbedingte Beschwerden sind nicht metabolisch, sondern mechanisch bedingt.

Gesundheitliche Beschwerden. Hinsichtlich gesundheitlicher Beschwerden führt **dynamische Arbeit** mit hohem Energieumsatz lediglich zu Ermüdung oder gar Erschöpfung der beteiligten Muskulatur. Beide sind ohne gesundheitliche Schäden reversibel, falls eine ausreichende Erholung, sowie genügend Energie- und Flüssigkeitszufuhr gewährt werden. **Arbeitsbedingte Beschwerden** (bis hin zu Schäden) sind kaum metabolisch, sondern vor allem motorisch-biomechanisch bedingt: sie werden durch große Kräfte, die an bestimmten Arbeitsplätzen auf das Skelett-Muskel-System einwirken, oder durch Fehlmotorik einschließlich Zwangshaltungen verursacht.

Das **Nichteinhalten eines Ausgleichs von Ermüdung** durch ausreichende Erholung kann zu gesundheitlichen Schäden führen, ausgelöst z. B. durch bestimmte Formen der Fließbandarbeit, besondere Motivation (Prämien bzw. übersteigerter Ehrgeiz) oder Pharmaka (Störungen beim Einschätzen der Anstrengung, z. B. durch Dopingpräparate, auch am Arbeitsplatz).

Überlastungssyndrom. Dieses tritt auf, wenn der Ausgleich von Ermüdung durch Erholung über längere Zeit nur unvollständig gewährt wird **(chronische Schäden)** oder physiologische bzw. mechanische Grenzen der Belastbarkeit überschritten werden **(akute Schäden)**. Besonders typisch für das Überlastungssyndrom sind akute Schäden im Bereich des Skelett-Muskel-Systems (z. B. Knochenbrüche, Muskel- und Sehnenrisse, Bandscheiben- und Meniskusschäden). Überfordern bestimmte Tätigkeiten die Belastbarkeit dieses Systems über längere Zeit, treten bleibende Schäden auf, wie z. B. Wirbelsäulenveränderungen bei LKW- oder Traktorfahrern. Eine Vielzahl von Schäden an Gelenken, Bändern und Sehnen können auch die Folge zu intensiver sportlicher Betätigung sein.

In Kürze

Ermüdung, Erschöpfung und Übertraining
Arbeit unterhalb der Dauerleistungsgrenze für nichtermüdende statische oder dynamische Arbeit ist durch ein Stoffwechselgleichgewicht gekennzeichnet. Arbeit **oberhalb der Dauerleistungsgrenze** geht mit zunehmender muskulärer Ermüdung bis zur Erschöpfung einher und ist zeitlich limitiert. Ausdauer-, Dauerleistungs- und Höchstleistungsgrenze unterliegen erheblichen interindividuellen Unterschieden. Man unterscheidet **physische Ermüdung**, die bei schwerer körperlicher Arbeit auftritt, von **psychischer Ermüdung**, die als Folge hoher psychischer Beanspruchung, aber auch infolge von Monotonie entstehen kann. Eine metabolisch verursachte Erschöpfung wie im Leistungssport ist meistens vollständig reversibel; dies gilt allerdings nicht für Menschen mit Vorerkrankungen oder bei dopingbedingten Zusammenbrüchen. **Überlastungsschäden** durch körperliche Arbeit hoher Intensität betreffen überwiegend das Skelett-Muskel-System. Sie werden durch große Kräfte, Fehlmotorik oder Zwangshaltung verursacht.

Erholung
Während der Erholung nimmt der Ermüdungsgrad wieder ab; dies ist in Pausen oder Phasen mit Arbeit unterhalb der Dauerleistungsgrenze möglich. Viele kurze Pausen sind metabolisch erholsamer als wenige, lange Pausen. Bei Störungen dieses Ausgleichs, z. B. durch Pharmaka, können schwere gesundheitliche Störungen auftreten.

40.8 Doping

Definition von Doping

Doping ist aus wissenschaftlicher Sicht nicht eindeutig definierbar; man versteht darunter die unerlaubte Verwendung von Wirkstoffen oder Methoden gemäß Dopingliste mit der Absicht einer Leistungssteigerung.

Allgemeine Definition von Doping. Unter Doping versteht man den Versuch, die Leistungsfähigkeit durch Pharmaka oder bestimmte Methoden zu steigern. Mit bestimmten Substanzen sollen die **autonom mobilisierbaren Leistungsreserven** zugänglich werden, z. B. mit Präparaten, die den Adrenalineffekt nachahmen (künstliche Notfallreaktion), oder mit Stoffen, die einen hemmenden Einfluss auf das Anstrengungserlebnis und damit auf die Rückmeldung der Erschöpfungssymptome bzw. deren Verrechnung ausüben (Psychopharmaka).

Ob diese klassischen Dopingmittel bei hochmotivierten, erfahrenen Spitzensportlern überhaupt den gewünschten Effekt (**Mobilisierung autonom geschützter Reserven**; ▶ Abschn. 40.7) bewirken, ist strittig. Unstrittig ist jedoch, dass bei höherer Dosierung eine **falsche Zielantizipation** während des Wettkampfs erfolgt, die zu vorzeitiger bzw. übermäßiger Erschöpfung oder zum **tödlichen Zusammenbruch** führen kann.

Aktuelle Definition von Doping. Das Internationale Olympische Komitee definiert Doping als die beabsichtigte oder unbeabsichtigte Verwendung von Substanzen aus verbotenen Wirkstoffgruppen und die Anwendung verbotener Methoden entsprechend der aktuellen Dopingliste.

Dopingliste

Seit 2004 wird eine weltweit einheitliche Dopingliste verwendet.

Anti-Doping-Programm. Am 3. März 2003 wurde in Kopenhagen das Anti-Doping-Programm der Welt-Anti-Doping-Agentur von allen Delegierten der Sportverbände und Regierungen angenommen. Auch das Internationale Olympische Komitee hat dem zugestimmt. Damit wurde dem unbefriedigenden Zustand der Vergangenheit, dass jeder Sportverband seine eigenen Bestimmungen hatte, ein Ende gesetzt. Seit dem 1. Januar 2004 gibt es nun eine einheitliche, weltweit gültige Dopingliste.

Dopingliste der Welt-Anti-Doping-Agentur. Die Welt-Anti-Doping-Agentur erarbeitet jährlich eine Liste der verbotenen pharmakologisch-medizinischen Maßnahmen zur Leistungsbeeinflussung, die im Wesentlichen folgende Punkte umfasst (Stand 2009):

Jederzeit verbotene Wirkstoffe:

- Anabolika (anabol androgene Steroide wie Testosteronderivate und andere anabol wirkende Substanzen für Muskelaufbau, Kraftzuwachs),
- Hormone und verwandte Wirksoffe (Erythropoietin zur Erhöhung der Erythrozytenanzahl, Steigerung der Ausdauer; Wachstumshormon und insulinähnliche Wachstumsfaktoren zur allgemeinen Leistungsförderung; Gonadotropine wie LH oder HCG, ▶ Kap. 22.4, bei Männern; Insulin; Kortikotropine),
- Beta-2-Agonisten (Ausnahme: Solbutamol und ähnliche Substanzen sind für die Inhalationsbehandlung von Asthma, Anstrengungsasthma und bronchialer Hyperreagibilität bei Vorliegen einer ärztlichen Bestätigung erlaubt),
- Hormonantagonisten und -modulatoren (selektive Modulatoren der Östrogenrezeptoren und andere antiöstrogene Wirkstoffe; Wirkstoffe, welche die Funktion von Myostatin verändern),
- Diuretika und andere maskierende **Wirkstoffe** (zur Erhöhung der renalen Flüssigkeitsausscheidung für eine Gewichtsabnahme, z. B. in Sportarten mit Gewichtsklassen wie Boxen, Gewichtheben, Judo, Ringen, Leichtgewichtrudern oder Skispringen; zur Beeinflussung der Ausscheidung verbotener **Wirkstoffe**, verdecken ihr Vorliegen im Urin und anderen Dopingkontrollproben oder verändern hämatologische Parameter. Beispiele: Azetazolamid, Furosemid, Epitestosteron, Probenecid, Inhibitoren der α-Reduktase, Plasmaexpander).

Im Wettkampf verbotene Wirkstoffe:

- Alle oben aufgeführten Substanzen, plus:
- Stimulanzien (Adrenalin-ähnliche Substanzen zur allgemeinen Stimulation, sollen das »Freisetzen« der autonomen Reserven ermöglichen),
- Narkotika (Schlafmittel zur Schmerzreduktion),
- Cannabinoide (z. B. Haschisch, Marihuana),
- Glukokortikoide (zur Leistungssteigerung oder Schmerzlinderung),

Jederzeit verbotene Methoden:

- Erhöhung der Transportkapazität für Sauerstoff (Blutdoping, Gabe von Perfluoranen zur Erhöhung der Ausdauerkapazität),
- chemische und physikalische Manipulationen (Beeinflussung der Dopingkontroll-Proben auf irgendeine Art, intravenöse Infusionen),
- Gendoping (missbräuchliche Verwendung von Zellen, Genen, Bestandteilen von Genen oder Modulation von Genexpression zur Leistungssteigerung).

In gewissen Sportarten verbotene Wirkstoffe:

- Alkohol (Aerosport, Automobilsport, Bogenschießen, Boules, Karate, Moderner Fünfkampf, Motorbootsport und Motorradsport),
- Betablocker (zusätzlich zu den bei Alkohol erwähnten Sportarten: Billard, Bob, Bridge, Curling, Gymnastik, Kegeln, Ringen, Segeln, Schießen, Skisprung, Snowboard).

In Kürze

Doping

Mangels fehlender Definition gilt als Doping, was gemäß Dopingliste verboten ist. Es gibt verbotene **Wirkstoffe** und Methoden, die immer oder nur während Wettkämpfen verboten sind. Zusätzlich gibt es nur in gewissen Sportarten verbotene Wirkstoffe. Die Kontrollen finden nicht nur bei Wettkämpfen sondern auch unangesagt außerhalb der Wettkämpfe in der Trainingsphase statt.

Literatur

Boutellier U, Spengler CM (1999) $\dot{V}_{O_2max}$ als Maß für die Ausdauerleistungsfähigkeit? Schweiz Z Sportmed Sporttraum 47: 118–122

Hollmann W, Hettinger T (2000) Sportmedizin: Grundlagen für Arbeit, Training und Präventivmedizin, 4. Aufl. Schattauer, Stuttgart

De Marées H (2003) Sportphysiologie, 9. Aufl. Sportverlag Strauß, Köln

McArdle WD, Katch FI, Katch VL (2006) Exercise physiology: energy, nutrition, and human performance, 6. Aufl. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Weineck J (2010) Sportbiologie, 10. Aufl. Spitta, Balingen

Kapitel 41
Alter und Altern

Thomas von Zglinicki

41.1 Was ist Altern? – 878

41.2 Zelluläre und molekulare Mechanismen des Alterns – 880

41.3 Organveränderungen im Alter – 884

41.4 Funktionsbeeinträchtigung und Krankheit – 888

41.5 Intervention – 889

Literatur – 891

Einleitung

»Wie traurig ist das!« sagte Dorian Gray leise und wandte die Augen nicht von seinem eigenen Bildnis. »Wie traurig ist das! Ich werde alt und grässlich und widerwärtig werden, aber dieses Bild wird immer jung bleiben. Es wird nie älter sein als dieser Junitag heute. Wenn es nur umgekehrt wäre! Wenn ich immer jung bleiben könnte und dafür das Bild immer älter würde! Dafür – dafür – dafür – gäbe ich alles! Ja, es gibt nichts in der ganzen Welt, was ich nicht dafür gäbe! Ich gäbe meine Seele dafür!« (Oscar Wilde, »Das Bildnis des Dorian Gray«).

Der Traum von der ewigen Jugend ist so alt wie die Menschheit. Der prozentuale Anteil der Alten und sehr Alten an der Gesellschaft ist in allen Ländern der am schnellsten wachsende. Alter ist heute der bedeutsamste prädisponierende Faktor für die wichtigsten schweren Erkrankungen. In allen entwickelten Ländern bilden Alte und sehr Alte schon rein zahlenmäßig den Schwerpunkt ärztlicher Tätigkeit. Umso erstaunlicher ist es, dass sich die Wissenschaft erst seit wenigen Jahren ernsthaft mit den Prozessen, die zum Altern von Organismen führen, auseinandersetzt.

41.1 Was ist Altern?

IX

Definition des Alterns

Altern ist die ständige Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit bewirkt durch intrinsische Prozesse.

Jeder von uns, sofern er nur alt genug wird, ist dem Altern ausgesetzt. Altern ist **universal** innerhalb unserer Spezies (und vielen anderen, aber durchaus nicht allen, s. unten). Das bedeutet, menschliches Altern ist keine Krankheit, sondern ein **normaler physiologischer Prozess**. Dieser Prozess tritt auch unter den denkbar günstigsten Umweltbedingungen auf, er ist **intrinsisch**.

Altern ist charakterisiert durch morphologische und funktionelle Veränderungen in praktisch allen Organsystemen (▶ Abschn. 41.4). Die meisten dieser Veränderungen können jedoch in einem Individuum schnell, im nächsten langsam ablaufen und im dritten praktisch nicht wahrnehmbar sein. Für sich genommen, ist also keine dieser Veränderungen notwendig oder gar kausal für das Altern. Dies ist ein starkes Argument für die weitgehend akzeptierte Annahme, dass Altern **multifaktoriell** bedingt ist. Die Zusammenhänge sind so vielfältig und kompliziert, dass eine kausale Definition des Alterns bis heute noch nicht gegeben werden kann.

Das Wesen des Alternsprozesses liegt darin, dass er fortwährend die Wahrscheinlichkeit zu erkranken erhöht, und zwar an verschiedenen Krankheiten gleichzeitig **(Multimorbidität)** und mit kritischen Konsequenzen für Lebensqualität und Lebensdauer. Die heute in den entwickelten Industrieländern individuell wie gesellschaftlich bedeutendsten schweren Erkrankungen sind nicht nur hochsignifikant mit dem Alter assoziiert. Alter ist auch der wichtigste Einflussfaktor für die Suszeptibilität gegenüber diesen Krankheiten.

Altern ist das Ergebnis evolutionärer Anpassung

Altern ist biologisch nicht notwendig und nicht programmiert, aber eine evolutionär sinnvolle Strategie.

Alternde und nicht alternde Populationen. Altern, d. h. intrinsische Modulation der Überlebenswahrscheinlichkeit, ist nicht notwendig, um die Größe einer Population zu kontrollieren. Abb. 41.1 zeigt drei hypothetische Beispiele. Die blauen Linien charakterisieren eine nicht alternde Population. Biergläser in einer Kneipe z. B. altern nicht, sondern »sterben« durch Bruch. Dies ist ein extrinsisches Risiko, das über die Zeit konstant bleibt. In einer hektischen Kneipe mit einem fünfprozentigen Bruchrisiko pro Tag vernichtet die Umgebung 95% aller Gläser innerhalb von 50 Tagen **ohne jegliches Altern**.

Nicht alternde Organismen. Viele, jedoch nicht alle Protozoen sind potenziell unsterblich. Pflanzen (Stecklinge) und zahlreiche Würmer sind praktisch unbegrenzt regenerierbar. Der Süßwasserpolyp Hydra ist das bestuntersuchte Beispiel für einen nicht alternden Metazoen. Darüber hinaus gibt es zahlreiche Arten von Pflanzen und Tieren (verschiedene Bäume, Muscheln, Hummer, verschiedene Amphibien und Reptilien), für die ein Anstieg der Mortalität mit dem Alter nicht nachweisbar ist. Wachstum und Fortpflanzungsfähigkeit dieser Organismen nimmt mit dem Alter nicht merkbar ab.

Die roten Kurven zeigen eine andere Population. Das könnten z. B. Hasen in freier Wildbahn sein. Diese seien dem gleichen extrinsischen Risiko von 5% pro Zeiteinheit ausgesetzt. Zusätzlich altern die Mitglieder dieser Population. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit zu sterben exponentiell mit dem Alter an. Wie schnell dieser Anstieg ist, bestimmt die **Rate des Alterns**. Das interessante Ergebnis ist, dass in diesem Beispiel die Überlebensrate der Hasen durch den Alternsprozess praktisch nicht beeinflusst wird: Rote und blaue Kurve sind nahezu identisch, die **mittlere Lebenserwartung** der Hasen (markiert durch die Pfeile) ist dieselbe wie die der nicht alternden Biergläser. Anders gesagt: Die meisten Hasen sterben aufgrund extrinsischer Ursachen lange bevor Alterserscheinungen bemerkbar werden.

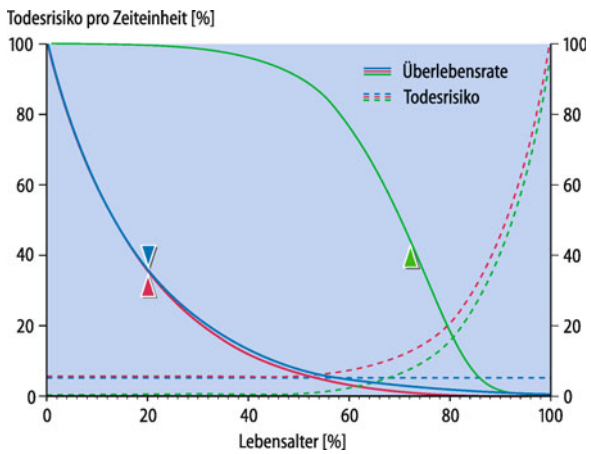


Abb. 41.1. Überlebenskurven in alternden und nicht alternden Populationen. Überlebensrate *(ausgezogene Kurven)* und Todesrisiko *(gestrichelt)* sind angegeben für eine nicht alternde Population mit konstantem extrinsischem Risiko *(blau)*, eine alternde Population mit gleichem extrinsischem Risiko *(rot)* und für die gleiche Population nach Beseitigung extrinsischer Risiken *(grün)*

Die Überlebenskurve wird jedoch drastisch modifiziert, wenn extrinsische Risiken minimiert werden. Die grüne Population altert mit der gleichen Geschwindigkeit (d. h. der exponentielle Anstieg der Sterbenswahrscheinlichkeit ist der gleiche), aber die Hasen sind nunmehr zu wohlbehüteten, gepflegten Haustieren geworden und extrinsische Todesursachen sind ausgeschlossen. Dies führt zu einem dramatischen Anstieg der mittleren Lebenserwartung und im Extremfall zu einer Rektangularisierung der Überlebenskurve, nicht aber zu einer Veränderung der **maximalen Lebensspanne**. Schließlich könnte die Rate des Alterns der Hasen pharmakologisch oder gentherapeutisch verlangsamt werden. Dies würde die maximale Lebensspanne erhöhen. Wahrscheinlich würde die Behandlung auch den Alternsprozess **komprimieren**, d. h., die terminale Phase des signifikanten Anstiegs von Mortalität und Multimorbidität würde relativ oder absolut verkürzt.

Altern ist nicht programmiert. Das Beispiel zeigt, dass unter Normalbedingungen, d. h. einem substanziellen extrinsischem Risiko, Altern nicht zur Kontrolle der Populationsgröße und damit zur Erneuerung der Art erforderlich ist. Wenn alle Mitglieder einer Population sowieso jung sterben, wird die natürliche Selektion mit dem Alter immer schwächer und kann keinen direkten Einfluss auf den Prozess des Alterns ausüben. Daher kann sich ein biologisches Programm mit Zielpunkt Altern und Tod nicht entwickelt haben. Gene, die Altern als einen gerichteten Prozess **programmieren**, gibt es nicht.

Altern als evolutionäre Anpassung. Warum altern so viele Organismen, wenn es biologisch nicht notwendig ist? Offensichtlich ist Altern eine evolutionär erfolgreiche Strategie. Moderne Alternstheorien stimmen darin überein, dass Altern das Ergebnis permanenter Schädigungen ist, die langfristig nicht ausreichend kompensiert und/oder repariert werden. Da Lebensspanne und Länge der Reproduktionsphase durch extrinsische Risiken bestimmt werden, ist es evolutionsbiologisch sinnvoll, nur limitierte Ressourcen in Erhaltungs- und Reparaturfunktionen zu investieren. Dies führt zu einer Reihe wichtiger und nachprüfbarer Schlussfolgerungen:

- Es gibt keine spezifischen Gene, die Altern hervorrufen.
- Gene, die somatische Erhaltungsmechanismen und Reparaturprozesse steuern, sind wichtig für Altern und Langlebigkeit.
- Die Rate des Alterns und die maximale Lebensspanne einer Spezies ist in erster Linie das Ergebnis einer Anpassung an das spezifische Niveau extrinsischer Risiken.
- Plastizität und Zufall können eine relativ große Rolle im Altersprozess spielen.

Altern und Lebenserwartung des Menschen

Elimination extrinsischer Risiken bewirkt einen dramatischen Anstieg der mittleren Lebenserwartung; es ist unklar, wieweit die maximale Lebensspanne des Menschen steigen kann.

Altern humaner Populationen. In den meisten Industrieländern hat sich im Laufe des vergangenen Jahrhunderts die **mittlere Lebenserwartung** nahezu verdoppelt. Dies ist in erster Linie auf verbesserte Lebensbedingungen zurückzuführen (Ernährung, Hygiene, reduzierte Kindersterblichkeit, Vorbeugung gegen lebensbedrohliche Infektionen), d. h. auf Ausschaltung extrinsischer Risiken. Abb. 41.2 zeigt die Entwicklung der Lebenserwartung in Deutschland über die letzten 500 Jahre. Das Durchschnittsalter ist gestiegen, und die klassische Bevölkerungspyramide wird an ihrer Spitze mehr und mehr aufgeweitet (Rektangularisierung der Überlebenskurve). Dies wurde bislang dadurch erreicht, dass mehr Menschen älter werden, aber vermutlich ohne dass sich die maximale Lebenserwartung oder die Rate des Alterns wesentlich verändert haben. Die extrapolierte Kurve für 2040 zeigt die Grenze des Erreichbaren unter der Voraussetzung einer maximalen Lebenserwartung von etwa 120 Jahren und nur geringfügig beeinflussbarer Rate des Alterns. Dies sind häufig benutzte demographische Standardannahmen; sie sind wissenschaftlich jedoch nicht ausreichend untermauert.

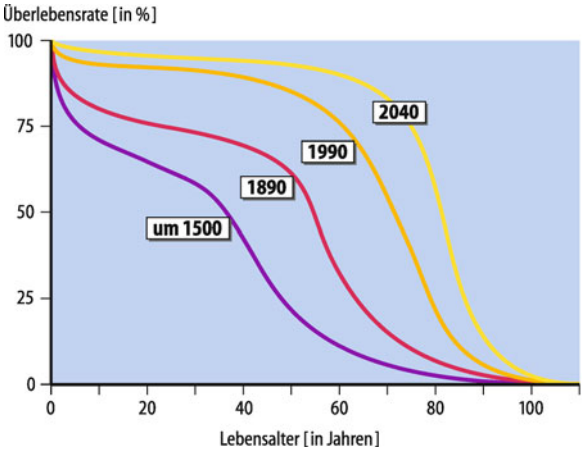


Abb. 41.2. Lebenserwartung in Deutschland. Die Verbesserung der medizinischen, sozialen und ökonomischen Verhältnisse hat in den letzten Jahrhunderten in Deutschland dazu geführt, dass die Überlebensrate bis ins hohe Alter nur langsam abnimmt. (Nach Nikolaus 1992)

Maximale Lebensspanne. Die maximale Lebensspanne des Menschen wird gegenwärtig von Jeanne Calment definiert, die 1997 als bislang ältester Mensch mit zweifelsfrei nachgewiesenem Geburtsdatum im Alter von 122 Jahren und 164 Tagen starb. Es ist bislang unklar, ob und wieweit humanes Altern verlangsamt und/oder das maximale Alter unserer Spezies durch Optimierung von Sozialstruktur, Ernährung, Lebensstil oder medizinischer Prophylaxe erhöht werden kann. Zahlreiche experimentelle Untersuchungen zeigen allerdings, dass nicht nur die Lebenserwartung, sondern auch die maximale Lebensspanne von ganz unterschiedlichen Tieren z. B. durch Behandlung mit Antioxidanzien oder durch kalorische Reduktion signifikant gesteigert werden kann (▶ Abschn. 41.2). Es ist daher wahrscheinlich, dass die maximal mögliche menschliche Lebensspanne noch nicht bekannt ist.

Mittlere Lebenserwartung. Die mittlere Lebenserwartung des Menschen hängt sehr stark von den konkreten Umweltbedingungen ab und variiert über einen weiten Bereich zwischen Ländern und zwischen Bevölkerungsgruppen oder sozialen Schich-

ten innerhalb eines Landes. Sie kann in einzelnen Ländern durchaus abfallen, wie z. B. in den Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion. Im jeweils »besten« Land (heute ist das Japan) ist die mittlere Lebenserwartung seit 1840 kontinuierlich angestiegen, und zwar Jahr für Jahr um nahezu 3 Monate für Frauen und 2,5 Monate für Männer. Bis heute wurde kein Anzeichen einer Verlangsamung dieses Anstiegs beobachtet. Wenn es also eine konstante maximale Lebensspanne gibt, muss sie so groß sein, dass sie den Anstieg der mittleren Lebenserwartung (der im Gegensatz zur Lebensspanne sehr genau gemessen werden kann) bis heute nicht abflachen konnte.

In Kürze

Altern

Populationen alternder Organismen sind gekennzeichnet durch eine aufgrund intrinsischer Prozesse mit der Zeit **ansteigende Wahrscheinlichkeit** zu sterben. Altern ist nicht biologisch notwendig und kein programmierter Prozess, sondern das Ergebnis einer **evolutionären Anpassung** an das spezifische Niveau extrinsischer Risiken im Sinne einer Optimierung der Verteilung begrenzter Ressourcen.

Die **maximale Lebensspanne** des Menschen ist größer als 122 Jahre. Ihr Grenzwert ist unbekannt.

Die **mittlere Lebenserwartung** des Menschen hängt sehr stark von den konkreten Umweltbedingungen ab und variiert über einen weiten Bereich zwischen Ländern und zwischen Bevölkerungsgruppen oder sozialen Schichten innerhalb eines Landes.

IX

41.2 Zelluläre und molekulare Mechanismen des Alterns

Molekulare Schäden und Altern

Molekulare Schäden sind ein unvermeidbarer Bestandteil aller Lebensprozesse und die ultimative Ursache des Alterns.

Oxidativer Stress. In ▶ Kap. 36.5 ist beschrieben, wie unter normalen physiologischen Bedingungen in Verbindung mit Stoffwechselaktivitäten von Zytochrom P_{450}, Oxidasen und vor allem in der mitochondrialen Elektronentransportkette das **Superoxid-Anionenradikal O_2^-**, das **Wasserstoffperoxid H_2O_2** und das hochreaktive **Hydroxylradikal $OH^·$** gebildet werden. Diese reaktiven Sauerstoffverbindungen werden häufig als **ROS** *(reactive oxygen species)* bezeichnet. **Oxidativer Stress** entsteht, wenn die Konzentration von ROS die Entgiftungs- und Reparaturkapazität der Zelle übersteigt. Dies resultiert in der Schädigung aller zellulären und extrazellulären Makromoleküle.

Lipidperoxidation. ROS können ungesättigte Fettsäuren peroxidieren. Damit wird eine Kettenreaktion in zellulären Membranen gestartet, die immer neue Lipidperoxide generiert. Dies verändert die Fluidität biologischer Membranen und beeinflusst die Aktivität membranständiger Transportproteine durch Veränderung ihrer Mikroumgebung. Die Membranpermeabilität steigt, und Peroxidationsreaktionsketten generieren toxische Endprodukte wie Malondialdehyd oder Hydroxynonenal, die ihrerseits Proteine schädigen. Im Ergebnis muss mehr Energie aufgewendet werden um Membranpotenziale aufrechtzuerhalten. Lipidperoxidation ist eine wichtige Ursache für sinkende Erregbarkeit und Transportleistung von Zellen, speziell unter Belastung, im Alter.

Oxidative Proteinmodifikationen. ROS können Peptidketten in Proteinen aufbrechen und eine Vielzahl oxidativer Modifikationen der Aminosäure-Seitenketten bewirken, insbesondere die Oxidation von Sulfhydrylgruppen (in Zystein und Methionin) zu Proteindisulfiden und Methioninsulfoxid und die Bildung von Karbonylen an Lysin, Arginin, Threonin und Prolin. Das Ergebnis ist (partielle) Entfaltung der Proteine und ein Anstieg der Hydrophobizität der Oberfläche. Mit Ausnahme der Disulfide und Sulfoxide können oxidative Proteinmodifkationen nicht direkt repariert werden, sondern die modifizierten Proteine werden in Proteasomen und Lysosomen verstoffwechselt. Der Anteil oxidierter Proteine in der Zelle steigt mit dem Alter, und Überlastung der proteinabbauenden Systeme ist eine der Ursachen zellulären Alterns (s. unten).

DNA-Schädigung. Oxidative Schädigung kann Einzel- und Doppelstrangbrüche sowie verschiedenste Basenmodifikationen bewirken, die ihrerseits zu Replikations- und Translationsblockaden oder zu Fehlpaarungen und damit zu fixierten Mutationen führen können. Pro Zelle und Tag entstehen einige 10^4 bis 10^5 Schäden, von denen etwa eine Hälfte auf oxidative Schädigung, die anderen auf spontane Schäden zurückzuführen sind. Die weitaus meisten Schäden werden repariert. Trotzdem kommt es zur Akkumulation somatischer Mutationen mit dem Alter, die zu zellulären Funktionsbeeinträchtigungen führen können.

Nichtoxidative Schädigung. Oxidation ist nicht die einzige Form der Schädigung von Biomakromolekülen.

- DNA wird spontan (thermisch) depuriniert und depyrimidiniert. Thermisch induzierte Einzelstrangbrüche sind ähnlich häufig wie oxidativ generierte.
- Guanin wird nichtenzymatisch methyliert.
- Biosynthesefehler sind eine wichtige Ursache des Auftretens fehlerhafter Proteine.
- Die wichtigste Form posttranslationaler nichtoxidativer Proteinschädigung ist **nichtenzymatische Glykosylierung**, d. h. die Addition von Zucker an Proteine (Maillard-Reaktion). Es entstehen zunächst Fructosamin-Protein-Addukte (Amadori-Produkte) und schließlich über mehrere Zwischenschritte sog. ***advanced glycation end products*** (AGE). AGE stimulieren die Quervernetzung von Kollagen, können rezeptorvermittelt in verschiedenen Zelltypen aufgenommen werden und aktivieren dort Stressreaktionen. Klinisch am besten beschrieben ist die Rolle von AGE für die mikrovaskuläre Pathologie bei Diabetes und Nephropathie.

Zelluläre Schutz- und Reparaturmechanismen

Schutz- und Reparaturprozesse spielen eine wichtige Rolle für die Geschwindigkeit des Alterns.

Antioxidativer Schutz. Wie in ▶ Kap. 36.5 beschrieben, verfügen Zellen und Gewebe über ein komplexes **antioxidatives Schutzsystem**, das aus enzymatischen und nichtenzymatischen Antioxidanzien und Radikalfängern besteht. Die Qualität des antioxidativen Schutzes bestimmt wesentlich die Geschwindigkeit des Alterns.

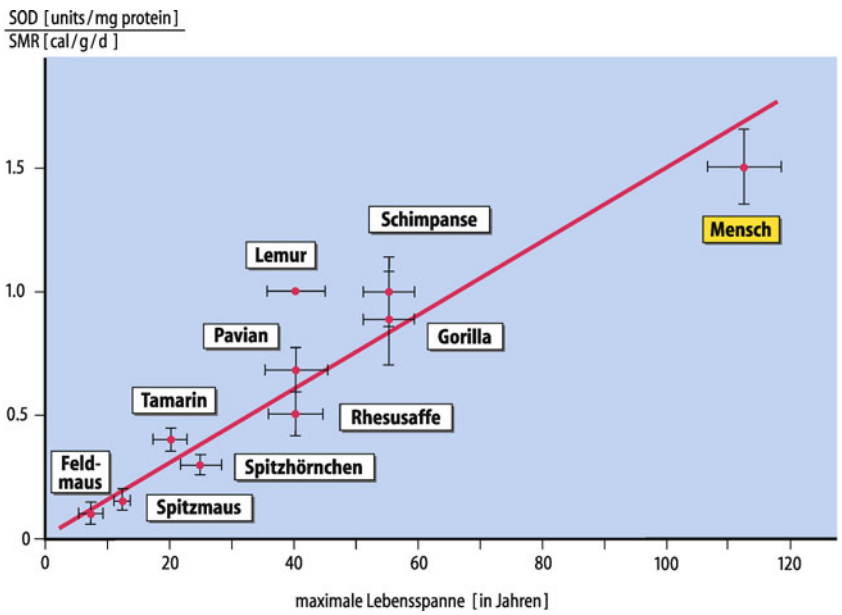
■■■ Querschnittsuntersuchungen an verschiedenen Säugerspezies zeigen, dass zellulärer SOD-Gehalt (◘ Abb. 41.3), DNA-Reparaturkapazität und generelle Stressresistenz gut mit der Lebensspanne korrelieren. Transfektion eines zusätzlichen SOD-Gens und entsprechende Überexpression kann das Leben von Fruchtfliegen um etwa ein Drittel verlängern. Die Lebensspanne von C. elegans steigt signifikant an, wenn die Würmer mit einem katalytisch aktiven SOD-Mimetikum gefüttert werden. Mäuse, in denen das p66Shc-Gen mutiert wurde, produzieren weniger freie Sauerstoffradikale in ihren Geweben und leben um etwa 30% länger als ihre nicht modifizierten Geschwister.

Sekundärer Schutz. ***Turnover*** von Membranen und Proteinen und **Reparatur von DNA** stellen die zweite »Verteidigungslinie« der Zellen dar.

- **Protein-*turnover* und Lipofuszin:** Proteine werden nach einer Lebensdauer von Minuten bis wenigen Tagen in **Lysosomen** oder **Proteasomen** abgebaut und geschädigte Proteine werden dabei bevorzugt. Neben der Entgiftung geschädigter Proteine ist Proteinabbau jedoch auch essenziell für eine Vielzahl weiterer physiologischer Funktionen wie Antigenpräsentation oder Zellzyklus. Im Alternsprozess übersteigt Proteinoxidation die Kapazität des Proteinturnovers, der Anteil oxidativ geschädigter Proteine im Zytoplasma steigt und es kommt zur Akkumulation von Lipofuszin. Lipofuszin, das prototypische **Alterspigment**, ist ein hochvernetztes, unlösliches, fluoreszierendes Endprodukt von Peroxidations- und Glykosylierungsreaktionen, das intrazellulär in **sekundären Lysosomen** akkumuliert. Wenn Lipofuszin nicht durch Zellteilung verdünnt wird, kann es bis zu 30% des Zellvolumens, z. B. in alten Muskelzellen oder Neuronen, einnehmen. Lipofuszinakkumulation ist nicht nur ein Marker des Zellalterns, sondern hemmt selbst die Fähigkeit zum **Protein-*turnover*** und trägt somit aktiv zum Altern der Zelle bei. Dies gilt auch für weitere Typen von Aggregaten fehlerhaft oder ungenügend abgebauter Proteine, wie z. B. **Ceroid** oder **Lewy-Körper** als intrazelluläre Einschlüsse und **Amyloid** im Extrazellulärraum.
- **DNA-Reparatur:** Die verschiedenen DNA-Schäden (Basenoxidationen, Quervernetzungen, Fehlpaarungen, Einzel- und Doppelstrangbrüche) werden jeweils durch unterschiedliche Mechanismen repariert. Insgesamt sind heute um die 100 verschiedene DNA-Reparaturenzyme bekannt. ***Knockout*-Mäuse**, in denen jeweils ein bestimmtes DNA-Reparaturgen zerstört wurde, zeigen drastisch beschleunigte Alternsprozesse. Relevant für das Altern ist die Heterogeneität von DNA-Schädigung und -Reparatur. Die **mitochondriale DNA** (mtDNA) ist ein spezifisch relevantes Target für oxidative Schädigung, da sie durch die räumliche Nähe zur Atmungskette vergleichsweise hohen Konzentrationen von Sauerstoffradikalen ausgesetzt ist, gleichzeitig aber nur über wenig effiziente Reparaturmechanismen verfügt. Daher kommt es zur Akkumulation von mtDNA-Mutationen mit dem Alter mit prinzipiell schwerwiegenden Konsequenzen für den Energiestoffwechsel und die Erzeugung freier Radikale in der Zelle. Akkumulation mutierter Mitochondrien kann z. B. zum völligen Verlust der Kontraktionsfähigkeit von Muskelfasern führen. Die Effizienz der Reparatur oxidativer Schäden in **telomerischer DNA** ist ebenfalls gering. Oxidativer Stress bestimmt daher weitgehend die Geschwindigkeit der Telomerenverkürzung und reguliert so den Eintritt von Zellen in **Seneszenz** (s. unten).

Zelluläre Stressreaktionen

Seneszenz und Apoptose sind die wichtigsten zellulären Reaktionen zur Adaptation des Organismus an potenziell genotoxischen Stress



◘ Abb. 41.3. Antioxidativer Schutz korreliert mit der Lebensspanne in Säugetieren. Verhältnis von Superoxid-Dismutase *(SOD)* zu spezifischer Stoffwechselrate *(SMR)* in der Säugetierleber als Funktion der maximalen Lebensspanne

Kontrolle des Zellwachstums. Die Akkumulation molekularer Schäden kann zu Einschränkungen oder Verlust zellulärer Funktionen führen (z. B. Muskelfaser). Andererseits können durch Mutation aberrante Funktionen generiert werden, wie z. B. unlimitiertes Wachstum, Invasions- und Metastasierungsfähigkeit. Die Fähigkeit zum Ausschluss potenziell entarteter Zellen von der Proliferation ist für langlebige multizelluläre Organismen essenziell.

Apoptose. Wenn die Menge an DNA-Schäden die Reparaturkapazität der Zelle massiv übersteigt, wird ein programmierter Zelltod (Apoptose) eingeleitet. Der Tumorsuppressor p53 ist an der Erkennung von DNA-Schäden beteiligt. Enzyme aus der bcl-2-Familie entscheiden, ob ein Zytochrom-C-Komplex aus den Mitochondrien abgegeben wird, der dann eine Kaskade spezifischer Proteasen (Caspasen) aktiviert, wodurch der Abbau der Zelle eingeleitet wird. Im Gegensatz zum nekrotischen Zelltod wird Apotose intern, »aus eigener Kraft« exekutiert, ohne dass eine entzündliche Reaktion im Gewebe induziert wird. Apoptose spielt auch eine wesentliche Rolle in Entwicklungs- und Reifungsprozessen, z. B. der Lymphozyten, wo sie durch externe Signale (Zytokine) ausgelöst wird. Durch DNA-Schäden induzierte Apoptose ist einerseits ein wesentlicher Schutzmechanismus gegen Tumoren. Andererseits haben Experimente an transgenen Tieren gezeigt, dass Zellverlust infolge übersteigerter Apoptose das Altern beschleunigt.

Seneszenz. Im Vergleich zu Apoptose ist Seneszenz eine moderate Reaktion von Zellen auf unterschiedliche Formen von Stress. Seneszente Zellen sind noch lang lebensfähig, haben aber ihre Teilungsfähigkeit verloren. Mit der Proliferationsblockade gehen zellspezifische Veränderungen im Genexpressionsmuster einher. L. Hayflick beobachtete bereits 1963, dass somatische Zellen in Kultur ihr Wachstum nach einer unter Standardbedingungen konstanten Anzahl von Teilungen einstellen. Der Zählmechanismus für die Zellteilungen wurde später in den Telomeren lokalisiert. Inzwischen ist klar, dass auch telomereninduzierte Seneszenz eine Reaktion auf den kumulativen Stress während des Wachstums darstellt (s. unten). Wie Apoptose wirkt auch Seneszenz als Tumorsuppressor. Gleichzeitig trägt Erschöpfung der zellulären Teilungsfähigkeit zum Altern von Geweben und Organismen bei. Replikative Seneszenz kann z. B. das Wachstum von Lymphozyten limitieren und ist eine mögliche Ursache der Immunseneszenz. Genexpressionsmuster seneszenter Zellen weichen sehr stark von dem proliferationskompetenter Zellen ab. Ein zunehmender Anteil seneszenter Zellen im Gewebe verändert daher die Eigenschaften des Organs.

Telomeren – eine biologische Uhr?. Telomeren, die DNA-Proteinkomplexe an den Enden aller Chromosomen, verkürzen sich mit jeder Zellteilung, da die distalen Enden linearer DNA-Moleküle von den »normalen« DNA-Polymerasen nicht vollständig repliziert werden können. Kurze Telomeren lösen über Aktivierung von Tumorsuppressoren wie p53 Seneszenz aus. Immortale Zellen, z. B. Keimbahnzellen oder viele Tumoren, verfügen über das Enzym **Telomerase**, das neue Telomerensequenzen an vorhandene Enden anhängen und damit der Telomerenverkürzung entgegenwirken kann. Wird Telomerase künstlich in somatischen Zellen exprimiert, wird die Telomerenlänge stabilisiert und die Zellen werden immortal, ohne dass Tumorsuppressorgene in ihrer Funktion beeinträchtigt werden. Telomeren wirken also als »biologische Uhr« der Zellen. Diese »Uhr« ist jedoch nicht autonom, sondern wird stressabhängig reguliert. Zellen mit hoher Radikalproduktion oder schlechtem antioxidativen Schutz (z. B. niedrigere SOD-Aktivität) verkürzen ihre Telomeren schneller und gehen eher in Seneszenz. Auch telomereninduzierte Seneszenz ist eine **zelluläre Stressantwort**.

Systemische Regulation des Alterns

Die systemische Regulation der metabolischen Aktivität und Effizienz, insbesondere über die Insulin/IGF-Achse, ist ein zentraler Adaptationsprozess, der molekulare und zelluläre Schutzmechanismen aktivieren kann und daher die Rate des Alterns wesentlich bestimmt.

Insulin und IGF-1. Untersuchungen im Fadenwurm C. elegans haben als erste die Rolle der Insulin/IGF-Achse für das Altern aufgeklärt. Der intrazelluläre Signalübertragungsweg ist hochkonserviert: Bindung des Liganden an den einzelnen Rezeptor Daf-2 (C. elegans) oder an ein Rezeptor homo- oder heterodimer aus IRa, Irb und/oder IGF1R (human) aktiviert die Phosphatidylinositol 3-Kinase AGE-1/Pi3K und die AKT-Kinase. Diese deaktiviert den Transkriptionsfaktor Daf-16/**FOXO**. Verringerung des Insulin/IGF1-Signals führt daher zur Transkription von FOXO-Targetgenen einschließlich Antioxidanzien wie Superoxid-Dismutase und Katalase. Insulin kann ROS auch über die Aktivierung der membranständigen NAD(P)H-Oxidase generieren, und ROS können je nach Konzentration die Insulin-Signalübertragung entweder hemmen oder stimulieren. Bei Säugetieren resultiert vollständige Inhibition der Insulin/IGF-Signalübertragungswege in schweren Entwicklungsdefekten, Insulinresistenz und Diabetes. Partielle Inhibition jedoch (z. B. durch heterozygoten Knockout oder nur in spezifischen Geweben, z. B. Fett) verlängert die Lebensdauer transgener Mäuse. »Erfolgreich gealterte« Hundertjährige zeichnen sich durch niedrige Insulinspiegel und hohe Insulinsensitivität aus.

Sirtuine. Der im Hinblickm auf Altern wichtigste Vertreter der Sirtuine, **Sirt1** (in Hefe Sir2), ist eine NAD-abhängige Histon-Deazetylase, die Azetylgruppen von zahlreichen Proteinen entfernt, u. a. p53, FOXO, PPAR-γ, PGC-1α oder NF-κB. In Abhängigkeit von Nahrungsangebot und Metabolismus kann Sirt1 daher zahlreiche Prozesse, wie Zellproliferation und -wachstum, Biogenese der Mitochondrien oder Entzündung kontrollieren. Aktivierung von Sirt1 verbessert die Glukose-Homöostase und erhöht die Insulinsensitivität. Sir2-Aktivierung verlangsamt Altern in Hefe. Es wird angenommen, dass Sirt1 über Aktivierung der Mitochondrienbiogenese die ROS-Produktion senkt und so Altern auch in Säugern verlangsamen kann. **Resveratrol**, ein pflanzliches Polyphenol, gilt als Aktivator von Sirt1 mit möglicherweise alternsverlangsamenden Eigenschaften.

Target of Rapamycin (TOR). TOR ist eine hochkonservierte Serin/Threonin-Kinase, die Zellwachstum, Metabolismus und zel-

luläre Stressantwort in Abhängigkeit vom Angebot an Nährstoffen (Aminosäuren) und Wachstumsfaktoren (insbesondere auch Insulin) aktiviert. Experimentelle Reduktion der TOR-Aktivität wirkt lebensverlängernd in so unterschiedlichen Organismen wie Hefen, Fadenwürmern und Fliegen. Diese Funktion kann nicht durch ein einzelnes Zielgen von TOR erklärt werden, vielmehr sind mindestens vier Prozesse beteiligt, die von TOR koordiniert reguliert werden, nämlich mRNA-Translation, Autophagie, Stressantwort und mitochondrialer Metabolismus. Einige Daten sprechen für eine Rolle TOR-abhängiger Signale auch für die Lebensdauer in Säugern. Kürzlich wurde gezeigt, dass Rapamycin zelluläre Seneszenz supprimiert und dass orale Rapamycin-Gabe die Lebensspanne alter Mäuse verlängert.

Klotho. Klotho ist ein in den Nierentubuli exprimierter Korezeptor für den Wachstumsfaktor FGF-23, ein Hormon, das die Phosphatausscheidung in den Urin stimuliert. Mäuse mit supprimierter Klotho- oder FGF-23-Funktion zeigen zusätzlich zu einem gestörten Phosphatstoffwechsel auch beschleunigtes Altern, während Überexpression von Klotho die Lebensspanne der Maus verlängert. Die extrazelluläre Domäne von Klotho wird sekretiert und kann als humoraler Faktor die Aktivität zahlreicher Glykoproteine an der Zelloberfläche regulieren. Dazu gehören verschiedene Ionenkanäle und Wachstumsfaktorrezeptoren einschließlich der Insulin- und IGF1-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass dies für die »*anti aging*«-Funktion von Klotho entscheidend ist.

P66shc. P66shc, eines der drei von Shc-Lokus-kodierten Proteine, hat unterschiedliche Funktionen: Es wird aktiviert durch oxidativen Stress, transloziert in Mitochondrien und katalysiert dort die Produktion von H_2O_2, welches die Permeabilität der äußeren Mitochondrienmembran erhöht, mitochondriale Zytochrom-C-Abgabe stimuliert und so Apoptose einleitet. Obwohl dadurch der Organismus vor der unkontrollierten Proliferation von Zellen mit potenziell mutierter DNA geschützt wird, trägt dieser Mechanismus gleichzeitig zu einer Verschärfung des oxidativen Stress bei. P66shc ist auch ein Inhibitor von FOXO und wird, zumindest in Adipozyten, durch Insulin stimuliert. Daher leben p66shc-Knockout-Mäuse nicht nur länger, sie sind auch Stress-resistenter und gegen Diät-induzierte Verfettung geschützt.

Gene und Langlebigkeit

Die menschliche Lebensspanne ist zu 20–33% durch Vererbung bestimmt; populations- und molekulargenetische Modellstudien haben eine Reihe von Kandidatengenen für Langlebigkeit identifiziert.

Vererbbarkeit der Lebensspanne. Es ist lange bekannt, dass Langlebigkeit **familiär gehäuft** auftritt. Etwa ein Fünftel bis ein Drittel der Varianz der Lebensspanne ist genetisch bedingt. Der größte Teil der Variabilität ist jedoch durch zwei andere Faktoren bedingt: **Umwelt** und **Zufall**. Da Altern im Gegensatz zu Entwicklungsprozessen nicht durch ein genetisches Programm gesteuert wird, muss man annehmen, dass Zufall eine wichtige Rolle spielt: Wo und wann welcher Schaden auftritt, ist nicht vorhersagbar, kann aber entscheidende Konsequenzen für den weiteren Alternsprozess haben. Die relativen Anteile von Umweltbedingungen und Zufall sind nicht bekannt.

Langlebigkeitsgene. Die Suche nach **Polymorphismen**, die mit humaner Langlebigkeit assoziieren, war lange Zeit nur für einzelne **Kandidatengene** möglich. **Apolipoprotein E** z. B. hat drei weitverbreitete Allele. Bei 100-Jährigen ist das e4-Allel signifikant seltener und das e2-Allel signifikant häufiger als bei jüngeren Probanden. Dies steht in Übereinstimmung mit einem höheren Risiko für Atherosklerose und Alzheimer-Erkrankung bei e4-Trägern. Kandidatengen-Screens sind jedoch sehr anfällig für zufällige Fehler. Seit wenigen Jahren sind **genomweite Assoziationsstudien** technisch und finanziell möglich. In diesen Studien werden bis zu einer Million ***single nucleotide polymorphisms*** (SNP) per Genom bei Tausenden von Teilnehmern gemessen. Diese Studien haben bislang etwa 300 mit Alterskrankheiten oder Langlebigkiet assoziierte Polymorphismen identifiziert. Dazu gehören Polymorphismen im **Insulin/IGF-Signalübertragungsweg**, im Lokus für die Tumorsuppressor/Zellzyklusregulatorgene p16/ARF, im Apolipoprotein-B-Lokus oder im HLA-Gen. Häufig wurden Assoziationen mit Promotor-SNP oder Haplotypen in pro- und antiinflammatorischen **Zytokinen** nachgewiesen, so z. B. mit IL-6, IL10, TNF-α, TGF-β1 und IFN-γ. Dies ist in guter Übereinstimmung mit der Tatsache, dass hohes Alter mit einem chronischen Entzündungszustand in vielfachen Geweben einhergeht.

Wie erwartet, ist die Penetranz aller bislang gefundenen Polymorphismen schwach. Typischerweise ist die Signifikanz der Zusammenhänge zwischen Allelhäufigkeit und Lebensspanne abhängig von der untersuchten Population und unter scheinbar nur wenig unterschiedlichen genetischen oder Umweltbedingungen oft nicht reproduzierbar. Dies stützt die Idee, dass die **Wechselwirkung** einer größeren Menge von Genen untereinander und mit Umwelteinflüssen das Altern bestimmt. Ob diese größere Menge Dutzende, Hunderte oder Tausende von Genen beinhaltet, ist gegenwärtig umstritten.

41.1. Progerien

Eine Reihe seltener Erbkrankheiten manifestiert sich als beschleunigte Vergreisung oder Progerie:

- Diese können extrem schnell verlaufen wie im Fall des **Wiedemann-Rautenstrauch-Syndroms** (neonatale Progerie), in dem Wachstumshemmung, Mangel an Unterhautfettgewebe, Haarverlust und Osteoporose bereits in utero auftreten und eine mediane Überlebensdauer von nur 7 Monaten erreicht wird.
- **Hutchinson-Guilford-Progerie** ist durch eine Wachstumshemmung ab dem 1. Lebensjahr gekennzeichnet, und die Patienten entwickeln Osteoporose, Arthritis, Atherosklerose und Myokardinfarkte als junge Teenager.
- Das **Werner-Syndrom** ist die häufigste Progerie (ca. 10 Fälle pro 1 Mio. Geburten). Hier findet man die ersten

▼

offensichtlichen Symptome in der Pubertät, zusätzlich zu den bereits genannten Symptomen treten häufig bilaterale Katarakte, Typ-II-Diabetes und Tumore, speziell Sarkome, auf und die Patienten sterben meist vor ihrem 50. Lebensjahr.

- Bei weiteren Syndromen (Rothmund-Thomson, Cockayne, Xeroderma pigmentosum) stehen mehr Aspekte prematur erhöhter Tumorinzidenz oder beschleunigter Hautalterung im Vordergrund.

Alle Progerien sind segmental, d. h., nicht alle Aspekte normalen Alterns sind gleichermaßen beschleunigt. Die kausalen genetischen Defekte sind mit wenigen Ausnahmen (Wiedemann-Rautenstrauch) bekannt. Interessanterweise sind nicht nur alle Progerien Einzelgenerkrankungen, es handelt sich auch in allen Fällen um Gene mit Funktionen in DNA-Reparatur, Replikation oder Chromatinstruktur.

In Kürze

Zelluläre und molekulare Ursachen des Alterns

Zu den zellulären und molekularen Mechanismen, die die Geschwindigkeit des Alterns bestimmen, gehören:

- antioxidative Schutzmechanismen,
- telomerenvermittelte zelluläre Seneszenz,
- Akkumulation falsch prozessierter oder geschädigter Proteine,
- Akkumulation von Mutationen, speziell in mtDNA und
- Modifikation hormoneller Stoffwechselregulation, insbesondere der Insulin/IGF-Achse und damit verknüpfter Signalwege.

Die Komplexizität des Alterns ist ganz wesentlich durch die vielfachen Interaktionen zwischen diesen Mechanismen bestimmt.

IX

41.3 Organveränderungen im Alter

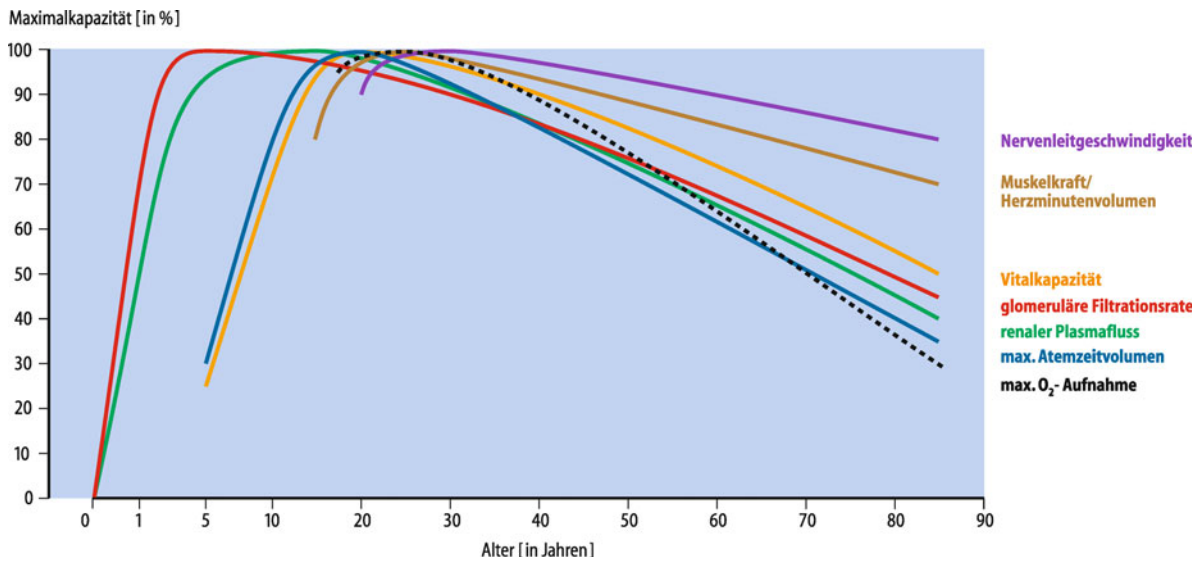
Physiologische Heterogenetität des Alterns

Altersphysiologische Veränderungen machen sich durch die verminderte Organreserve besonders bei Belastungen bemerkbar.

Variabilität des Alterungsprozesses. Das Leben eines Organismus beruht auf einer inneren Homöostase. Das innere Milieu wird trotz wechselnder Einflüsse innerhalb strenger Grenzen aufrechterhalten. Dabei ist die **funktionelle Kapazität** der menschlichen Organe und Organsysteme im jungen Erwachsenenalter 2- bis 10-mal höher als zur Aufrechterhaltung der Homöostase notwendig ist. So kann z. B. das Herzzeitvolumen unter Belastung auf das 5-fache des Ruhewertes ansteigen (▶ Kap. 28.11; ▶ Abschn. 41.4). Diese **Organreserve** ermöglicht es dem Organismus, auch unter extremen Lebensbedingungen und Anforderungen sein inneres Gleichgewicht aufrechtzuerhalten. Ab dem 30. Lebensjahr kommt es zu einer Abnahme der Organreserve. Die Homöostase wird labiler, die Adaptationsfähigkeit an äußeren und inneren Stress nimmt ab, es kommt zu Funktionseinbußen (◘ Abb. 41.4). Ausfälle bestimmter Funktionen können im Alter schlechter kompensiert werden. Der Zusammenbruch eines der Regelkreise kann infolge der Interdependenz zum Tod des Organismus führen, auch ohne klinisch oder pathologisch fassbare Krankheit.

Von den Funktionseinschränkungen sind nicht gleichförmig alle Gewebe und Organe betroffen **(intraindividuelle Variabilität)**. Es kommt ferner zu einer mit fortschreitendem Alter zunehmenden **interindividuellen Streubreite** der Befunde. Eine Unterscheidung zwischen physiologischen Altersveränderungen und krankhaften Prozessen ist nicht immer leicht, die Grenzen sind häufig fließend.

Ein Großteil der als typisch angesehenen morphologischen und funktionellen Veränderungen während des Alterns fußt auf Erkenntnissen von **Querschnittsuntersuchungen**. Gerade in höheren Altersgruppen ist damit eine positive Selektion verbunden, da Personen mit ungünstigem Risikopro-



◘ **Abb. 41.4. Altersphysiologische Veränderungen verschiedener Organsysteme**

fil bereits früher verstorben sind. Weitergehende Aussagen über den Alternsprozess lassen nur **Longitudinaluntersuchungen** zu, die bisher nur vereinzelt durchgeführt wurden.

Häufig findet man kaum Veränderungen der Messwerte in **Ruhe**, wenn man ältere mit jüngeren Menschen vergleicht. Dagegen scheiden unter einer Volumenbelastung ältere Menschen pro Zeiteinheit geringere Urinmengen aus als jüngere, auch sinkt die maximal erreichbare Herzschlagrate mit zunehmendem Alter. Neurophysiologische Befunde fallen stärker pathologisch aus, wenn geschwindigkeitsbezogene Tests durchgeführt werden, im Gegensatz zu Tests, bei denen ausreichend Zeit zur Verfügung steht. Regelmäßiges **körperliches Training**, **geistige Regsamkeit** und **ausgewogene Ernährung** können die altersphysiologischen Veränderungen verzögern. So ist die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit von 70-jährigen Ausdauersportlern durchaus mit der von untrainierten 30-Jährigen zu vergleichen.

Herz-Kreislauf

Das Herz-Kreislauf-System weist eine hohe funktionelle Leistungsreserve auf; typisch ist ein vermindertes Ansprechen auf stressvermittelte Reize.

Erkenntnisse über altersabhängige Struktur- und Funktionsänderungen in verschiedenen Organen und Organsystemen stammen überwiegend aus Querschnittsuntersuchungen und sind daher von eingeschränkter Aussagekraft. Im Folgenden sind aus der Vielzahl von morphologischen und funktionellen Einzelbefunden der Querschnittsstudien nur diejenigen aufgenommen, die von klinischer Relevanz sind, sowie die Ergebnisse der bisher nur vereinzelt durchgeführten Langzeituntersuchungen.

Eine bedeutende altersphysiologische Veränderung des **kardiovaskulären Systems** ist das verminderte Ansprechen des Herzens auf β-adrenerg-vermittelte Reize. Die Antwort auf α-adrenerge Stimuli bleibt hingegen intakt. Während sich die Herzschlagrate in Ruhe im Alter nicht ändert, sinkt die maximale **Herzfrequenz unter Belastung** deutlich ab (etwa ein halber Schlag pro Minute pro Jahr). Bei einem 20-Jährigen liegt die maximale Herzfrequenz bei etwa 200/min während sie bei einem 85-Jährigen nur noch 170/min erreicht. Die Abnahme der maximalen Herzschlagrate bei Belastung kann z. T. über eine Erhöhung des Schlagvolumens kompensiert werden.

Die **Herzgröße** bleibt im Alter unverändert, obwohl die Herzwanddicke des linken Ventrikels leicht zunimmt. Die frühdiastolische **Füllungsrate** nimmt ab, wird aber durch eine verstärkte Vorhofkontraktion kompensiert. Trotz einer Zunahme der Nachlast ***(afterload)*** infolge Erhöhung des systolischen Blutdruckes in Ruhe zeigen das endsystolische und das Schlagvolumen im Alter keine Veränderung. Die im Alter feststellbare Abnahme der physischen Leistungsfähigkeit und der maximalen Sauerstoffaufnahme ist weniger durch kardiale Veränderungen hervorgerufen als durch periphere (z. B. Abnahme der Gesamtmuskelmasse).

Funktionelle Störungen der Herzaktion gehen oft auf Veränderungen des **Erregungsleitungssystems** zurück, das teilweise durch Kollagen ersetzt wird. Die Folge sind Überleitungsstörungen unterschiedlichen Ausmaßes. Im Alter häufig, aber als pathologisch anzusehen, sind **arteriosklerotische Veränderungen** der Koronar- und anderer Arterien. Sie führen zur Blutmangelversorgung der betroffenen Organe. Am häufigsten sind Herz (koronare Herzkrankheit), untere Extremitäten (arterielle Verschlusskrankheit) und Gehirn (zerebrale Ischämie) betroffen. Die fortschreitende Abnahme elastischer Eigenschaften der Gefäße ist Ursache für den statistischen Blutdruckanstieg mit zunehmendem Alter, der hauptsächlich die Systole betrifft.

Atmung

Im Alter kommt es zu einem morphologischen Umbau der Lunge, der zu funktionellen Einschränkungen bei körperlicher Anstrengung führt; darüberhinaus ist die organspezifische Abwehr herabgesetzt.

Der Atmungsapparat weist auch bei gesunden alternden Nichtrauchern typische Veränderungen auf:

- Die **Alveolen** vergrößern sich um das Mehrfache, wobei die **Alveolarsepten** z. T. verschwinden.
- Die Zahl der **Lungenkapillaren** geht zurück und die elastischen Fasern nehmen ab.

Aus diesen morphologischen Veränderungen ergeben sich bestimmte Einschränkungen der Lungenfunktion im Alter: Der Elastizitätsverlust des Lungenparenchyms und die zunehmende Starrheit des Thoraxwandskeletts führen zu einer Abnahme der **Vitalkapazität** und der **Compliance** (▶ Kap. 32.3). Da für die Weitstellung der kleinsten Bronchiolen der Zug der elastischen Fasern erforderlich ist, geht mit dem Verlust dieser Fasern gleichzeitig eine Zunahme der Resistance einher (▶ Kap. 32.3). Im selben Maße nimmt die relative Sekundenkapazität ab (▶ Kap. 32.3). Der erhöhte Atemwegswiderstand führt dann im Laufe der Zeit zu einer Zunahme der funktionellen **Residualkapazität** (▶ Kap. 32.2). Schließlich ist infolge der reduzierten respiratorischen Oberfläche die **Diffusionskapazität** vermindert. Ältere Menschen zeigen ein vermindertes Ansprechen auf Hypoxie und Hyperkapnie (Atemzüge, Herzfrequenz) und sind durch Krankheiten wie Pneumonie und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen gefährdeter als Jüngere.

Die Altersveränderungen der Lungen betreffen nicht nur physiologische Funktionen des Gasaustausches, sondern auch **organspezifische Abwehrmechanismen**. Die zelluläre Immunität ist herabgesetzt, ebenso die humoral vermittelte. So setzt z. B. die Antikörperproduktion gegen Pneumokokken oder Influenzavakzine nur verzögert ein. Der Hustenreflex zeigt eine altersbedingte Einschränkung, ebenso der mukoziliäre Transport.

Nervensystem und Sinne

Veränderungen des Nervensystems führen zu nachlassendem Reaktionsvermögen sowie Schlafstörungen; nachlassende Sinnesleistungen können zu Störungen der zwischenmenschlichen Kommunikation führen.

Nervensystem. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem Verlust von Nervenzellen. Ihr Gehalt an **Lipofuszin** nimmt deutlich zu. Es treten auch bei gesünderen älteren Menschen senile

Plaques und neurofibrilläre Veränderungen auf (sog. **Alzheimer-Fibrillen**). Ein Nachlassen der intellektuellen Fähigkeiten ist, entgegen der landläufigen Meinung, jedoch nicht alterstypisch. Durch eine verzögerte **Nervenleitgeschwindigkeit** und synaptische Übertragung lässt allerdings das Reaktionsvermögen nach. So nimmt die Reaktionszeit um 26% zu, wenn man 60-Jährige mit 20-Jährigen, gesunden Versuchspersonen vergleicht.

Veränderungen des Schlafmusters (▶ Kap. 9.1). Im Alter kommt es zu einer Zunahme der Einschlaflatenz und Abnahme der Tiefschlafphasen mit häufigen kurzen Unterbrechungen des Schlafes. Die REM-Schlafphasen hingegen bleiben unverändert. Änderungen des Schlafmusters werden auf reduzierte Konzentrationen des Neurotransmitters Serotonin zurückgeführt.

Sinnesorgane. Die Leistungen des **Gehörs** nehmen mit fortschreitendem Alter ab. Die Fähigkeit, hohe Frequenzen wahrzunehmen, geht laufend zurück (**Presbyakusis**; ▶ Kap. 16.5). Aber auch das Sprachverständnis ist betroffen, weil sich wahrscheinlich die Tuningkurven der Hörnervenfasern verändern. Grundlagen der sensorischen Einbußen sind Versteifung der Basilarmembran, Atrophie des Corti-Organs und metabolische Defizite infolge einer Atrophie der Stria vascularis. Ein zunehmender Neuronenverlust reduziert die Leistungsfähigkeit der auditiven Informationsverarbeitung.

Der **Gesichtssinn** ist im Alter ebenfalls in mannigfacher Weise beeinträchtigt. Wegen der abnehmenden Linsenelastizität vermindert sich die Akkommodationsbreite stark (▶ Kap. 18.3). Mit 70 Jahren ist das Akkomodationsvermögen fast völlig erloschen (**Presbyopie**), der Nahpunkt rückt daher immer weiter vom Auge weg, zum Lesen wird eine Brille notwendig. Die Transparenz der Linse geht im Alter zurück. Unter pathologischen Bedingungen (chronische UV-Lichtexposition, Medikamente wie Kortison, Uveitis, Diabetes mellitus) kann sich daraus eine Linsentrübung **(Katarakt)** entwickeln.

Im Alter kommt es außerdem zu einer Abnahme von **Geruchs- und Geschmacksfähigkeit** (besonders für salzig). Dies ist eine der Ursachen für den oft mangelhaften Appetit alter Menschen.

Die **somatoviszerale Sensibilität** ist im hohen Alter durch einen progressiven Verlust von Meißner- und Pacini-Tastkörperchen (▶ Kap. 14.2), der bei 90-Jährigen bis zu 30% beträgt, beeinträchtigt.

Endokrines System

Veränderungen der Hormonproduktion führen bei Frauen in den Wechseljahren zum Erlöschen der Keimdrüsenfunktion, bei Männern kommt es zu einer kontinuierlichen Abnahme der Hormonsynthese.

Östrogen und Progesteron. Ein einschneidender Prozess stellt bei Frauen das Klimakterium (▶ Kap. 22.5) mit Erlöschen der Keimdrüsenfunktion dar. Zunächst werden die Menstruationsblutungen unregelmäßig und schwächer, dann bleiben Ovulation und Gelbkörperbildung aus. Mit Abfall der Östrogen- und Progesteronspiegel im Blut steigt für einige Jahre die FSH-Produktion stark und die LH-Produktion in geringerem Maße an.

Testosteron. Beim Mann kommt es nicht zu einer sog. Andropause. Der mittlere Testosteronspiegel sinkt zwischen dem 25. Lebensjahr und dem 90. Lebensjahr zwar kontinuierlich ab, vielfach können jedoch bei gesunden alten Männern Testosteronspiegel im mittleren virilen Bereich gemessen werden. Das Gewicht der Hoden bleibt konstant. Die Anzahl fertiler Spermien sinkt jedoch mit dem Alter, ebenso die Reizantwort der Leydig-Zellen auf einen Gonadotropinstimulus.

Weder bei Frauen noch bei Männern gibt es einen biologischen Endpunkt für **sexuelles Interesse** und Kompetenz. Lediglich die Häufigkeit der sexuellen Aktivität nimmt in höherem Alter ab.

Wachstumshormon und DHEA. Altern geht mit einem kontinuierlichen Rückgang der Sekretion von Wachstumshormon (*human growth hormone*, HGH) einher. Dabei bleiben Pulsatilität und Stimulierbarkeit der Sekretion prinzipiell erhalten. Die Vermittlung der Wachstumshormonwirkung erfolgt größtenteils über Somatomedin-C/*insulin-like growth factor I* (IGF I), dessen Spiegel ebenfalls altersassoziiert abfällt. Andere Hormone wie DHEA (Dehydroepiandrosteron) zeigen ebenfalls ein kontinuierliches Absinken bis auf 20% des Gipfels im jungen Erwachsenenalter.

Verzögerte Reaktion. Generell findet sich im Alter ein verzögertes Ansprechen der Zielorgane auf hormonelle Stimuli übergeordneter Zentren (z. B. verzögerte Reaktion von TSH auf TRH-Stimulation, verzögerte ACTH-Produktion auf CRH-Stimulation, vermindertes Ansprechen auf adrenerge Reize). Absinkende Hormonspiegel sind Bestandteil des Alterungsprozesses und nicht dessen Ursache. Daher können durch substitutive Anhebung von Hormonspiegeln auf jugendliche Werte keine Einflüsse auf Alternsprozesse erwartet werden *(»anti-aging«)*.

Niere, Darm

Die Abnahme der Nierenfunktion hat große Bedeutung für die Pharmakotherapie, während altersbedingte Veränderungen im Magen-Darm-Trakt nur geringe klinische Auswirkungen haben.

Renales System. Die Nieren erfahren im Alter eine vermehrte glomeruläre Sklerose. Die Zahl der Nephronen nimmt ab. Sie sind im 8. Lebensjahrzehnt um etwa 30% reduziert. Die Basalmembranen verdicken sich. Es kommt zu einer deutlichen Abnahme der **glomerulären Filtrationsrate** bei ebenfalls rückläufigem renalem Plasmafluss. Die Folge ist eine reduzierte Verdünnungs- und Konzentrationsfähigkeit und eine verlangsamte Säureelimination. Die Rückresorption von Glukose und Natrium ist herabgesetzt, ebenso der Vitamin-D-Metabolismus. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem Absinken des Reninspiegels.

Die funktionellen Veränderungen an der Niere müssen unbedingt bei der **Pharmakotherapie** berücksichtigt werden, da viele Medikamente renal eliminiert werden und daher im Alter mit längeren Halbwertszeiten zu rechnen ist.

Gastrointestinales System. Im gesamten Verdauungstrakt kommt es im Alter zu einer verminderten Motilität. Die Fre-

quenz der Peristaltikwellen nimmt ab. Es treten vermehrt **nichtpropulsive Kontraktionswellen** auf. Dies kann im Ösophagus zu Schluckstörungen führen (sog. **Presbyösophagus**). Neben dem verminderten Defäkationsreflex ist die Motilitätsminderung eine Ursache der im Alter häufigen Obstipation. Die **Atrophie** von Magen- und Darmschleimhaut führt zu einer Abnahme der *intrinsic factor*-, Magensäure- und Pepsin-Sekretion. Die Absorption von Eisen und Kalzium ist vermindert. Leber und Pankreas nehmen an Größe ab, die Durchblutung lässt nach. Es kommt zu moderaten Funktionseinbußen mit reduzierter Glukosetoleranz und Rückgang einzelner Enzymaktivitäten. Dies muss bei der Dosierung von Pharmaka, die über die Leber abgebaut und ausgeschieden werden, berücksichtigt werden.

Blut, Bewegungsapparat und Haut

Durch eine deutliche Reduktion der Lymphozyten im Alter kommt es zu einer Zunahme von Autoimmunerkrankungen und bösartigen Neoplasien; die Muskelkraft nimmt ab, im Zusammenspiel mit einer Osteopenie oder Osteoporose ist auch die Frakturgefährdung erhöht.

Hämatologisches System. Das **aktive Knochenmark**, dessen Gesamtvolumen bei jugendlichen Erwachsenen etwa 1500 ml beträgt, wird fortschreitend durch Fett- und Bindegewebe ersetzt. Im Sternum findet man bei 70-Jährigen nur noch die Hälfte der Zelldichte, verglichen mit dem Knochenmark des Jugendlichen. Das periphere Blutbild ist davon aber nicht betroffen. Es kommt allenfalls zu einer leichten Abnahme von Hb und Hkt. Auf Stoffwechselveränderungen weist die Abnahme des ATP- und 2,3-Diphosphoglyzeratgehaltes der Erythrozyten hin.

Nach dem 40. Lebensjahr kommt es zu einer deutlichen **Abnahme der Lymphozyten** um 25%. Besonders betroffen sind hiervon die T-Lymphozyten (▶ Kap. 24.2), wohl im Zusammenhang mit der Involution des Thymus. Sowohl Zahl als auch Aktivität von T-Helferzellen und T-Killerzellen nehmen altersbedingt ab (**Immunseneszenz**). Die herabgesetzte Funktionsfähigkeit der T-Lymphozyten beeinflusst auch die Funktion der B-Zellen. Dies führt insgesamt zu einem Rückgang der immunologischen Kompetenz mit **Abwehrschwäche**, Verlust der **Immuntoleranz** mit vermehrtem Auftreten von **Autoimmunerkrankungen** und erhöhter Inzidenz **bösartiger Neubildungen**.

Bewegungsapparat. Durch Veränderungen im Kalziumstoffwechsel kommt es mit zunehmendem Alter zur Abnahme des Mineralgehaltes der Knochen mit Rarefizierung der **Knochenmatrix** und erhöhter Knochenbrüchigkeit. An den Gelenken treten Knorpelauffaserungen und Knochenappositionen (Osteophyten) auf. Solche Osteophyten finden sich beispielsweise bei einem Drittel aller über 50-Jährigen am Femurkopf.

Die **Muskelkraft** nimmt im Alter kontinuierlich ab. Die Muskelmasse wird kleiner **(Atrophie)** und teilweise durch Fettgewebe ersetzt. Die Belastbarkeit der Sehnen lässt ebenfalls nach.

Haut. Die Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde führen zu einer Reduktion des **subkutanen Gewebes** und der darin liegenden Kapillaren und Schweißdrüsen. Die Folge sind verminderte Schweiß- und Fettproduktion und eine verlangsamte Wundheilung aufgrund verminderter Durchblutung, erhöhter Verletzlichkeit und Kapillarfragilität. Der Turgor der Haut nimmt ab, an lichtexponierten Stellen kommt es zu fleckiger **Pigmentierung** als Folge mutierter Zellklone. Die Haare werden grau und sind brüchiger, die Dichte ist herabgesetzt.

In Kürze

Physiologisches Altern

Die physiologischen Alternsvorgänge führen zu einer Abnahme der Organreserve. Die **Funktionseinschränkungen** machen sich zuerst bei Belastung bemerkbar, während unter Ruhebedingungen kaum Veränderungen gegenüber jüngeren Erwachsenen festzustellen sind.

Die **Geschwindigkeit des Alternsprozesses** ist sowohl zwischen einzelnen Organsystemen als auch zwischen verschiedenen Individuen unterschiedlich. Regelmäßiges körperliches Training, geistige Regsamkeit und ausgewogene Ernährung können die altersphysiologischen Veränderungen verzögern.

Organveränderungen im Alter

Strukturelle und funktionelle Veränderungen sind im Alter in vielen Organen und Organsystemen nachweisbar:

- **Herz**: Funktionelle Veränderungen am Herzen führen zu verminderter körperlicher Belastbarkeit. Strukturelle Schädigungen an den glatten Gefäßmuskelzellen sind Ursache für die im Alter häufige Arteriosklerose und deren Folgen.
- **Lunge**: Herabgesetzte pulmonale Abwehrmechanismen erhöhen die Infektanfälligkeit und Aspirationsgefahr (abgeschwächter Hustenreflex). Strukturelle Veränderungen behindern den Gasaustausch.
- **Immunsystem**: Durch Funktionsverlust von B- und T-Lymphozyten kommt es zu erhöhter Anfälligkeit für Infekte, Autoimmunprozesse und Tumore.
- **Leber und Nieren**: Die verminderte Stoffwechselaktivität der Leber und der Funktionsrückgang der Nieren müssen unbedingt bei der Pharmakotherapie berücksichtigt werden.
- **Neuronale und hormonelle Steuerung**: Veränderungen der neuronalen und hormonellen Steuerungs- und Regelprozesse kann zu Veränderungen des Schlafmusters, verzögerter Reaktionszeit, Gedächtnis- und Merkstörungen führen.
- **Sinnesorgane und Bewegungsapparat**: Die Einschränkung der Sinnesorgane führt, zusammen mit dem Nachlassen der Muskelkraft und des Reaktionsvermögens, zu erhöhter Unfallgefahr. Veränderungen an der Knochenmatrix erhöhen die Knochenbrüchigkeit.

41.4 Funktionsbeeinträchtigung und Krankheit

Alternsassoziierte Erkrankungen

Der Alterungsprozess und die Entwicklung chronischer Krankheiten unterliegen großen individuellen Schwankungen.

Altern ist keine Krankheit. Trotzdem leiden ältere Menschen häufiger an Beschwerden und sind öfter krank als jüngere. Wie oben diskutiert, liegt die Ursache dafür in der durch biologische und physiologische Abnützung erhöhten Suszeptibilität für Erkrankungen. **Chronische Erkrankungen** treten im Alter gehäuft auf. In erster Linie sind davon das **Herz-Kreislauf-System** (arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz), der **Bewegungsapparat** (Wirbelsäulensyndrome, Arthrosen, rheumatische Erkrankungen) und das **Zentralnervensystem** (Alzheimer- und andere Demenzen) betroffen. Die Inzidenz von **Tumoren** und von Stoffwechselerkrankungen **(Diabetes mellitus)** steigt mit dem Alter an. Ein Charakteristikum des typischen geriatrischen Patienten ist das Auftreten mehrerer Krankheiten gleichzeitig, die sich wechselseitig beeinflussen und zu Funktionsverlusten führen **(Multimorbidität)**. Die Behandlung alter Patienten ist heute bereits Schwerpunkt medizinischer Tätigkeit. Über 75-Jährige sind etwa 4-mal so häufig von schweren Erkrankungen, die eine vollstationäre Behandlung erforderlich machen, betroffen, wie Personen im mittleren Alter (Abb. 41.5). Zusätzlich ist die mittlere Behandlungsdauer wesentlich länger. Diese Entwicklung wird sich in absehbarer Zukunft noch verstärken.

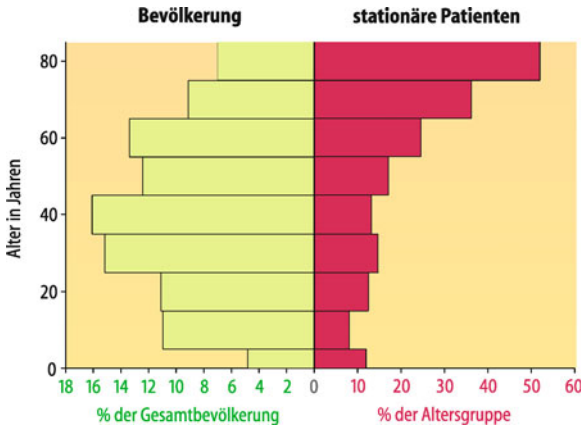


Abb. 41.5. Altersassoziierter Anstieg schwerer Erkrankungen. Altersstruktur der Gesamtbevölkerung *(links, grün)* und Anteile stationärer Patienten in ihrer Altersgruppe *(rechts, rot)* in Deutschland 1999 (Statistisches Bundesamt, Krankenhausstatistik). Patientenzahlen sind ermittelt als Zahl der Entlassungen nach vollstationärer Behandlung

Verlauf des Alterns. Der Alternsprozess und die Entwicklung von Krankheiten sind jedoch individuell sehr **unterschiedlich** und von vielen Faktoren (Erbanlagen, Umweltfaktoren, persönliche Lebensweise) abhängig. Ein Teil der Bevölkerung erreicht ein hohes Alter bei guter Gesundheit, während andere schon frühzeitig chronische Leiden und Behinderungen aufweisen. In Abb. 41.6 sind in stark vereinfachter Form einige Verläufe des Alterns wiedergegeben. Die Annäherung normalen Alterns an den idealtypischen Verlauf (Kurve 5 in Abb. 41.6) ist ein wesentliches Ziel heutiger biogerontologischer Forschung, und wird in zunehmendem Maße Gegenstand und Zielstellung **prophylaktischer** Einwirkung.

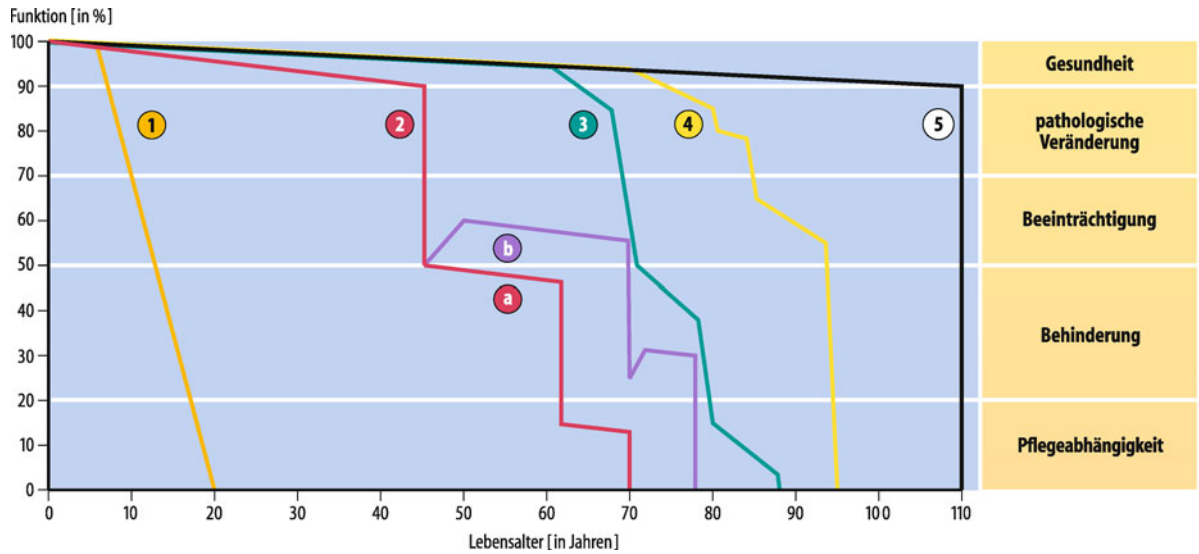


Abb. 41.6. Beispiele verschiedener Alterungsverläufe. *Linie 1:* Stark beschleunigter Alterungsprozess ab dem 6. Lebensjahr bei der Progerie (vorzeitige Vergreisung). *Linie 2:* Risikofaktoren (Bluthochdruck, erhöhte Blutfette, Nikotin etc.) können ebenfalls zu einer schnelleren Alterung beitragen. Nach einem Akutereignis (z. B. Schlaganfall) kann durch therapeutische Intervention eine Besserung des funktionellen Status, der Lebenserwartung und damit der Lebensqualität erreicht werden (2a → 2b). *Linie 3:* Rasche Funktionsbeeinträchtigung, wie sie für Demenzkranke typisch ist. Zu beachten ist die lange Phase der Behinderung bei alltäglichen Verrichtungen und die Pflegeabhängigkeit. *Linie 4:* »Normales« Altern. Bis ins hohe Alter bestehen nur leichte Beeinträchtigungen. Die Phase von Behinderung und Pflegeabhängigkeit ist auf die letzten Lebensmonate beschränkt. *Linie 5:* Idealtypsicher Verlauf des Alterns

Alternsbedingte Funktionseinbußen

Funktionsverluste im Alter sind häufig therapierbar.

Funktionsverluste im Alter wirken sich im physischen, psychischen und sozialen Bereich aus und bedrohen die Selbstständigkeit der Patienten. Sowohl die Anzahl von Erkrankungen als auch die Schwere der Krankheit sind nur lose mit der Funktion verknüpft. Es gibt Patienten mit einer Vielzahl auch schwerer Krankheiten ohne Funktionsverlust. Andererseits kann bereits eine Einzelerkrankung (z. B. Schlaganfall) zu erheblichen Funktionseinbußen führen. Die Funktion entscheidet über die Behandlungsbedürftigkeit, die Krankheit über die therapeutischen Möglichkeiten.

Funktionsbeurteilung. In der Geriatrie werden daher zusätzlich zur üblichen Diagnostik **Funktionsuntersuchungen** und **-befragungen** durchgeführt, die sich auf die Anforderung des Alltagslebens beziehen (z. B. Test für Gedächtnis und Orientierung, Gangsicherheit, Gehgeschwindigkeit, Kraft, manuelle Geschicklichkeit, Öffnen von Medikamentenverpackungen usw.). Aus dieser Funktionsbeurteilung (sog. **geriatrisches Assessment**) werden wesentliche Erkenntnisse für die Therapie zur Wiedereingliederung in den häuslichen Bereich (z. B. nach Schlaganfall mit Halbseitenlähmung) gewonnen.

Rehabilitation. Gelingt es, die funktionellen Ressourcen gut zu nützen, können auch ältere Patienten erfolgreich rehabilitiert werden. Das Training von funktionellen Fähigkeiten hat größtmögliche Selbstständigkeit des Betroffenen zum Ziel. So kann auch im Alter trotz evtl. bleibender Behinderung ein selbstbestimmtes Leben ermöglicht werden mit einem hohen Maß an Zufriedenheit und Lebensqualität: »Dem Leben nicht Jahre, sondern den Jahren Leben hinzufügen!«

In Kürze

Funktionsbeeinträchtigung und Krankheit

Im Alter überwiegt das chronische Krankheitsspektrum. Betroffen sind vor allem:

- Herz-Kreislauf-System (arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz),
- Bewegungsapparat (Wirbelsäulensyndrome, Arthrosen, rheumatische Erkrankungen) und
- Zentralnervensystem (Alzheimer- und andere Demenzen).

Außerdem steigt die Inzidenz von Tumoren und von Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus). Geriatrische Patienten weisen charakteristischerweise mehrere Krankheiten gleichzeitig auf (**Multimorbidität**), die sich wechselseitig beeinflussen und durch Funktionsverlust die selbstständige Lebensführung bedrohen.

Gerontologische Forschung zielt auf terminale Kompression dieser Phase durch langfristige **Prophylaxe** ab. Ein wesentliches Ziel der Behandlung in der Geriatrie ist die Wiederherstellung oder Erhaltung der **Selbsthilfefähigkeit** des Patienten.

41.5 Intervention

Verlangsamung des Alternsprozesses

Kalorische Restriktion ist die wirksamste Methode zur Verlangsamung des Alterns (Alternsprophylaxe) in einer Vielzahl von Spezies einschließlich unterschiedlicher Säuger.

Sozioökonomische Faktoren und Prophylaxe. Selbst innerhalb der entwickelten Industrieländer ist die Lebensspanne deutlich an den **sozioökonomischen Status** gekoppelt. Verschiedene sozioökonomische Faktoren spielen dabei eine Rolle:

- Gute medizinische Betreuung, qualitativ hochwertige Nahrung mit einem hohen Gehalt an Vitaminen, Früchten und Gemüse und ein gesundheitsbewusster Lebensstil tragen signifikant zur Lebensverlängerung bei.
- Übergewicht und Rauchen sind die zwei wichtigsten Faktoren, die heute die erreichbare Lebensspanne in den Industrieländern begrenzen.
- Veränderung von Lebensnormen und Lebensstil ist der entscheidende Schritt zur Verlängerung des Lebens.

Der nächste entscheidende Faktor, der ein langes, gesundes Leben wahrscheinlicher macht, ist die **medizinische Prophylaxe** im engeren Sinne. Dies reicht von der Kariesprophylaxe (ein guter Gebisszustand ist ein wesentlicher Faktor für gesunde Ernährung im Alter) bis zur Krebsvorsorge. Schließlich ist zumindest prinzipiell auch gezielte biomedizinische Intervention zur Verringerung der Geschwindigkeit des Alterns möglich.

Prinzip biologischer Intervention. Der Alternsprozess kann entweder durch Verlangsamung aller Lebensrhythmen (»Winterschlaf-Prinzip«) oder durch verringerte Erzeugung bzw. verbesserte Reparatur molekularer Schäden verlangsamt werden. Es ist klar, dass das erstgenannte Prinzip zwar das Leben verlängern, es aber kaum mehr lebenswert machen würde. Ziel biologischer Intervention in den Alternsprozess ist nicht a priori Lebensverlängerung, sondern **Verbesserung der Lebensqualität** im Alter durch Verlangsamung des Alterns und Kompression der terminalen Phase der Multimorbidität. Dies ist prinzipiell über Schadensminimierung erreichbar.

Allerdings haben Versuche in verschiedenen Tiermodellen und humane Interventionsstudien gezeigt, dass direkte Interventionen in molekulare Schädigungsmechanismen (z. B. durch Gabe von Antioxidanzien) nur in seltenen Fällen das Altern positiv beeinflusst haben. Interaktions- und Adaptationsprozesse während des Alterns sind offensichtlich zu komplex um durch vergleichsweise simple Interventionsstrategien positiv beeinflusst werden zu können. Zum Beispiel werden Sauerstoffradikale auch für physiologische Signalübertragungsprozesse genutzt, sodass ein vollständig erfolgreicher Schutz sehr leicht zu nicht tolerierbaren Nebenwirkungen führen könnte. Im Gegensatz dazu sind Interventionen in die metabolische Regulation, die eine generelle Erhöhung der Stressresistenz bewirken, auch effektiv in der Lebensverlängerung. Das klassische Beispiel für solche Interventionen ist kalorische Restriktion.

Kalorische Restriktion. Langfristige Einschränkung der Nahrungsaufnahme auf 60–70% der normalen Kalorienmenge ohne Fehlernährung, d. h. ohne Depletion essenzieller Bestandteile (Vitamine, Aminosäuren, Spurenelemente u. a.) wird als kalorische Restriktion bezeichnet. Kalorische Restriktion verlängert reproduzierbar und signifikant die Lebensspanne von so unterschiedlichen Organismen wie Hefen, Würmern und Nagern um 30–50%. Kalorische Restriktion geht mit verringerter Fruchtbarkeit einher. Diese Plastizität bei der Allokation von Ressourcen zwischen somatischem Erhalt und Fortpflanzung stellt eine erfolgreiche **Adaptation** an Phasen geringer Nahrungsverfügbarkeit dar.

▪▪▪ Vollständige Daten zur Lebensspanne von Primaten liegen noch nicht vor (Experimente mit Rhesusaffen laufen seit 20 Jahren, die normale Lebensspanne der Tiere beträgt aber 30–40 Jahre), die soweit erhaltenen Ergebnisse zeigen aber bereits eindeutig eine Verlängerung der »Gesundheitsspanne« (verzögertes Auftreten typischer alternsassoziierter Krankheiten wie Tumoren und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems) und sind in Übereinstimmung mit einem alternsverzögernden Effekt kalorischer Restriktion für Primaten. Einige humane Studien wurden an relativ kleinen Personengruppen durchgeführt, die sich freiwillig kalorischer Restriktion (zwischen 6 Monaten und mehreren Jahren) unterworfen hatten. Diese Studien berichten über erniedrigte Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, verbesserte kognitive Funktionen, erniedrigte Insulinspiegel und Entzündungsmediatoren unter Restriktion.

IX

Die Reaktion auf kalorische Restriktion schließt praktisch alle unter ▶ Abschn. 41.2 aufgeführten kausalen Alternsmechanismen ein. So erniedrigt kalorische Restriktion periphere Insulinspiegel und erhöht die Insulinsensitivität, reduziert TOR und p66Shc, reduziert ROS, aktiviert den Mitochondrienturnover, verbessert den Erhalt der Telomerenlänge und verringert zelluläre Seneszenz. Wie alle diese verschiedenen Mechanismen ineinandergreifen und welche davon für den Erfolg kalorischer Restriktion essenziell sind, ist nicht ausreichend geklärt.

Intervention in Tiermodellen. Genetische Intervention im Fadenwurm C. elegans ist die im Hinblick auf die Lebensspanne bislang erfolgreichste Intervention in den Alternsprozess. Mutationen in Genen, die zum **Insulinrezeptor**-Signalweg (daf-2, age-1, daf-16) oder zum **Geninaktivierungsmechanismus** (sir-2) gehören, erhöhen die Stressresistenz der Tiere und können die normale Lebensspanne mehr als verdoppeln. Im Gegensatz dazu führt genetische oder pharmakologische Verbesserung des antioxidativen Schutzes nur zu einer moderaten Verlängerung der Lebensspanne von typischerweise 10–30%. Prinzipiell erscheint Optimierung protektiver Funktionen in Richtung auf Lebensverlängerung in Säugern komplizierter als in niedrigeren Organismen. Dies hängt vermutlich mit der höheren **Plastizität** der Lebensverläufe niederer Organismen (z. B. Larven- und Dauerstadien) sowie mit der besseren Adaptation von Säugern an ein gewisses Niveau freier Sauerstoffradikale zusammen.

Lebensverlängerung beim Menschen? Kalorische Restriktion ist offensichtlich nicht zur Verlangsamung des humanen Alterns in grossem Maßstab einsetzbar, obwohl verschiedene Gruppen sich freiwillig teilweise über mehrere Jahre hinweg kalorischer Restriktion unterzogen haben. Teilnehmer berichten über verbesserten Gesundheitsstatus, verbesserte physiologische Parameter und gutes Allgemeinbefinden. Ob auf der Grundlage bestimmter Zuckerderivate, die im Experiment als **Restriktionsmimetika** wirken (d. h., sie führen zu vergleichbarer Lebensverlängerung ohne Einschränkung der Nahrungsaufnahme) eines Tages wirksame Mittel zur menschlichen Lebensverlängerung gewonnen werden können, ist noch unklar.

Kann Altern »geheilt« werden?

Restorative Eingriffe in den Alternsprozess sind gegenwärtig nur isoliert möglich und daher wahrscheinlich kaum erfolgreich, aber potenziell gefährlich; die Möglichkeit komplexer »Alternstherapie« ist unerforscht.

41.2. Das Wachstumshormon-Paradox: Ein Beispiel für antagonistische Pleiotrophie

Ergebnisse von Kurzzeitstudien. Die Konzentrationen der zentralen stoffwechselregulierenden Hormone IGF-1 und Wachstumshormon (HGH) sinken bei den meisten Menschen mit dem Alter kontinuierlich und signifikant ab. Das Internet ist voll mit Berichten über die muskelfördernde, aktivitätssteigernde, scheinbar »**verjüngende« Wirkung** einer Restauration dieser Hormonspiegel. Diese Berichte beruhen auf Kurzzeituntersuchungen über wenige Monate.

Ergebnisse von Langzeitstudien. Erfahrungen mit langfristiger Hormonersatztherapie liegen nur bei postmenopausalen Frauen vor, hier ist ein anti-osteoporetischer Effekt gut belegt, es gibt jedoch Herz- und Kreislaufrisiken (erhöhtes Risiko bei Östrogen) und Auswirkungen auf das Tumorrisiko (geringer für Gebärmutterhalskrebs, höher für Brustkrebs bei Kombinationspräparaten). Hohe Risiken bei langfristiger Einnahme von HGH sind bei Sportlern (Doping!) klar dokumentiert. Langzeit-Tierversuche zeigen ein völlig anderes Bild als die Versprechen der »Internet-anti-aging-Medizin«: Erhöhte IGF-1- und HGH-Niveaus verkürzen die Lebensdauer, während erniedrigte Hormonlevel oder Teilinhibition des IGF-HGH-Signalwegs die Lebensspannen in unterschiedlichen Spezies signifikant verlängern. Die Erklärung dieses scheinbaren Paradoxons liegt im Begriff der **antagonistischen Pleiotrophie**: Gene, die zu einer hohen Fitness in jungem Alter beitragen, werden auch dann evolutionär positiv selektiert, wenn sie die Fitness des Individuums im Alter verringern. Hohe IGF- und HGH-Level verbessern die physische Aktivität und Durchsetzungsfähigkeit junger Individuen und tragen so zum Erhalt der Art bei, auch wenn das mit einer verkürzten Lebensspanne derselben Individuen erkauft wird. Niedrige Hormonlevel im Alter sollten daher als sinnvolle Adaptation angesehen werden.

Ist Alternstherapie möglich? Bisher wurde Intervention als prophylaktischer Ansatz mit der Zielstellung einer Verlangsamung der Schadensakkumulation und damit des Alterns besprochen. Dieser Ansatz ist bereits heute im Tierexperiment praktikabel, aber im Grundsatz prinzipiell limitiert: Selbst mit Kombination der besten Antioxidanzien und erfolgreicher kalorischer Restriktion wäre nach heutigem Wissen die mittlere menschliche Lebensspanne nicht über 120 Jahre zu steigern. Prinzipiell könnte diese Limitation durch einen therapeutischen, d. h. restorativen Ansatz zur Intervention in den Alternsprozess überwunden werden.

▪▪▪ Technologien, die wesentliche molekulare und zelluläre Alternserscheinungen revertieren können, sind im Grundsatz bereits heute verfügbar: Seneszente Zellen können gezielt erkannt und vernichtet werden, Zellverlust kann durch Stammzelltherapie entgegengewirkt werden, Proteinaggregate (Lipofuszin, AGE etc.) können durch Expression bakterieller Hydrolasen, durch Amadoriasen oder durch Phagozytose aufgelöst werden, verkürzte Telomeren können mit Telomerase verlängert werden, abgesunkene Hormonspiegel können ausgeglichen werden usw.

Der entscheidende Punkt ist, dass alle diese Altersprozesse (und vermutlich noch einige andere, deren Bedeutung wir nicht oder nur ungenügend kennen) **gemeinsam und koordiniert revertiert** werden müssten. Biologisch kann man nicht erwarten, dass die isolierte Restoration eines einzelnen Teilaspekts des Alterns (z. B. Hormonersatz) den Alternsprozess insgesamt positiv beeinflusst. Im Gegenteil ist es wahrscheinlich, dass durch eine solche Maßnahme die Adaptation des Systems an ein gewisses Alters- und Schadenslevel nachhaltig gestört und pathologische Zustände induziert werden können (▶ Kap. 41.2).

Eine »*anti-aging*-Medizin«, die verlangsamtes Altern auf der Basis einer (Über-)Kompensation bestimmter Hormone oder anderer einzelner altersabhängiger Parameter verspricht, hat **keine seriöse biologische Basis**.

In Kürze

Intervention

Altern kann pharmakologisch oder gentherapeutisch verlangsamt werden. Dies ist bei Säugern schwieriger als bei niedrigeren Organismen, aber nicht unmöglich.

Kalorische Restriktion verlangsamt das Altern signifikant bei allen bisher untersuchten Spezies. Basis dessen ist eine systemische Adaptation, die die eine Vielzahl altenrsrelevanter molekularer und zellulärer Mechanismen beinhaltet. Eine restorative Alternstherapie hat gegenwärtig keine seriöse Basis. Dies könnte jedoch zu einer wesentlichen Richtung biogerontologischer Forschung werden.

Literatur

Barzilai N, Bartke A (2009) Biological approaches to mechanistically understand the healthy life span extension achieved by calorie restriction and modulation of hormones. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 64(2): 187–91

Cluett C, Melzer M (2009)Human genetic variations: Beacons on the pathways to successful ageing. Mech Ageing Dev 130: 553–563

Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RA (2009) The ageing immune system: is it ever too old to become young again? Nat Rev Immunol 9(1): 57–62

Hulbert AJ, Pamplona R, Buffenstein R, Buttemer WA (2007) Life and death: metabolic rate, membrane composition, and life span of animals. Physiol Rev ;87(4):1175–213

Lang F (2010) Molecular determinants of life span. Pflügers Archiv 459: 237–343

Narasimhan SD, Yen K, Tissenbaum HA (2009) Converging pathways in lifespan regulation. Curr Biol 19(15): R657–66

Shimokawa I, Chiba T, Yamaza H, Komatsu T (2008) Longevity genes: insights from calorie restriction and genetic longevity models. Mol Cells 26(5): 427–35

Stanfel MN, Shamieh LS, Kaeberlein M, Kennedy BK (2009) The TOR pathway comes of age. Biochim Biophys Acta 1790: 1067–74

A Anhang

A1 Tabellen

A2 Abkürzungen

A3 Maßeinheiten und Normalwerte der Physiologie

A4 Sachverzeichnis

A1 Tabellen

Kapitel 3 Transport in Membranen und Epithelien

Tab. A1. Transporter der Zellmembranen (Auswahl)
AS = Aminosäuren, C. typ = Carriertyp, S = Symporter, A = Antiporter, U = Uniporter; 2 = sekundär aktiv, 3 = tertiär aktiv, P = passiv; Typische Lokalisation: a = in Epithelien apikal, bl = in Epithelien basolateral

Transporter	Name	Gensymbol#	Stöchiometrie	C. typ	typische Lokalisation		Transporterdefekte
1 Pumpen = ATPasen							
Na^+/K^+	Na/K-ATPase	ATP1A1	3:2 (:1 ATP)	A	bl	Alle Zellen	
Ca^{2+}	Ca-ATPase	ATP2B1	1 (:1 ATP)	U	bl	Alle Zellen	
H^+/K^+	H/K-ATPase	ATP4*, ATP12A	1:1 (:1 ATP)	A	a	Magen, Sammelrohr, Kolon	
H^+	H-ATPase	ATP6V1B1	1 (:1 ATP)	U	a	Sammelrohr Zwischenzellen Typ A	Distale renaltubuläre Azidose
					bl	Sammelrohr Zwischenzellen Typ B	
Multi drug resistance	MDR1	ABCB1	1 (:1 ATP)	U	a	z. B. Leber, Niere, Darm	↑ in manchen Tumoren
2 Symporter und Antiporter							
Na^+/H^+	NHE1	SLC9A1	1:1	A, 2	bl	Niere, Darm u. v. a.	
	NHE3	SLC9A3			a	Prox. Tubulus, Henle-Schleife, Darm	
Na^+,K^+,Cl^-	NKCC1	SLC12A2	1:1:2	S, 2	bl	Alle sezernierenden Epithelien	
	NKCC2	SLC12A1			a	Aufsteigende dicke Henle-Schleife	Bartter-Syndrom Typ 1 ①
Na^+,HCO_3^-	NBC1	SLC4A4	1:3 1:2	S, 3 S, 2	bl	Prox. Tubulus Pankreas, Leber, Darm	Prox. renal-tubuläre Azidose
Na^+,Cl^-	NCC	SLC12A3	1:1	S, 2	a	Frühdistaler Tubulus	Gitelman-Syndrom ②
K^+,Cl^-	KCC1	SLC12A4	1:1	S, 2	bl	Niere, Darm	
Na^+/Ca^{2+}	NCX3	SLC8A3	3:1	A, 2	a, bl	Alle (Epithel-)Zellen	
Na^+,PO_4^{3-}	NaPi-IIa, -IIb	SLC34A2	3:1	S, 2	a	-IIa: prox. Tubulus, -IIb: Dünndarm	Hypophosphatämie
Na^+,SO_4^{2-}	NaSi-1	SLC13A1	3:1	S, 2	a	Prox. Tubulus, Dünndarm	
HCO_3^-/Cl^-	AE2	SLC4A2	1:1	A, 3	a	Sammelrohr, Kolon, Nebenzelle Magen	
					bl	Prox. Tubulus, Parietalzelle Magen	
HCO_3^-/Cl^-	AE1	SLC4A1	1:1	A, 3	bl	Sammelrohr Zwischenzellen Typ A, Erythrozyt	Distale renaltubuläre Azidose
HCO_3^-/Cl^-	DRA	SLC26A3	1:1	A, 3	a	Ileum, Kolon, Pankreas	Familiäre Cl^--Diarrhoe
H^+/org. Kationen (TEA)	OCT1	SLC22A1	1:1	A, 3	a	Prox. Tubulus (Pars recta)	
Dikarboxylate/ org. Anionen (PAH)	OAT1	SLC22A6	1:1	A, 3	bl	Prox. Tubulus (Pars recta)	
SO_4^{2-}/Anionen	SAT-1	SLC26A1	1:1	A,3	bl	Prox. Tubulus	
Na^+, Dikarboxylate	NaDC-3	SLC13A3	3:1	S, 2	a, bl	Prox. Tubulus, Dünndarm	
Na^+, Gallensäuren	ASBT	SLC10A2	1:1	S, 2	a	Ileum, prox. Tubulus	Prim. Gallensäuren-malabsorption
	NTCP	SLC10A1			bl	Leber	

Tab. A1 (Fortsetzung)

Transporter	Name	Gensymbol#	Stöchiometrie	C. typ	typische Lokalisation		Transporterdefekte
Na^+,I^-	NIS	SLC5A5	2:1	S, 2	bl	Schilddrüsenfollikel, Mamma-Epithel	Angeborene Hypothyreose
I^-/Cl^-	Pendrin	SLC26A4	1:1	A, 3	a	Schilddrüsenfollikel, Innenohr	Pendred-Syndrom ③
Na^+, Glukose od. Galaktose	SGLT1	SLC5A1	2:1	S, 2	a	Spätprox. Tubulus, Dünndarm	Glukose/Galaktose-Malabsorption = Renale Glukosurie Typ 1
Na^+, Glukose	SGLT2	SLC5A2	1:1	S, 2	a	Frühprox. Tubulus	Isolierte renale Glukosurie
Na^+, anionische Aminosäuren	EAAT1	SLC1A3	1:1	S, 2	a	Prox. Tubulus, Dünndarm, Gliazellen	
	EAAT2	SLC1A2					
	EAAT3	SLC1A1					
Na^+, neutrale Aminosäuren	y^+LAT1	SLC7A7	1:1	S, 2	a	Prox. Tubulus, Dünndarm	Lysinurische Proteinintoleranz
Na^+, kationische AS	CAT-1	SLC7A1	1:1	S, 2	a	Prox. Tub. Dünndarm	
neutrale AS/Zystin, dibasische AS	RBAT	SLC3A1	1:1	A, 3	a	Prox. Tubulus, Dünndarm	Zystinurie Typ 1
H^+, Di- und Tripeptide	PepT1	SLC15A1	1:1	S, 3	a	Prox. Tub. S1, Dünndarm	
	PepT2	SLC15A2				Prox. Tub. S2-S3	
3 Uniporter = einfache Carrier							
Glukose	GLUT1	SLC2A1		U, P		Ery, ZNS, bl spätprox. Tubulus	Glukosetransport-Protein-Syndrom ④ (↓ bei Diabetes mellitus)
	GLUT4	SLC2A4				Skelettmuskel, Herz, Fettgewebe	
Glukose, Galaktose, Fruktose	GLUT2	SLC2A2		U, P	bl	Prox. Tubulus, Dünndarm, Pankreas	
Fruktose (nicht Glukose)	GLUT5	SLC2A5		U, P	a	Dünndarm, prox. Tubulus	Isolierte Fruktose-Malabsorption
Harnstoff	UT1 = UT-B	SLC14A1		U, P	a	Medull. Sammelrohr, Vasa recta, Erythrozyt, aufsteigende dünne Henle-Schleife	
	UT2 = UT-A	SLC14A2					
4 Membrankanäle mit Transportfunktion (Kanäle mit vorwiegender Signalfunktion Tab. A3)							
Na^+	ENaC	SCNN1	a	Dist. Tubulus, dist. Kolon, Lunge		↑ Liddle-Syndrom ⑤, ↓ Pseudohypoaldosteronismus	
K^+	ROMK1 = Kir1.1	KCNJ1	a, bl	Viele Epithelien, Innenohr		Bartter-Syndrom Typ 2 ①	
	Kir4.1	KCNJ10	a			LEAST (epilepsy, ataxia, sensorineural deafnes, tubulopathy)-syndrome	
K^+	IsK	KCNE1/KCNQ1	bl	Niere, sezernierende Epithelien, Innenohr, Herz		Jervell/Lange-Nielsen-Syndrom ⑥, Long-QT-Syndrom 1 ⑥	

Tab. A1 (Fortsetzung)

Transporter	Name	Gensymbol#	typische Lokalisation		Transporterdefekte
Ca^{2+}	ECaC1 = CaT2	TRPV5	a	Dist. Tubulus	Hyperkalziurie
	ECaC2 = CaT1	TRPV6	a	Darm	
Cl^-	CFTR	CFTR	a	Niere, sezernierende Epithelien	Zystische Fibrose ⑦
Cl^-	ClC-Ka	CLCNKA	a, bl	Resorb. Epith. z. B. Henle-Schleife	
	ClC-Kb	CLCNKB	bl	Aufsteigende dicke Henle-Schleife	Bartter-Syndrom Typ 3 ①
Cl^-	ClC-5	CLCN5	a	Sammelrohr	Dent-Syndrom⑧
H_2O	Aquaporin*	AQP-*	a, bl	Fast alle Zellen	
	Aquaporin-2	AQP-2	a	Nur Sammelrohr	Diabetes insipidus renalis ⑨
5 Junktionale Kanäle					
Gap junction: Solute < 1 kDa	Konnexine, CX*	GJA*, GJB*		Alle stationären Zellen	Charcot-Marie-Tooth-Syndrom ⑩
Tight junction, Kationen und Wasser	Claudin-2	CLDN2		Lecke Epithelien	
Tight junction, Anionen	Claudin-10a	CLDN10a		Prox. Nierentubulus	
Tight junction, Kationen	Claudin-10b	CLDN10b		Zahlreiche Epithelien	
Tight junction, ein- und zweiwertige Kationen	Claudin-16 = Paracellin-1	CLDN16		Aufsteigende dicke Henle-Schleife, frühdistaler Tubulus	Familiäre Hypomagnesiämie

Anmerkung: Mehrere Arbeiten haben gezeigt, dass der Mg- und Ca-Transport nur indirekt durch CLDN16 gefördert wird. Natrium geht genauso gut (*bzw.* schlecht) durch.

Bedeutung der Symbole

Homo sapiens Official Gene Symbol and Name (HGNC, HUGO Gene Nomenclature Committee, www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature)
* Ziffer für Isoformen weggelassen
① Blutdruck normal, Hypokaliämie, Erbrechen, Polyurie, Dehydratation, Wachstumsstörungen
② Symptome abgeschwächt wie Bartter, siehe ①
③ Innenohrschwerhörigkeit kombiniert mit Kropfbildung
④ mentale Retardierung und Krampfanfälle
⑤ Na^+-Retention, Hypertonus, Hypokaliämie, metabol. Alkalose (▶ Kap. 29)
⑥ Taubheit, Herzrhythmusstörungen, Synkopen (▶ Kap. 4)
⑦ Eindickung von Sekreten in Lunge, Pankreas, Darm, Haut
⑧ Rachitis kombiniert mit Nierensteinbildung
⑨ starke Wasserdiurese (▶ Kap. 29)
⑩ Demyelinisierung peripherer Nerven durch defektes CX32

Kapitel 4 Grundlagen zellulärer Erregbarkeit

Tab. A2. Kationenkanäle

Name (IUPHAR)	Expression	Physiologische Funktion	Krankheit	Pathomechanismus
K_v1.1	Gehirn	Repolarisation des Aktionspotenziales (AP)	Episodische Ataxie I	↓ K_v-Strom → ↑ GABA-Freisetzung in zerebellären Purkinje-Zellen; Folge: zerebelläre Ataxie (ausgelöst durch Stress)
K_v1.4	Gehirn (Präsynapse); A-Typ-Kanal	Repolarisation des AP, Steuerung synaptischer Übertragung		
K_v3.1–4	Gehirn, Skelettmuskel	Schnelle Repolarisation des AP in hochfrequent feuernden Neuronen		
K_v4.1–3	Gehirn (Axon); A-typ Kanäle	Repolarisation des AP, Steuerung der AP-ausbreitung im Axon		
K_v7.1 (früher: KCNQ1; häufig assoz. mit KCNE1)	Herz, Innenohr (Stria vascularis)	Langsame Repolarisation des Herz-AP, Sekretion von K^+ in die Endolymphe	Long-QT Syndrom, Innenohrschwerhörigkeit (Jervell-Lange-Nielsen Syndrom; Defekt in KCNQ1 oder KCNE1)	↓ KCNQ-Stromamplitude Folge: (a) Verlängerung des Herz-AP mit Gefahr der Ausbildung tachykarder Arrhythmie, (b) Zusammenbrechen des endokochleären Potenzials → Schwerhörigkeit
K_v7.2–3	Gehirn	Ruhemembranpotenzial, Kontrolle neuronaler Erregbarkeit durch Regulation der KCNQ2/3-Kanäle über muskarinische Azetylcholinrezeptoren (sog. M-Strom)	neonatale Epilepsie	↓ KCNQ-Stromamplitude → weniger negatives Ruhemembranpotenzial und damit Übererregbarkeit vieler zentraler Neuronen
K_v7.4	Innenohr (Haarsinneszellen) Hörbahn	Ruhemembranpotenzial und schnelle Repolarisation	Schwerhörigkeit	↓ KCNQ-Stromamplitude → weniger negatives Ruhemembranpotenzial mit resultierender Dysfunktion der Haarsinneszellen → Hörverlust
K_v11.1 (früher: HERG)	Herz	Repolarisation des Herz-AP (während der Kanaldeaktivierung)	Long-QT Syndrom	Reduktion des HERG-Stroms; → Verlängerung des Herz-AP mit Gefahr der Ausbildung tachykarder Arrhythmie
K_{Ca}1.1 (früher: BK_{Ca})	Gehirn, glatte Muskulatur, Innenohr (Haarsinneszellen)	Schnelle Repolarisation des AP, kurzzeitige Nachhyperpolarisation, Koppelung von intrazell. Ca^{2+}-Spiegel und Membranpotenzial; Kontrolle von: Tonus glatter Muskulatur, Feuerfrequenz von Neuronen, Transmitterfreisetzung in Neuronen und endokrinen Zellen		
K_{Ca}2.1–3 (auch: SK_{Ca})	Gehirn, Epithelien und Blutzellen (Lymphozyten, Leukozyten), Skelettmuskel	Nachhyperpolarisation in ZNS Neuronen, Koppelung von intrazellulärer Ca^{2+}-Konzentration und Membranpotenzial; Steuerung der Feuerfrequenz von Neuronen und Modulation der neuronalen Erregbarkeit		
HCN (1–4)	Gehirn, Herz	Schrittmacher in Neuronen und Zellen des Erregungsleitungssystems am Herzen (v. a. Sinusknoten); rhythmische Aktivierung der genannten Zellen		
CNG (1–4)	Retina, Riechepithel	Depolarisation retinaler Photorezeptoren und olfaktorischer Zellen	Retinitis pigmentosa (CNG1)	Defekte der Phototransduktion mit langsam progredienter Degeneration der Zellen (Mechanismus unklar)

Tab. A2 (Fortsetzung)

Name (IUPHAR)	Expression	Physiologische Funktion	Krankheit	Pathomechanismus
TRPV1	Gehirn, Rückenmark,	Depolarisation in Neuronen und sensorischen Zellen, auslösbar durch Capsaicin, Hitze; wesentliche Funktion bei der Schmerzempfindung		
2-P-Domänen-Kanäle	Gehirn, Niere, Lunge	Ruhemembranpotenzial (Hintergrundskanäle)		
$K_{ir}1$	Niere, Pankreas (Inselzellen)	Ruhemembranpotenzial, Sekretion von K^+-Ionen unter pH-Kontrolle	Antenatales Bartter-Syndrom	Reduktion oder Verlust des $K_{ir}1$-Stroms durch Veränderung des pH-*gatings* oder Reduktion der Leitfähigkeit; → NaCl-Verlust, Hypokaliämie, Alkalose, Polyurie
$K_{ir}2$	Gehirn, Herz, Skelettmuskel	Ruhemembranpotenzial, Generierung der Erregungsschwelle	Andersen-Syndrom ($K_{ir}2.1$)	Reduktion oder Verlust des $K_{ir}2.1$-Stroms; → kardiale Arrhythmie, periodische Paralyse (Skelettmuskulatur), Dysmorphien (Syndaktylie, Hypertelorismus)
$K_{ir}3$	Gehirn, Herz	Ruhemembranpotenzial unter Kontrolle G-Protein gekoppelter Rezeptoren; parasympathische Regulation der Herzfrequenz		
$K_{ir}6$ (assoz. mit dem Sulfonylharnstoffrezeptor, SUR), KATP	Gehirn, Pankreas (Inselzellen)	Ruhemembranpotenzial unter Kontrolle des intrazell. ATP-Spiegels	Persistierende hyperinsulinämische Hypoglykämie (Defekte in $K_{ir}6.2$ oder SUR)	Reduktion oder Verlust des KATP-Stroms, → Depolarisation der pankreatischen B-Zellen und massiv erhöhte Ausschüttung von Insulin
$Ca_v1.1–3$	Skelettmuskel, Herz Gehirn (Plasmamembran)	Elektromechanische Koppelung in quergestreifter Muskulatur (direkte oder Ca^{2+}-abhängige Aktivierung von Ryanodin-Rezeptoren im sarkoplasmatischen Retikulum)	Maligne Hyperthermie (weiteres Defektgen: Ryanodinrezeptor I)	↑ Ca^{2+}-Freisetzung nach Gabe bestimmter Lokalanästhetika (möglicherweise über einen erhöhten Ca^{2+}-Einstrom); → Erhöhung der Körpertemperatur um 1°C pro 5 min
			hypokalämische periodische Paralyse	(Mechanismus unklar)
$Ca_v2.1–3$	Gehirn (Präsynapse)	Transmitterfreisetzung (Einstrom des Trigger-Ca^{2+})	Familiär bedingte Migräne episodische Ataxie	(Mechanismus unklar)
$Ca_v3.1–3$	Herz, Gehirn, glatte Muskulatur	Depolarisationsphase des AP (initiale Phase und/oder Aufstrich), Beteiligung an der Rhythmogenese im Sinusknoten und in Neuronen		
$Na_v1.1$	Gehirn	Depolarisationsphase des AP	Generalisierte Epilepsie mit Myoklonie	Verlangsamte Inaktivierung und Deaktivierung der Kanäle führen zu verlängertem oder persistierendem Na^+-Einstrom; → Übererregbarkeit zentraler Neuronen
$Na_v1.4$	Skelettmuskel	Depolarisationsphase des AP	Hyper- u. hypokaliämische periodische Paralyse, Paramyotonie	Unvollst. Kanalinaktivierung führt zu persistierendem Na^+-Einstrom; → Übererregbarkeit (erhöhtes Ruhemembranpotenzial) oder Paralyse (Ausbleiben der Reaktivierung nach AP)
$Na_v1.5$	Herz	Depolarisationsphase des AP	Long-Q-Syndrom, ventrikuläre Fibrillationen	Verlangsamte bzw. unvollständ. Kanalinaktivierung → Verlängerung des Herz-AP mit Gefahr von tachykarder Arrhythmie
$Na_v1.7$	Peripherer Nerv, Rückenmark	Depolarisationsphase des und Fortleitung des AP		↓ Schmerzempfindung

Tab. A3. Anionenkanäle

Name	Expression	Physiologische Funktion	Krankheit	Pathomechanismus
Spannungsabhängige Anionenkanäle und -transporter				
ClC-1	Muskelsarkolemm	Regulation der Muskelerregbarkeit	Myotonia congenita	Reduzierte muskuläre Chloridleitfähigkeit vergrößert die Längskonstante im Muskel und depolarisiert die Muskelmembran; dadurch kommt es zur Ausbildung von Aktionspotenzialen auch ohne synaptische Aktivität
ClC-2	Plasmamembran nahezu aller Zellen	Verschiedene Rollen im epithelialen Transport und in der Regulation der intrazellulären Chloridkonzentration	Best. Formen idiopathischer Epilepsien	ClC-2 spielt wichtige Rolle in der Einstellung einer niedrigen $[Cl^-]_{int}$ und damit eines E_{Cl} negativ des Ruhemembranpotenzials in Neuronen, reduzierte Anzahl funktioneller ClC-2 Kanäle → Abschwächung inhibitorischer postsynaptischer Potenziale und damit Störung der Balance zwischen exzitat. und inhibit. synapt. Aktionen
ClC-3	Intrazelluläre Membrankompartimente versch. Organe	Azidifizierung von synaptischen Vesikeln im ZNS		
ClC-4	ZNS, Herz, Muskel, Epithel	Unbekannt		
ClC-5	Intrazelluläre Membrankompartimente der Niere	Ansäuerung endosomaler Vesikel im proximalen Tubulus	Dent's disease	Reduzierte Chloridleitfähigkeit in endosomalen Vesikeln → gestörte pH-Einstellung, Reduktion der Proteinendozytose und Störung der Kalzium- und Phosphatresorption im prox. Tubulus; dies führt zu Proteinurie, Hyperkalziurie und zu Harnsteinen
ClC-6	Ubiquitär	Unbekannt		
ClC-7	Ubiquitär	Ansäuerung der resorptiven Lakune von Osteoklasten	kindliche maligne Osteopetrose	Gestörte Osteoklastenfunktion → massives Knochenwachstum, gestörtes Längenwachstum, vermehrte Bruchtendenz und Anämie durch Verdrängung blutbildender Anteile des Knochenmarks
ClC-Ka	Renal, apikale u. basolaterale Membran im dünnen Teil der Henle-Schleife	Transepithelialer Chloridflux		
ClC-Kb	Renal, basolaterale Membran im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife	Chloridefflux aus Henle-Epithelzellen	Bartter-Syndrom	▶ KliBox 3.3
Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR)	In der apikalen Membran sekretorischer Epithelien	Notwendig für die NaCl- und Wassersekretion in Schweißdrüsen, Pankreas, Lunge	Zystische Fibrose (Mukoviszidose)	▶ KliBox 3.1
Volumenaktivierte Chloridkanäle				
(noch nicht kloniert)	Ubiquitär	Aktivierung durch hypotones Außenmedium, erlaubt Volumenänderungen von Zellen		
Kalziumaktivierte Chloridkanäle				
ANO1-10	Gefäßepithel, Neuronen, Riechepithel, Photorezeptor	kalziumabhängige Repolarisation oder Depolarisation von Zellen		

Kapitel 21 Hormone

Tab. A4. Bildungsorte, Stimulatoren und Wirkungen der Hormone

Hormon (Synonym)	Bildungsort	Wichtigste Stimulatoren (+) und Hemmer (–) der Ausschüttung*	Wichtigste Wirkungen (+ Stimulation, – Hemmung)*
GnRH (Gonadotropin-releasing-Hormon)	Hypothalamus	± Östrogene – Gestagene; Testosteron	+ Ausschüttung von LH, FSH und Prolaktin
PRF (Prolaktin-releasing-Faktor)	Hypothalamus	+ Berührung Brustwarze	+ Prolaktinausschüttung
PIF (Prolaktin-release-inhibiting-Faktor)	Hypothalamus	+ Berührung Brustwarze	– Prolaktinausschüttung
CRH (Kortikotropin-releasing-Hormon)	Hypothalamus	+ Stress	+ Ausschüttung von ACTH (Kortikotropin)
TRH (Thyrotropin-releasing-Hormon)	Hypothalamus	– T_3, T_4	+ Ausschüttung von TSH (Thyrotropin) und Prolaktin
GHRH (growth hormone releasing Hormon)	Hypothalamus	+ Aminosäuren; Hypoglykämie; NREM-Schlaf; Stress	+ Ausschüttung von Somatotropin
Somatostatin (GHRIH, growth hormone release inhibiting Hormon)	Hypothalamus, übriges ZNS; Pankreas, Darm	– Aminosäuren; Hypoglykämie; NREM-Schlaf; Stress	– Ausschüttung von Somatotropin, TSH, ACTH, Insulin, Glukagon, VIP, Gastrin, Pankreozymin, Renin; exokrine Sekretion in Magen und Pankreas; Darmmotilität; Blutplättchenaggregation
Oxytozin	Hypothalamus	+ Berührung Brustwarze; Dehnung Uteruszervix	+ Uteruskontraktion; Laktation; Zuneigung
ADH (Adiuretin, Vasopressin)	Hypothalamus	+ Zellschrumpfung; Stress; Angiotensin II – Vorhofdehnung	+ Steigerung renaler Wasserresorption; ACTH-Ausschüttung; Vasokonstriktion
FSH (follikelstimulierendes Hormon)	Hypophyse	+ GnRH – Inhibin	+ ♂ Spermiogenese + ♀ Follikelreifung und Bildung von Östradiol
LH (luteinisierendes Hormon)	Hypophyse	+ GnRH – Inhibin	+ ♂ Testosteronpoduktion im Hoden + ♀ Follikelsprung und Bildung des Corpus luteum; Progesteronbildung
ACTH (adrenokortikotropes Hormon, Kortikotropin)	Hypophyse	+ CRH	+ Ausschüttung von Kortikosteroiden (v. a. Kortisol); Pigmentdispersion (Lipolyse, Insulinausschüttung)
TSH (Thyroidea stimulierendes Hormon, Thyrotropin)	Hypophyse	+ TRH; Noradrenalin	+ Bildung und Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen; Schilddrüsenwachstum
Prolaktin	Hypophyse	+ TRH; Endorphine; VIP – Dopamin	+ Milchproduktion; Lactogenese; Galaktopoese (Mammogenese) – Gonadotropinausschüttung
MSH, (Melanozyten stimulierendes Hormon, Melanotropin)	Hypophyse	+ CRH	+ Pigmentdispersion
Lipotropin (lipotropes Hormon, β-, γ-LPH)	Hypophyse	+ Stress	+ Lipolyse (▶ auch Endorphine)
Somatotropin (growth hormone = GH, somatotropes Hormon = STH)	Hypophyse	+ GHRIH – Somatostatin	+ Bildung von IGF (insulin like growth factor, Somatomedine) v. a. in der Leber; Proteinaufbau; Lipolyse; renale Elektrolytretention; Erythropoese; Wachstum – Glukoseaufnahme in Zellen; Glykolyse, Glukoneogenese aus Aminosäuren
Melatonin	Zirbeldrüse	– Licht (Retina)	+ Melanophoren-Kontraktion; Melanotropin-Antagonismus; biologische Rhythmen
Östrogene z. B. Östradiol-17 β	Ovar; Plazenta	+ FSH	+ Ausbildung der Geschlechtsorgane und -merkmale; Wachstum von Uterusschleimhaut und Milchdrüsenschläuchen; Blutgerinnung; Thrombose; Proteinaufbau; Elektrolytretention; Quellung von Bindegewebe und Schleimhäuten; Aufbau, Reifung von Bindegewebe und Knochen; – Lypolyse Fettzellen; Zervixschleimkonsistenz

Tab. A4 (Fortsetzung)

Hormon (Synonym)	Bildungsort	Wichtigste Stimulatoren (+) und Hemmer (–) der Ausschüttung*	Wichtigste Wirkungen (+ Stimulation, – Hemmung)*
Gestagene, z. B. Progesteron	Ovar; Plazenta	+ LH	+ Erschlaffung Uterus; Reifung von Uterusschleimhaut (Sekretionsphase) und Milchdrüsenalveolen; Zervixschleimkonsistenz; Temperaturanstieg; Hyperventilation – Aldosteronempfindlichkeit Niere; Insulinempfindlichkeit Fettgewebe
Androgene z. B. Testosteron	Nebennierenrinde; Testis	+ LH	+ Spermiogenese; Ausbildung der Geschlechtsorgane und -merkmale; Libido; Proteinaufbau; renale Elektrolytretention; Aufbau und Reifung von Bindegewebe, Muskel und Knochen; Hämatopoese
Inhibin	Ovar, Testis	+ FSH	– FSH-Ausschüttung; Differenzierung von Erythrozyten
Anti-Müller-Hormon	Testis	+ FSH	– Entwicklung Vagina, Uterus
Glukokortikosteroide	Nebennierenrinde	+ CRH	+ Glukoneogenese aus Aminosäuren und Glyzerin; Proteinabbau in Binde- und Muskelgewebe; Proteinaufbau in Leber; Lipolyse; Bildung von neutrophilen Granulozyten, (Erythrozyten); HCl-Sekretion Magen; Herzkraft; Vasokonstriktion; Gerinnung – Schleimproduktion (Magen); Glykolyse; Bildung von Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten; Bildung von Prostaglandinen; Zellteilung
Mineralkortikosteroide, z. B. Aldosteron	Nebennierenrinde	+ Angiotensin II; K^+; (ACTH)	+ Natriumresorption in distalem Nephron, Darm, Schweiß- und Speicheldrüse; Ausscheidung von K^+, Mg^{2+}, H^+
Insulin	Pankreas	+ Glukose; Aminosäuren; Gastrin; Sekretin – Somatostatin	+ zelluläre (v. a. Fett, Skelettmuskel) Aufnahme von Fettsäuren, Aminosäuren, Glukose, Kalium, Magnesium und Phosphat; Glykolyse; Synthese von Triacylglyceriden, Proteinen, Glykogen; Zellteilung – Glukoneogenese; Ketogenese; Lipolyse; Proteinabbau
Glukagon	Pankreas	+ Hypoglykämie; Aminosäuren; Sekretin – Somatostatin	+ Glykogenolyse; Glukoneogenese; Proteolyse; Lipolyse; Ketogenese – Darmmotilität
IGF (insulin like growth factor; Somatomedine)	v. a. Leber	+ Somatotropin	+ Synthese von Kollagen und Chondroitinsulfat; Knochenbildung; Insulinwirkungen (s. unten); Wachstum; Zellteilung
Klotho	v. a. Niere		+ renale Ca^{2+} Resorption – renale Phosphatresorption; Insulin- und IGF1-Wirkungen; Altern
Leptin	Fettzellen	+ Fettmasse; Adrenalin (β); Interleukin 1	+ Energieverbrauch; Natriurese – Hunger; Insulinwirksamkeit
Schilddrüsenhormone; z. B. Thyroxin, Trijodthyronin	Thyreoidea	+ TSH	+ Enzymsynthese und Grundumsatz; körperliche und geistige Entwicklung; Lipolyse; Glykolyse; Glykogenolyse; Glukoneogenese; Cholesterinabbau; Herzfrequenz; Darmmotilität
Kalzitonin	Thyroidea	+ Hyperkalzämie	– renale Phosphatresorption; Osteolyse + Knochenmineralisierung, Kalzitriolbildung
Parathormon (PTH)	Parathyroidea	+ Hypokalzämie	+ renale Kalziumresorption; Osteolyse; Kalzitriolbildung – renale Phosphat- und Bikarbonat-Resorption
Kalzitriol, D-Hormon ($1,25\ (OH)_2D_3$)	Niere; Plazenta; Makrophagen	+ Parathormon; Phosphatmangel; Hypokalzämie	+ Reifung des Knochens; renale und enterale Kalzium- und Phosphatresorption; Immunsuppression
Atrialer natriuretischer Faktor	Herz	+ Vorhofdehnung	+ Natriurese; GFR; Vasodilatation
Ouabain	Nebenniere	+ Na^+-Überschuss	+ Herzkraft; Natriurese

Tab. A4 (Fortsetzung)

Hormon (Synonym)	Bildungsort	Wichtigste Stimulatoren (+) und Hemmer (–) der Ausschüttung*	Wichtigste Wirkungen (+ Stimulation, – Hemmung)*
Erythropoietin	v. a. Niere	+ Hypoxie	+ Erythropoese
Angiotensin II, III	Viele Organe	+ Renin	+ Ausschüttung Aldosteron, ADH; Durst; Vasokonstriktion; Fibrose
Prostaglandin PGE_2	Viele Organe	Gewebsspezifisch, z. B. + Entzündung; Ischämie; Zellschädigung – Glukokortikoide	+ Gefäßpermeabilität; Vasodilatation; Bronchodilatation; Kontraktion von Pulmonalgefäßen, Darm, schwangerem Uterus; GFR; Natriurese; Kaliurese; Fieber; Schmerz; Osteolyse; Ausschüttung von ACTH, Nebennierenrindenhormonen, Somatotropin, Prolaktin, Gonadotropinen, Glukagon, Renin, Erythropoietin; – Salzsäuresekretion Magen; ADH-Wirkung; Insulinausschüttung; Lipolyse; Verschluss des Duct. art. Botalli; zell. Immunabwehr
PGF_{2a}			+ Kontraktion Bronchien, Uterus, Darm; Vasokonstriktion (z. B. Haut); Vasodilatation (z. B. Muskel); Ausschüttung von ACTH, Somatotropin, Prolaktin
Prostazyklin PGI_2			+ Vasodilatation; Reninausschüttung; Natriurese; Bronchodilatation; Osteolyse; Schmerz; Fieber – Thrombozytenaggregation; Magensaftsekretion
Thromboxan TxA_2			+ Thrombozytenaggregation; Reninausschüttung; Kontraktion Gefäße, Darm, Bronchien
Leukotriene	Leukozyten; Makrophagen	+ Entzündung	+ Kontraktion Bronchien, Darm, Gefäße; Gefäßpermeabilität; Chemotaxis; Adhäsion; Ausschüttung Histamin, Insulin, Prostaglandine, lysosomale Enzyme
Kinine (Bradykinin)	Viele Organe	+ Entzündung; aktivierte Blutgerinnung	+ Vasodilation; Kapillarpermeabilität; Herzkraft; Herzfrequenz; Bronchospasmus; Schmerz; Ausschüttung Katecholamine, Prostaglandine; Verschluss des Duct. art. Botalli
Serotonin	Viele Organe	gewebsspezifisch, z. B. + Plättchenaktivierung	+ Kontraktion von Bronchial- und Darmmuskulatur; Vasokonstriktion v. a. Lungen- und Nierengefäße; Kapillarpermeabilität; Freisetzung von Histamin; Adrenalin
Histamin	Mastzellen; Leukozyten	+ Antigen-IgE-Antikörper-komplexe	+ Vasodilatation; Kapillarpermeabilität; Kontraktion Bronchialmuskulatur, Darm, Uterus, größere Gefäße; Schmerz; Jucken; Magensaftsekretion; Herzkraft; Ausschüttung Katecholamine
Adenosin	Viele Organe	+ Energiemangel	+ Vasodilatation (Herz, Gehirn); Vasokonstriktion (Niere) – Fettabbau; Noradrenalinausschüttung
Endorphine	ZNS; Magen; Darm	+ Stress	+ Schmerzdämpfung; Beruhigung; Euphorisierung; Prolaktinausschüttung – Atmung; Herzfrequenz; Blutdruck; Darmmotilität

* in Klammern weniger starke Stimulatoren oder Wirkungen

Kapitel 23 Blut

Tab. A5. Hämatopoietische Wachstumsfaktoren (»Hämatopoietine«) und immunmodulierende Peptide (»Zytokine«)

Bezeichnung	Herkunft (u. a.)	Wirkung (u. a.)
Hämatopoietine (kolonienstimulierende Faktoren; **CSF**)		
Interleukin 3 (IL-3)	T-Helferzellen, natürliche Killerzellen	Wachstum hämatopoietischer Stammzellen
Stammzellfaktor (SCF)	Fibroblasten	Wachstum hämatopoietischer Stammzellen, Megakaryozytenvorläufer und Mastzellen
Erythropoietin (Epo)	Peritubuläre Nierenzellen, parenchymale Leberzellen	Wachstum von Erythrozytenvorläufern (BFU-E, CFU-E)
Thrombopoietin (Tpo)	Leber, Nieren, Knochenmark	Wachstum von Megakaryozyten und deren Vorläufern
Granulozyten-Monozyten-CSF (GM-CSF)	T-Helferzellen, mononukleäre Phagozyten, Fibroblasten, Endothelzellen	Wachstum von Granulozyten- und Monozytenvorläufern
Granulozyten-CSF (G-CSF)	Mononukleäre Phagozyten, Fibroblasten, Endothelzellen	Wachstum von Vorläufern neutrophiler Granulozyten
Monozyten-CSF (M-CSF)	Mononukleäre Phagozyten, Fibroblasten, Endothelzellen	Wachstum von Monozytenvorläufern; Aktivierung mononukleärer Phagozyten
Immunmodulierende Interleukine (IL) (IL-3, s. oben)		
IL-1 (2 Isoformen -α, -β)	Ubiquitär, vor allem mononukleäre Phagozyten	Entzündung, Fieber; Aktivierung von Lymphozyten; Steigerung der Synthese von GM-CSF, G-CSF, IL-6 und Prostaglandin E_2
IL-2	T-Helferzellen	Wachstum und Aktivierung von Lymphozyten und natürlichen Killerzellen; Steigerung der Synthese von IL-1 und Interferonen
IL-4	T-Lymphozyten, mononukleäre Phagozyten, Mastzellen	Wachstum und Aktivierung von Lymphozyten; Immunglobulinsynthese (IgG, IgE)
IL-5	T-Helferzellen, mononukleäre Phagozyten, Mastzellen	Aktivierung von Lymphozyten; Immunglobulinsynthese (IgA, IgM); Wachstum von Vorläufern eosinophiler Granulozyten
IL-6	Mononukleäre Phagozyten, Fibroblasten, Endothelzellen	Entzündung, Fieber; Synthese der Akute-Phase-Proteine; Aktivierung von Lymphozyten; Immunglobulinsynthese; Wachstum von Megakaryozyten
IL-7	Mononukleäre Phagozyten, Fibroblasten, Endothelzellen	Wachstum von B- und T-Zell-Vorläufern
IL-8	T-Helferzellen, mononukleäre Phagozyten, Fibroblasten, Endothelzellen	Chemotaxis, Aktivierung neutrophiler Granulozyten
IL-11	Knochenmark (Stroma)	Wachstum von Megakaryozyten und Monozytenvorläufern
Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF)		
TNF-α	Mononukleäre Phagozyten, T-Helferzellen	Entzündung, Zytolyse (u. a. Abtöten von Tumorzellen); Aktivierung mononukleärer Phagozyten; Synthese von GM-CSF, G-CSF, IL-1, IL-6 und Prostaglandin E_2
TNF-β	T-Helferzellen	
Interferone (IFN)		
IFN-α	Leukozyten; Fibroblasten	Zytolyse, Proliferationshemmung
IFN-β	Leukozyten; Fibroblasten	Zytolyse (vor allem von virusinfizierten Zellen)
IFN-γ	T-Helferzellen, natürliche Killerzellen	Aktivierung von Makrophagen und B-Lymphozyten; Zytolyse, Proliferationshemmung

Chemischer Aufbau: Peptide aus 100–350 Aminosäuren, überwiegend glykosyliert (Ausnahme: TNF-α und IFN-α).
Pharmakologie: Mehrere der Faktoren werden – gentechnisch hergestellt (»rekombinant«) – als Medikament zur Blutzellbildung und -aktivierung therapeutisch verabreicht (z. B. Epo und G-CSF).
Zukunftsperspektiven: Es gibt noch viel mehr Zytokine, die die Funktionen des Blutes beeinflussen. Neu entdeckte werden als Interleukin bezeichnet und erhalten die nächst höhere freie Ziffer.

Tab. A6. Blutgerinnungsfaktoren

Faktor Synonym	Ort	MM (kDa)	K_{Plasma} (µmol/l)	Eigenschaft, Funktion	Mangelsyndrom	
					Bezeichnung	Ursache
I Fibrinogen	Leber	340	8,8	Lösliches Protein, Vorstufe des Fibrins	Afibrinogenämie, Fibrinogenmangel	Angeboren (rez.); Verbrauchskoagulopathie, Leberparenchymschaden
II Prothrombin	Leber (Vit.-K)	72	1,4	α_1-Globulin, Proenzym des Thrombins (Protease)	Hypoprothrombinämie	angeboren (rez.); Leberschäden, Vitamin-K-Mangel; Verbrauchskoagulopathie
III Tissue factor	Subendotheliale Gewebezellen	30		Glykoprotein, bildet Komplex mit Phospholipid; aktiv im extrinsischen Gerinnungssystem		
IV Ca^{2+}	–		2.500	Notwendig bei Aktivierung der meisten Gerinnungsfaktoren		
V Proakzelerin, Akzeleratorglobulin	Leber	330	0,03	Lösliches β-Globulin, bindet an Thrombozytenmembran; aktiviert durch IIa und Ca^{2+}; V_a ist Bestandteil des Prothrombinaktivators	Parahämophilie, Hypoproakzelerinämie	Angeboren (rez.); Lebererkrankungen
VI: entfällt (s. aktivierter Faktor V)						
VII Prokonvertin	Leber (Vit.-K)	63	0,03	α-Globulin, Proenzym (Protease); VII_a aktiviert mit III und Ca^{2+} den Faktor X im extrinsischen System	Hypoprokonvertinämie	Angeboren (rez.); Vitamin-K-Mangel
VIII antihämophiles Globulin	Endothel	260-10.000 (polymere Komplexe mit vWF)	< 0,0004	β_2-Globulin, bildet Komplex mit vWF; aktiviert durch II_a und Ca^{2+}	Hämophilie A (klassische Hämophilie)	Angeboren (x-chrom.-rez.)
				$VIII_a$ ist Kofaktor bei der Umwandlung von X in Faktor X_a	von-Willebrand-Syndrom	Angeboren (meist dom.)
IX Christmas-Faktor	Leber (Vit.-K)	57	0,09	α_1-Globulin, kontakt-sensibles Proenzym (Protease); IX_a aktiviert mit Phosholipid, $VIII_a$ und Ca^{2+} den Faktor X im intrinsischen System	Hämophilie B	Angeboren (x-chrom.-rez.)
X Stuart-Prower-Faktor	Leber (Vit.-K)	60	0,2	α_1-Globulin, Proenzym (Protease); X_a ist Bestandteil des Prothrombinaktivators	Faktor-X-Mangel	Angeboren (rez.)
XI Plasmathromboplastinantecedent, PTA	Leber	160 (Homodimer)	0,034	Großes dimeres Glykoprotein, kontaktsensibles Proenzym (Protease); XI_a aktiviert zus. mit Ca^{2+} den Faktor IX	PTA-Mangel (Hämophilie C)	Angeboren (rez.); Verbrauchskoagulopathie
XII Hageman-Faktor	Leber	80	0,45	β-Globulin, kontaktsensibles Proenzym (Protease); aktiviert durch Kallikrein	Hageman-Syndrom (klinisch meist inapparent)	Angeboren (meist rez.); Verbrauchskoagulopathie
XIII Fibrinstabilisierender Faktor	Megakaryozyten, Makrophagen	320	0,03	β-Globulin, tetrameres Glykoprotein, Proenzym (Transglutaminase)	Faktor-XIII-Mangel	Angeboren (rez.); Verbrauchskoagulopathie
		320		$XIII_a$ bewirkt die Fibrinvernetzung		
Präkallikrein, Fletcher-Faktor	Leber	90	0,34	β-Globulin, Proenzym (Protease); aktiviert durch XII_a; Kallikrein unterstützt Aktivierung von XII und XI	Klinisch meist inapparent	Angeboren
Hochmolekulares Kininogen, Fitzgerald-Faktor	Leber	160	0,5	α-Globulin; unterstützt Kontaktaktivierung von XII und XI	Klinisch meist inapparent	Angeboren

[a] aktivierte Formen; *Ort* Wichtigster Bildungsort; *MM* molekulare Masse; K_{Plasma} Konzentration im Plasma, Mittelwert; *rez.* autosomal-rezessiv; *x-chrom.-rez*: x-chromosomal-rezessiv; *dom.* autosomal-dominant; *vWF* von-Willebrand-Faktor; *Vit.-K* Vitamin-K-abhängig

Kapitel 33 Atemregulation

Tab. A7. Reflexe aus den oberen Luftwegen und der Lunge

Sensoren	Lokalisation	Faserdurchmesser Leiteschwindigkeit	Afferenter Nerv	Adäquater Reiz	Reflex	Funktion
nasal	Submucosa	1–4 µm 5–25 m/s	N. trig N. olfact.	mech. chem.	+++ Insp. +++ Exsp. – HF	Niesreflex Schnüffeln
epipharyngeal	Submucosa	1–4 µm 5–25 m/s	N. glosso-pharyng.	mech.	++ Insp. + Bronchodilat. ++ BD	Aspiration
laryngeal	subepithelial	1–4 µm 5–25 m/s	N. vagus	mech. chem.	+++ Insp. +++ Exsp. + Bronchokonstr. ++ BD	Husten
tracheal	subepithelial	1–4 µm 5–25 m/s	N. vagus	mech. (chem.)	+++ Insp. +++ Exsp. ++ BD + Bronchokonstr.	Husten
bronchial »Irritant« (RA-Sensoren)	sub-, intra-epithelial	1–4 µm 5–25 m/s	N. vagus	mech. chem.	+++ Insp. – Exsp. ++ BD + Bronchokonstr.	Deflationsreflex »Head-Reflex«
bronchial »Dehnung« (SA-Sensoren)	Lamina propria	4–6 µm 25–60 m/s	N. vagus	mech. chem.	– Insp. ++ Exsp.	Inflationsreflex »Hering-Breuer Reflex«
alveolär	»juxtakapillär«	< 1 µm 1 m/s	N. vagus	mech. chem. Ödem	– Insp. – HF – Motorik	J-Reflex

Kapitel 38 Funktionen des Magen-Darm-Trakts

Tab. A8. Hormone, hormonartige Peptide und Neuropeptide des Magen-Darm-Trakts (Auswahl)

Hormon (Peptid)	Syntheseorte	Freisetzungsreize	Hauptwirkungen (Auswahl)	Intrazell. Wirkungsvermittlung
Gastrin	G-Zellen (Antrum, Duodenum)	Proteinabbauprodukte im Magen, Magenwanddehnung, Vagusaktivierung (GRP)	HCl-Sekretion ↑ Pepsinogensekretion ↑ Schleimhautwachstum ↑ Magenmotilität ↑	PLC +
Cholezystokinin (CCK)	I-Zellen (Duodenum, Jejunum), Interneuron-Transmitter im ENS	Proteinabbauprodukte und langkettige Fettsäuren im Duodenum	Sekretion von Pankreasenzymen ↑ Gallenblasenkontraktion ↑ Relaxation des Sphincter Oddi verstärkt Sekretinwirkung Pepsinogensekretion ↑ verzögert Magenentleerung, »Sättigungshormon« (im ZNS)	PLC +
Sekretin	S-Zellen (Duodenum, Jejunum)	pH < 4 im Duodenum, Gallensalze im Duodenum ↑	HCO_3^--Sekretion im Pankreas und in den Gallengängen ↑ HCl-Sekretion ↓ Pepsinogensekretion ↑ verzögert Magenentleerung	AC +
GIP	K-Zellen (Duodenum, Jejunum)	Glukose, Fett- und Aminosäuren im Duodenum ↑	Insulinsekretion ↑ *(glucose-dependent insulin-releasing peptide)* HCl-Sekretion ↓ Magenmotilität ↓	AC +
VIP	Nervenendigungen (NANC)	Aktivierung enterischer Nerven	Gastrointestinale Motilität ↓ HCl-Sekretion ↓ intestinale Sekretion ↑ erregender Transmitter an Drüsenzellen und an vasodilatatorischen Neuronen, hemmender Transmitter in Motoneuronen	AC +
Enteroglukagon	L-Zellen (Ileum, Kolon)	Glukose, Fettsäuren im Ileum ↑	Schleimhautwachstum ↑ HCl-Sekretion ↓ Pankreassekretion ↓ Motilität ↓	AC +
Somatostatin	D-Zellen (Pankreas, Dünndarm, Magen) Nervenendigungen	Fettsäuren, Peptide und Gallensalze im Dünndarm ↑	Magensaftsekretion ↓ interdigestive Motilität ↓ Freisetzung von Gastrin, VIP, Motilin, CCK und Sekretin ↓ (»Generalhemmung“)	AC –
Motilin	M-Zellen (Duodenum, Jejunum)	pH ↓ und Fettsäuren ↑ im Duodenum	Interdigestive Motilität ↑ beschleunigt Magenentleerung	?
Neurotensin	N-Zellen (Ileum) Nervenendigungen	Fettsäuren im Dünndarm ↑	Magensaftsekretion ↓ Pankreassekretion ↑	AC – PLC +
Pankreatisches Polypeptid	F-Zellen (Pankreas)	Proteinabbauprodukte im Dünndarm ↑ Vagusaktivierung	Pankreassekretion ↓ Darmmotilität ↓	?
Neuropeptid Y	Nervenendigungen (Kotransmitter zu Noradrenalin)	Aktivierung enterischer Nerven	Durchblutungsminderung im Splanchnikusbereich	PLC +
Substanz P	Nervenendigungen	Aktivierung enterischer Nerven	Intestinale Motilität ↑	PLC +
GRP	Nervenendigungen (N. vagus)	Aktivierung enterischer Nerven	Gastrinfreisetzung ↑	PLC +
Opioidpeptide*	Nervenendigungen (NANC)	Aktivierung enterischer Nerven (Hemmung der ACh-Freisetzung)	Propulsive Peristaltik ↓ Darmsekretion ↓ Sphinktertonus ↑	AC –

Tab. A8 (Fortsetzung)

Hormon (Peptid)	Syntheseorte	Freisetzungsreize	Hauptwirkungen (Auswahl)	Intrazell. Wirkungsvermittlung
Ghrelin	Gr-Zellen (Magen) ε-Zellen (Langerhans-Inseln des Pankreas)	Glukose im Magen ↓	Nahrungsaufnahme ↑ Energieumsatz ↓ Magenentleerung ↑ HCl-Sekretion ↑ Freisetzung von GH ↑ Leptinantagonist	PLC +
Inkretine GIP (s. o.) GLP-1	L-Zellen der Dünndarmschleimhaut	Glukose im Dünndarm	Insulinsekretion ↑ Glucagonsekretion ↓ Magenentleerung ↓ Appetitminderung	AC+

* β-Endorphin, Enkephalin, Dynorphin
↓ = erniedrigt; ↑ = erhöht; + = Aktivierung; – = Hemmung
GIP gastric inhibitory peptide; *VIP vasoactive intestinal peptide*; *GRP gastrin releasing peptide* (Bombesin); *GH* Wachstumshormon; *AC* Adenylylzyklase; *ACh* Azetylcholin; *PLC* Phospholipase C; *ENS* enterisches Nervensystem; *GLP-1* Glucagon-like peptide-1

Tab. A9. Hydrolytische Enzyme des Pankreassekrets (Auswahl)

Proenzym	Enzym	Substrate	Spaltung von	Spaltprodukte
A. Endopeptidasen				
Trypsinogen	Trypsin	Proteine, Polypeptide	Arg- und Lys-Bindungen	Oligopeptide
Chymotrypsinogen	Chymotrypsin	Proteine, Polypeptide	Phe-, Tyr- und Trp-Bindungen	Oligopeptide
Proelastase	Elastase	Elastin u. a., Proteine	Gly-, Ala-, Val- und Ile-Bindungen	Oligopeptide
B. Exopeptidasen				
Prokarboxypeptidase A	Karboxypeptidase A	Poly-, Oligopeptide	Abspaltung C-terminaler Phe-, Tyr- und Trp-Bindungen	Oligopeptide, Aminosäuren
Prokarboxypeptidase B	Karboxypeptidase B	Poly-, Oligopeptide	Abspaltung C-terminaler Arg-, Lys- und His-Bindungen	Oligopeptide, Aminosäuren
Proaminopeptidasen	Aminopeptidasen	Poly-, Oligopeptide	Abspaltung N-terminaler Aminosäuren	Oligopeptide, Aminosäuren
C. Lipidspaltende Enzyme				
	Lipase (Kolipase + TAG-Lipase)	Triacylglycerole	Fettsäureestern in Position 1 und 3	Fettsäuren, 2-Monoacylglycerole
Prophospholipase A	Phospholipase A	Phospholipide	Fettsäureestern in Position 2	Fettsäuren, Lysolezithin
	Cholesterolesterase	Cholesterolester (und andere Lipidester z. B. MAG)	Esterbindungen	Cholesterol, Fettsäure
D. Kohlenhydratspaltendes Enzym				
	α-Amylase	Stärke, Glykogen	1,4-α-Glykosid-Bindungen	Oligosaccharide, Maltose
E. Ribonukleasen				
	Ribonuklease	RNA	Phosphodiesterbindungen	Nukleotide
	Desoxyribonuklease	DNA	Phosphodiesterinbindungen	Nukleotide

Tab. A10. Wichtige transzelluläre Absorptionsmechanismen im Darm

	Apikale Membran	Basolaterale Membran	Hauptabsorptionsort
Monosaccharide			
Glukose, Galaktose	Na^+-Symporter (SGLT1)	Carrier-vermittelt (GLUT2)	oberer Dünndarm
Fruktose	Carrier-vermittelt (GLUT5)	Carrier-vermittelt (GLUT2)	
Proteolyseprodukte			
Tri- und Dipeptide	H^+-Symporter (PepT1)	H^+-Symporter	oberer Dünndarm
kationische AA^+, Zystin	Antiporter (b^{0+})	Antiporter (y^+L)	
neutrale AA^0	Na^+-Symporter (B^0)	Na^+-Symporter	
anionische AA^-	Na^+/H^+-Symporter (X_{AG}-)	Carrier-vermittelt	
Iminosäuren	Na^+/Cl^--Symporter (I)	Na^+-Symporter	
β-Aminosäuren	Na^+/Cl^--Symporter (β)	Carrier-vermittelt	
Lipolyseprodukte			
kurz-, mittelkettige FFA, Glycerol	Diffusion	Exozytose (in Chylomikronen)	oberer Dünndarm
langkettige FFA, Monoacylglycerol	Carrier-vermittelt (FATP-2, FS-Translokase)		
Cholesterol	Sterol-Carrier (NPC1L1)		
Gallensäuren	Na^+-Symporter (ASBT)	Na^+-Symporter, Anionenaustauscher, primär-aktiver Transport	Ileum
Elektrolyte			
Na^+	Na^+,Substrat-Symporter	Na^+/K^+-ATPase	Jejunum[1]
	Na^+/H^+-Antiporter (NHE3)		Duodenum, Ileum, proximaler Dickdarm
	Na^+-Kanäle (ENaC)		distaler Dickdarm
K^+	H^+/K^+-ATPase	K^+-Kanäle	distaler Dickdarm[2]
Cl^-	HCO_3^-/Cl^- – Antiporter (DRA)	Cl^--Kanäle	Ileum, Dickdarm[2]
HCO_3^-	CO_2-Diffusion in die Zelle	HCO_3^-/Cl^--Antiporter (AE), Na^+, HCO_3^--Symporter (NBC1)	Jejunum
Ca^{2+}	Ca^{2+}-Kanäle (Cat1)	Ca^{2+}-ATPase, Na^+/Ca^{2+}-Antiporter (NCX3)	Duodenum[3]
Mg^{2+}	Mg^{2+}-Kanal	Mg^{2+}/Na^+-Antiporter, Mg^{2+}-ATPase	gesamter Dünndarm
HPO_4^{2-}, $H_2PO_4^-$	Na^+,Phosphat-Symporter (NaPi II)	Phosphat-Kanäle (?)	oberer Dünndarm
Eisen			
Fe^{2+}	Fe^{2+},H^+-Symporter (DMT1 = DCT1)	Carrier-vermittelt (Ferroportin, IREG1)	Duodenum
Häm	Endozytose		
Transferrin-Fe	rezeptorvermittelte Endozytose		
Wasserlösliche Vitamine			
C, Biotin, Pantothensäure	Na^+-Symporter	Carrier-vermittelt	oberer Dünndarm[4]
Niacin	H^+-Symporter	?	
Folsäure	$Folat^-$, H^+-Symporter	Carrier-vermittelt	oberer Dünndarm[4]
B_{12}	rezeptorvermittelte Endozytose	Exozytose	Ileum
B_1, B_2, B_6	Carrier-vermittelt	Carrier-vermittelt	oberer Dünndarm
Fettlösliche Vitamine			
A (Retinol), D, E, K_2 (in Mizellen)	Diffusion	Exozytose (in Chylomikronen)	oberer Dünndarm
Wasser	H_2O-Kanäle (AQP)	AQP	alle Abschnitte

AA Aminosäuren; *FFA* freie Fettsäuren

[1] Absorption im oberen Dünndarm in der interdigestiven Phase vorrangig passiv durch *solvent drag*

[2] Absorption im oberen Dünndarm vorrangig parazellulär durch Diffusion und *solvent drag*

[3] bei niedrigem Ca^{2+}-Angebot; bei hohem Angebot überwiegt die passive parazelluläre Aufnahme im Dünndarm

[4] bei höheren Konzentrationen erfolgt die Absorption auch parazellulär durch Diffusion

A2 Abkürzungen

5-α-DHT ▶ 5-α-Dihydrotestosteron
aAD_{O_2} ▶ alveoloarterielle O_2-Druckdifferenz
A-Banden ▶ anisotrope Banden
ABC ▶ *ATP binding cassette*
AC ▶ Adenylatzyklase
ACE ▶ *angiotensin converting enzyme*
ACh ▶ Azetylcholin
ACTH ▶ adrenokortikotropes Hormon
ADH ▶ antidiuretisches Hormon (Adiuretin)
ADP ▶ Adenosindiphosphat
AEP ▶ akustisch evoziertes Potenzial
AGE ▶ *advanced glycosylation endproducts*
AIDS ▶ *acquired immunodeficiency syndrome*
AMP ▶ Adenosinmonophosphat
AMPA ▶ α-*amino-3-hydroxy-t-methyl-4-isoxazol acid*
ANF ▶ atrialer natriuretischer Faktor
ANP ▶ atriales natriuretisches Peptid
AP ▶ Aktionspotenzial
APC ▶ antigenpräsentierende Zelle
APUD ▶ *amine precursor uptake and decarboxylation*
ARAS ▶ aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
ARDS ▶ *adult respiratory distress syndrome*
ASIC ▶ *acid sensing ion channel*
ATP ▶ Adenosintriphosphat
ATPS ▶ *ambient temperature, pressure, saturated*
AV ▶ atrioventrikulär
avD_{O_2} ▶ arteriovenöse O_2-Differenz
AVP ▶ Arginin-Vasopressin
B ▶ Bel
BB ▶ *buffer base* (Pufferbase)
BDNF ▶ *brain derived neurotrophic factor*
BE ▶ *base excess* (Basenüberschuss)
BMI ▶ *body mass index*
BMP ▶ *bone morphogenetic protein*
BNP ▶ *brain natriuretic peptide*
BSG ▶ Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BTPS ▶ *body temperature, pressure, saturated*
CAH ▶ kongenitale adrenale Hyperplasie
cAMP ▶ *cyclic adenosinmonophosphate*
CA_{O_2} ▶ arterielle O_2-Konzentration
Ca_v ▶ spannungsgesteuerter Ca-Kanal
CBG ▶ *corticosteroid-binding-globulin*
CCK ▶ Cholezystokinin
CD ▶ *cluster of differentiation*
CF ▶ zystische Fibrose
CFF ▶ kritische Flimmerfrequenz
CFTR ▶ *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*
CFU ▶ *colony forming unit*
CGL ▶ Corpus geniculatum laterale
cGMP ▶ *cyclic guanosinmonophosphate*
CGRP ▶ *calcitonin-gene related peptide*
CNP ▶ C-Typ natriuretisches Peptid
CNV ▶ *contingent negative variation*
CoA ▶ Koenzym A
COX ▶ Zyklooxygenase
COX_2 ▶ induzierbare Zyklooxygenase
CR ▶ *conditional reflex* (konditionierter Reflex)
CRAC ▶ *calcium release activated calcium channel*
CREB ▶ *cAMP-responsive element binding protein*
CRH ▶ *corticotropin releasing hormone* (Kortikotropin-releasing-Hormon)
CS ▶ *conditional stimulus* (konditionierter Stimulus/Reiz)
CSF ▶ *colony stimulating factor*
CT ▶ Computertomographie
CV_{O_2} ▶ venöse O_2-Konzentration
CYP ▶ Zytochrom P
DAG ▶ Diazylglyzerol
dB ▶ Dezibel
DHEA ▶ Dehydroepiandrosteronsulfat
D_{LO_2} ▶ Diffusionskoeffizient CO_2 in der Lunge
DNA ▶ *desoxyribonucleic acid*
DPG ▶ Diphosphoglyzerat
dpt ▶ Dioptrie
DRG ▶ dorsale respiratorische Gruppe
E ▶ Gleichgewichtspotenzial
EDHF ▶ *endothelium-derived hyperpolarizing factor*
EDRF ▶ *endothelium-derived relaxing factor* (= NO)
EDTA ▶ *ethylendiamin-etetraacetic aci* (Ethylendiamin-Tetra-Azetat)
EDV ▶ enddiastolisches Ventrikelvolumen
EEG ▶ Elektroenzephalogramm
EET ▶ Epoxyeicosatriensäure
EF ▶ *ejection fraction*
EGF ▶ *epidermal growth factor*
EKG ▶ Elektrokardiogramm
EKP ▶ ereigniskorrelierte Potenziale
EMG ▶ Elektromyogramm
ENG ▶ Elektroneurogramm
Enk ▶ Enkephalin
eNOS ▶ endotheliale NO-Synthetase
EOG ▶ Elektrookulogramm
EOLG ▶ Elektroolfaktogramm
EP ▶ evoziertes Potenzial
EPO ▶ Erythropoietin
EPP ▶ Endplattenpotenzial
EPSC ▶ *excitatory postsynaptic current*
EPSP ▶ *excitatory postsynaptic potential*
ER ▶ endoplasmatisches Retikulum
ERA ▶ *evoked response audiometry*
ERF ▶ exzitatorisches rezeptives Feld
ET ▶ Endothelin
EZR ▶ Extrazellulärraum
f ▶ Frequenz
F ▶ Faraday'sche Zahl
F-Aktin ▶ fibrilläres Aktin
F_I ▶ fraktionelle Konzentration der Inspirationsluft
FM ▶ Körperfett-masse
fMRI = fMRT ▶ *functional magnetic resonance imaging* (funktionelle Magnetresonanztomographie)
FRC ▶ *functional residual capacity*
FSH ▶ follikelstimulierendes Hormon
FVK ▶ forcierte Vitalkapazität
g ▶ relative Erdbeschleunigung
GABA ▶ γ-Aminobuttersäure
GALT ▶ *gut associated lymphoid tissue*
G-CSF ▶ Granulozyten-CSF
GDP ▶ Guanosindiphosphat
GEF ▶ *guanin-nucleotide exchange factor*
GFR ▶ glomeruläre Filtrationsrate
GH ▶ *growth hormone* (Somatotropin)
GHRH ▶ *growth hormone releasing hormone* (Somatoliberin)
GHRIF ▶ *groth hormone release inhibiting factor*
GIP ▶ gastrisches inhibitorisches Peptid
GLP ▶ *glucagon-like peptide*
GLUT ▶ Glukosetransporter
GM-CSF ▶ Granulozyten-Monozyten-CSF
GMP ▶ Guanosinmonophosphat
GnRH ▶ *gonadotropin releasing hormone*
GP ▶ Glykoprotein
G-Protein ▶ GTP-bindendes Protein (G_s = stimulierend, G_i = inhibierend)
GRP ▶ *gastrin releasing peptide*
GSK ▶ Glykogensynthasekinase
GTP ▶ Guanosintriphosphat
5-HT ▶ 5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
Hb ▶ Hämoglobin (HbA: *adult*, HbF: *fetal*)
Hb_{O_2} ▶ Hämoglobin-Sauerstoff
HCG ▶ humanes Chorongonadotropin
HCS ▶ humanes Chorionsomatomammotropin
HDL ▶ *high density lipoprotein*
HETE ▶ Hydroxyeicosatetraensäure
HHL ▶ Hypophysenhinterlappen
Hkt ▶ Hämatokrit
HLA ▶ humanes Leukozytenantigen
HMV ▶ Herzminutenvolumen
HPL ▶ *human placental lactogen*
HPT ▶ Hyperparathyreoidismus
HVL ▶ Hypophysenvorderlappen
HZV ▶ Herzzeitvolumen
I-Bande ▶ isotrope Bande
IDDM ▶ *insulin-dependent diabetes mellitus*
IFN ▶ Interferon
Ig ▶ Immunglobulin
IGF ▶ *insulin-like growth factor*
iGluR ▶ ionotroper Glutamatrezeptor
I_h ▶ langsamer Na^+-Strom
I_{KD} ▶ verzögerter K^+-Strom
IL ▶ Interleukin
iNOS ▶ induzierbare NO-Synthetase
INR ▶ *international normalized ratio*
IP_3 ▶ Inositol-1,4,5-trisphosphat
IPSC ▶ *inhibitory postsynaptic current*
IPSP ▶ *inhibitory postsynaptic potential*
IRF ▶ inhibitorisches rezeptives Feld
IRH ▶ inhibitorisches Releasing-Hormon
IZR ▶ Intrazellulärraum
JAM ▶ *junctional adhesion molecule*
K_{Ca} ▶ kalziumgesteuerter K-Kanal
K_D ▶ Krogh'scher Diffusionskoeffizient
kDa ▶ kilo-Dalton
KOD ▶ kolloidosmotischen Druckes (syn. onkotischer Druck)
K_v ▶ spannungsabhängiger K-Kanal
LCCS ▶ *limited capacity control system*

LDL ▶ *low density lipoprotein*
LH ▶ lutenisierendes Hormon
LPH ▶ Lipotropin (lipotropes Hormon)
LPL ▶ Lipoproteinlipase
LPS ▶ Lipopolysaccharid
LSD ▶ Lysergsäurediethylamid
LTD ▶ *long term depression*
LTP ▶ *long term potentiation*
$M_{(1\text{ und }2)}$-Rezeptor ▶ muskarinempfindlicher Acetylcholinrezeptor (1 und 2)
MAF ▶ makrophagenaktivierender Faktor
MALT ▶ *mucosa associated lymphoid tissue*
MCH ▶ *mean corpuscular haemoglobin*
MCH ▶ *melanin concentrating hormone*
MCHC ▶ *mean corpuscular haemoglobin concentration*
MCP ▶ *monocyte chemoattractant protein*
M-CSF ▶ Monozyten-CSF
MCV ▶ *mean corpuscular volume* (Erythrozytenvolumen)
MDR ▶ *multidrug resistance protein*
MEG ▶ Magnetenzephalographie
MHC ▶ *main histocompatibility complex*
MLC ▶ *myosin light chain*
MLCK ▶ *myosin light chain kinase*
MLCP ▶ *myosin light chain phosphatase*
MMP ▶ Matrix-Metalloproteinase
MP ▶ Membranpotenzial
MPOR ▶ mediale präoptische Region
mRNA ▶ *messenger*-RNA
MRP ▶ *multidrug resistance associated protein*
MRT ▶ Magnetresonanztomographie
MSH ▶ melanozytenstimulierendes Hormon
MTP ▶ mitochondriales transmembranales Potenzial
nAchR ▶ nikotinerger Azetylcholinrezeptor
NAD ▶ Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADH ▶ reduziertes Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
NADP ▶ Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NADPH ▶ reduziertes Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotidphosphat
Na_v ▶ spannungsgesteuerter Na-Kanal
NBP ▶ Nicht-Bicarbonat-Puffer
NFAT ▶ nukleärer Faktor aktivierter T-Lymphozyten
NGF ▶ *nerve growth factor*
NK ▶ natürliche Killerzellen
NKCC ▶ Na^+,K^+,$2Cl^-$-Kotransporter
NMDA ▶ N-Methyl-D-Aspartat
NMR ▶ *nuclear magnetic resonance*
NNM ▶ Nebennierenmark
NNR ▶ Nebennierenrinde
nNOS ▶ neuronale NO-Synthetase
NO ▶ Stickstoffmonoxid
NOS ▶ NO-Synthetase
NPR ▶ *natriuretic peptide receptor*
NPY ▶ Neuropeptid Y
NREM ▶ Nicht-REM-Schlaf
NSAID ▶ *non-steroidal anti-inflammatory drug*
OKAN ▶ optokinetischer Nachnystagmus
OKN ▶ optokinetischer Nystagmus
Δp_{O_2} ▶ O_2-Druckdifferenz
P_{aCO_2} ▶ arterieller O_2-Partialdruck
PAD ▶ primäre afferente Depolarisation
PAF ▶ Plättchen-aktivierender Faktor
PAH ▶ Paraaminohippursäure
P_{CO_2} ▶ Kohlendioxid-Partialdruck
PBC ▶ Prä-Bötzinger-Komplex
PBSCT ▶ periphere Blutstammzelltransplantation
PDE ▶ Phosphodiesterase
PDGF ▶ *platelet-derived growth factor*
PDK ▶ *phosphatidylinositol dependent kinase*
P_{eff} ▶ effektiver Filtrationsdruck
PET ▶ Positronenemissionstomographie
pFRG ▶ parafaziale respiratorische Neuronengruppe
PG ▶ Prostaglandin (PGE_2, $PGE_{2\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$, PGH_2 u. a.)
P_{IO_2} ▶ inspiratorischer O_2-Partialdruck
PI3-K ▶ Phosphatidylinositol-3-Kinase
PIF ▶ Prolaktin-inhibiting-Faktor (Prolaktostatin)
PIH ▶ *prolactin inhibiting hormone*
PIP_2 ▶ Phosphatidylinositoldiphosphat
PKA ▶ Proteinkinase A
PKB ▶ Proteinkinase B
PLA_2 ▶ Phospholipase A_2
PLC ▶ Phospholipase C (PLCβ o. PLC)
PM ▶ prämotorischer Kortex
PMN ▶ Polymorphkernige neutrophile Granulozyten
PNS ▶ peripheres Nervensystem
P_{O_2} ▶ Sauerstoffpartialdruck
POMC ▶ Proopiomelanocortin
P_{onk} ▶ onkotischer Druck
PP ▶ Serin/Threonin-Phosphoprotein-Phosphatasen (PP1, PP2a,b,c)
PRG ▶ pontine respiratorische Gruppe
PRL ▶ Prolaktin
PSR ▶ Patellarsehnenreflex
PTH ▶ Parathormon (Parathyrin)
PTT ▶ partielle Thromboplastinzeit
R ▶ allgemeine Gaskonstante
RAAS ▶ Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAS ▶ retikuläres aktivierendes System
RaW ▶ Atemwegswiderstand
RBF ▶ renaler Blutfluss
REM ▶ *rapid eye movement*
RES ▶ retikuloendotheliales System
RF ▶ rezeptives Feld (Formatio reticularis)
RGT-Regel ▶ Reaktionsgeschwindigkeitstemperaturregel
RH ▶ *releasing hormone*
rhD^- ▶ Rhesus-negativ
rhD^+ ▶ Rhesus-positiv
RHT ▶ retinohypothalamischer Trakt
RIH ▶ *release inhibiting hormone*
RNA ▶ *ribonucleic acid*
ROS ▶ *reactive oxygen species*
RPF ▶ renaler Plasmafluss
RQ ▶ respiratorischer Quotient
RV ▶ Residualvolumens
RVLM ▶ rostroventrolateralen Medulla
RyR ▶ Ryanodinrezeptor
S I ▶ primärer somatosensorischer Kortex
S II ▶ sekundärer somatosensorischer Kortex
SCF ▶ Stammzellfaktor
SCN ▶ Nucleus suprachiasmaticus
SEP ▶ somatisch evozierte Potenziale
SERCA ▶ *sarcoplasmic endoplasmic reticulum calcium-transporting ATPase*
SERM ▶ selektive Östrogenrezeptormodulatoren
SGK ▶ serum- und glukokortikoidinduzierbare Kinase
SGLT ▶ *sodiumdependent glucose transporter*
SHBG ▶ Sexualhormon bindendes Globulin
SIDS ▶ *sudden infant death syndrome*
SMA ▶ supplementärmotorisches Areal
SMI ▶ primäre sensomotorische Areale
SMR ▶ sensomotorischer Rhythmus
S_{O_2} ▶ Sauerstoffsättigung
SOD ▶ Superoxiddismutase
SPECT ▶ *single photon emission tomography*
SPL ▶ *sound pressure level*
SPVC ▶ subparaventrikuläre Zone des Hypothalamus
SQUID ▶ *superconducting quantum interference devices*
SR ▶ sarkoplasmatisches Retikulum
SR_{aW} ▶ spezifischer Atemwegswiderstand
STN ▶ Nucleus subthalamicus
STPD ▶ *standard temperature, pressure, dry*
STH ▶ somatotropes Hormon (Somatotropin)
SWS ▶ *slow wave sleep*
T_3 ▶ Triiodthyronin
T_4 ▶ Tetraiodthyronin (Thyroxin)
TBG ▶ thyroxinbindendes Globulin
TBPA ▶ thyroxinbindendes Präalbumin
TCR ▶ T-Zell-Rezeptor
TF ▶ *tissue factor*
TGF ▶ transformierender Wachstumsfaktor
TH ▶ T-Helferzelle
TK ▶ zytotoxische T-Zelle
TLC ▶ Totalkapazität
TMS ▶ transkranielle Magnetstimulation (rTMS: repetitive TMS)
TNF ▶ Tumor-Nekrose-Faktor
t-PA ▶ *tissue-type plasminogenactivator*
Tpo ▶ Thrombopoietin
TRH ▶ *thyreotropin releasing hormone*
TRP ▶ *transient receptor potential*
TSH ▶ Thyreoidea stimulierendes Hormon (Thyrotropin)
T-System ▶ transversales tubuläres System
TT ▶ Thrombinzeit
TTX ▶ Tetrodotoxin
UR ▶ unbedingter Reflex
US ▶ unbedingter Stimulus/Reiz
UV ▶ ultraviolett
$\dot{V}_A$ ▶ alveoläre Belüftung
VAS ▶ visuelle Analogskala
$\dot{V}_{CO_2}$ ▶ CO_2- Abgabe (mml/min)
$\dot{V}_D$ ▶ Totraumventilation
VEGF ▶ *vascular endothelial growth factor*
VEP ▶ visuell evoziertes Potenzial
VIP ▶ vasoaktives intestinales Peptid
VLDL ▶ *very low density lipoproteins*
$\dot{V}_{O_2}$ ▶ O_2-Verbrauch (ml/min)
VOR ▶ vestibulookulärer Reflex
VR ▶ Vanilloidrezeptor
VRG ▶ ventrale respiratorische Gruppe
$\dot{V}_T$ ▶ Atemzugvolumen
vWF ▶ von-Willebrand-Faktor
WHO ▶ World Health Organisation
ZNS ▶ Zentralnervensystem
ZVD ▶ zentraler Venendruck

A3 Maßeinheiten und Normalwerte der Physiologie

Definitionen der Basiseinheiten

- **Meter**
  Das Meter ist die Länge der Strecke, die Licht im Vakuum während der Dauer von (1/299 792 458) Sekunden durchläuft.
- **Kilogramm**
  Das Kilogramm ist die Einheit der Masse; es ist gleich der Masse des Internationalen Kilogrammprototyps.
- **Sekunde**
  Die Sekunde ist das 9 192 631 770fache der Periodendauer der dem Übergang zwischen den beiden Hyperfeinstrukturniveaus des Grundzustandes von Atomen des Nuklids ^{113}Cs entsprechenden Strahlung.
- **Ampere**
  Das Ampere ist die Stärke eines konstanten elektrischen Stromes, der, durch zwei parallele, geradlinige, unendlich lange und im Vakuum im Abstand von einem Meter voneinander angeordnete Leiter von vernachlässigbar kleinem, kreisförmigem Querschnitt fließend, zwischen diesen Leitern je einem Meter Leiterlänge die Kraft $2 \cdot 10^{-7}$ Newton hervorrufen würde.
- **Kelvin**
  Das Kelvin, die Einheit der thermodynamischen Temperatur, ist der 273,16te Teil der thermodynamischen Temperatur des Tripelpunktes des Wassers.
- **Mol**
  Das Mol ist die Stoffmenge eines Systems, das aus ebensoviel Einzelteilchen besteht, wie Atome in 0,012 Kilogramm des Kohlenstoffnuklids ^{12}C enthalten sind. Bei Benutzung des Mol müssen die Einzelteilchen spezifiziert sein und können Atome, Moleküle, Ionen, Elektronen sowie andere Teilchen oder Gruppen solcher Teilchen genau angegebener Zusammensetzung sein.
- **Candela**
  Die Candela ist die Lichtstärke in einer bestimmten Richtung einer Strahlungsquelle, die monochromatische Strahlung der Frequenz $540 \cdot 10^{12}$ Hertz aussendet und deren Strahlstärke in dieser Richtung (1/683) Watt durch Steradiant[a] beträgt.

Abgeleitete Messgrößen

Von den Einheiten dieses Basissystems lassen sich die Einheiten sämtlicher Messgrößen ableiten. Eine Auswahl hiervon ist in **Tabelle 2** zusammengestellt. Die numerischen Werte der in den **Tabellen 1** und **2** genannten Größen enthalten vielfach Zehnerpotenzen als Faktoren. Zur Vereinfachung der Angaben hat man häufig gebrauchten Zehnerpotenzen bestimmte Vorsilben zugeordnet (**Tabelle 3**), die mit dem Namen der betreffenden Einheiten verbunden werden. Die **Tabellen 5** und **6** zeigen wichtige Umrechnungsbeziehungen.

Tabelle 1: SI-Basiseinheiten, Namen und Symbole

SI = Système International d'Unités

Größe (SI-Basiseinheiten)	Name	Symbol
Länge	Meter	m
Masse	Kilogramm	kg
Zeit	Sekunde	s
Elektrische Stromstärke	Ampere	A
Thermodynamische Temperatur	Kelvin	K
Substanzmenge	Mol	mol
Lichtstärke	Candela	cd

Tabelle 2: Wichtige abgeleitete SI-Einheiten, Namen und Symbole

Größe (SI-Einheiten)	Name	Symbol	Definition
Frequenz	Hertz	Hz	s^{-1}
Kraft	Newton	N	$m\ kg\ s^{-2}$
Druck	Pascal	Pa	$m^{-1}\ kg\ s^{2}$ ($N\ m^{-2}$)
Energie	Joule	J	$m^{2}\ kg\ s^{-2}$ ($N\ m$)
Leistung	Watt	W	$m^{2}\ kg\ s^{-3}$ ($J\ s^{-1}$)
Elektrische Ladung	Coulomb	C	$s\ A$
Elektr. Potentialdifferenz (Spannung)	Volt	V	$m^{2}\ kg\ s^{-3}\ A^{-1}$ ($W\ A^{-1}$)
Elektr. Widerstand	Ohm	Ω	$m^{2}\ kg\ s^{-3}\ A^{-2}$ ($V\ A^{-1}$)
Elektrischer Leitwert	Siemens	S	$m^{-2}\ kg^{-1}\ s^{3}\ A^{2}$ (Ω^{-1})
Elektrische Kapazität	Farad	F	$m^{-2}\ kg^{-1} s^{4}\ A^{2}$ ($C\ V^{-1}$)
Magnetischer Fluss	Weber	Wb	$m^{2}\ kg\ s^{-2}\ A^{-1}$ ($V\ s$)
Magnetische Flussdichte	Tesla	T	$kg\ s^{-2}\ A^{-1}$ ($Wb\ m^{-2}$)
Induktivität (magnetischer Leitwert)	Henry	H	$m^{2}\ kg\ s^{-2}\ A^{-2}$ ($V\ s\ A^{-1}$)
Lichtstrom	Lumen	lm	cd sr[a]
Beleuchtungsstärke	Lux	lx	$cd\ sr\ m^{-2}$ ($lm\ m^{-2}$)
Aktivität einer radioakt. Substanz	Becquerel	Bq	s^{-1}

Tabelle 3: Häufig gebrauchte Zehnerpotenzen, Präfixe und Symbole

Faktor	Präfixum	Symbol	Faktor	Präfixum	Symbol
10^{-1}	Dezi	d	10	Deka	da
10^{-2}	Centi	c	10^{2}	Hekto	h
10^{-3}	Milli	m	10^{3}	Kilo	k
10^{-6}	Mikro	µ	10^{6}	Mega	M
10^{-9}	Nano	n	10^{9}	Giga	G
10^{-12}	Pico	p	10^{12}	Tera	T
10^{-15}	Femto	f	10^{15}	Peta	P

Tabelle 4: Einheiten, die nicht zum SI-System gehören, jedoch weiterhin benutzt werden dürfen

Name (Einheit)	Symbol	Wert in SI-Einheiten
Gramm	g	1 g = 10^{-3} kg
Liter	l	1 l = 1 dm^3
Minute	min	1 min = 60 s
Stunde	h	1 h = 3,6 ks
Tag	d	1 d = 86,4 ks
Grad Celsius	°C	t °C = T -273,15 K

Tabelle 5: Umrechnungsbeziehungen

Von konventionellen Konzentrationseinheiten (g-%, mg-%, mval/l) auf SI-Einheiten der Massenkonzentration (g/l) und der Stoffmengenkonzentration (mmol/l bzw. µmol/l)
* = Bei der Angabe der molaren Hämoglobinkonzentration wird die relative Molekülmasse der Hämoglobinmonomeren zugrunde gelegt.

	1 g-% =	1 g-% =
Plasmaeiweiß	10 g/l	
Hämoglobin	10 g/l	0,621 mmol/l*
	1 mg-% =	**1 mval/l =**
Natrium	0,4350 mmol/l	1,0 mmol/l
Kalium	0,2558 mmol/l	1,0 mmol/l
Kalzium	0,2495 mmol/l	0,5 mmol/l
Magnesium	0,4114 mmol/l	0,5 mmol/l
Chlorid	0,2821 mmol/l	1,0 mmol/l
Glukose	0,0555 mmol/l	
Cholesterol	0,0259 mmol/l	
Bilirubin	17,10 µmol/l	
Kreatinin	88,40 µmol/l	
Harnsäure	59,48 µmol/l	

Tabelle 6: Umrechnungsbeziehungen

Zwischen SI-Einheiten und konventionellen Einheiten

Größe	Umrechnungsbeziehungen	
Kraft	1 dyn = 10^{-5} N	1 N = 10^5 dyn
	1 kp = 9,81 N	1 N = 0,102 kp
Druck	1 cm H_2O = 98,1 Pa	1 Pa = 0,0102 cm H_2O
	1 mm Hg = 133 Pa	1 Pa = 0,0075 mm Hg
	1 atm = 101 kPa	1 kPa = 0,0099 atm
	1 bar = 100 kPa	1 kPa = 0,01 bar
Energie	1 erg = 10^{-7} J	1 J = 10^7 erg
(Arbeit)	1 mkp = 9,81 J	1 J = 0,102 mkp
(Wärmemenge)	1 cal = 4,19 J	1 J = 0,239 cal
Leistung	1 mkp/s = 9,81 W	1 W = 0,102 mkp/s
	1 PS = 736 W	1 W = 0,00136 PS
(Wärmestrom)	1 kcal/h = 1,16 W	1 W = 0,860 kcal/h
(Energieumsatz)	1 kcal/d= 0,0485 W	1 W = 20,6 kcal/d
	1 kJ/d = 0,0116 W	1 W = 86,4 kJ/d
Viskosität	1 Poise = 0,1 Pa s	1 Pa s = 10 Poise

Blut

Blutvolumen	♂	4500 ml
	♀	3600 ml
Hämoglobin	♂	14 – 18 g/dl
	♀	12 – 16 g/dl
Hämatokrit	♂	41 – 50%
	♀	37 – 46%
Erythrozyten	♂	4,6 – 5,9 10^6/µl
	♀	4,0 – 5,2 10^6/µl
MCV (mittl. Vol. der Einzelerythrozyten)		80 – 96 $µm^3$
MCH (mittl. erythr. Hämoglobinmenge)		27 – 34 pg/cell
MCHC (mittl. erythr. Hämoglobinkonz.)		30 – 36 g/dl
Mittl. Erythrozytendurchmesser		7,2 – 7,8 µm
Blutkörperchensenkungsgeschwind.	♂	3 – 9 mm/h
	♀	6 – 11 mm/h
Retikulozyten		4 – 15 ‰
Leukozyten, total		3,8 – 9,8 10^3/µl
– Neutrophile		40 – 75 %
– Eosinophile		2 – 4 %
– Basophile		0,5 – 1 %
– Lymphozyten		20 – 50 %
– Monozyten		2 – 10 %
Thrombozyten		150 – 400 10^3/µl
Osmolalität		285 – 295 mOsm/kg
pH		7,35 – 7,45
Sauerstoffsättigung arteriell:		95 – 99 %

Blutstillung

Blutungszeit	< 6 min
Fibrinogen	200 – 400 mg/dl
Fibrinogen degrad. pro.	< 10 µg/ml
Thromboplastin- oder Prothrombinzeit	11 – 12,5 s
Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	23 – 35 s
Thrombinzeit	11,8 – 18,5 s

Hormone

ACTH		< 13,2 pmol/l
Aldosteron		3 – 10 ng/dl
Calcitonin	♂	< 20 pg/ml
	♀	< 15 pg/ml
Cortisol, morgens		6 – 28 µg/dl
		(170 – 625 nmol/l)
abends		2 – 12 µg/dl
		(80 – 413 nmol/l)
Gastrin, hungernd		< 200 ng/l
Parathormon		< 44 mol/l
Renin-Aktivität		0,9 – 3,3 ng/ml/h
Somatotropin, hungernd	♂	< 5 ng/ml
	♀	< 10 ng/ml
T_4, total		58 – 155 nmol/l
T_4, frei		10 – 31 pmol/l
T_3, total		1,2 – 1,5 nmol/l
Testosteron, total	♂	300–1000 ng/dl
	♀	20 – 75 ng/dl
TSH		2 – 10 µU/ml

Enzyme

Aldolase		0 – 8 U/l
α_1 - Antitrypsin		80 – 210 mg/dl
Amylase		35 – 118 U/l
Carboanhydrase		0 – 35 U/ml
CK (Creatinkinase)		< 70 U/l
CK-MB (Herz)		0 – 12 U/l
		(< 5% der gesamt-CK)
γ-GT (γ-Glutamyltransferase)		< 18 U/l
SGOT		< 15 U/l
SGPT		< 17 U/l
LAP	♂	80 – 200 U/ml
	♀	75 – 185 U/ml
LDH (Laktat-Dehydrogenase)		120 – 240 U/l
Lipase		2,3 – 50 U/dl
		(0,4 – 8,34 µkat/l)
5´-Nucleotidase		2 – 16 U/l
		(0,03 – 0,27 µkat/l)
Phosphatase, alkalische		38 – 126 U/l
		(0,63 – 2,1 µkat/l
Phosphatase, saure		0 – 0,7 U/l
		(0 – 11,6 µkat/l)

Elektrolyte

Na^+	135 – 145 mmol/l
Cl^-	98 – 106 mmol/l
HCO_3^-	22 – 26 mmol/l
Basen, total	48 mmol/l
K^+	3,5 – 5,0 mmol/l
Ca^{2+}	1,3 – 2,8 mmol/l
Mg^{2+}	0,65 – 1,1 mmol/l
Laktat	0,6 – 1,7 mmol/l
Fe^{2+} ♂	8 – 31 µmol/l
Fe^{2+} ♀	5,4 – 31 µmol/l
Phosphat	0,97 – 1,45 mmol/l

Fette, Ketonkörper

Acetoacetat		0,2 – 1,0 mg/dl
Citrat		1,7 – 3,0 mg/dl
Cholesterol, total		< 200 mg/dl
LDL-Cholesterol		< 130 mg/dl
HDL-Cholesterol	♂	> 45 mg/dl
	♀	> 55 mg/dl
Gallensäuren, total hungernd		0,3 – 2,3 µg/ml
Ketone, total		0,5 – 1,5 mg/dl
Oxalat		1,0 – 2,4 µg/ml
		(11 – 27 µmol/l)
Triglyceride, hungernd		< 250 mg/d

Bilirubin

Bilirubin, total	0,1 – 1,0 mg/dl
direkt	0,1 – 0,3 mg/dl
indirekt	0,2 – 0,8 mg/dl

Harnpflichtige Substanzen

Ammoniak	6 – 47 µmol/l
Harnstoff	17 – 42 mg/dl
	(6 – 15 mmol/l)
Harnsäure	2,1 – 8,5 mg/dl
Kreatinin	0,4 – 1,2 mg/dl

Glukose

Glukose	45 – 96 mg/dl
	(2,5 – 5,3 mmol/l)
Grenzwert für Diabetes mellitus	< 140 mg/dl
	(< 7,8 mmol/l)

Cerebrospinale Flüssigkeit

Druck (im waagerechten Liegen)	10,5 mm Hg
spez. Gewicht	1,006 – 1,008 g/l
Zellzahl	< 6/µl
Protein, total	15 – 45 mg/dl
Glukose	50 – 75 mg/dl (2,4 – 4,0 mmol/l)
Immunglobuline:	
IgA	0,1 – 0,3 mg/dl
IgG	0 – 4,5 mg/dl
IgM	0,01 – 1,3 mg/dl
IgG-Syntheserate	-9,9 bis + 3,3 mg/d
Leukozyten, total	< 4/mm³
– Lymphozyten	60 – 70 %
– Monozyten	30 – 50 %
– Neutrophile	1 – 3 %
– Eosinophile	selten
– Ependyma-Zellen	selten

Nierenfunktion, Urin

renaler Plasmafluss (RPF)		480 – 800 ml/min
GFR (glom. Filtrationsrate)		90 – 130 ml/min
Filtrationsfraktion (GFR/RPF)		0,2
Harnzeitvolumen	♂	0,7 – 2,7 l/d
	♀	0,5 – 2,3 l/d
Urin-Osmolalität		50 – 1400 mOsmol/kg
Urin-pH		4,5 – 8,2
Urin, spez. Gravität		1,005 – 1,030
Proteinausscheidung		< 150 mg/d
Harnstoffclearance		60 – 100 ml/min
Frakt. Ausscheidung:		
– Harnstoff		50 – 80 %
– Harnsäure		4 – 10 %
– Glukose		< 0,5 %
– Phosphat		6 – 20 %
– Na^+		0,2 – 1,2 %
– K^+		3 – 16 %

Stuhl

Fett	< 6 g/d (2,5 – 5,5 g/24 h) (< 30,4% des Trockengewichts)
Trypsin-Aktivität	positiv (2+ bis 4+)
Feuchtgewicht	< 197,5 g/d (74 – 155 g/d)
Trockengewicht	< 66,4 g/d (18 – 50 g/d)

Speichel

Cl^-	20 – 80 mmol/l
HCO_3^-	30 – 50 mmol/l
Na^+	10 – 130 mmol/l
K^+	20 – 130 mmol/l
Volumen	0,5 – 1,5 l/d

Magensaft

pH	1,5 – 2
Volumen	2 – 3 l/d

Pankreassaft

pH (Sekretin stimuliert)	7,5 – 8,8
Volumen	2 l/d

Galle

Volumen (Lebergalle)	0,35 – 1,2 ml/min
Gallenblaseninhalt	50 – 65 ml

Gesamtorganismus und Zelle

Chem. Zusammensetzung von 1kg fettfreier Körpermasse eines Erwachsenen: 720g Wasser; 210g Protein; 22,4g Ca; 12g P; 2,7g K; 1,8g Na; 1,8g Cl; 0,47g Mg

Flüssigkeitsräume pro kg Körpergewicht:		
Gesamtflüssigkeit		0,5 – 0,7 l
Intrazellulär		0,3 – 0,4 l
Extrazellulär		0,2 – 0,3 l
Blut	♂	69 ml
	♀	65 ml
Plasma	♂	39 ml
	♀	40 ml

Ionenkonzentration intrazellulär (extrazellulär siehe **Blut**)	Na^+	15 mmol/l
	K^+	140 mmol/l
	Ca^{2+}	0,0001 mmol/l
	Mg^{2+}	15 mmol/l
	Cl^-	8 mmol/l
	HCO_3^-	15 mmol/l
	HPO_4^{2-}	60 mmol/l
	SO_4^{2-}	10 mmol/l
	org. Säuren	2 mmol/l
	Proteine	6 mmol/l
	pH	7,1

Organdurchblutung

	% HZV	pro g Gewebe
Herz	4	0,8 ml/min
Gehirn	13	0,5 ml/min
Nieren	20	4 ml/min
Gastrointestinaltrakt (= Pfortaderdurchblutung)	16	0,7 ml/min
Leber, arteriell durch A.hepatica	8	0,3 ml/min
Skelettmuskel	21	0,04 ml/min
Haut und sonstige Organe	18	

Herz und Kreislauf

Herzgewicht	250 – 350 g
Herzminutenvol. (Ruhe/max.)	5 – 6 l/25 l
Ruhepuls = Sinusrhythmus	60 – 75/min
AV-Knoten-Rhythmus	40 – 55/min
Kammerrhythmus	25 – 40/min
Arterieller Blutdruck (n. Riva-Rocci)	syst./diast. 120/80 mm Hg
Pulmonalarteriendruck	syst./diast. 20/9 mm Hg
Zentralvenöser Druck	3 – 6 mm Hg
Portalvenendruck	3 – 6 mm Hg
Ventrikelvol. enddiastolisch/endsystolisch	120 ml/40 ml
Ejektionsfraktion	0,67 (> 0,5)

Druckpulswellengeschwindigkeit		
	Aorta:	3 – 5 m/s
	Arterien:	5 – 10 m/s
	Venen:	1 – 2 m/s
Mittl. Strömungsgeschwindigkeit		
	Aorta:	0,18 m/s
Intrazellulär	Kapillaren:	0,0002 – 0,001m/s
Extrazellulär	Vv cavae:	0,06 m/s
Maximale Strömungsgeschwindigkeit		
	Aorta:	1 m/s
Maximale Stromstärke		
	Aorta:	0,5 l/s
Lungengefäßwiderstand		2 – 12 kPa · s/l
Systemgefäßwiderstand		77 – 150 kPa · s/l

Lunge und Gastransport

	♂	♀
Totalkapazität (TLC)	7 l	6,2 l
Vitalkapazität (VC)	5,6 l	5 l
Atemzugvolumen in Ruhe	0,6 l	0,5 l
Inspiratorisches Reservevolumen	3,2 l	2,9 l
Exspiratorisches Reservevolumen	1,8 l	1,6 l
Residualvolumen	1,4 l	1,2 l

O_2-Partialdruck	Luft:	159 mm Hg
	Alveole:	100 mm Hg
	arteriell:	95 mm Hg
	zentralvenös:	40 mm Hg
CO_2-Partialdruck	Luft:	0,23 mm Hg
	Alveole:	39 mm Hg
	arteriell:	40 mm Hg
	venös:	46 mm Hg

Atemfrequenz	16/min
Totraumvolumen	150 ml
Sauerstoffkapazität des Blutes	180 – 200 ml O_2/l Blut (8 – 9 mmol O_2/l Blut)
Respiratorischer Quotient	0,84

Sachverzeichnis

Halbfette Seitenzahlen beziehen sich auf Hauptfundstellen
Verweis auf Klinik-Box

A

AA-Antiporter, Aminosäuren, Absorption 828
AB0-Inkompatibilität 500
AB0-System 499–500
– Antigene/Antikörper 499
– Blutgruppenbestimmung 499, 501
– Untergruppen 500
A-Bande 100, 105
Abatmung, CO_2 756
Abbildung, scharfe 350
Abbildungsfehler 349
Abbildungsverhältnisse, Sinnesphysiologie 253
A-B-C-Klassifikation, Muskelspindeln 129
abdominaler Atmungstyp 699
abdomineller Druck 586
Aberration
– chromatische 349
– sphärische 349
Abhängigkeit, Sucht 228
Abkühlung, Wärmebildung 852
Abscherung
– Sinneshärchen 322
– Stereozilien 323
absolute Refraktärphase 519
absolute Refraktärzeit 67
Absolutschwelle 264
– Sehen 365
Absorption 793
– Eisen 822
– Elektrolyte 822
– Ionen 823
– Monosaccharide 827
– Nährstoffe 826–831
– Vitamine 822
– Wasser 665, 822–823
Absorptionsorte, Proteine 828
Abstraktionen, Sinnesinformation 263
Abtöten, antikörperbeladene Zellen 512
Abwehr(funktion/-mechanismen)
– im Alter 885
– Blut 478
– intestinale 831–832
– Leber 813
– Plasmaproteine 480
Abwehrschwäche im Alter 887
Abwehrverhalten, ACTH/Kortikosteroide bzw. Hypothalamus 433
accessory proteins 10
ACE (angiotensin-converting enzyme) 600
ACE-Blocker, Herzinsuffizienz 560
Achalasie, Dysphagie 802
ACh-Rezeptoren ▶ Azetylcholinrezeptoren
Achromatopsie, kortikale 384
Achsentransformation, Potenzfunktion, Nachweis 269
Aconitase, Superoxidanionen/Sauerstoffradikale 776
ACTH (adrenokortikotropes Hormon, Kortikotropin) 439, **441**
– Abwehrverhalten 433
– Ausschüttung 455
– Furchtverhalten 223
– Glukokortikoidausschüttung, Regulation 454
– Insulinausschüttung 450
– Stress 455
– Tagesrhythmik 455
– Wirkungen 455
– zirkadiane Rhythmik 431
ACTH-produzierender Tumor, Glukokortikoidmangel 457
Actinfilamente ▶ Aktinfilamente
adaequate intake (AI) 782
adäquate Reize, Sinnesorgane 255
Adams-Stokes-Anfall 535, 536
Adaptation 257–258
– Aktionspotenzial, Nervenzellen 73–74
– Geruch(ssinn) 397
– Geschmack(ssinn) 392
– Helligkeitswahrnehmung 364
– Ischämie 773
– Lernen 202
Adaptationsgeschwindigkeit 283
Adaptationsrate 258
Adapterprotein-1 (APAF-1) 33
Adapterproteine, Multiproteinkomplexe, Bildung 31–32
additive Farbmischung 376
Adeninnukleotide 600
Adenohypophyse 430, 442
– glandotrope Hormone 441
– laktotrope Zellen 467
– Regulation, Hypothalamus 431
Adenome, Hormondrüse 438
Adenosin 600
– Ischämie 773
– Nierenfunktion 638
– Schlaf 189
– Schlaflosigkeit 191
– Thermoregulation 849
– Vasodilatation 597
Adenosindiphosphat ▶ ADP
Adenosinmonophosphat, zyklisches ▶ cAMP
Adenosintriphosphat ▶ ATP
Adenylatzyklase 27, 259, 412, 600
– β-Adrenorezeptoren 409
– Ca^{2+}-Aktivität, intrazelluläre 683
– Hemmung 409
– Lernen 210
ADH (antidiuretisches Hormon, Adiuretin bzw. Vasopressin) 28, 37, 439, **445**, **598–599**, 613, 671
– Angiotensin II 613
– Fieberunterdrückung 851
– Freisetzung, Hemmung/Verminderung 613, 671
– Hypovolämie 445
– Mangel 445
– Nierenfunktion 638
– Proteinbindung 439
– Sekretion 445, 611
– soziale Bindung 231
– Überschuss 445
– Vasokonstriktion 445, 599
– Volumenregulation 613
– Wasserausscheidung 672
– Wasserresorption 646
Adhäsionsmoleküle 776
ADHD (attention-deficit-hyperactivity disorder) 198
adherent junction 40
ADH-freisetzende Neurone, Durst 674
ADHR (autosomal-dominant hypophosphatemic rickets) 688
Adipositas 235, 235, 451
– Insulinmangel 451
– maligne 235
– metabolisches Syndrom 457, 785
– Signale 232
Adipozyten (Fettzellen), Triglyzeride 5
Adipsie 674
Adiuretin ▶ ADH
ADNFLE (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy) 90
ADP (Adenosindiphosphat) 17, 600
– Hämostase 493
– Herzmuskel, Stoffwechsel 567
adrenale Hyperplasie, kongenitale (CAH) 231
Adrenalin 27–28, 80, **408**, 418, 439, 450, 859
– β-Adrenorezeptoren 598
– Gefäßtonus 598
– Glukagonausschüttung 453
– Granulozyten, neutrophile, Mobilisation 490
– Herz 524, 548
– Herzinsuffizienz 559
– Insulinausschüttung 28
– Kaliumbilanz 680
– körperliche Aktivität 864
– metabolische Prozesse 410
– Nebennierenmark 410
– Nierenfunktion 638
– Notfallreaktionen 410
– peripherer Widerstand 598
– Phäochromozytom 600
– positiv-inotrope Wirkung 554, 556
– Reninsekretion 658
– Sinusknotenzellen 527
– Vasodilatation 598
– vegetatives Nervensystem 408
adrenerge Rezeptoren ▶ Adrenorezeptoren
β_2-adrenerge Stimulation, Kaliumaufnahme 678
adrenogenitales Syndrom 458
– 21β-Hydroxylase-Defekt 458
adrenokortikotropes Hormon ▶ ACTH
Adrenomedullin 600
Adrenorezeptoren 413
– biologische Bedeutung 409
– molekulare Strukturen 409
– physiologische Wirkungen 409
– Proteine, transmembranale 409
– Sinusknoten 556
α-Adrenorezeptoren 408, **409**, 570
– extrasynaptisch lokalisierte 412
– Koronargefäße 570
α_1-Adrenorezeptoren, 794
– Herzmuskelzelle 554
– Magen-Darm-Trakt 794
– Phospholipase C, Aktivierung 409
α_2-Adrenorezeptoren, Adenylatzyklase 409
– präsynaptische 413
β-Adrenorezeptoren 395, 408, **409,** 556
– Adenylatzyklase 409
– Adrenalin 598
– Bronchialmuskulatur, glatte 700
– Herzmuskelzelle 521
– Sinusknotenzellen 527
β_1-Adrenorezeptoren **409**
– präsynaptische 413
β_2-Adrenorezeptoren **409**
– Bronchialmuskulatur, glatte 700
– Herz 554
adulte Stammzellen 464
advanced glycation end products ▶ AGE
AE2 48
AEP (akustisch evozierte Potenziale) 175
aerobe Arbeit 863
aerobe Energiebereitstellung 856–857
aerobe Kapazität, O_2-Kapazität 744
aerobe Leistungsfähigkeit 857–861
– Trainingsanpassung 870–871
aerobe Maximaltests 867–868
aerobe Schwelle 860
aerobe Submaximaltests 868
aerobe Trainingseffekte 870
aerober Energiestoffwechsel, Muskelaktivität 114

Aerobiose, Herzmuskel, Stoffwechsel 568
ätherischer Geruch 395
Aδ-Fasern, Schmerzen 301
affektive Funktionen, visuelle 380
afferente Bahnen, Temperaturfühler 843–844
afferente Nervenfasern, Spinalganglion 275
afferente Neurone, Informationsübermittlung 256–258
Afferenzen
– Hunger/Sattheit 233
– Hypothalamus 430–431
– Motorkortex 153
– Muskeltonus 141
– reduzierte, Emotionen 221
Afferenzkopie 144
Affinität, Resorptionsprozesse 662–663
AGE-1/Pi3K, Altern 882
AGE (advanced glycation endproducts) 452
– Altern 880
– Diabetes mellitus 588
Ageusie
– partielle/totale 392
– totale 392
Agglomerate, BSG-Anstieg 482
Agglomerine, BSG-Anstieg 482
Agglutination
– Antigen-Antikörper-Reaktion 498
– Blutgruppenunverträglichkeiten 498
Agglutinine 498
– Rh-System 500
Agglutinogene (A/B) 498–499
Aggression, Serotonin 227
Agnosien 246, 253
Agonisten
– Kanalaktivierung 62
– partielle 81
– synaptische Rezeptoren 81
Agonist-Rezeptor-Interaktion 63
Agoraphobie 384
Agouti-related Peptide (AgRP), Nahrungsaufnahme 233
Agraphie 383
AI (adaequate intake) 782
AIDS (acquired immune deficiency syndrome), Kaposi-Sarkom 589
air trapping 700
Akinese, Parkinson-Syndrom 150
akinetischer Mutismus 193
Akinetopsie 381
Akkommodation
– Auge 351–352
– Magen 803
– Reflexbogen 352
Akkommodationsbereich/-breite 352
– Altersabhängigkeit 352
Akren, kalte, Herzinsuffizienz 558
Akromegalie 444
Akrosom, Spermien 468
Akt (Proteinkinase B) 30, 32
– Altern 882
Aktin 5, 100–101, 488, 783
– Depolimerisation 12
– Polymerisation 12, **13**
– Zytoskelett 10
Aktinfilamente 6
– Zellen, Fortbewegung 12
– Zytoskelett 10
α-Aktinin 101
Aktin-Myosin-Filamente, Muskelzellen 4
Aktin-Myosin-Interaktion, Regulation 103–104
Aktin-Myosin-Überlappungsgrad 111
Aktinpolymerisation, Zelle, Fortbewegung 12
Aktionsphasen, Herz 541
Aktionsplanung 149
Aktionspotenzial 66–69
– Aufstrichphase 67
– Axone, nichtmyelinisierte 69–71
– Dendriten 83–84
– Depolarisation 66–67
– digitale Kodierung 74
– ektopes, Schmerzen, neuropathische 310
– Erregungsbildungs- und -leitungssystem 527–528
– Erregungsschwelle 67
– glatte Muskulatur 122
– Herzmuskelzelle 518–520, 540
– Initiationsphase 66–67
– kontinuierliche Erregungsleitung 71–72
– Kortex 166–167
– marklose Nervenfasern 71
– motorische Endplatte 106
– Na^+/Ca^{2+}-Austauscher 520–521
– Na^+/K^+-ATPase 520
– Nachhyperpolarisation 66, 68
– Nervenzellen, Adaptation 73–74
– nichtmyelinisierte Axone 69–71
– Plateauphase 518
– positive Rückkopplung 67
– Purkinje-Fasern 528
– Refraktärperiode/-phase 519–520
– Repolarisation 66–67
– respiratorische Neurone 729
– Riechzellen 397
– saltatorische Erregungsleitung 71–72
– Schrittmacherzellen 526
– Schwellenwert 67
– Sinusknoten 526
– sphärische Zelle 69
– Spinalganglion 276
– Umkodierung 257
– Variation 68
– Zellen **66**, 67–69
– zylindrische, nicht erregbare Struktur (Kabel) 69–71
Aktionspotenzialfrequenz
– Riechzellen 397
– Skelettmuskulatur 107–108
Aktionspotenzialgenerierung
– hochfrequente, Nervenzellen 74
– repetitive, Nervenzellen 73–74
Aktionspotenzialleitung, retrograde 83
Aktionspotenzialsequenzen, Froschmuskelspindel 258
aktive Immunisierung 512
Aktivierung (association) 167
– Emotionen 220
Aktivierungsphase, elektromechanische Koppelung 521
Aktivin 465
Aktivinrezeptoren 465
Aktivität, getriggerte, Tachyarrhythmien 537
Aktivitätsphasen, Atmung 731
Aktivitätssturm 797–798
Akupunktur 312
– Schmerztherapie 314
Akustik 316
Akustikusneurinom 329
akustisch evozierte Potenziale (AEP) 175
– evoked response audiometry (ERA) 329
akute Schäden, Überlastungssyndrom 874
Akute-Phase-Proteine 490
β-Alanin 653
Alarmzustand (defence reaction), Kreislaufregulation 614
Albumin 480, **480–481**
– Surfactant 702
– Transportfunktion 480
Albumin/Globulin-Quotient 481–482
Aldohexosen, Absorption 827
Aldosteron 37, 439, 454, **458–460**
– Angiotensin II 613, 657, 674
– Ausschüttungsstörungen 459
– Herzinsuffizienz 559
– K^+-Sekretion 459
– Kreislaufwirkungen 613
– Na^+-Absorption 823
– Na^+-Resorption 459, 655
– Nephron, distales, Hauptzellen 459
– Nierendurchblutung 458
– Nierenfunktion 638
– Proteinbindung 439
– Renin-Angiotensin-System 673
– Salzappetit 674
– Sympathikus 458
aldosteronähnliche Wirkung, Lakritze 676
Aldosteronantagonisten 651
– Kaliumhaushalt 678
Aldosteronmangel, hypotone Hypohydratation 676
Aldosteron-Rezeptoren
– Gehirn 459
– Herz 459
Aldosteronüberschuss 460
– Magnesiummangel 692
Alexie, literale/verbale 383
Algesimetrie, subjektive 300–301
alkaline tide 757
alkalisches Phosphat 758
Alkalisierung, Harn 504
Alkalose 644, 752
– Auswirkungen 761
– Herzrhythmusstörungen 761
– Hyperventilation 752
– Hypokaliämie 761
– intrazelluläre 654, 692
– Korrektur, abrupte 761
– metabolische, Hyperaldosteronismus 460
– Mg^{2+} 692
– nichtrespiratorische 759, **760**, 804
– Phosphofruktokinase 752
– postprandiale 757
– respiratorische 739, **759**, 761
– Vasokonstriktion 752, 761
Alkohol(e) 785
– Doping 875
– Suchterzeugung 227
Alkoholintoxikation, Charcot-Trias 145
Allergene, Sofortreaktion 513
Allergien/allergische Reaktionen 513
– Eosinophilie 490
– Typ I (Sofortreaktion) 513
– Typ II (Hypersensibilität) 513
– Typ III 513
– Typ IV 513
Alles-oder-Nichts-Gesetz 108, 257
– Schwellenpotenzial 67
Allgemeinempfindungen, Temperatur 289
Alloantigene
– leukozytäre 500
– thrombozytäre 500
Allodynie 255, 295, 309
allogene Bluttransfusion 500–501
allosterische Effekte 745
Alltagsdenken, Dualismus, praktischer 253
all-trans-Retinal 362
Alter/Altern 878–884
– advanced glycation end products (AGE) 880
– anti-aging-Medizin 890–891
– antioxidativer Schutz 881
– arteriosklerotische Veränderungen 885
– assoziierte Erkrankungen 888–889
– Atmung 885
– Definition 878
– DNA-Schädigung 880
– endokrines System 886
– evolutionäre Anpassung 879
– funktionelle Kapazität 884
– Funktionseinbußen 889
– Glykosylierung, nichtenzymatische 880
– Gonadenfunktion 474
– Herz-Kreislauf-System 885
– humane Populationen 879
– Hypogonadismus 474
– Insulin 451
– kalorische Restriktion 890
– Klotho 883
– Lebenserwartung 879
– Lipidperoxidation 880
– Lipofuszin 885

– Lungenvolumen 704
– molekulare Schäden 880–881
– nichtoxidative Schädigung 880
– NREM-Schlaf 187
– Organveränderungen 884
– Organveränerungen 885–887
– P66shc 883
– physiologische Heterogenität 884–885
– physiologische Veränderungen 884
– Proteasomen 881
– Proteinmodifikationen, oxidative 880
– Protein-turnover 881
– Rate 878
– Rehabilitation 889
– REM-Schlaf 187
– Schlaf 187–188
– Schwerhörigkeit 328
– Sinnesorgane 886
– systemische Regulation 882–883
– Training 871
– Überlebenskurven 878
– Variabilität 884
– Verlangsamung 889
– Verlauf 888
– zelluläre Schutz- und Reparaturmechanismen 880–881
– zelluläre Stressreaktionen 881–882
altered self 507
alternativer Weg, Komplementaktivierung 506
alternde Organismen/Populationen 878
Alterspigment 881
Alterssichtigkeit 352
alveoläre Atemgasfraktionen
– Berechnung 716
– Ruheatmung 716
alveoläre Ventilation
– Atemzugtiefe 706–707
– Totraumventilation 706
alveolärer Gasaustausch 701
– Diffusion 701
alveoläres Gasgemisch
– Analyse 716
– Gaspartialdrücke 717–718
– Partialdrücke 717
– Zusammensetzung 716
Alveolarepithelzellen, epitheliale Natriumkanäle (ENaC) 701
Alveolarformeln 717
Alveolargänge 700
Alveolarluft, O_2-Reserven 858
Alveolen
– Aufbau und Funktion 701
– oberflächenaktive Substanzen 702
– Oberflächenspannung 701–702
Alveolitis, exogen-allergische, Ventilationsstörungen, restriktive 714
alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz ($AaDO_2$) 742
alveolokapilläre Membran 701
Alzheimer-Demenz 193, 203, 888
– Azetylcholinesterasehemmer 204
Alzheimer-Fibrillen, Alter 886
Amakrine, dopaminerge 366
amakrine Zellen, Netzhaut **363**
Amboss 320
Amilorid 45
– Kaliumhaushalt 678
Amine, biogene 16
amine precursor uptake and decarboxylation cells 822
γ-Amino-Buttersäure/-Butyrat ▶ GABA
Aminoglykosidantibiotika, Schallempfindungsschwerhörigkeit 328
ε-Aminokapronsäure, Fibrinolysehemmung 496
Aminopeptidasen, Proteinverdauung 827
Aminosäuren 45, 812
– Absorption 828
– essenzielle 784
– kleinmolekulare 80
– Na^+-gekoppelter Symport 640
– nichtessenzielle 784
– Nierenschwelle 662
– Plasmatransport 482
– proximal-tubulärer 642–643
– Referenzmuster, Proteine 784
– schwefelhaltige, Abbau 756
– Tubulustransport 639
Aminosäurenreservoir, Plasmaproteine 480
Aminosäurenresorptiom, proximaltubuläre 643
Aminosäurenresorption, Transportdefekte 650
Aminosäurensequenz, ACh-gesteuerter Kanal 90
Aminosäurenstoffwechsel
– Diabetes mellitus 452
– Leber 813
– Leberfunktionsstörungen 439
– Niere 653
Aminosäurentransport 45
– proximal-tubulärer 641
Ammoniak 630, 832
Amnesie, Formen 213
amnestische Aphasie 243
AMPA/Kainat-Rezeptoren 91–92
– Langzeitdepression 94
AMPA-Rezeptoren 62–63, 305–306, 325
– (A/K- bzw. Non-NMSA-Typ) 91–93
– Ca^{2+}-abhängige Regulation 30
– glutamaterge 729
– Homo-/Heterotetramere 63
Amphetamine
– Dopamin, Wiederaufnahme, Hemmung 227
– Suchterzeugung 227
amphiphile Phospholipide 5
Ampholyte, Proteine 480
Amplitude 257
Ampulla ductus deferentis 468
Amygdala 200, 431
– Ausgänge 223
– bilaterale Zerstörung 224
– Emotionen 222
– Furchtkonditionierung/-verhalten 222–224
– Geschmacksfasern 388
– Zerstörung, Sozialhierarchie von Affen 225
(α-)Amylase 15
– Kohlenhydratverdauung 826
– Pankreas **15**
– Speichel 801
– Verdauung 826–827
Amyloid, diabetisches 589
Amyloid-β-Protein (Aβ-Plaques), Alzheimer-Demenz 203–204
Amylopektin 826
Amylose 826
amyotrophe Lateralsklerose (ALS) 175
anabole Stoffwechsellage 232–234
Anabolika, Doping 875
Anämie **486–487**, 487, **488**
– aplastische 487
– Eisenmangel 486
– EPO-Bildung 656
– Erythrozytentransfusion 747–748
– hämolytische 487, 487
– megaloblastäre 487, 789
– mikrozytäre, hypochrome 486
– O_2-Kapazität 771
– O_2-Versorgung 770
– perniziöse 484, 487
– Poikilozytose 484
– renale 487, 656
– Vitamin-B_{12}-Mangel 789
anämische Gewebehypoxie 771
anaerobe Energiebereitstellung 856–857
anaerobe Glykolyse 856–857
anaerobe Leistungsfähigkeit, maximale 868
anaerobe Maximaltests 868
anaerobe Schwelle 859
anaerobe Schwellenleistung 859, 867
– Blutlaktatkonzentration 859–860
anaerobe Trainingseffekte 871
Anaerobier 832
Anaerobiose, Herzmuskel, Stoffwechsel 568
Analgetika, nichtsteroidale 312–313
Anaphase, Mitose 18, **19**
anaphylaktische Wirkung, Komplementsystem 506
anaphylaktischer Schock 513, 619
anatomischer Totraum 705
Andockstellen für Peptidhormone, Kohlenhydrate 7
androgenabhängige Veränderungen 466
Androgene
– ▶ a. Testosteron
– Erythropoiese 486
– Hoden 465
– Leydig-Zellen 465
– Produktion 230
– bei Sportlern 440
– Theka-Zellen 470
Androgenisierung, Gehirn, weibliches, Defeminisierung 230
Androgenrezeptor 466
Andropause im Alter 886
Androstendion 454
Anenzephalie 139
Aneurysmen 578
Anfälle
– fokale sensorische 280
– generalisierte 171
– partielle (fokale) 171
Ang-1/2/3/4 606
Angina pectoris, Schmerzen 305, 611
Angiogenese 12, 605–607
– Ang/Tie2-Signalwege 606
– Aussprossen 605
– Differenzierung 605
– Hypoxie 774
– Sauerstoffmangel 774
– Tumoren 606
– VEGF 606
– Wachstumsfaktoren 606
angiogenic switch 606
Angiopoietin 1, Angiogenese 774
Angiopoietine 606
Angiotensin 657
– hepatorenales Syndrom 658
– Nierenfunktion 638
– Rezeptoren 657
– Schwangerschaftsnephropathie 658
Angiotensin I 657
Angiotensin-I-Konversionsenzym (ACE) 657
– Herzinsuffizienz 560
Angiotensin II 80, **598–599**, 657
– ADH-Freisetzung 613
– Aldosteronfreisetzung/-sekretion 459, 613, 674
– Gegenspieler 614
– Herzinsuffizienz 559
– Prolaktin 444
– Renin-Angiotensin-System 673
– Salzappetit 674
– Subfornikalorgan 674
– Vasokonstriktion 598
– Volumenregulation 613–614
Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, Herzinsuffizienz 560
Angiotensin-II-AT1-Oberflächenrezeptoren 657
angiotensin-converting enzyme (ACE) 600
Angiotensinogen 657
– Konzentration, Bedeutung 657
Angiotensin-Tie2-Signalwege, Angiogenese 606
Angst 221
– ADH-Ausschüttung 445
– Mangel 223
Anhedonie 227
– Bewusstsein 199
Anionenaustauscher 643
– Gallensekretion 814

Anionenkanäle **60–62**
– ligandenaktivierte 91
– spannungsgesteuerte 61
– unselektive 61
– Verdauungstrakt 799
Anisozytose 484
Ankyrin 488
Annäherung 219
Anoktamine 60
Anomaloskop, Farbsinn, Prüfung 377
Anorexia nervosa/Anorexie 235
– Energieumsatz 840
Anosmie 395, 395
ANP (atrial natriuretic peptide, Atriopeptin) **599**, **673**
– Herzinsuffizienz 559
– Nierenfunktion 638
– Vorhöfe 556
Anreizwerte, gelernte, Suchtrückfall 228
Ansatzrohr, Lautbildung 334
Anspannungsphase, Herzzyklus 541
Ansprechzeit, hormonelle Regelkreise 438
Anstrengung, erlebte, Borg-Skala 869
Anstrengungsempfinden 868
Antagonisten
– kompetitive 81
– nicht kompetitive 81
– synaptische Rezeptoren 81
antagonistische Hemmung, reziproke 136–137
anterograde Amnesie 213
Anti-A-Antikörper 499
Antiadrenergika 408
anti-aging 886
Anti-aging-Medizin 891
antiapoptotische Signale 20
Antiarrhythmika, Skorpionstich 7
Anti-B-Antikörper 499
Anti-D-Antikörper
– Blutgruppenbestimmung, Rhesus-System 501
– Plazentaschranke 500
Anti-D-γ-Globulin 500
Antidepressiva
– negative Verstärker 227
– Schmerzen, neuropathische 313
Antidiabetika, orale, Insulinausschüttung 450
Antidiurese 646
– Urolithiasis 652
antidiuretische Wirkungen 445
antidiuretisches Hormon ▶ ADH
Anti-Doping-Agentur, Dopingliste 875
Anti-Doping-Programm 875
Anti-D-Prophylaxe, Rh-Inkompatibilität 500
antiepileptische Medikamente, Epilepsie 171
Antigen-Antikörper-Reaktion, Agglutination 498
Antigene
– AB0-System 499
– Ca^{2+}-abhängige Regulation 30
– heterophile 499
– T-Zell-Rezeptor 508
antigene Eigenschaften
– AB0-System 499
– Glykolipide 498
Antigenpräsentation 508
Antigenprozessierungswege 511
Antihistaminika 513
Anti-Human-γ-Globulin, Blutgruppenbestimmung, Rhesus-System 501
Antikörper 82, **508–510**
– ▶ a. Immunglobuline
– AB0-System 499
– allergische Reaktionen, Typ III 513
– Bildung 511
– blockierende 500
– Eigenschaften 509
– germinal centers 510
– Komplementaktivierung 510
– komplette 499
– leichte Ketten 508
– neutralisierende 510
– Opsonierung 510
– Plasmazellen 511
– schwere Ketten 508
– somatische Hypermutation 510
– Struktur 508
– Vielfalt, genetische Grundlagen 509
– Wirkungsweise 509–510
antikörperbeladene Zellen, Abtöten 512
Antikonvulsiva
– Benzodiazepine 138
– Schmerzen, neuropathische 313
antinozizeptives System, endogenes 308
Antioxidanzien 776
– Bilirubin 817
– β-Karotin 787
– Reperfusionsschäden 776
– Vitamin E 787
antioxidative Schutzmechanismen 603, 775–776
– Altern 881
antioxidative Wirkung, Riboflavin 789
α_2-Antiplasmin 492
– Fibrinolysehemmung 496
Antiporter 38, 644
Antipyrese 851
Antipyrin 667
Antiseren, Blutgruppenbestimmung, AB0-System 501
Antithrombin III, Gerinnungshemmung 496–497
α_1-Antitrypsin 705
– Gerinnungshemmung 496
α_1-Antitrypsin-Mangel 706
Antrum folliculi 470
Antwortverhalten
– proportional-differenziales 257–258
– Sensoren 257–258
Aorta 574
– Pressorezeptoren 557
– Windkesselfunktion 581
Aortenbogen
– Chemorezeptoren 734
– Pressorezeptoren 671
Aorteninsuffizienz 561
– Hypertonie 616
Aortenisthmusstenose, Hypertonie 616
Aortenwand, Querschnittserweiterung, Pulswellen 578
AP1, Superoxidanionen/Sauerstoffradikale 776
Aphasie 243
– amnestische 243
– gekreuzte 243
– globale 243
– Lateralisation 241
– subkortikale 243
Apherese 484
apical sodium bile acid transporter (ASBT) 816
Aplasie, Hormondrüsen 438
aplastische Anämie 487
Aplysia
– Konditionierung, klassische 211
– Lernprozesse 210–211
Apnoe (Atemstillstand) 718, 729, 732, 733, 733
Apnoe-Tauchwettbewerbe 736
Apoferritin 825
Apolipoprotein E, Langlebigkeit 883
Apolipoprotein E4, Alzheimer-Demenz 203–204
Apoproteine 830
– Surfactant 702
Apoptose **19–21**, 33, 508, 511, 882
– Ca^{2+}-Konzentration 683
– Caspasen 20
– Makrophagen (Fresszellen) 20
– Mitochondrien 33
– Penumbra 772
– Verletzung 20
– Zytochrom C 20
apoptotisches Körperchen 33
Applanationstonometrie 348
Apraxien 158
APUD-Zellen 822
Aquaporine 21, 38, 646
Arachidonsäurebildung 33
ARAS (aszendierendes retikuläres aktivierendes System) 264, 274
Arbeit 110
– ▶ a. Muskelarbeit
– aerobe 863
– Atmungsanpassung 739
– dynamische 855
– emotionale 866
– Energiebereitstellung 858
– Energieumsatz 839
– intensive, gesundheitliche Aspekte 874
– Körperkerntemperatur 850
– konzentrische 855
– Leukozytose 863
– mentale 866
– Proteinumsatz 783
– schwere 861
– statische 855, 860, 864, **865**
arbeitsbedingte Beschwerden 874
Arbeitsbereich, Sensoren 257
Arbeitsdiagramm
– Herz 547–550, 553
– Kontraktilität 549
– Nachlast 549
– Ventrikel, linker 547–550
– Vorlast 549
Arbeitsgedächtnis **206**, **217**, 244–245
Arbeitskapazität 868
Arbeitsmyokardzelle
– Aktionspotenzial 518–519
– Erregung 518
– Membranpotenzial 518
– Ruhemembranpotenzial 518, 528
Arbeitsplatz
– körperliche Aktivität 865
– Zwangshaltung 865
Arbeitspunkt, Herz 551
Archizerebellum 142
Area 7 380
Area V1 367, 369
Area V2 352, **370**, 381
Area V3 **370**, 381
Area V4 370, 383
– farbspezifische 383
– Lage beim Menschen 383
Area AIT 381
Area AST 380
Area CIT 381
Area entorhinalis, visuelle Erinnerung 384
Area FST 380–381
Area MST 380–381
Area MT 380–381
Area PIT 381
Area postrema 613
– Erbrechen/Übelkeit 292, 804
Area praeoptica 230
Area praetectalis 367
– Pupillenweite 367
Area striata 367, **370**
Areflexie 134
A-Rezeptoren, Vorhöfe 611
Arginin 653, 784
Aromatherapie 398
arousal 278
Arrhythmien 534
– respiratorische 615
– supraventrikuläre 534
– ventrikuläre 534
Arteria(-ae)
– arcuatae 633
– centralis retinae 358
– cerebri media 155
– interlobares 633
– interlobulares 633
– pulmonalis 574, 621
– renalis 633
Arterialisierung, Blut 721
arterielle Blutgase 722
– Verteilungsinhomogenität 722
arterielle Chemorezeptoren 611–612, 733–735
arterielle Gewebehypoxie 771
arterielle Hämodynamik 577–582
arterielle Thrombose, Myokardinfarkt 587

arterieller Blutdruck 550
– Orthostase 584
arterieller Druck 584
– Senkung 609
arterieller Mitteldruck 580, 618
arterieller Schenkel, Kapillaren 591
arterielles Blut, O_2-Gehalt 744
Arterien 574
– Blutgasstatus 742
– elastisches Verhalten 580
– große, Windkesselfunktion 581
– Kollateralen, rudimentäre 605
– Parasympathikus/Sympathikus, Wirkungen 407
Arteriogenese 605
– Hypoxie 774
– Kollateralgefäße 774
Arteriolen 574, **587**, 766
– ATP 412
– Autoregulation, Bayliss-Effekt 123
– Dilatation, metabolische 553
– neuroeffektorische Übertragung 412
– purinerge Übertragung 410
– Strömungswiderstand 576
– synaptische Kontakte 412
– Wanddicken-Radius-Verhältnis 587
Arteriosklerose 576
– Alter 885
– Prävention, Fettsäuren 784
– Prostazyklin (PGI_2) 576
– Schaumzellen 788
– Stickstoffmonoxid (NO) 576
arteriovenöse Anastomosen 588, 623
– Wärmeleitung 846
arteriovenöse Differenz, O_2-Gehalt ($avDO_2$) 744, 771
arteriovenöse Shunts 582
Arthritis, rheumatoide 513
Arthrose im Alter 888
Artikulation (Lautbildung) 334
artspezifische Verhaltensweisen, Hypothalamus 432
Aryknorpel 332
Aschoff-Tawara-Knoten (Atrioventrikular-/AV-Knoten, Nodus atrioventricularis) 522
– Erregungsbildung 524
ASIC (acid sensing ion channel) 303
Askorbinsäure **788–789**
Aspartat 784
A-Spermatogonien 467
Asphyxie 718
assemblies, Gedächtnis 212
Assoziation, somatosensorische 164
Assoziationsareale/-felder 194, 243
– heteromodale 164, 166
– Neokortex 243
– Parietallappen 379
– polymodale 165
– Temporallappen 379
– unimodale 164
– visuelle 379, 381–383
Assoziationsfasern 165–166
Assoziationskortex 144, **157**, 165, 243, 307
– Amygdala 223
– auditorischer 164
– heteromodaler 166
– limbischer 164
– parietal-temporal-occipitaler 164
– polymodaler 165, 223
– präfrontaler 157, 164, 243
– Zielbewegungen 162
assoziative Gemeinsamkeit, Gehirn 168
assoziativer Speicher, Großhirnrinde 165
assoziatives Lernen 202–203, 210
Asthenozoospermie 468
Asthma bronchiale 513, 712
– Leukotriene 35
– Plazeboeffekt 308
Astigmatismus 350–351
Astrup-Methode/-Nomogramm 761
aszendierende Bahnen 275
aszendierendes retikuläres aktivierendes System (ARAS) 274, 278
Aszension, Spermien 471
Aszites
– Leberzirrhose 677
– Punktion, Volumenmangelschock 677
ataktische Atmung 732
Ataxie 145
– zerebelläre 342
Atemanhalten, pathologisches 732
Atembewegungen 725
– Druckverläufe 711
– Hirntod 733
– passive 725
Atemfrequenz 862
– Atemzeitvolumen 706
– Reaktionszyklus, sexueller 428
Atemgase
– alveoläre Fraktionen, Berechnung 716
– Aufnahme, Blut 741
– Austausch 741, 766
– Diffusion 741
– Diffusionskoeffizient 718
– Diffusionsstrecken 768
– Partialdruckdifferenz 741
– Transport 478, 698, 740–750
– Ventilations-Perfusions-Verhältnis 717
Atemgaspartialdruck
– im Blut, Gefäßabschnitte 766
– Kreislauf, großer/kleiner 767
Atemgrenzwert 706
Atemhilfsmuskeln/-muskulatur 698–699
Atemkapazitäten 702
Atemluft, Reinigung 700
Atemmechanik ▶ Atmungsmechanik
Atemmuskulatur
– Motoneurone, spinale 729
– O_2-Verbrauch 713
Atemnot(syndrom) 292, 701, 738
– Asthma bronchiale 712
Atemphasen 725
Atemregulation ▶ Atmungsregulation
Atemrhythmus 725–728
– Störungen 732–733
Atemschleife 712–713, 716
Atemstillstand ▶ Apnoe
Atemstromstärke, maximale, Pneumotachogramm 704, 714
Atemvolumina 702
– Messbedingungen 705
Atemwege
– Aufbau 700
– Gewebewiderstand 710
– Offenhalten 700
– Organisation 700
– Schleim 504
– Strömungs-/Trägheitswiderstand 710
Atemwegsobstruktion 715
Atemwegswiderstand 710
Atemzeitvolumen 706–707
– Atmungsregulation, chemorezeptive 736
– Mehrventilation 736
Atemzentrum 728–733
– Medulla oblongata 292
Atemzugtiefe, alveoläre Ventilation 706–707
Atemzugvolumen 702, 706, 862
Atherom 604
Atherosklerose 578, 599, 604
– NO-Verfügbarkeit, reduzierte 603
– Superoxidanionen/Sauerstoffradikale 776
atherosklerotische Plaques 605
– Urotensin II 603
Atmung 615, 725
– abgeflachte 732
– Aktivitätsphasen 731
– Alter 885
– Anpassung, körperliche Arbeit 432, 739
– Bauchmuskeln/-presse 699
– chemische Kontrolle 733–739
– Chemorezeption, zentrale 736–737
– Chemorezeptoren 292
– Diaphragma 699
– dynamische, Druck- und Volumenveränderungen 711
– Exspirationsbewegungen 725
– Feed-backward-/Feed-forward-Regelung 738
– forcierte 713, 715
– Funktion 698
– Haltearbeit 865
– Inspirationsbewegungen 725
– inspiratorische Rampe 725
– kardiorespiratorische Regulation 730, 738
– körperliche Aktivität 862
– kollaterale Mitinnervation 738
– oberflächliche, hochfrequente 732
– positive Rückkopplung 731
– reflektorische Kontrolle 737–739
– Regulation 419
– Rhythmogenese 728, 730
– Rippenbewegungen 698–699
– Ruhebedingungen 725
– ruhige 713
– Schutzreflexe 737
– Thoraxvolumen, Änderung 698
– Trainingsanpassung 870
– Wärmereiz, zentraler 843
– Zwerchfellbewegung 699
Atmungsarbeit 712–713
– Exkursionen, Steilheit 709
Atmungskette 856
Atmungsmechanik 707–717, 726
Atmungsmuskulatur, auxilläre 699
Atmungspumpe, venöser Rückstrom 586
Atmungsregulation 724–739
– chemorezeptive, Atemzeitvolumina 736
– Hypothalamus 431
Atmungsstörungen, Sauerstoffmangel 764
Atmungswiderstände
– Bestimmung 714
– elastische 707–708
– viskose 710–712, 716
Atmungszyklus, Druck-Volumen-Diagramm 712
Atonie, Gastrointestinaltrakt 796
ATP (Adenosintriphosphat) 6, **409–410**, 600, 795
– anaerobe Gewinnung, Erythrozyten 488
– Arteriolen 412
– Bereitstellung, Muskelaktivität 114
– Energie 764
– Energiebereitstellung 856
– gating 58
– glatte Muskulatur, Kontraktion 602
– Herzmuskel, Stoffwechsel 567
– Mitochondrien 17
– Motorproteine 11
– Muskelaktivität 114
– Myokardkontraktion 566
– Phosphorylierungspotenzial, Phosphatmangel 691
– Protonen, aktiver Transport 806
– Querbrückenzyklus 102–103
– Spaltungsrate 114–115
– Synthese 17, 114
ATP-abhängige Synthesen und Transporte, Sauerstoffmangel 764
ATPasen 6, 38, 100
– Aktivität, Muskelfasertypen 115
ATP-binding cassette transporter (ABC G5/G8) 814
ATP-Hydrolyse, Motorprotein 11
ATPS-Bedingungen (ambient temperature, pressure, saturated) 705
ATP-Synthase 16, **17**
ATP-verbrauchende Transporter 813
Atresie 470
AT_1-Rezeptor 599, 658
AT_2-Rezeptor 599, 657

atrial natriuretic peptide ▶ ANP
Atriopeptin ▶ ANP
Atrioventrikularknoten (AV-Knoten, Nodus atrioventricularis, Aschoff-Tawara-Knoten) 522
– Erregungsbildung 524
Atrophie, Muskulatur 109
Atropin 408
– Pupillenerweiterung 353
A-Typ-Rezeptoren, Vorhof 556
Audiometrie (überschwellige) 318
auditorische Signale 331
– Informationsverarbeitung 331
auditorischer Assoziationskortex 164
auditorischer Kortex 330
– exzitatorische/inhibitorische Neurone 330
– primärer/sekundärer 164
auditorisches Arbeitsgedächtnis 217
auditorisches System, zerebrale Lateralisation 239
Auerbach-Plexus (Plexus myentericus) 415
Aufmerksamkeit
– automatische/automatisierte 192
– Durchblutung, zerebrale 195
– EEG 169–170
– Emotionen 220
– ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) 194–196
– Erregungsschwellen 198
– Fokussierung 220, 270
– Hirndurchblutung 196
– kontrollierte 192
– kortikale Mechanismen/Regulierung 194–196
– kortikostriäre-thalamische Rückmeldekreise 198
– limitierte 192
– Magnetenzephalogramm (MEG) 169
– Neurobiologie 192–197
– Ressourcen 195
– Schizophrenie 193
– selektive 198–199
– Thalamus 197–198
– Top-down-Regelung 195
– Verstärkung, subjektive 195
– visuelle 196
Aufmerksamkeitsstörung 198
aufsteigende Verbindungen 197
aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem (ARAS) 264
Aufstoßen 803
Aufstrichphase (Aktionspotenzial) 67
– Herzmuskelzelle 518
Auge
– Akkommodation 351–352
– Aufbau 347–348
– Extorsion 354
– Fixationsperioden 354
– Gesamtbrechkraft 349
– Grundstellung, Kopfbewegungen 354
– Parasympathikus/Sympathikus 407
– reduziertes 349
– spektrale Empfindlichkeit 346
– Tiefenschärfe 353
Augenbewegungen 353–358, 380
– Betrachten 356
– Elektrookulographie 355
– konjugierte 354
– Koordination 354
– Lesen 356
– neuronale Kontrolle 356–358
– Torsionsbewegungen, spiegelbildliche 354
– Vergenzbewegungen 354
Augenfeld
– frontales 152
– Kortex 148
Augenfolgebewegungen, gleitende 354–355
Augengröße 350
Augenhintergrund 358
Augeninnendruck
– Glaukom 48
– Tonometrie 348
Augenkammer, hintere/vordere 348
Augenmuskelkerne 357
Augenmuskeln 343
– Funktion 354
Augenspiegeln (Fundoskopie) 358
Augenuntersuchung, Pupillenerweiterung 353
Ausatmung (Exspiration) 725
Ausdauerkapazität/-leistung 857, 867
Ausdauertest 859
– Leistungsfähigkeit 858
Ausdauertraining 870
– Blutlaktatverwertung 860
Ausfallnystagmus 344
Auskultation, Herz 560–561
auskultatorische Lücke 625
auskultatorische Methode, Blutdruckmessung 624
Auslenkung, Stereozilien, Corti-Organ 322, 324
Ausscheidung 662, 793
– Elektrolyte 665
Ausscheidungsprodukte, Feineinstellung/Speicherung, Epithelien 41
außersinnliche Wahrnehmung (extra sensory perception, ESP) 254
Austreibungsphase
– Geburt 473
– Herzzyklus 541
Auswärtsbewegung, Wasser 591
Auswärtsstrom, elektrischer, Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 520
Auswärtsstrombereich, Nervenfasern, marklose 71
Auswurffraktion (ejection fraction, EF) 547, 563
– Echokardiographie 562
Autakoide **597**
– vasoaktive 601
Autoaggression, Serotonin 227
autogene Hemmung 137
– Interneuronenverbände 137
– Muskelkraftkonstanz 137
Autoimmunerkrankungen 512–513
– im Alter 887
– Eosinophilie 490
– genetische Prädisposition 513
– Mimicry-Hypothese 512
Autolyse 14
Automatie, Erregungsbildung 524
automatisierte Aufmerksamkeit 192
autonom geschützte Reserven, Doping 875
autonom mobilisierbare Reserven 873
Autophosphorylierung 31
Autoregulation
– Durchblutungsregulation 607
– Gehirndurchblutung 622
– Nierendurchblutung 637
– Organdurchblutung 596
Autoreproduktion 482
autosomal-dominant hypophosphatemic rickets 688
autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) 90
Autotransfusion, Kreislaufschock 619
auxotone/-tonische Kontraktion
– Skelettmuskulatur 112
– Ventrikel 547
AV-Block 527, 535
Avidin 789
AV-Knoten (Atrioventrikularknoten, Nodus atrioventricularis, Aschoff-Tawara-Knoten) 522
a-Welle, Jugularispuls 583
Axialmigration, Erythrozyten 576
Axillartemperatur 841
Axone 393
– Demyelinierung 97
– nichtmyelinisierte, Aktionspotenzial 69–71
– Nozizeptoren 301
– Varikositäten 523
Axonhügel 83
Axonreflex 595
Azetat 81
Azetazetat 757, 812
– Azidose 760
Azetylcholin 62, 78–79, **406–408**, 410, 450, 524
– Alzheimer-Demenz 203
– Belegzellen, Aktivierung 808
– Bronchokonstrikton 700
– Erektion 425
– glatte Muskulatur, Kontraktion 602
– Glukagonausschüttung 453
– Kaliumkanal, rezeptorgesteuerter 527
– Koronardilatation 570
– Kortex 167
– Lernen 208
– Magen-Darm-Trakt 794
– muskarinische Rezeptoren 406, 412
– muskarinische Wirkung 408
– Nierenfunktion 638
– Nierenmarkdurchblutung 634
– nikotinische Wirkung 408
– Sinusknotenzellen 527
– Spiegel im Hirnstamm 188
– Wirkungen, Blockade und Förderung 408
Azetylcholinesterasehemmer, Alzheimer-Demenz 204
Azetylcholin-gesteuerter Kanal, Aminosäuresequenz 90
Azetylcholinrezeptoren 63, 77, 82
– Desensitisierung 89–90
– ionotrope 64
– muskarinische 92
– Mutationen 90
– neuronale 63
– nikotinische (nAChR) 62, 90, 406
Azetylsalizylsäure 313
– Fieber 851
– Thrombose 494
Azidose 653, 670, 735, 752
– Atmung, vertiefte 732
– Auswirkungen 760–761
– Blutdruckabfall 761
– Diabetes mellitus 452
– distal-tubuläre 642, 650
– Drucksteigerung im Gehirn 761
– Erregungsfortleitung, Herz 761
– Glutaminstoffwechsel 756
– hyperkaliämische 680
– intrazelluläre 654, 752
– Korrektur, abrupte 761
– metabolische, Hypoaldosteronismus 460
– nichtrespiratorische 759–760, 764
– O_2-Mangel 764
– Phosphofruktokinase 752
– proximal-tubuläre 642, 650
– renal-tubuläre 761
– respiratorische **759**
– Vasodilatation 752
Azinuszellen
– Pankreas, Amylase 15
– Stimulations-Sekretions-Kopplung, Pankreassekretion 810
Azoospermie 468

B

Babinski-Reflex 136
– Pyramidenbahnläsion 135
Bacteroides 832
Bad 33
Bahnen
– aufsteigende, Nozizeption 304
– Sinneseindrücke 274
Bahnung
– ▶ a. synaptische Bahnung
– heterosynaptische 85–86, 147
– H-Reflexe 158
– Kurzzeitgedächtnis 89
– präsynaptische 85–86, 88
Bainbridge-Effekt 611
bakterielle Besiedlung, Dickdarm 832

Bakterien 21
– Phagozytose 13
– Toll-ähnliche Rezeptoren 505
bakterizide Stoffe, Lysosomen 14
Ballaststoffzufuhr, Kolonkrebs 786
Ballondilatation, Koronarsklerose 570
Bande-3-Protein (Cl^-/HCO_3^--Austauscher) 488
Barbiturate, Suchterzeugung 227
Barorezeptorafferenzen 420
Barorezeptoren 608–609
Barorezeptorenreflex, Durchblutungsregulation 595
Barrierefunktion, Darmepithel 831
Barrierestörungen, epitheliale 40
Bartholini-Drüsen 427
Bartter-Syndrom 37, 46, 642, 650
– Magnesiummangel 692
Bartwuchs, Androgene 466
basale NO-Freisetzung 601
basale organspezifische Rhythmen (BOR), glatte Muskulatur 122, **123**
basaler elektrischer Rhythmus, Gastrointestinaltrakt 796
basaler Tonus 593
Basalganglien 161, 192, 200
– Anteile 148
– Aufgabe 150
– Ausfall 150–151, 151
– Bewegungen 150, 161
– Enthemmung 149
– Funktionsschleifen 148
– Gedächtnis, prozedurales 217
– Hemmung 149
– limbische Schleife 150
– motorisches Lernen 157
– Positronenemissionstomographie (PET) 151
– Rückwirkung auf den Kortex 149
– Totalausfälle 193
– Transmitter 149–150
– Zielbewegungen 147–152, 162
Basalsekretion, Speichelsekretion 800
Basalzellen, Riechepithel 393
base excess (BE) 762
Basen
– proximal-tubulärer Transport 643
– schwache 753
Basendefizit 762
Basenüberschuss (base excess) 762
basic rest activity cycle (BRAC) 187
Basilarmembran 320, 322–323
Basisemotionen 220–221
Basistonus 593
Basophile/basophile Granulozyten 490, 505
– Immunität 505
– Normwerte beim Erwachsenen 484
Bauchatmung 699
Bauchganglien 404
Bauchhautreflex 136
Bauchmuskeln, Atmung 699
Bauchpresse 821
– Atmung 699
– Haltearbeit 865
Bauchwand, Mechanorezeptoren 292
Bauhin-Klappe 818
Bax 33
Bayliss-Effekt
– Arteriolen, Autoregulation 123
– Nierendurchblutung 637
Bcl2 32, 33
BDNF (brain derived neurotrophic factor) 213
Beanspruchung 855
Beatmung 715
Becherzellen 822
– Dünndarm 819
Becker-Muskeldystrophie 102
Bedeutung, Wortformen 241
Befehlsmuster, Motorkortex 153
Befeuchtung, Inspirationsluft 701
Befruchtung 471–472
Begabung(sunterschiede)
– leistungsbestimmender Faktor 870
– zerebrale Asymmetrie 239–240
Behaglichkeitstemperatur 848
Belastung 855
– erhöhte, Herz-Kreislauf-System 552–553
Belastungs-EKG 537
Belegzellen (Parietalzellen) 808
– HCl-Sekretion 806
– intrinsic-Faktor 805
– Magen 805
– Rezeptoren 808
– Salzsäuresekretion 504
Belohnungssystem, limbisches System/Hirnstamm 225
Belohnungsvorhersagewert 226
Benzodiazepine
– Antikonvulsiva 138
– Suchterzeugung 227
Benzpyrene, Krebs 20
Bereitschaftspotenzial, Bewegung 158
Bernoulli-Schwingungen 333
Berührung
– bewegte Reize 282
– Bewegungsrichtung 282
– Hirndurchblutung 176
Berührungsrezeptoren 302
Beschleunigungsarbeit, Herzmuskel 566
Beschleunigungsmessung, Gleichgewichtssinn 338–341
Beschleunigungsrezeptoren/-sensoren 337
– PC-Rezeptoren 283
Beschleunigungssinn 339–341
Bestandspotenziale 175
Bestfrequenz 329
Bestrafungssysteme 227
Beta-Blocker 556
– Doping 875
– Glaukom 348
– Herzinsuffizienz 560
Betain 21, 668
Betonung 242
Betrachten 354
– Augenbewegungen 356
Betriebstemperatur 850
Bettnässen (Enuresis nocturna) 188
Bewegung 160, 341
– Ablaufstörung 244
– Analyse 380–381
– Ausführungen 160–162
– automatisierte 144
– Bereitschaftspotenzial 158
– EEG-Desynchronisation 158
– Einzelneuronen, Aktivität 158
– Elektroenzephalogramm 159
– elementare reflektorische Muster 162
– erlernte 869
– Gewichtsreduktion 864
– hierarchische Kaskade 160
– kortikale Bereitschaft 158–159
– langsame, Kontrolle 150
– motorisches System, Kontrolle 160
– Plan 160–162
– preparatory set-Charakter 158
– Programmierung 160–162
– Querbrückenaktivität, Umsetzung 103
– Repräsentation im Kortex 153
– Rückenmark, Bereitschaft 158
– selbst initiierte, supplementär-motorische Area 153
– Selbstinitiierung 150
– Sensorik 160
– sensorisch geführte, prämotorischer Kortex 153
– zerebrale Lateralisation 239
Bewegungsagnosie 381
Bewegungsantrieb 149
– fehlender 158
– innerer 157–158
Bewegungsapparat, Alter 887
Bewegungsausfall, klinische Diagnostik 150
Bewegungsausführung, Rückmeldung 288
Bewegungsauslösung, Basalganglien 148
Bewegungsentwurf 157–158
Bewegungsgestalt 168
Bewegungskodierung, Tastsinn 284–285
Bewegungskrankheiten 344
Bewegungsparallaxe 374
Bewegungsprogramm
– elementares 162
– gespeichertes 869
Bewegungsreflexe 342
Bewegungsrichtung, Berührung 282
bewegungssensitives Neuron 284–285
Bewegungssinn 286
Bewegungstherapie 313
Bewegungswahrnehmung 381
– visuelle, Hirnrindenstrukturen 381
bewusstes Erleben 193
Bewusstlosigkeit, Hirnaktivität 175
Bewusstsein
– Aktivierung, großflächige 194
– Arten 194
– Hirnforschung 254
– Neurochemie 199
Bewusstseinsverlust, Hypoglykämie 863
Bezoar-Bildung 818
Bezold-Jarisch-Effekt 611
bFGF (basic fibroblast growth factor), angiogenic switch 606
Bicucullin 85
Bid 33
Bikarbonat 670, 748
– Absorption, Darmepithel 824
– Ausscheidung, renale, eingeschränkte, Azidose 760
– CO_2, Abatmung 756
– Konzentration im Blut, Hyperventilation 752
– Magensekretion 806–807
– osmotische Diurese 651
– proximal-tubularer Transport 639
– Resorption 46–47
– Transport 755
– Tubulustransport 639
Bikarbonatresorption 47
– Niere 640
Bikarbonat-Sekretion 46–47
– Pankreassaft 757
– Verdauungstrakt 799
– Verlust, renaler, Azidose, nichtrespiratorische 759
Bildelemente, einzelne, Begrenzung 263
Bildgröße, Netzhaut 349
bile salt export pump (BSEP) 813
Bilirubin 816–817
– Antioxidans 817
– Proteinbildung 635
– Radikalfänger 776
Bilirubin-bindendes Globulin 481
Bilirubindiglukuronid 816
Biliverdin 816
binding by convergence 167
Bindungsproblem 254
Binnenzellen, spinale Neurone 139
binokulare Fusion 374
binokulare Stereoskopie 374
binokulares Gesichtsfeld 372
Binokularsehen 372, 374
Biofeedback 205
Biofeedbackanordnungen 205
biogene Amine 16
biologisch aktive Polypeptide 795
biologische Intervention im Alter 889
biologische Wertigkeit, Proteine 784
Biomembranen 5–7
Biot-Atmung 732
Biotin **789**, 832
– Absorption 824
Biotinidase 789
Biotransformation, Leber 812–813
Bipolarzellen, Netzhaut 362–363

2,3-Bisphosphoglyzerat-Wirkung
– Glykolyse 746
– O_2-Affinität 746
bitter, Geschmack 389, **391**
Bitterstoffe, Toxizität 391
Blähungen 292
Blätterpapillen 387
Blasen… ▶ Harnblasen…
Blasengalle 814
– Zusammensetzung 815
Blastomere 463
Blastozyste 463
Blaublindheit 378
Blau-Gelb-Neuronen 377
Blausäure (HCN, Cyanwasserstoff) 17
– Vergiftung 17
Blauschwäche 378
Blau-Zapfen 377
Blicken 354
Blickfeld 372
Blickmotorik 148–149
– Kopfbewegungen, horizontale 367
– reflektorische 368
blickmotorische Zentren 356–357
– Sakkaden 357
blickmotorisches Kommando, Efferenzkopie 380
blinder Fleck 371
Blinkreflex 208
α-Blockade, Elektroenzephalogramm (EEG) 169
β-Blocker ▶ Beta-Blocker
blumiger Geruch 395
Blut 477–502
– Abwehrfunktion 478
– Alter 887
– Arterialisierung 721
– arterielles, Gaspartialdrücke 722–723
– Atemgase, Aufnahme 741
– Beschleunigung, Pulswellen 578
– Ca^{2+}, Bindung 752
– CO_2, gelöstes 741
– CO_2-Abgabe 716
– CO_2-Diffusion 748
– CO_2-Transport 748–749
– fetales 750
– Funktionen 478
– Glukokortikoide 455
– Hämoglobinkonzentration 750, 770
– Milieufunktion 478
– O_2, gelöstes 741
– O_2-Aufnahme 716
– O_2-Beladung 743–744
– O_2-Bindung 750, 752
– O_2-Kapazität 744
– O_2-Transport 743–748
– Phosphatkonzentration 687
– Puffer 753–754
– Transport-/Vehikelfunktion 478
– Zusammensetzung 478
Blutaktivatoren, Plasminogenaktivatoren 496
Blutbild
– Normwerte beim Erwachsenen 484
– rotes 484–485
– weißes 490
Blutdruck
– Altersabhängigkeit 615
– arterieller 550, 623
– dezerebrierte Tiere 420
– diastolischer 580, **581**, 615
– endogene zirkadiane Periodik 615
– Fehlmessungen 625
– fetaler 623
– körperliche Aktivität 861
– mittlerer 580, 610
– Nierendurchblutung 654
– Normwerte 615
– Pathophysiologie 616
– phasische Regulation 421
– Physiologie 615
– Querschnittslähmung 419
– renale Flüssigkeitsausscheidung 612–613
– renale Regulation 630
– Rhythmik 615
– Schwankungen, Druckpulse 615
– Senkung 612
– sexueller Reaktionszyklus 428
– statischer 583
– systemischer 654
– systolischer 579–580, **581**, 615
– Verteilung 581
– Vorhofrezeptoren 611
Blutdruckabfall ▶ Hypotonie
Blutdruckänderungen, akute 615–616
Blutdruckamplitude 580
– T_3/T_4-Überschuss 448
Blutdruckanstieg/-erhöhung ▶ Hypertonie
Blutdruckmessung 624
– indirekte nach Riva-Rocci 624
– Korotkow-Methode 624
Blutdruckregulation 420–421
– arterielle 419
– GABA 421
– Glutamat 421
– kurzfristige 609
– langfristige 612–615
– Medulla oblongata 420–421
– renales Volumenregulationssystem 612
– VLM, rostrale 421
Blutegel, Hirudin 497
Bluterkrankheit 497, 497
Blutfluss
– renaler 663
– zerebraler, Aufmerksamkeit 194
Blutflusswiderstand, Vasokonstriktorneuronen 417
Blutfüllung, Niederdrucksystem 582
Blutgas-Antwortkurven, Ventilation 735–736
Blutgase
– arterielle 722
– körperliche Aktivität 863
– Messung, polarographische Verfahren 722
Blutgasstatus, Arterien/Venen 742
Blutgefäße
– ▶ a. Gefäße
– nozizeptive Afferenzen 292
Blutgefäßpermeabilität, Prostaglandine 35
Blutgefäßversorgung 768–769
Blutgefäßwiderstand, Herz-Kreislauf-Diagramm 552
Blutgerinnung ▶ Gerinnung
Blutglukose 785
– Arbeit 864
– Ermüdung 872
Blutgruppen 498–502
– geographische Verteilung 500
Blutgruppenbestimmung
– AB0-System 499, 501
– Rhesus-System 501
Blutgruppenunverträglichkeiten 498
Blut-Hirn-Schranke **41**, 588, 670
Bluthochdruck ▶ Hypertonie
Blut-Hoden-Schranke 467
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) 482
Blutkreislauf 573
Blutlaktatkonzentration
– anaerobe Schwellenleistung 859–860
– Dauerleistungsgrenze 872
Blutlaktatverwertung, Ausdauertrainingseffekte 860
Blutparameter, körperliche Aktivität 863
Blut-pH-Regulation, Lunge/Niere 756
Blutplättchen ▶ Thrombozyten
Blutplasma 479–482
– Austausch 669
– Druckwerte 590
– osmotisch wirksame Teilchen 670
– Proteinfraktionen 481
– Volumen 478
– Zusammensetzung 669
Blutspende 501
Blutstammzelltransplantation, periphere (PBSCT) 484
Blutstillung 478, 492–496
– Thrombozyten 491
Blutströmung, Nabelschnurgefäße 623
Bluttransfusion 500
– allogene 500–501
– Kreuzprobe 501
– Major-/Minor-Test 501
Blutungszeit, Normalwert 492
Blutverluste
– Anämie 487
– Schutz 480
Blutversorgung
– Embryo/Fetus 473
– Nierenmark 634
Blutverteilung, intrarenale 634
Blutviskosität 576
– BSG-Bestimmung 482
– Gefäßdurchmesser 577
– Hämatokrit 478
– Strömungsbedingungen 576
Blutvolumen 478, 552, 556
– Abnahme 613
– Änderung, Herz-Kreislauf-Diagramm 551–552
– Bestimmung 478
– Gefäßkapazität 608
– Herz-Kreislauf-System 552
– Niederdrucksystem 582
– Pressorezeptoren, arterielle 611
– Quantifizierung 667
– zentrales, Lungenperfusion 621
– zirkulierendes, Herz-Kreislauf-Diagramm 552
– Zunahme 613
Blutzellen 21
– körperliche Aktivität 863
– Stammbaum 482
– weiße, Fortbewegung, Laufgeschwindigkeit 12
B-Lymphozyten 490, **510–511**
– Aktivierung 510
– IgM-tragende 832
– Reifung 510
– T-Zell-(un)abhängige Aktivierung 510
BMI ▶ Body Mass Index
B-mode, Echokardiographie 562
BNP (brain natriuretic peptide) 599, **673**
– Herzinsuffizienz 559
– Vorhöfe 556
Body Mass Index (BMI) 235
Bötzinger-Komplex 728
Bogengangsorgane 337–338, 340
Bohr-Effekt 746
Bohr-Formel 705
BOLD (blood oxygen level dependent) 178
– fMRT 178–179
– Hirnpotenziale, langsame 178
Bolusbildung 799
bone morphogenetic protein (BMP), Knochenaufbau/ und -umbau 689
Borg-Skala 868
Botenstoffe, sekundäre, Kopplung 92
Bottom-up-Aufmerksamkeit 192
Botulismus 87
BRAC (basic rest activity cycle) 187
Bradykardie 534, 536
Bradykinese, Parkinson-Syndrom 150
Bradykinin 439, 658, **659**
– Dünndarmsekretion 819
– Muskulatur 113
– Nierenfunktion 638
– Nierenmarkdurchblutung 634
– proteolytische Inaktivierung 601
– Schmerzen 302
Bradykininrezeptor, Nozizeption 303
Bradypnoe 718
brain natriuretic peptide ▶ BNP

braunes Fettgewebe
– Parasympathikus/Sympathikus, Wirkungen 408
– Thermogenese, zitterfreie 845
– Thermoregulation 844
– Wärmeabgabe 845
Brechkraftwerte 349
Brennschmerz, Capsaicin 302
Brennwert
– Bestimmung, Nährstoffe 835
– Glukose 835
– physikalischer 835
– physiologischer 782, 835
B-Rezeptoren
– Nierengefäße, Vasodilatation 611
– renale Flüssigkeitsausscheidung 611
– Vorhöfe 611
Broca-Aphasie 243
Broca-Areal/-Region 152, 164, 240, **241**
– multimodale Aktivität 241
Broca-Sprachzentrum, motorisches 152, 332
Brodmann-Nummerierung, Großhirnrinde 164, 280
Bronchialasthma ▶ Asthma bronchiale
Bronchialbaum 700
bronchiale Hyperreaktivität, Asthma bronchiale 712
Bronchialkarzinom, kleinzelliges, Cushing-Syndrom 456
Bronchialkonstriktion, Asthma bronchiale 712
Bronchialmuskulatur
– β_2-Adrenorezeptoren 700
– Parasympathikus/Sympathikus 408
Bronchien, Innervation 700
Bronchioli respiratorii 700
Bronchitis, chronische 701
Bronchodilatation 700
Bronchokonstriktion, Azetylcholin/Parasympathikus 700
bronchomotorische Neurone 728
Bronchospasmus, Karzinoidsyndrom 598
Brown-Molekularbewegung 42
Brown-Séquard-Syndrom 274
Brücke-Bartley-Effekt 366
Brunner-Drüsen, Duodenum 819
Bruschit, Knochen 688
Brust der Frau, Reaktionszyklus, sexueller 428
Brustatmung 699
Brustbildung, Östrogene 466
Brustwandableitungen, EKG 532
B-Spermatogonien 467
BTPS-Bedingungen (body temperature, pressure, saturated) 705
B-Typ-Rezeptoren, Vorhof 556
Buchstaben-Laut-Kombination 241
Büffelnacken, Cushing-Syndrom 457
Bulbus
– oculi 348
– olfactorius 393
Bulimie 235
Bunsen-Absorptions-Koeffizient 741
burning feet syndrome, Pantothensäuremangel 789
B-Zellen ▶ B-Lymphozyten
B-Zell-Rezeptoren 510
– variable Domäne 510
B-Zell-System 490
– Immunreaktion, humorale 490

C

C1 506
C1-Inaktivator, Gerinnungshemmung 496
C3b 506
C4b2a-Komplex 506
C5-9-Komplex 506
C5a, Chemotaxis 489
C5b 506
Ca^{2+} 683, **791**
– ▶ a. Kalzium…
– Aktin-Myosin-Interaktion 103–104
– Autoregulation, Niere 654
– Bindung, Blut 752
– Elektrolytumsatz, täglicher 666
– Freisetzung 28
– glatte Muskulatur 118
– Hämostase 493
– Kolonkanzerogenese, Prävention 786
– MLCK, Aktivierung 120
– Mobilisierung, Parathormon 685
– Parathormon 437, 685
– physiologische Bedeutung 683
– Säure-Basen-Haushalt 758
– Tubulustransport 639
– Verteilung im Körper 684
– Wirkungen 30
Ca^{2+}-abhängige Funktionen 30
Ca^{2+}-abhängige Phosphorylierung, glatte Muskulatur 118
Ca^{2+}-abhängige Signalwege 29
Ca^{2+}-abhängige Steigerung, Herzkontraktionskraft 555
Ca^{2+}-Absorption
– Darmepithel 824
– enterale 687
– Kalzitriol 687
Ca^{2+}-activated chloride channel, Verdauungstrakt 799
Ca^{2+}-Aktionspotenzial 84
Ca^{2+}-aktivierte Kaliumkanäle 68
Ca^{2+}-ATPase 38, 824
Ca^{2+}-Bilanz 685
Ca^{2+}-Calmodulin-MLCK-Holoenzymkomplex 120
Ca^{2+}-Desensitivierung
– glatte Muskulatur 120, 122
– Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MLCK), Aktivität 120
– Myosinphosphatase (MLCP), Aktivität 120
– Relaxation 122
Ca^{2+}-Einstrom (i_{Ca})
– langsamer, Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 518
– NO-Bildung 93
– Schädigung, Sauerstoffradikale 775
– vermehrter, Kurzzeitgedächtnis 210
Ca^{2+}-Einstrom(i_{Ca}), Überträgerstofffreisetzung 86
Ca^{2+}-Empfindlichkeit ▶ Ca^{2+}-Sensitivität
Ca^{2+}-Freisetzung 107
Ca^{2+}-Homöostase
– glatte Muskulatur 121
– Vitamin D 787
Ca^{2+}-Kanäle 526, 649, 752, 824
– Blockade, Kadmiumionen 84
– Gefäßtonus 596
– Hemmung durch Magnesium 692
– Insulinausschüttung, Regulation 450
– Kardiomyozyten 106–107
– ligandengesteuerte 30
– L-Typ 521
– Öffnung 121
– rezeptorgesteuerte, pharmakomechanische Kopplung 121
– sarkoplasmatisches Retikulum 121
– spannungsabhängige 30, 54, 106–107, 121, 411, 596
– Zellmembran 121
Ca^{2+}-Kanalblocker (Ca^{2+}-Antagonisten) 121
Ca^{2+}-Komplexbildner 497
Ca^{2+}-Konzentration 687
– Erhöhung, lokale 84
– extrazelluläre 683, 685
– Gefäßtonus, basaler 596
– glatte Muskulatur 122
– intrazelluläre 437, 686
– Myoplasma 122
– Parathormon 685–686
– Proteohormone, Ausschüttung 437
– zelluläre 685, 752
– zytosolische 752
– Steigerung 28
Ca^{2+}-Mangel, Osteoporose 791
Ca^{2+}-Mobilisierung, Knochen, Vitamin K 788
Ca^{2+}-Oszillationen 30
Ca^{2+}-Pumpe, Muskelrelaxation 106
Ca^{2+}-release activated channel (CRAC) 685
Ca^{2+}-Resorption
– Parathormon 685, 687
– Tubuluszelle, frühdistale 649
Ca^{2+}-Rezeptoren 654
– Henle-Schleife 645, 652
– Plasmamembran 683–684
Ca^{2+}-sensing receptor (CaSR) 645
Ca^{2+}-sensitivierende Signalkaskaden, glatte Muskulatur 120
Ca^{2+}-Sensitivierung
– Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MLCK), Aktivität 120
– Myosinphosphatase (MLCP), Aktivität 120
Ca^{2+}-Sensitivität 120
– Geruch, Adaptation 397
– glatte Muskulatur 119
– Herzmuskel 543
– Myofilamente 120
Ca^{2+}-Sensitizer
– Herzinsuffizienz 560
– Herzkontraktionskraft 555
Ca^{2+}-Signale
– Einzelzuckung 108
– tetanische Kontraktion 108
Ca^{2+}-Speicherung, sarkoplasmatisches Retikulum 106
Ca^{2+}-spikes 123
Ca^{2+}-Transport
– glatte Muskulatur 121
– Henle-Schleife 645
– homöostatischer, basolateraler 641
– intestinaler 687
– proximal-tubulärer 641
– renaler 687
Ca^{2+}-vermittelte Signale 28–31
– Spezifität 30
Ca^{+}-Aktionspotenziale 84
Cabrera-Kreis **533**
CaCC-Typ 819
Caeruloplasmin 481
– Radikalfänger 776
$CaHPO_4$ 761
Cajal-Zellen **796**
Calbindin 649, 824
calcitonin-gene related peptide ▶ CGRP
calcium release activated calcium channel ▶ CRAC
Caldesmon 118
– tonische Kontraktionen 120
Calmodulin 30, 59, 118
Calor, Entzündung 490
Calponin 118, 120
cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) 59, 92, 396, 412, 494
– Erhöhung, NO-Produktion 600
– glatte Muskulatur 118, 120, 122
– Hemmung 28
– Inaktivierung 27
– Reaktionskette 27
– Sucht 228
cAMP-abhängige Proteinkinase 210
– Sucht 228
cAMP-abhängige Regulation, Zellfunktionen 28
cAMP-Reaktions-Element-Bindungsprotein ▶ CREB
cAMP-regulierte Chloridionenkanäle ▶ CFTR
Cannabinoide
– endogene 276
– Suchterzeugung 227
Capillaritis alba 585
Capsaicin, Brennschmerz 302
Capsula interna 155
Carbamylcholin 81
Carnac-Gen, Mutation, Narkolepsie 188

Carrier (Trägermoleküle)
– Flusskopplung 38
– Proteine, integrale 6
– Transportproteine 37–38
– Vesikel 16
– Zelle 21
Caspase-9 33
Caspasen 33
– Apoptose 20
β-Catenin 25
Caveolae, glatte Muskelzellen 117
Ca_V-Kanäle 74
CCK ▶ Cholezystokinin
CCK-Rezeptoren **795**
CCK-2-Rezeptoren, Belegzellen, Aktivierung 808
CCK-1-Rezeptoren, Pankreassekretion 811
CCL2 (früher: monocyte chemoattractant protein-1) 603
CD4 507
CD4-positive T-Zellen 507
CD4-T-Lymphozyten, Typ-IV-Hypersensitivität 513
CD8 507
CD8-positive T-Zellen 507
CD14 505
CD95, Apoptose 33
CD95L 508
CD3-T-Zell-Rezeptor-Komplex 508
$CD34^+$-Zellen 483
Centriolen 6
Cerveau isolé 197
C-Fasern
– afferente nozizeptive 595
– Schmerzen 301
c-Fos 185
CFTR-(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-)Gen 9, 60, 701, 819
– Defekt, Mukoviszidose (zystische Fibrose) 713
CFU (colony-forming unit) 483
CFU-E 485
CFU-GEMM 483
cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) 28, 59, 93, 361, 602
– glatte Muskulatur 118, 120, 122
– Langzeitdepression 94
cGMP-abhängige Proteinkinasen 602
CGRP (calcitonin-gene related peptide) 276, 595, 600
– neurogene Entzündung 303
– Nozizeption 291, 303, 305
– Nozizeptoren, peptiderge 305
CGRP-Rezeptor 303, 600
CH_4 832
– Darmgase 833
Chaddock-Reflexe 136
Chagas-Krankheit, Dysphagie 802
charakteristische Frequenz 329
Charcot-Trias
– Alkoholintoxikation 145
– Kleinhirnstörungen 145
– multiple Sklerose (MS) 145
chemische Kontrolle, Atmung 733–739
chemische Reize, Transduktion 259
chemische Signalübertragung 411
chemische Synapsen 77
chemische Triebkraft, Diffusion 65
Chemorezeption, zentrale 737
– Atmung 736–737
Chemorezeptoren/-sensoren 608
– Afferenzen 420
– Aortenbogen 734
– Arbeitsweise 259
– arterielle 611–612, 733–735
– Atmung 292
– CO_2-/H^+-Empfindlichkeit 735
– Funktion 259
– Magen-Darm-Trakt 795
– Magenentleerung 805
– O_2-Empfindlichkeit 734
– periphere 733–735
– respiratorische Neurone 729
– Riechschleimhaut 259
– Sensorpotenzial 259
– Zytochrom a 734
Chemorezeptorreflex 728
Chemosensibilität
– Nozizeptoren 302–303
– viszerale Afferenzen 405
– zentrale 728
Chemosensoren ▶ Chemorezeptoren/-sensoren
Chemotaxis, Leukozyten 489
Chemotherapie, Hyperkaliämie 679
Chemotopie, olfaktorisches System 395
Chenodesoxycholsäure 813
Cheyne-Stokes-Atmung 732
Chiasma nervi optici 367
Chinese-restaurant-syndrome 92
Chinin, Toxizität 391
Chirurgie, RGT-Regel 840
Chlor 791
Chlorid
– ▶ a. Cl^-
– Elektrolytumsatz, täglicher 666
– Tubulustransport 639
Chloridabsorption, Dünndarm 823
Chlorid-Diarrhoe 823
Chlorid-getragener Auswärtsstrom, Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 518
Chloridionen-Gleichgewichtspotenzial, Entwicklung 296
Chloridkanäle (Cl^--Kanäle)
– vom CFTR-Typ 810
– Gastrointestinaltrakt 798
– intrazelluläre 64
– muskuläre, Defekt 69
– Pankreassaft 810
– transmittergesteuerte 64
Chloridkanäle (Cl^--Kanäle) 649, 668
– Henle-Schleife 645
– Speichel 800
– Verdauungstrakt 799
Chloridleitfähigkeit
– Erhöhung 79
– Reduktion, Myasthenia gravis 69
Chloridresorption 45–46
Chloridsekretion 45
– Gastrointestinaltrakt 798
– Verdauungstrakt 799
Chloridverschiebung 748
cholangiozytäre Sekretion, Galle 814
Cholelithiasis 816
Choleratoxin 27
choleretische Wirkung, Gallensäure 814
Cholesteatom 316
Cholesterin 454
– körperliche Aktivität 862
– Schilddrüsenhormone 447
Cholesteringranulomatose 14
Cholesterol 814, 829–830
Cholesterolester 829
Cholesterolesterase, Fettverdauung 829
Cholesterolgallensteine 815, 816
– Ursodesoxycholsäure 816
Cholesterolwerte 785
Cholezystokinin (CCK) 227, 450, **795**, 805
– Ca^{2+}-abhängige Regulation 30
– Dünndarmsekretion 819
– Freisetzung, Fettverdauung 829
– Insulinausschüttung 450
– Kortex 167
– Nahrungsaufnahme 232–233
– Ösophagusdruck 802
– Pankreassekretion 811
– Rezeptoren **795**, 808, 811
Cholin 81, 784
cholinerge Fasern, Bewusstsein 199
cholinerge Kerngruppen, Bewusstsein 199
cholinerge parasympathische Efferenzen, Dickdarm 821
cholinerge Rezeptoren 413
Cholinesterase 77, **81**, 82
Cholinesterasehemmer 82, 82
Cholsäure 813
Chondroitinsulfat 15
Chorea 151
Choriogonadotropin, humanes (hCG), Schwangerschaft 439, 471
Chorioidea 348
– Trophoblast 471
Christiansen-Douglas-Haldane-Effekt 745
Chrom 791
Chromatidensätze, Mitose 19
Chromatin 5–6, **8**
chromatische Aberration 349
Chromosomen 18
– Histone 18
Chromosomensatz, doppelter/einfacher **8**
chronische Erkrankungen
– im Alter 888
– Anämie 487
chronische Höhenkrankheit 747
chronische Niereninsuffizienz 660
chronische Schäden, Überlastungssyndrom 874
chronische venöse Insuffizienz 585
– Kompressionstherapie 585
Chronotropie, negative/positive 527
Chylomikronen 830
Chymus 803
CIC-Kanäle 60–61
– Defekt 69
– Permeabilität 61
– Selektivität 61
– Spannungssensor, extrinsischer 61
CIC-Transporter 60–61
Cingulum, anteriores 192
11-cis-Retinal 360, 362
Cl^- ▶ a. Chlorid
Cl^-/HCO_3^--Antiporter 13, 47, 649
– Pankreassaft 810
Cl^-/HCO_3^--Austausch 668
Claudine 39–40
Cl_{Ca}-Kanäle 596
Clock (circadian locomotor output cycles kaput) 184
– Nucleus suprachiasmaticus (SCN) 183
Clock/Cycle-Dimer 184
CNG-Kanäle 59, 396
CNG-Kanal, gating 59
CNP (C-Typ natriuretisches Peptid) **599**, 601, **673**
CO 795
– Affinität, Hämoglobin 747
– Langzeitpotenzierung 210
– Vergiftung 747
CO_2
– Abgabe, Messung 836–837
– im Blut, Karbamatbildung 748
– Darmgase 833
– Diffusionskoeffizient 741
– Energiebereitstellung 857
– gelöstes im Blut 741
– Hydratation 748
– Löslichkeitskoeffizient 741
CO_2-Abatmung 756
– gesteigerte, Alkalose, respiratorische 759
– HCO_3^- 756
– Regulation 756
– unzureichende, Azidose, respiratorische 759
CO_2-Abgabe
– Blut 716
– Lungenkapillaren 748–749
CO_2-Bildung, Stoffwechsel 756–757
CO_2-Bindungskurve 749
CO_2-Diffusion, Blut 748
CO_2-Empfindlichkeit, Chemorezeptoren, arterielle 735
CO_2-Partialdruck
– Abhängigkeit vom Lebensalter 722
– Chemorezeptoren, arterielle 612
– Fetus 749–750
– pH-Messung 723

CO_2-Produktion 756
CO_2-Transport
– Blut 748–749
– Fetus 749
CO_2-Ventilationsantwort 735
CO (Kohlenmonoxid) 795
– Affinität, Hämoglobin 747
– Langzeitpotenzierung 210
– Vergiftung 747
Cochlea 319–320
cochleäre Trennwand 320
CO-Hämoglobin, Farbe 747
Colchicinvergiftung 11
cold pressure test 619
Colliculus
– inferior 330
– superior 149, 367–368, 381
colony-forming unit (CFU) 483
Coma diabeticum 452
Compliance 709
– Abnahme, Ventilationsstörungen 713
– im Alter 885
– Gefäße/Gefäßmuskulatur 578, 584
– Herzmuskel 543
– Lunge 703, 709–710
– Thorax 709–710
Computertomographie, Herz 562
Conconi-Test 867
Connexine 40, 523
Connexone 39, **40**, 96, 523
– Erregungsleitungssystem 523
Conn-Syndrom 459, 656
– Hypohydratation 676
Cor pulmonale 722
Core-Komplex 87
Corpus(-ora)
– albicans 471
– amygdala, visuelle Erinnerung 384
– clitoridis 427
– geniculatum laterale (CGL) 363–364, **367**
– geniculatum mediale (CGM) 330
– luteum 470, 472
Cortex praepiriformis, Riechbahn 394
cortical plate, Entwicklung 296
Corticosteron ▶ Kortikosteron
Corti-Organ 320, **321**, 322–323
– Auslenkung 322
– Haarzellen 321, **322–323**
COX1/COX2 34
CPAP (continuous positive airway pressure), Schlafapnoe-Syndrom 733
CpG-repeats 505
CRAC (calcium release activated calcium channel) 30, 685
C-reaktives Protein (CRP) 481, 490
CREB (cAMP responsive element binding protein) 27, 212
– Langzeitgedächtnis 213
– Transkription 213
CRH (Cortikotropin-releasing-Hormon) 232, 418, 441
– Glukokortikoidausschüttung, Regulation 454
– Wirkungen 455
Crohn-Krankheit 40
Cry 183–184
C-Typ-Inaktivierung, Kationenkanäle 58
C-Typ-natriuretisches Peptid ▶ CNP
Cumulus oophorus 470
Cupula 338
Cupulaauslenkung
– Stereozilien 340
– utrikulofugale/-petale 341
Cupulolithiasis 338
Cushing-Reflex 608
Cushing-Syndrom 456
– Büffelnacken 457
– Hypertonie 616
– Stammfettsucht 457
– Striae distensae 457
c-Welle, Jugularispuls 583
Cycle 184
– Nucleus suprachiasmaticus (SCN) 183

D

Daf-16/FOXO, Altern 882
Dalton-Gesetz 717
D-Antigen 500
Darmbakterien 832–833
– Vitamin K 788
Darm(epithel)
– ▶ a. Dünndarm
– ▶ a. Duodenum
– Barrierefunktion 831
– Durchblutung 822
– Elektrolytausscheidung/-haushalt 665, 793
– Funktion im Alter 886–887
– funktionelle Eigenschaften 822
– HCO_3^--Absorption 824
– Hormone 795–796
– Immunsystem (GALT) 832
– Kaliumhaushalt 678
– Kalzium-/Magnesiumabsorption 824
– microfold-Zellen (M-Zellen) 832
– Muzin-Schutzfilm 831
– Na^+-Transport 823
– Permeabilität, parazelluläre/passive 822
– Phosphatabsorption 824
– Reflexwege, supramedulläre Zentren 421
– Schlussleisten, Durchlässigkeit 822
– Sekretion 757
– transepitheliale Potenzialdifferenz 823
Darmgase 832–833
– CH_4/CO_2 833
– H_2 833
Darminhalt, Durchmischung 797
Darmkontinenz 424, 821
Darmmotilität, Schilddrüsenhormone 448
Darmmukosa 822
Darmnervensystem 404, 415–417
– endokrine Zellen 417
– exokrine Drüsen 417
– Motoneuronen, NO 410
– Organisation 415
– Parasympathikus 416–417
– sensomotorische Programme 415
– Sympathikus 416
Darmträgheit, Hypokaliämie 680
Darmverschluss ▶ Ileus
Dauerdepolarisation, Succinylcholin 81
Dauerleistungsgrenze 114, 871–872
– dynamische/statische Arbeit 872
– Erholung 874
Deafferenzierung 296
Defäkation 424, 821
– Druck, intraabdomineller 424
– neuronale Regulation 424
– reflektorische 136
– Rückenmark, Unterbrechung 425
Defektkrankheiten 37
Defeminisierung 230
– Androgenisierung, Gehirn, weibliches 230
α-Defensine, Paneth-Zellen 831
Defibrillation 525
Defibrillator, externer 525
Deflationsreflex 737–738
Deformationsphosphene 347
Degenerine 276
Dehnung/Dehnbarkeit
– Gefäße 577
– mechanische, glatte Muskulatur 123
– passive, Herzmuskel 543
– Venen 583–584
dehnungsaktivierte Kaliumkanäle 557
dehnungsaktivierte Kationenkanäle, nichtselektive 557
dehnungsinaktivierte Kationenkanäle 671
Dehnungsreflexbögen 131
Dehnungsreflex(e)
– klinische Prüfung 132–134
– Modulation/Quantifizierung 132
– phasischer/tonischer 131
– transkortikaler 155
Dehnungsrezeptoren/-sensoren
– Harnblase 423
– Orthostase 617
– Ventrikel, linker 556
– Vorhöfe 611
Dehydratation 850
– hypertone 676
– hypotone 676
– isotone 676
Dehydroepiandrosteron 454
Dehydrotestosteron 437
Dejodasen 790
Dejodierung, periphere, Schilddrüsenhormone 447
deklaratives Gedächtnis 202–203
deklaratives Lernen 214
Dekompressionskrankheit 741
delayed matching to sample-Aufgabe 216
Delirium, alkoholisches, Halluzinationen, visuelle 347
Delta-Schlaf 189
– Aufgaben 191
– Messung 185
– Schlafzyklus 186
– Wachstumshormon 191
Demyelinisierung, Axone 97
Dendriten
– Aktionspotenziale 83–84
– aktive 84
– synaptische Aktivität 175
dendritische Synapsen, apikale, Lernen 208
dendritische Zellen 504
dendrodendritische Synapsen, reziproke 394
Denervationssupersensibilität 413
Denken 238
– divergentes, Verlust 244
– Kortexareale 165
– räumliches 144
– Strategien 238
– visuelles/visuell-räumliches 144
dense bodies, glatte Muskelzellen 117
Dephosphorylierung 25
Depolarisation 85
– Aktionspotenzial 66–67
– Ca^{2+}-abhängige Regulation 30
– Kationenkanäle 56
– luminale Zellmembran 655
– Membranpotenzial, retinales 362
– Neokortex 194
– Niveau 198
– Off-Zapfenbipolarzellen 363
– On-Bipolarzellen 362
– postsynaptische Membran 63–64
– primäre afferente (PAD) 85
– rhythmische, Gastrointestinaltrakt 796
– Summation, zeitliche 83
– synchronisierte, Aufmerksamkeit 194
Depolymerisation, Aktin 12
Depression
– gating 59
– Kortisol 191
– REM-Latenz 191
– Serotonin 86
– synaptische Bahnung 88–89
Deprivation, frühe, Lernen 206
Dermatome **277**, 306
– Mechano-/Nozizeption 277
– Sensibilitätsstörungen 294
D-Erythrozyten 500
Desensitisierung 89–91
– ACh-Rezeptor 89–90
Desmosomen 5, 39–40
– glatte Muskulatur 116
Desoxycholsäure 813
11-Desoxycorticosteron 454, 458
11-Desoxycortisol 454
Desoxygenation, Hämoglobin 742
Desquamationsphase, weiblicher Zyklus 470

Desynchronisation, interne, Wach-Schlaf-Rhythmus 182
deszendierende Bahnen 275
– Nozizeption 307–308
– Unterbrechung, Schock, spinaler 419
deszendierende Fazilitierung, nozizeptives System 278
deszendierende Hemmung
– neuronale Netzwerke 262
– nozizeptives System 278
deszendierende Kontrolle 280
– Hinterstrangkerne 277
– Hirnstamm 278
Detergenswirkung, Gallensäuren 831
Detrusor vesicae 422
Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie 424
– Querschnittslähmung 419
Deuteranomalie 378
Deuteranopie, Rot-Grün-System 378
Dextran, Plasmaersatz 479
Dezentralisation, Kreislaufschock 619
dezerebrierte Tiere, Blutdruck 420
Dezibel 317
Diabetes insipidus 676
– Harnkonzentrierungsstörung 648
– Hypothalamusschädigung 433
– renaler 445
– zentraler 445, 648
Diabetes mellitus 451–452
– advanced glycation end products (AGE) 452
– AGE (advanced glycation endproducts) 588–589
– im Alter 888
– Amyloid 589
– Atmung, vertiefte 732
– Auswirkungen 451
– Azidose 452
– Fundoskopie 358
– Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson 589
– Glukosurie 452, 641
– HbA1c 452
– Herzinfarkt 452
– Hyperglykämie 452
– Hyperinsulinismus 452
– Hyperlipoproteinämie 452
– Insulinmangel 451
– Katarakt 452
– koronare Herzkrankheit 571
– Mikroangiopathie 588
– Nephropathie 452
– Neuropathie 452
– Polyneuropathie, sensomotorische 589
– renaler 650
– respiratorischer Quotient 837
– Retinopathie 452, 589
– Spätschäden 452
– Typ 1/2 451
– Überlaufglukosurie 651
– Virusinfektionen 451
Diacylglycerol (DAG) 30, 120
– Pankreassekretion 811
– α_1-Rezeptoren 554
– Signalwege, abhängige 29
diätetische Thermogenese 840
Dialyse 661
Dialysepatienten, Flüssigkeitsaufnahme 675
Diaphragma, Atmung 699
Diarrhoe 819
– Chlorid-Diarrhoe 823
– Fruktose-Malabsorption 827
– Hyperthyreose 448
– Karzinoidsyndrom 598
– Laktasemangel 827
– sekretorische 819
– T_3/T_4-Überschuss 448
– vegetativ-funktionelle 820
Diastole **541**
diastolische Funktionsstörung, Herzinsuffizienz 557
diastolische Ruhelage, Herzmuskelzelle 520
diastolischer (Blut-)Druck 580, **581**
– Hypertonie 616
– körperliche Aktivität 861
– Korotkow-Geräusche 625
– Normwerte 615
Diazylglyzerol ▶ Diacylglycerol
Dichromasie 378
dichromatische Farbensinnstörungen 378
dichromatische Farbsinnstörungen 378
Dickdarm ▶ Kolon
dienzephale Amnesie, Korsakow-Syndrom 214
dietary reference intakes (DRI) 782
Differenzialblutbild, Leukozytenzählung 489
Differenzialfühler 283
Differenzlimen (DL) 264
diffusible Substanzen, Plasmakonzentration 590
Diffusion 13, **42–43**
– alveolärer Gasaustausch 701
– Atemgase 741
– chemische/elektrische Triebkraft 65
– Darmgase 833
– einfache 43
– erleichterte 43, 770
– Interzellularspalten 589
– Kreislauf 573
– laterale, tight junction 39
– Myoglobin 770
– nichtionische 42
– Poren 589
– Stickstoff 742
– Überträgerstoff 82
– Wasser 43
– wasserlösliche Stoffe 589
Diffusionseigenschaften, Lunge 718
Diffusionsfläche 741
Diffusionskapazität 718
– Alter 885
– Normwerte 718
Diffusionskoeffizient 741
– Atemgase 718
– CO_2 741
– O_2 741
Diffusionspotenzial
– elektrische Spannung 65
– Elektroneutralität 65
– Membranen **64–66**
– Potenzialdifferenz 65
Diffusionsstörungen 749
– Normwerte 718
– O_2-Vergiftung 772
Diffusionsstrecken, Atemgase 768
diffusiver Gasaustausch
– Dynamik 718
– Gesetzmäßigkeiten 718
digitale Kodierung, Aktionspotenzial 74
digitale Signale, analoge, Konversion 75
Digitalis, Wirkungsmechanismus 554
Dihydropyridinrezeptor (DHPR)
– elektromechanische Kopplung 106–107
– maligne Hyperthermie 851
5α-Dihydrotestosteron 466
1,25-Dihydroxylcholekalziferol ▶ Kalzitriol
Dikarboxylat/PAH-Antiporter (OAT1) 44
Dilatation, aszendierende 607
Dilatationskatheter, Herzinfarkt 776
dilatative Kardiomyopathie (DCM) 545–546, 546, 559–560
dilatatorische Reaktionen
– metabolisch bedingte, Skelettmuskel 622
– vasokonstriktorische Fasern 623
dimorpher Kern, Area praeoptica 230
Dioptrien (dpt), Brechkraftwerte 349
dioptrischer Apparat 347–348
Dipeptide
– Absorption 827–828
– Proteinverdauung 827–828
Diplopie (Doppelbilder) 145
Dipol, elektrisches Feld 529
Disaccharide 785
Disfaszilitiation 137
Disfazilitation 137
Disinhibition 137, 149
– Muskelkrämpfe 138
– Postinspirationsphase 731
Diskomfort, thermischer 848
diskontinuierliche Kapillaren 589
Dispersion, diffuse, Licht 349
Disse-Raum 813
Dissoziation, Puffer 753
distal-tubuläre Azidose 761
Distribution, Arterialisierungseffekt in der Lunge 721
Disulfidbindungen, Kationenkanäle 55
disynaptische Reflexe 131
Diurese
– Druckdiurese 612, 648
– osmotische 452, 651
– Diabetes mellitus 452
– Wasserdiurese 646–647
Diuretika 650–651
– Doping 875
– frühdistale 651
– Gicht 644
– Herzinsuffizienz 560
– Hirnödem 23
– Hyperurikämie 644
– Hypokalziämie 690
– kaliumsparende 651
– proximale 651
– Skorpionstich 7
Divergenz
– sensorische Bahnen 262
– vegetative Ganglien 414
Divergenzbewegungen 354
Diversionskolitis 832
diversity-Gene 509
DL (Differenzlimen) 264
DNA
– Absorption 829
– doppelsträngige 18
– Fragmentation 33
– mitochondriale (mt-DNA), Altern 881
– rearrangement 509
– telomerische, Altern 881
– Transkription 19
– Zellkern 8
DNA-Ligase 18
DNA-Polymerase 18
DNA-Reparatur 18
– Altern 881
DNA-Replikation 17–18
DNA-Schädigung
– Altern 880
– Sauerstoffradikale 775
DNA-Verdopplung, Mitose 18
Dolor (Schmerz), Entzündung 490
Dominanzsäulen, okulare 208
Donnan-Effekt **43**
Donnan-Faktor 43
Donnan-Potenzial/-Verteilung 43
Dopamin 80, 85
– Hyperfiltration 639
– Kortex 167
– Nierenfunktion 638
– Reninsekretion 658
– Schizophrenie 85
– subkortikale Transmitter 200
– Wiederaufnahme, Hemmung, Amphetamine/Kokain 227
dopaminerge Afferenzen, Bewusstsein 199
dopaminerge Amakrine 366
dopaminerge Neurone, positive Verstärkung 226
dopaminerges nigrostriatales Fasersystem 149
dopaminerges System
– Bewusstsein 199
– Sensibilität, Suchtrückfall 228
Dopamin-β-Hydroxylase, fehlende 409
Dopamin-produzierende Neurone, Hypothalamus, Milchproduktion 467

Dopaminrezeptoren 85, 639
Dopaminsystem 228
– mesolimbisches 226
– Opiate 228
Doping 875
– Erythropoietin (EPO) 440, 875
– Wirkstoffe, verbotene 875
Dopingliste 875
Doppelbilder 374
Doppelgegenfarbenneurone 377
Doppelmembran (lipid bilayer) 5
dorsale respiratorische Gruppe (DRG) 728
dorsaler Pfad, Signalverarbeitung 285
dorsolateraler Funiculus, Hirnstamm 275
dorsolateraler Kortex 192
dorsolateraler Präfrontalkortex (DL-PFC) 244
– Arbeitsgedächtnis 217
Douglas-Sack 837
Drehbeschleunigungen 340
Drehstuhlprüfung, Nystagmus 343
D_1-Rezeptor 149
D_2-Rezeptor 149
D_1-Rezeptor, dopaminerger, Sucht 229
D_2-Rezeptor, Sucht 229
DRG (dorsale respiratorische Gruppe) 728
DRI (dietary reference intakes) 782
Dromotropie
– negative 527
– positive 527
Druck
– arterieller 584
–– Senkung 609
– Fußarterien 584
– Herz 543
– hydrostatischer **590**, 636, 669
– interstitieller, Niere 653
– intraabdomineller 586
–– Defäkation 424
– intraokulärer 351
– intrapleuraler 707–709
– intrapulmonaler 708, 711
– intraventrikulärer 544, 569
– kolloidosmotischer 43, 479, **590**, 591, 636
– Lungengefäße 620–621
– Niederdrucksystem 582
– onkotischer 43, 479, 668
– osmotischer 43, 479, 670
– systolischer, Korotkow-Geräusche 624
– transmuraler **577**, 584
– venöser 550, 584
Druckabfall
– Gefäßsystem 580
– Nierengefäße 633
Druckänderungen, intrapleurale/-pulmonale 711
Druckamplitude 802
– Größe, Pressorezeptoren 609
Druckanstieg
– Pulswellen 578
– Steilheit, Pressorezeptoren 609
Druckbeatmung, positive 586
Druckdifferenz, treibende, Gefäßsystem 574
Druckdiurese 612
– Harnkonzentrierungsstörung 648
Druck-Frequenz-Produkt, Herzarbeit 566
Druckgradienten, Pulswellen 578
Druck-Impuls-Charakteristik, Pressorezeptoren, arterielle 609
Druckphosphen 347
Druckpuls 579, **580**
– Blutdruckschwankungen 615
– herzferner 580
– herznaher 580
– Inzisur 579–580
– zentraler 579
Druckpulsamplitude, Zunahme 579
Druckpuls(e), zentraler 579
Druckpulskurve, Integration 580
Drucksensoren, Vorhöfe 556
Drucksteigerung im Gehirn, Azidose 761
Druck-Stromstärke-Beziehung 607
– Atmungswiderstand 707
– Gefäße 608
Druckverhältnisse, lageabhängige 670
Druckverlauf
– Atembewegung 711
– Nierengefäße 633
– Vorhof, rechter 583
Druckverteilung, Gefäßsystem 580–582
Druck-Volumen-Arbeit, Herzmuskel 566
Druck-Volumen-Beziehung/-Diagramm 547
– Atmung 707–708, 712–713
– endsystolische, Kontraktilität 550
– Ventrikel, linker 547
Druckwerte
– Blutplasma 590
– Interstitium 590
Drüsen
– gemischte 800
– seröse 800
Drüsenzellen, funktionelle Synzytien 411
Dualismus, praktischer, Alltagsdenken 253
dualistische Hypothese 253
Duchenne-Muskeldystrophie 102
Ductuli alveolares 700
Ductuli efferentes 468
Ductuli epididymidis 468
Ductus arteriosus Botalli 623
– offener/persistierender 582, 624
– Strömungsumkehr 624
– Verschluss 624
Ductus deferens 468
Ductus ejaculatorius 468
Ductus venosus Arantii 623
Dünndarm 818–820
– ▶ a. Darm(epithel)
– Becherzellen 819
– Cl^--Absorption 823
– HCO_3^-/Cl^--Antiporter 823
– Inhaltsdurchmischung 818
– interdigestive Phase 818
– Motilität 818
– Muzine 819
– myoelektrischer Motorkomplex (MMK) 818
– Na^+-Absorption 823
– Oberflächenvergrößerung 822
– Pendelbewegungen 818
– peristaltische Wellen 818
– propulsiver Transport 818
– Schrittmacherautomatie 818
– Segmentationen 818
– Sekretbildung 819
– Sekretion 819
– transepitheliale Potenzialdifferenz 823
– unstirred layer 818–819
– Wasserabsorption 824
– Zotten 822
– Zottenbewegungen 818
Dünndarmkrypten 822
– Hauptzellen 819
Dünndarmmukosa, Aufbau 822
Duftempfindlichkeit, Geruchssinn 398
Duftinformation, zentrale Verschaltung 394
Duftkategorien, verbale 394
Duftklassen 394–395
– Kreuzadaptation 395
Duftreize, elektrische Zellsignale 397
Duftstoffe
– Geschmackskomponente 398
– mit trigeminaler Komponente 398
Dumping-Syndrom 805
Dunkeladaptation 365
– eingeschränkte 378
Dunkeladaptationskurve 266, 365
Duodenalkrypten, Epithelzellen 819
Duodenalulkus 808
Duodenum 818
– ▶ a. Darm(epithel)
– Brunner-Drüsen 819
– Eisenabsorption 825
– Potenzialwellen (slow waves) 804
Duplizitätstheorie 359
Durchblutung
– Abnahme 595
– Darmmukosa 822
– Gehirn 622
– Haut 622–623
– Herzmuskel 568, 769
– körperliche Belastung 618
– Lunge 621–622
– Niere 633–634
– Nierenmark 647
– O_2-Angebot 769–770
– Organe 574, 765
– Prostaglandine 35
– Skelettmuskel 622
– zerebrale, Aufmerksamkeit 195
Durchblutungsgröße 770
– Gefäßtonus 593
durchblutungslimitierter Austausch 589
Durchblutungsregulation
– Autoregulation 607
– lokale Mechanismen 607–608
– myogene Antwort 607
– nerval vermittelte 593–596
– NO 607
– sympathikogene 595
– systemische 608
– vasokonstriktorische Fasern, sympathisch-adrenerge 593
Durchblutungsstörungen
– Diabetes mellitus 452
– Sauerstoffmangel 764
Durchfall ▶ Diarrhoe
Durchmesseränderung, aktive, Gefäße 580
Durchschlafstörungen 187
Durst(gefühl) 219, 674
– Angiotensin II 657
– Hypothalamusschädigung 433
– hypovolämischer 674
– osmotischer 674
– Renin-Angiotensin-System 674
Durstschwelle 675
Durststillung, (prä)resorptive 675
dynamische Arbeit 618, 622, 855
– Dauerleistungsgrenze 872
– gesundheitliche Beschwerden 874
dynamische Atmung, Druck- und Volumenveränderungen 711
dynamische Knotenpunkte, Groblokalisation 238
dynamisches Antwortverhalten, Sensoren 257
Dyneine **11**
– Vesikeltransport 11
Dynorphine, Nozizeption 308
Dysästhesien (Missempfindungen) 255
Dysarthrie 145
Dysdiadochokinese 145
Dysgeusie 392
Dysgraphie, Gerstmann-Syndrom 247
Dyskalkulie, Gerstmann-Syndrom 247
Dyskinesie 151
Dyskrinie, Asthma bronchiale 712
Dyslexie 242
Dyslipoproteinämie, koronare Herzkrankheit 571
Dysphagie 802
Dyspnoe 718, 735, 738
– Herzinsuffizienz 558
Dystonie 151
Dystrophinanalyse, Muskelbiopsie 102
Dystrophingen, Mutation 102
D-Zellen (Magen) 805
– Somatostatinproduktion 805

E

EAR (estimated average requirement) 782
early response-Gene 30
echoisches Gedächtnis 205
Echokardiographie 561–562
Eckendetektoren 167
ECL-Zellen, Histamin 808
Ecstasy 227
– Suchterzeugung 227
Edinger-Westphal-Kerne 353
EDTA (Ethylendiamin-Tetra-Azetat) 497
EEG ▶ Elektroenzephalogramm
effektive Austauschfläche, Kapillaren 588
effektiver Filtrationsdruck 590–591
– Niere 636
Effektivtemperatur 848
Effektoren
– Parasympathikus 405
– Sympathikus 404
– Temperaturregulation 844
Effektormoleküle, Aktivität/Expression 25
Effektororgane, vegetative 413
Effektorzellen
– motorische Endstrecke, vegetative 413
– neuroeffektorische Übertragung 412
efferente Innervation, Muskelspindeln 129
Efferenzen 197
– Hirnstammzentren, motorische 155
– Hypothalamus 430–431
– Kleinhirnrinde 144
– Motorkortex 154–155
– Muskeltonus 140–141
Efferenzkopie 144, 154
– blickmotorisches Kommando 380
– visuelle Signale 354
Efflux 39
EGF (epidermal growth factor) 31
Eieralbumin, glomeruläre Filtrierbarkeit 635
Eigengeruch 399
Eigengrau 347
Eigenreflexe 131–132
– Enthemmung 139
– Somatosensorik 295
Eigenschaftsextraktion, neuronales Netz 263
Eihülle 470
Eikosanoide **33–35**, 437, 505
– Vasodilatation 597
Eileiter 470
Einatmung (Inspiration) 725
eindeutig nichtessenzielle Aminosäuren 784
Eingeweideschmerz 292
Einschlafstörungen 187
Einthoven-Ableitung, EKG 532–533
Einthoven-Dreieck 532–533
Einwärtsgleichrichter-Kaliumkanäle (K_{ir}-Kanäle) 66
Einwärtsstromberich, Nervenfasern, marklose 71
Einwasch- bzw. Auswaschmethoden, funktionelle Residualkapazität 714
Einzelneuronen, Aktivität, Bewegungen 158
Einzelzuckung 106
– Ca^{2+}-Signale 108
– Summation 108
– Superposition 108
Eisen 742, 790
– ▶ a. Fe^{2+}…
– freies 825
– Hepatozyten 486
– Makrophagen 486
– Transferrin-gebundenes 825
Eisenabsorption 822, 824–825
– Duodenum 825
Eisenbahnnystagmus 355–356
Eisenhaushalt 486
Eisenhomöostase, Leber 813
Eisenmangel 824
Eisenmangelanämie 486
Eisenregulationsproteine 825
Eisenresorption, verminderte, Anämie 486
Eisenspeicherung, Leber 812
Eisenversorgung
– übermäßige, Malariainfektionen 790
– Veganer 790
Eiserne Lunge 715
Eisprung 470
Eiter 505
Eiweiße ▶ Proteine
Eizellen 463
Ejakulat 469
Ejakulation 231, 426, 428, 468–469
– Spermien 468
Ekel 220–221
EKG ▶ Elektrokardiographie
Eklampsie 658
EKP (ereigniskorrelierte Hirnpotenziale) 174–176
Ekstase 220
Ektasie, Venen 585
Ektoderm 463
ektope Hormonproduktion 438
Elastasen 706
elastische Atmungswiderstände 707
elastische Dehnung, Lunge 709
elastische Kräfte, Füllungszustände, Lunge 709
elastische Retraktion, Lunge 707
elastische Widerstände
– Inspiration 712
– Ventilation 708
elastisches Verhalten, Arterien 580
Elastizitätsmodul, Skelettmuskulatur 111
elektrische Feldstärke 529
elektrische Herzachse 533–534
elektrische Kopplung 95
elektrische Signale, neuronale Membran 69–73
elektrische Spannung, Diffusionspotenzial 65
elektrische Stimulation 873
elektrische Synapsen 95–96
elektrische Triebkraft, Diffusion 65
elektrische Zellsignale, Duftreize 397
elektrischer Summationsvektor, Herz 530
elektrisches Feld
– Dipol 529
– Herzmuskelzellen 529
– Sinnesorgane 255
elektrisches remodelling 560
elektrochemischer Gradient 42–43
– Na^+ 639
elektro-chemo-mechanische Maschine, Herz 540
Elektroenzephalogramm (EEG) 168–173
– Ableitung 168
– Aktivitätszustände 169
– Auflösungsvermögen 172
– Aufmerksamkeit 169–170
– Bewegung 159
– α-Blockade 169
– Desynchronisation, Bewegung 158
– Einzugsbereich 168
– epileptische Anfälle 171
– Gesichtererkennung 382
– hemmende Potenziale 172
– klinische und physiologische Anwendung 170–171
– Krampfpotenziale 171
– Lernen 169–170
– Negativierungen, Aufmerksamkeit 194
– Oszillationen 172
– Potenzialschwankungen 171–172
– Ruhezustand 169
– Schlaf 170–171
– synchronisiertes 169
– Theta-Wellen 169
– visuell evozierte Potenziale (VEP) 373
– α-Wellen 169
– β-Wellen 169
– γ-Wellen 170
– δ-Wellen 170–171
– Wellen, EPSP 171
elektrogener Symport, Darmepithel 823
Elektrokardiographie (EKG) 529–537
– Ableitungen 532–534
– Ableitungspunkte 530
– Brustwandableitungen 532
– Einthoven-Ableitung 532–533
– elementare Grundlagen 529
– Erregungsrückbildung 532
– Goldberger-Ableitung 532, **533**
– Ischämiezeichen 536
– Kammererregungsstörungen 535–536
– P-Welle 531
– QRS-Komplex 531
– Q-Zacke 531
– Rhythmusanalyse 534–535
– R-Zacke 531
– Signal 530–532
– ST-Strecke 532
– Summationsvektor 531
– S-Zacke 532
– tachykarde Rhythmusstörungen 537
– T-Welle 532
– Überleitungsstörungen 535
– U-Welle 532
– Wellen/Zacken 530
– Wilson-Ableitung 532, **534**
Elektrokortikogramm (ECoG) 168–173
– Ableitung 168
– Einzugsbereich 168–169
Elektrolytbilanz 665–670
Elektrolyte
– Absorption 822
– Aufnahme 665
– Ausscheidung (intestinale) 665
– Magensaft 807
– Pankreassaft 810
– Speichel 800
– Umsatz, täglicher 666
– Verteilung, Kompartimente 670
– Wirkung, Säure-Basen-Haushalt 758
– Zusammensetzung, renale Regulation 630
Elektrolythaushalt 664
– Gastrointestinaltrakt 793
Elektrolytkonzentration
– Extrazellulärraum 669
– Flüssigkeitsräume 669
– Gehirn 670
– Intrazellulärraum 669
– Knochen 670
– körperliche Aktivität 863
– Plasma 479
Elektrolytpool, Bestimmung 667–668
Elektrolyttransport
– Henle-Schleife 646
– proximal-tubulärer 641
– Verdauungstrakt 799
elektromechanische Kopplung 521–522
– Aktivierungsphase 521
– Dihydropyridinrezeptor (DHPR) 106–107
– glatte Muskulatur 121–122
– Herzmuskel 106–107
– Relaxationsphase 522
– Ryanodinrezeptor 106–107
– Skelettmuskulatur 106
Elektromyographie (EMG) 109
– Myotonie 109
– neuromuskuläre Funktionsstörung 109
Elektroneutralität, Diffusionspotenzial 65
Elektrookulographie (EOG), Augenbewegungen 355
Elektroolfaktogramm (EOLG) 397–398

Elektrophorese
– Plasmaproteinfraktionen 480
– Proteine, Wanderungsgeschwindigkeit 480
elektrophysiologische Labortests/Zusatzuntersuchungen 295
– Somatosensorik 295
Elektrotherapie, Herzrhythmusstörungen 525
Elementargestalten 382
Elliptozyten 484
Embryo
– Blutversorgung 473
– Entwicklung 463
– Frühentwicklung 464, 472
– Organentwicklung 472
embryonale Stammzellen 463
Emergenzhypothese 253
Emesis ▶ Erbrechen
EMG ▶ Elektromyographie
Emigration, Leukozyten 489
Eminentia mediana 430
Emission beim Mann 426
emotionale Arbeit 866
emotionale Bedeutung, Raum 384
emotionale Komponente, Sehen 383–384
emotionales Schwitzen 844
Emotionen 219–221
– fMRI 222
– Hirnstamm/Hypothalamus 222
– Magensaftsekretion 807
– primäre/sekundäre 220
– vegetative Anpassungsreaktionen 220
– vorbewusste (präattentive) Erzeugung, Furchtentstehung 224
– zentrale Repräsentation 222–225
– zentralnervöse Reaktionen 220
– zerebrale Lateralisation 239
Emotionsareale, (sub)kortikale 222
Emotionstheorie nach William James 220
Empathie 245
Empfindlichkeit, Effektororgane, vegetative 413
Empfindlichkeitsbereich, Sensoren 257
Empfindungen 252
– erfahrungsgeprägte, Wahrnehmung 252
Empfindungsgröße, Fechners psychophysische Beziehung 267
Empfindungsintensität, Stevens-Skala 268
Empfindungsschwerhörigkeit, retrokochleäre 329
Empfindungsstärke, Messung/Skala 267–268
Emulgierung/Emulsion
– Fettverdauung 829
– Lipide 829
ENaC (epitheliale Natriumkanäle) 276, 596, 701
– Alveolarepithelzellen 701
encéphale isolé 197
Enddarm
– Kontinenz 417, 424
– Regulation 424–425
– spinale Reflexmotorik 424
enddiastolisches Volumen, Echokardiographie 562
Endharn, Bildung 632
endogene Opioide 228, 795
– Schlaf-Wach-Rhythmus 191
endogene Oszillatoren 182
endogene Pyrogene 851
endogene zirkadiane Periodik, Blutdruck 615
endogenes Schmerzkontrollsystem 308
Endokardfibrose, Karzinoidsyndrom 598
Endokarditis 513
endokochleäres Potenzial **323–324**
– Scala media 324
endokrine Disruptoren, Nahrungsbestandteile 467
endokrine Komponenten, Verhaltensweisen 432
endokrine Regulation 436–439
endokrine Steuerung, Reproduktionsorgane 465–467
endokrine Zellen, Darmnervensystem 417
endokrines System
– Alter 886
– hypothalamische Steuerung 441
Endolymphe 320, **322**, 323, 338
– Strömung 327
Endometrium 470
Endopeptidasen 806
– Pankreassaft 809
– Proteinverdauung 827
endoplasmatische Vesikel **8**
endoplasmatisches Retikulum **7**
– Aufbau 7
– glattes 5–6
– luminale Matrix 14
– raues 5–6
– Ribosomen 7
Endorphine 444
– Nozizeption 308
endotheliale Dysfunktion 604
endotheliale Faktoren, Homöostase, vaskuläre 601
endotheliale NO-Synthase (eNOS) 601
Endothelien 39
Endothelin(e) **603**
– Endothelin-1 601
– Herzinsuffizienz 559
– Nierenfunktion 638
endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) 601
endothelium-derived relaxing factor (EDRF) 601
Endothelverletzung, Thrombose 586
endothelvermittelte Vasodilatation 604
Endothelzellen 99
– Zytokine 483
Endotoxine, Pyrogene 851
Endozytose **13**
– Peptide 642
– Proteine 642, 653, 828
– Vesikel 87
Endplatte 78, 799
– Aufbau und Funktion 77
– nikotinische Rezeptorkanäle 89
Endplattenpotenzial 78
Endplattenstrom 78
– Membranpotenzial 78
endsystolisches Volumen, Echokardiographie 562
Energetik, Skelettmuskelkontraktion 114–116
energetische Adaptation, Krafttraining 871
energetisches Äquivalent 835
– Bestimmung 836
– Fette 835–836
Energie, ATP 764
Energieaufnahme, Proteinumsatz 783
Energiebedarf 764
– Herzmuskel 769
– Körpertemperatur 840
Energiebereitstellung 856–857
– aerobe 856–857
– anaerobe 856–857
– ATP-Bildung 856
– Endprodukte 857
– Fettoxidation 857
– körperliche Aktivität 861
– Laktatabgabe 857
– O_2-Schuld 859
– O_2-Umsatz 857
– Substrate 856–857
Energie-Einkopplung, Kanalproteine 63
Energiegewinnung 643
energiekonservierende Funktion 191
Energiemangel, Folgen 764
Energiequellen, Muskelaktivität 114
Energiereserven
– Herzmuskel 568
– homöostatische Regulation 232, 234
Energiespeicher, begrenzte 764
Energiestoffwechsel, Leber 812
Energiesubstrate, Hormone, Wirkungen 443
Energieumsatz 838–840
– Anorexia nervosa 840
– Arbeit 839
– dynamische Arbeit 862
– Fasten 840
– Herzmuskel 566–567
– Kapillarnetz 768
– körperliche Betätigung 839
– Messung 835
– bei Ruhe 839
– Skelettmuskulatur 115–116
– sportliche Betätigung 839
– Verhungern 840
– Wirkungsgrad 838, 862
Engrammbildung, Kurzzeitgedächtnis 205
Enkephaline 80, 149, 305
– Nozizeption 308
Enkodierung, sensorisches Gedächtnis 205
eNOS (endotheliale NO-Synthase) 601
Ensembles, Gedächtnis 212
enterisches Nervensystem 793
– Dickdarm 821
– Dünndarm 818
– propulsive Peristaltik 797
enterochromaffin-like cells 808
Enteroglukagon 796
enterohepatischer Kreislauf
– Bilirubin 817
– Gallensäuren 815–816
Enterokinase 810
Enteropeptidase 810
Enterozeptoren 255
Enterozyten 822
– Na^+/K^+-ATPase 823
Enthemmung
– Basalganglien 149
– Eigenreflexe 139
Entladungsfrequenz, Rückenmarkneurone, nozizeptive 304
Entladungsmuster
– ektopische, Schmerzen, neuropathische 310
– Muskelspindeln 130
– Sehnenorgane 130
Entleerungsreflexe 418
Entmineralisierung, Knochen, Hypokalziämie 690
Entoderm 463
Entscheidung, Handlungsplan 245
Entscheidungstheorie, sensorische 265
Entspannungsobstruktion, Lungenemphysem 706
Entspannungsphase, Herzzyklus 541
Entwicklung 447
– Lernen 206–207
– Maskulinisierung 230
– prä- und postnatale, somatosensorisches System 295–296
Entwicklungspotenzial, Stammzellen 464
Entwicklungsstörungen, Vitamin-B_{12}-Mangel 789
Entzündung(en) 490
– Albuminkonzentration 480
– Anämie 487
– Leukotriene 35
– neurogene 303
– Nozizeptoren, Sensibilisierung 310–311
– Prostaglandine 35
– Sauerstoffmangel 776
Entzündungsmediatoren, Dünndarmsekretion 819
Entzündungsödem, Skorpionstich 7
Entzündungsschmerzen 310–311
Entzug, Sucht 228
Enuresis nocturna (Bettnässen) 188
enzymatische Eigenschaften, Proteine, periphere 6

enzymatische Spaltung, Proteine 827
enzymatischer Abbau, reaktive Sauerstoffspezies 776
Enzymdefekt, Glukokortikoidmangel 457
Enzyme
– Magnesium 692
– Pankreassaft 809
– Regulation 692
– Überträgerstoffabbau 81
Eosinophile/eosinophile Granulozyten 490, 505
– Normwerte beim Erwachsenen 484
Eosinophilie 490
ephaptische Übertragung 97
EPH-Gestose (edema, proteinuria, hypertension) 658
Epididymidis (Nebenhoden) 468
Epilepsie/epileptische Anfälle 171, 296
– ▶ a. Krämpfe
– antiepileptische Medikamente 171
– Elektroenzephalogramm 171
episodische Informationen, Hippokampus 215
epitheliale Barrierestörungen 40
epitheliale Natriumkanäle (ENaC) 276, 596, 701
– Alveolarepithelzellen 701
Epithelien 38–39
– Aufbau 39
– dichte 41
– funktionelle Außenseite 38–39
– funktionelle Organisation 41–42
– gap junctions 96
– Leckheit 40–41
– segmentale Heterogenität 41
– Transport 38–40
– undurchlässige 40
Epithelzellen 12
– Fortbewegung, Laufgeschwindigkeit 12
– Immunität, angeborene 504
Epoxygenase 35
EPSC (excitatory postsynaptic current) 79
– glutamaterger, Komponenten 91
EPSP (erregendes postsynaptisches Potenzial) 71, 78–79, 167
– EEG 172
– glutamaterges 729
– Pyramidenzellen 171
ER-α 465
ER-β 465
E-Radikal 788
Erbgut, Rekombination 463
Erbinformation, Weitergabe, Keimbahnzellen 463
Erblichkeit, Intelligenz 245–246
Erblindung, O_2-Vergiftung 772
Erbrechen 804
– ADH-Ausschüttung 445
– Bewegungskrankheiten 344
Erdanziehungskraft 340
ereigniskorrelierte Hirnpotenziale (EKP) 174–176
– Aufmerksamkeit 194–196
– endogene 174
– späte 174, 175
– Summationstechniken 174
– visuelle Aufmerksamkeit 196
Erektion 231, 468–469
– Mechanismus 425
– NO 410, 595
– Parasympathikus, sakraler 425
– postganglionäre Neurone, parasympathische 425
– präganglionäre Neurone, sympathische 426
Erektionsreflexe 425–426
Erfolgskontrolle
– synaptische Übertragung 95
– zentrale 95
Erfrierung 852
– RGT-Regel 840
Ergorezeption 286
Erhaltungswärme, Skelettmuskulatur 116
erholsame Pause 868
Erholung 873–874
– Trainingselement 874
Erholungspulssumme 861
Erholungswärme 116
Erinnerung, visuelle 384
Erkennungsschwelle, Geruch 398
Erkrankungen, altersassoziierter Anstieg 888
Erleben
– bewusstes 193
– räumlich-gestalthaftes 194
– syntaktisch-verbales 194
Ermüdung 114, **115**, 868, 872, **873**
– Haltezeit 865
– motivationsunabhängige, zentrale 872
– muskuläre 872
– Nichteinhalten, Ausgleich 874
Ermüdungsanstieg 861
Ermüdungsresistenz 868
Ernährung 781–791
– ausgewogene, Altern 885
– Empfehlungen 782
Eröffnungsphase, Geburt 473
Erregbarkeit
– gesteigerte, Hyperkaliämie 679
– verminderte, Hyperkaliämie 679
Erregbarkeitskarten, Hirnareal 178
erregendes postsynaptisches Potenzial ▶ EPSP
Erregung
– kreisende, Erlebnisbewusstsein 193
– saltatorische 71
– Schrittmacherzellen 525–526
Erregungsabläufe, Oszillationen 168
Erregungsausbreitung, Störungen, Herz 530
Erregungsbegrenzung, neuronales Netz 262
Erregungsbildung
– Herz 524–525
– nervale Kontrolle 527
– Parasympathikus/Sympathikus 526
Erregungsbildungs- und -leitungssystem 522–528
– Aktionspotenzial 527–528
– im Alter 885
– Spontandepolarisation 528
erregungsdämpfende Medikamente, Schmerzen, neuropathische 313
Erregungsfortleitung, Herz, Azidose 761
Erregungs-Kontraktions-Kopplung 118
Erregungskreise (reentrant paths), Erlebnisbewusstsein 193
Erregungsleitung
– Herz 525
– nervale Kontrolle/Modulation 527
– Parasympathikus/Sympathikus 526
– saltatorische 72–73
Erregungsleitungssystem, ventrikuläres 523
Erregungsniveau, kortikale Module 198
Erregungsphase
– der Frau 471
– des Mannes 468
– sexueller Reaktionszyklus 428
Erregungsrückbildung
– EKG 532
– ventrikuläre 530
Erregungsschwelle
– Aktionspotenzial 67
– Aufmerksamkeit 198
– Nozizeptoren 302
– Sensoren 257
Erregungsübertragung, vegetatives Nervensystem 406
Erschöpfung 873
– akute 873
– Hypoglykämie 863
Erschöpfungsbereich 874
ER-Vesikel 8
Erwachsenenalter, Plastizität 296
Erwärmung, Inspirationsluft 701
Erwartungs- oder Startreaktionen 614
Erwartungshochdruck 615
Eryptose 20
Erythroblastosis fetalis 487, 500
Erythropoiese 485–486
– Androgene 486
– Kalzitriol 686
– Regulation 485
– Schilddrüsenhormone 486
Erythropoietin (Epo) 630, **656**, 812
– Doping 875
– Erythropoiese 485
– Hypoxie 770, 774
– Leber 485
– Nieren 485
– rekombinant humanes (rhEpo) 483
– bei Sportlern 440
– Wirkungen 485
erythrozytäre Vorläufer 485
Erythrozyten 478, **482–489**
– Aggregation 576
– ATP-Freisetzung 773
– ATP-Gewinnung, anaerobe 488
– Axialmigration 576
– Bildung, O_2-Kapazität, Blut 770
– biophysikalische Eigenschaften 488
– Durchmesser 483
– Fluidität 576
– Form 483–484
– Größe 483
– Hämatokrit 478
– Hämoglobin 484
– hyperchrome 485
– hypochrome 485
– Lebenslauf 485
– Masse, Geschlechtsunterschiede 486
– Membranproteine 488
– normochrome 485
– Normwerte beim Erwachsenen 484
– O_2-Affinität 746
– O_2-Diffusion 718
– O_2-Partialdruck 718
– osmotische Eigenschaften 488
– Produktionsstörungen 487
– Rh-Eigenschaften 500
– Sauerstoffsensoren 773
– Stechapfelformen 488
– Stoffwechselaktivität 488
– Trimenonreduktion 484
– Vorläuferzellen 483
– Zählung 485
– Zahl 484
Erythrozytenabbau, Leber 813
Erythrozytenmembran, Permeabilität 488
Erythrozytentransfusion, Anämie 747–748
Erythrozytenvolumen, mittleres 484
Erziehung, Emotionen 220
Eserin 82
Esophorie 375
ESP (extrasensory perception, außersinnliche Wahrnehmung) 254
Essen 680
essenzielle Aminosäuren 784
Esszentren, hypothalamische 191
estimated average requirement (EAR) 782
Euler-Liljestrand-Mechanismus 621–622, 721
– pulmonale Widerstandserhöhung 722
Euphorie, Sucht 227–228
Eupnoe 718, 725
– Ruheatmung 732
Evans' Blue 667
evaporative Wärmeabgabe 846–847
Eva-Prinzip 230
evoked response audiometry (ERA) **328–329**
– akustisch evozierte Potenziale 329
evolutionäre Anpassung, Altern 879

evozierte Potenziale (EP) 174
– klinische Anwendung 175
– multiple Sklerose 175
excitatory postsynaptic current ▶ EPSC
excitatory postsynaptic potenzial ▶ EPSP
exekutive Funktionen, Verhalten 243–244
exogen allergisches Asthma 712
exogene Pyrogene 851
exokrine Drüsen
– Darmnervensystem 417
– Parasympathikus/Sympathikus, Wirkungen 408
Exopeptidasen
– Pankreassaft 809
– Proteinverdauung 827
Exophorie 375
Exophthalmus, Basedow-Krankheit 448
Exozytose 15–16
– Liganden-Rezeptor-Komplex 16
– pH-Optimum 16
– Rezeptor, Rezirkulation 16
– Vesikel 21, 87
explizites Gedächtnis 202–203
Exponent, Sinnesmodalität 268
Expression 25
Exspiration (Ausatmung) 725
– Ausschalten 731
– Gewebewiderstand 710
Exspirationsbewegungen
– aktive 725
– Atmung 725
– passive 725
Exspirationsphase, Steuerung 731
Exspirationsvolumen 702
– Totraumanteil 705
exspiratorische (E_2-)Neurone 728
exspiratorisches Reservevolumen 703
γ-Extensorenmotoneurone 141
α-Extensorenmotoneurone 141
Exterozeption 274
Extinktion
– Lernen 204
– Suchtrückfall 228
Extorsion, Augen 354
extrafusale Muskelfasern **129**
extragenitale Reaktionen, Reaktionszyklus, sexueller 428
Extrakte, Sinnesinformation 263
extralemniskales System 273
extrapersonaler Raum
– Repräsentation 379
– spatiotope Repräsentation 380
extrapulmonale Restriktionen, Ventilationsstörungen 714
extrasensorische Einflüsse, synaptische Übertragung 270
extrasensory perception (ESP; außersinnliche Wahrnehmung) 254
extrastriäre Sehbahn 367–368, 381
extrasynaptische Rezeptoren 412–413
Extrasystolen 534–535
– kompensatorische Pause 535
– ventrikuläre, Hyperkaliämie 679
extrathalamische Fasersysteme, aufsteigende, Motorkortex 153
extrazelluläre Flüssigkeit, H^+-Konzentration 736
extrazelluläre Matrix 13
Extrazellularraum 666
– Elektrolytkonzentration 669
– H^+-Konzentration 752
Extrazellularvolumen, Bestimmung, Inulin 667
Extremitätenbewegung 148
extrinsisches System, Gerinnung 494
exzentrische Kontraktion, Skelettmuskulatur 113, 860
exzitatorische Interneurone 420
exzitatorische Neurone, auditorischer Kortex 330
exzitatorische Rezeptorkanäle 62–64
– gating 63
– Permeation 63
exzitatorisches rezeptives Feld (ERF) 368
Exzitotoxizität 92

F

Fabry-Syndrom 295
facilitated diffusion 718, 770
Fadenpapillen 387
$FADH_2$, Herzmuskel, Stoffwechsel 567
Fåhraeus-Lindquist-Effekt 576–577
Faktor VII 494
Faktor-VIII-Mangel 495
Faktor $VIII_a$ 494
Faktor IX 494
Faktor-IX-Mangel 495
Faktor X 494
Faktor XI 494
Faktor XII 494
Faktor $XIII_a$ 495
familiäre Dysautonomie, Geschmacksstörungen 392
familiäre hemiplegische Migräne 78
familiäre hypertrophische Kardiomyopathie 102
familiäre Proteintoleranz 642
Familiengeruch 399
Fanconi-Syndrom 642
– Magnesiummangel 692
Farb-Doppler-Echokardiographie 562
farbempfindliche Neurone, zentrale, rezeptive Felder 377
Farbempfindung 375
Farben
– Arten 375
– Benennung, Gyrus angularis 383
– emotionale Bedeutung, Gyrus parahippocampalis 383
Farbenanomalie 384
Farbenblindheit
– skotopischer Adaptationsbereich 378
– totale 378
Farbendreieck 376–377
Farbenraum 375
– kategoriale Ordnung 384
Farbensehen 375–379
farbiger Simultan- bzw. Sukzessivkontrast 378
Farbkonstanz 375
– Helligkeitswahrnehmung 364
Farbkontraste 346
– Objekterkennung, Area V4 370
Farbkontrastphänomene 378
Farbmischung
– additive 376
– physikalische/physiologische 375–376
– sinnesphysiologische Regeln 376–377
Farbsinn, Prüfung, Anomaloskop 377
Farbsinnstörungen 377–378
– di-/trichromatische 378
– Sehen, skotopisches 378
Farbtheorie von Young, Maxwell und Helmholtz 377
Farbton 375
Farbvalenzen 375
Farbwahrnehmung 375
– Arten 375
– Gyrus fusiformis 383
– Störungen, zentrale 384
Fasten
– Energieumsatz 840
– exzessives 235
fast-spiking-Interneurone 74
fauliger Geruch 395
Fazilitation 137
– synaptische, Gating 59
Fe^{2+}… ▶ a. Eisen
Fe^{2+}/H^+-Symporter 825
Fechner, G.T. 267
Fechners psychophysische Beziehung 267–268
Feed-backward-Regelung, Atmung 738
Feed-forward-Regelung, Atmung 738
Fehlhaltungen, Arbeitsplatz 866
Fehlmotorik 866
Feinkoordination 869
Feinmotorik
– Erholung 874
– Ermüdung 872
fenestrierte Kapillaren 589
FENN-Effekt, Skelettmuskulatur 116
Fernakkommodation 351–352
– parasympathische Innervation, Hemmung 352
Ferritin 825
Ferroportin 825
Fertilisation, assistierte 470
Fertilitätsstörungen 399
fetale Verbindungen, persistierende 624
Fetalzeit, Erythropoietin 485
Fettaufnahme 829
Fette (Lipide) **784–785**
– Arten 784
– Emulgierung 829
– energetisches Äquivalent 835–836
– Hydrolyse 829
– klinische Bedeutung 784
– pflanzliche 784
– Plasma 482
– Resynthese 830
– tierische 784
– Transport 14
– Verdauung 829–830
– Zelle 4–5
– Zufuhr, tägliche 784–785
Fetteinlagerung, Östrogene 466
Fettgewebe 232
– braunes 408, 844–845
– Insulin 232
– Leptin 232
– Regulation 232
– Zunahme, Hypothyreose 448
Fettleibigkeit ▶ Adipositas
Fettoxidation
– Energiebereitstellung 857
– respiratorischer Quotient 858
Fettsäureabbau, Niere 652–653
Fettsäuren 756
– der ω-3- und ω-6-Familie 784
– Arteriosklerosepräventionen 784
– Azidose 760
– Herzarbeit 567
– kurzkettige 829
– langkettige 829
– mittelkettige 829
– Oxidation 856–858
– Plasmakonzentrationen, Diabetes mellitus 452
Fettsucht ▶ Adipositas
Fetttröpfchen, intramuskuläre, Trainingsanpassung 870
Fetuin A 683
Fetus
– Blutversorgung 473
– CO_2-Partialdruck 749–750
– CO_2-Transport 749
– Gasaustausch 749–750
– O_2-Partialdruck 749–750
– O_2-Transport 749
– Organentwicklung 472
– Thermoregulation 849
Feuerstar 347
FEV_1, rel. (relative 1-Sekunden-Kapazität) 703
FEV_1 (forced expiratory volume) 714
FGF23 (fibroblast growth factor 23) 688
Fibrin, Polymerisation 495
Fibrinbildung 495
Fibrinogen 481, 490, 495, 576
Fibrinolyse 496
– Aktivierung/Hemmung 496
– Herzinfarkt 776
– Thrombinzeit 498
Fibrinopeptide A/B 495
fibrinstabilisierender Faktor $XIII_a$ 495
fibroblast growth factor 23 (FGF 23) 688

Fibroblasten 12
– Immunität, angeborene 504
– Zytokine 483
Fibronektin 492–493
Fibrose 599
Fick-Diffusionsgesetz 718, 741
Fick-Prinzip 717, 764
– Herzzeitvolumen 625
Fieber 851
– Grundumsatz 839
– hypertone Hypohydratation 676
– Prostaglandin E_2 (PGE_2) 851
– Prostaglandine 35
– Sollwert-Verstellung 851
– Unterdrückung 851
Fieberkrämpfe 851
Filamente, dicke/dünne 99
Filopodien 12
Filterung, auditorische Signale 331
Filtration 42, 662
– Flüssigkeitsaustausch 590–591
– Kapillaren 590–591
– Vasodilatation 591
Filtrationsbilanz 590–591
Filtrationsdruck
– effektiver 590–591
– kapillärer, Ödeme 591
Filtrationsgleichgewicht 591, 636
Filtrationskoeffizient (K_f) 590
Fingeragnosien, Gerstmann-Syndrom 247
Fingerspitze
– Mechanoafferenzen 261
– RA-Sensor 269
Fixationsperioden, Augen 354
Flagellin (TLR-5) 505
Flagellum, Spermien 468
Flatus (Darmwind) 832
γ-Flexormotoneurone 141
α-Flexormotoneurone 141
Flexorreflex(e) 134, **135**, 162
– Begleitreflexe, ipsi- und kontralaterale 135
– gesteigerte 136
Fließgleichgewicht (steady state) 114
Flimmerfrequenz, kritische (CFF) 366
Flimmerfusionsfrequenz 366
Flocculus, blickmotorische Zentren 357
Fluchtreflex **134**
Flüchtigkeit, Langzeitgedächtnis 206
Flüssigkeit
– Abgabe 665
– Aufnahme, empfohlene 675
– Ausscheidung, Stuhl 672
– homogene, Geschwindigkeitsverteilung 575
– Verschiebungen, Vasokonstriktion 595
Flüssigkeitsaustausch
– Filtration 590–591
– Reabsorption 590–591
– transkapillärer, Blutdruckregulation 612
Flüssigkeitsbilanz 665–670
Flüssigkeitsdefizite/-mangel 665
– Ermüdung 872
Flüssigkeitsentleerung, Magen 804
Flüssigkeitshomöostase, Hypothalamus 429
Flüssigkeitsräume 666–671, 676
– Bestimmung 667
– Elektrolytkonzentrationen 669
– Volumenbewegungen 668
– Zusammensetzung 669
Flüssigkeitsretention, Herzinsuffizienz 559
Flüssigkeitssekretion, Gastrointestinaltrakt 798
Flüssigkeitsströmung
– Gefäße 574–575
– Kontinuitätsbedingung 574
Fluidität
– Erythrozyten 576
– Plasmamembran 6
Fluor 791
Flush, Karzinoidsyndrom 598
Fluss-Volumen-Kurve
– Atemwegsobstruktion 715
– Pneumotachograph 714–715
fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie) 159–160, 178
fMRT (funktionelle Magnetrsonanztomographie)
– BOLD-Antwort 179
– kortikale Negativierung 179
– kortikale Positivierung 179
Förderleistung, Herz 583
fokale sensorische Anfälle 280
Folat-Äquivalente 789
Folgebewegungen
– blickmotorische Zentren 357
– langsame, Vestibulariskerne 357
Follikel, Hyperstimulation 470
Follikeldominanz 470
Follikelflüssigkeit 470
Follikelphase, weiblicher Zyklus 470
Follikelreifung 470
follikelstimulierendes Hormon ▶ FSH
Follitropin ▶ FSH
Folsäure **789**
– Absorption 824
– Bioverfügbarkeit 789
– Homozystein, Senkung 789
– Kolonkanzerogenese, Prävention 786
Folsäuremangel
– Anämie, megaloblastäre 487
– Neuralrohrdefekte 789
Foramen ovale 623
– offenes 624
– Verschluss 624
forced expiratory volume (FEV_1) 714
forcierte exspiratorische Vitalkapazität (FVC) 715
– peak expiratory flow (PEF) 715
Formanten 335
Formatio reticularis (FR) 197, 278
– Heterogenität 197
– mesenzephale 192
– Medulla oblongata 140
– Pons 140
– respiratorische Neurone 729
– Riechbahn 394
Formkodierung, Tastsinn 284–285
Fos 32
Fourier-Analyse 329
Fovea centralis 348, 360
– Sensoren 261, 882
FOXO-Targetgene, Altern 882
fraktionelle Ausscheidung, Niere 661
Frank-Starling-Mechanismus 543–545
– Herzinsuffizienz 559
– Herzmuskelpräparat, isoliertes 544
– und Laplace-Gesetz 545
– Ventrikel, linker 544
FRC (funktionelle Residualkapazität) 703
freezing, Parkinson-Syndrom 150
freie Nervenendigungen, Nozizeptoren 291
Freisetzungsreaktion, Hämostase 493
Freizeitumsatz 839–840
Fremdantigen, allergische Reaktionen Typ III 513
Fremdreflexe **134–136**
– Bauplan 134
– Habituation 134
– α-Motoneurone 135
– pathologische 136
Fremdstoffe (Xenobiotika)
– Entgiftung, Niere 653
– Proteinbildung 635
Frequenz 257
– Stimme 334
Frequenzdispersion 327
Frequenzfilter, Erregungsleitung, Herz 525
Frequenzinotropie
– negative 556
– positive 555–556
Frequenzkodierung, Nervensystem 74
Frequenzselektivität
– kochleärer Verstärkungsprozess 327
– Ohr 326
Frequenzunterschiedsschwelle 326
Freude 220–221
– positive Verstärkung im Gehirn 225
– Sucht 227
Frieren 289
frontale Ableitungsebene, EKG 533
frontale Läsionen 193
frontales Augenfeld 152
Frontalkortex, orbitaler 164
Frontallappenepilepsie, nächtliche 90
Frontallappenläsion, Funktionsausfälle 244
Froschmuskelspindel
– Aktionspotenzialsequenz 258
– Generatorpotenzial 258
Fruchtblasensprung, Geburt 473
frühdiastolische Füllungsrate im Alter 885
frühdiastolische Rückstromphase 579
Früh-Dumping 805
frühe Reaktionsgene 185
Frühgeborene
– Retinopathie 774
– Schnappatmung 732
– Thermoregulation 847, 849
Fruktose
– Absorption 827
– Malabsorption 827
– Transport 45
FSH (follikelstimulierendes Hormon, Follitropin) 439, **441**, 465
– Ovulation 470
– Sertoli-Zellen 465
– Spermatogenese 465
FSH-Rezeptoren, Granulosa-Zellen 465
Füllschlaf 190
Füllungsdruck, mittlerer 583
Füllungsphase, Herzzyklus 541
Füllungszustand, Niederdrucksystem 584
Functio laesa (gestörte Funktionsfähigkeit), Entzündung 490
Fundoskopie 358
funikuläre Myelose, Vitamin-B_{12}-Mangel 789
funktionelle Kapazität, Altern 884
funktionelle Magnetresonanztomographie ▶ fMRT
funktionelle Permeabilität, Darmepithel 822
funktionelle Residualkapazität (FRC) 703, **704**
– im Alter 885
– Einwasch- bzw. Auswaschmethoden 714
– Lungenemphysem 713
– Messung 704–705
funktionelle Synzytien 96, 411
– Myokard 523
funktioneller Ileus 818
funktioneller Totraum 706
Funktionsanpassung, neuronale Netzwerke 262
Funktionsprüfung, somatosensorisches System 294–296
Funktionsschleifen, Basalganglien 148
Funktionsstörungen, Hypothalamus, Schädigung 432
Funktionsuntersuchungen/-befragungen, im Alter 889
Funktionsverluste im Alter 889
Funktionswörter, syntaktische 238
funny current, Schrittmacherzellen 525
Furcht 221
– Amygdala 224
– Entstehungsablauf 224
– präfrontaler Kortex 224

Furchtkonditionierung 224
– Amygdala 223
– Löschung (Extinktion) 224
Furchtverhalten
– Amygdala 222–224
– Auslösung 223
– Komponenten 223
Furosemid, K^+-Sekretion, Störungen 46
Fusimotor-Set 158
Fußarterien, Druck 584
Fußkapillaren, Druckverhältnisse 670
Fußsohlenreflex 135

G

GABA (γ-Amino-Buttersäure/-Butyrat) **64**, 74, 79, **80**, 138, 152, 276, 305, 394, 418
– Blutdruckregulation 421
– Kortex 166–167
– Suchterzeugung 227
$GABA_A$-Rezeptoren 63–64, 79
$GABA_A$-Rezeptorkanäle 91
$GABA_B$-Rezeptoren 79
GABAerge Interneurone 296
– inhibitorische 296
GABAerge Neurone 149
GABA-Rezeptoren 306
– ionotrope 60
Galaktose
– Absorption 827
– Transport, proximal-tubulärer 641
Galle 798
– Bildung 813–814
– cholangiozytäre Sekretion 814
Gallenblase 814
– Motilität 815
– Resorptionskapazität 814
Gallenfarbstoffe 816
Gallengänge, intrahepatische 814
Gallenkanälchen 813
Gallensäure(n) 813
– choleretische Wirkung 814
– Detergenswirkung 831
– enterohepatischer Kreislauf 815
– primäre/sekundäre 813
Gallensäure-(un)abhängige Sekretion 813–814
Gallensalze 807
Gallensteine 816
GALT (gut-associated lymphoid tissue) 832
Gameten, haploide 463
Gamma-Motoneurone 288
– Erregung 131
– fusimotorische 130
Gammaoszillation 172
Gang, aufrechter 239
– Propriorezeptoren 337
– Vestibularapparat 337
Ganglien
– intramurale 405
– parasympathische 405
– paravertebrale 405
– prävertebrale 405
– sympathische 404
– vegetative 404
Ganglienblocker 408
Ganglienzellen
– Netzhaut 363
– retinale 363–364
–– laterale Hemmung 366
Ganglion
– cervicale superius 353, 405
– ciliare 353
– coeliacum 405
– mesentericum inferius/superius 405
– stellatum 405
Ganzkörperplethysmograph(ie) 710
gap junctions **40**, 96
– Erregungsleitungssystem 523
– glatte Muskulatur 116
– myogene Erregung 123
– second messenger 96
Gasaustausch
– alveolärer 701
– Atemgase 741
– diffusiver 718
– fetaler 749
– pulmonaler 716–720
Gasbildung, Dickdarm 832–833
Gase, Löslichkeit 741
gasförmige Überträgerstoffe 93
Gasgemisch, alveoläres 717
Gaspartialdrücke
– alveoläres Gasgemisch 717–718
– Blut, arterielles 722–723
Gasser-Klassifikation, Muskelspindeln, Innervation 129
gastrale Phase
– Magensaftsekretion 807
– Pankreassekretion 811
Gastrektomie 805
gastric inhibitory peptid ▶ GIP
Gastrin **795**, 808
– Belegzellen, Aktivierung 808
– Dünndarmsekretion 819
– G-Zellen 805
– Insulinausschüttung 450
Gastringruppe **795**
gastrisches inhibitorisches Peptid ▶ GIP
gastrointestinale Funktionen 793–796
– im Alter 886–887
gastrointestinale Hormone 795–796
– Dünndarm 818
– Magenentleerung 805
gastrointestinale Motilität 796
gastrointestinale Sekretion 798
gastrointestinale Störungen, Hyperkalziämie 691
Gastrointestinaltrakt
– afferente Signale, zentrale Repräsentation 233
– Aufgaben 793
– Flüssigkeitssekretion 798
– Funktionseinheiten 793
– Motilitätsmuster 796–797
– Nahrungsaufnahme 233
– neuronale Steuerung 793–795
– Parasympathikus 407, 793–794
– phasische Kontraktionen 796
– Sinneseindrücke 292
– Sphinkter 798
– spike-Aktivitäten 796
– spike-Potenziale 796
– Sympathikus, Wirkungen 407
– vegetatives Nervensystem 793–794
Gastrulation 463
Gasvolumen
– Darmgase 832
– Ganzkörperplethysmographie 705, 710
– intrathorakales 703, 705, 710, 714
gating
– alternative Mechanismen 58–60
– Depression 59
– exzitatorische Rezeptorkanäle 63
– inhibitorische Rezeptorkanäle 64
– intrazelluläre Messenger 58
– ionotrope Rezeptoren 63
– Kationenkanäle 56–60
– Modulator 59
– Nachpolarisation 59
– Phänomen 137, 158
Gauer-Henry-Reflex 611, 613, **671**
– Ödeme 677
G-CSF 491
– Leukopenie 491
Gebärmutterschleimhaut 470
Geburt 473
– Oxytozin 473
Geburtskanal 473
Gedächtnis
– explizites (deklaratives) 213–215
– implizites (prozedurales) 144, **215–217**
Gedächtnis (▶ a. Lernen) 89
– assemblies 212
– Basalganglien 217
– echoisches 205
– Ensembles 212
– explizites (deklaratives) 202–203, 213–215
– Formen 202–206
– Hippokampus 215
– ikonisches 205
– immunologisches 512
– implizites 202
– implizites (prozedurales) 144, 202–203
– Kleinhirn 217
– Konsolidierung 206
– Langzeitpotenzierung (LTP) 210
– Lateralisation 239
– neuronale Netze 212
– Neuropsychologie 213–217
– Proteinexpression 212
– REM-Schlaf 191
– sensorisches 205
– Synapse 212
– zelluläre Ebene 210
Gedächtniszellen 511–512
– Immunität 512
Gedankenlesen 254
Gefäßabschnitte, Atemgaspartialdruck im Blut 766
Gefäßaneurysmen 578
gefäßdilatierende Metaboliten, Kreislaufschock 619
Gefäßdurchmesser, Blutviskosität 577
Gefäße/Gefäßsystem
– ▶ a. Blutgefäße
– Compliance 578
– Dehnungszustand 577
– Druckabfall 580
– Druckdifferenz, treibende 574
– Druck-Stromstärke-Beziehungen 608
– Druckverteilung 580–582
– Drücke, Schwerkraft 584
– Durchmesseränderung, aktive 580
– Flüssigkeitsströmung 574–575
– große, Viskosität 576
– hämodynamische Grundgrößen 574
– hydrostatische Indifferenzebene 584
– Indifferenzpunkt 584
– Innervationsdichte 593
– intrathorakale 621
– Leitfähigkeiten 575
– mechanische Deformation 602
– Sauerstoffabgabe 766
– Schubspannung 575–576
– Strömung 576, **580–582**
– Strömungsgeschwindigkeit 574, 581
– Strömungswiderstände 574–575, 580
– Stromstärke I 574
– Volumenelastizitätskoeffizient/-modul 578
– Wandspannung, tangentiale 578
– Wellengeschwindigkeit 578
– Wirbelbildung, Energieverluste 576
Gefäßendothel, Sauerstoffsensoren 773
Gefäßfunktionskurve 551
Gefäßkapazität, Blutvolumen 608
Gefäßkollaps, diastolischer 621
Gefäßkontraktion, dehnungsinduzierte 596
Gefäßmuskeln/-muskulatur
– Angiotensin II 657
– Compliance 584
– Kontraktion 657
– Sauerstoffsensoren 773
– Spannungsentwicklung, aktive 584
Gefäßradius 575
Gefäßtonus 593
– Adrenalin 593
– basaler, Ca^{2+}-Konzentration 596
– Endothel 600–607
– Gewebemetaboliten 596–597
– Katecholamine 598
– Koronargefäße 570
– Modulation 598
– myogener 596
– Noradrenalin 598
Gefäßverschluss, Arteriogenese 774

Gefäßversorgung, Anpassung, Sauerstoffmangel 774
Gefäßwände
– Dehnung, Presso- oder Barorezeptoren 608
– Eigenschaften 577–582
– Wandspannung 577
Gefäßwiderstand 581
– peripherer, totaler 580–581
Gefühle 222, 255
Gegenfarbenneurone 377
Gegenfarbentheorie von Hering 377
Gegenstoßkräfte 860
Gegenstrommechanismus, Vasa recta 647
Gegenstromsystem
– funktionelles 766
– Henle-Schleife 646
Gehirn
– ▶ a. Hirn…
– Aldosteron-Rezeptoren 459
– assoziative Gemeinsamkeit 168
– Durchblutung ▶ Hirndurchblutung
– Elektrolytkonzentration 670
– Gene 246
– O_2-Verbrauch 765
– Plastizität, Lernen 206–209
– sexuelle Differenzierung 230
– subkortikales Transmittersystem, aktivierendes 200
– visuelles System 367
Gehör 255
Gehörgang 319
– äußerer 316
Gehörknöchelchen 320
– fehlende 319
– Luftleitung 319
Gehtest 868
geistige Arbeit, Muskeltonus 838
geistige Funktionen, höhere 243
geistige Regsamkeit, Altern 885
Gelatine, Plasmaersatz 479
Gelbkörper 470
– Atresie 471
– Gestagene 470
Gelbkörperphase, weiblicher Zyklus 470
Gelbsucht ▶ Ikterus
Gelenkafferenzen 287
– Lagesinn 287
Gelenkkapseln, Ruffini-Endigungen 287
Gendefekte, Taubheit 324
Gendoping 875
Gene 8, 18
– Gehirnstruktur 246
– Inaktivierungsmechanismus 890
– Intelligenz 246
– Langlebigkeit 883
– Mutation 18
– Regulation, Transkriptionsfaktoren 465
– Transkription 8
– variable, Immunglobuline 509
– Zelldifferenzierung 19
Generatorpotenziale
– Froschmuskelspindel 258
– Ganglienzellen, Retina 257
– Sensoren 256
– Sensorpotenzial 257
– Spinalganglion 276
genetische Defekte, Harnkonzentrierungsstörung 648
genetische Faktoren, Intelligenz 245
genetische Prädisposition, Autoimmunerkrankungen 513
Genexpression
– Änderungen, Herzinsuffizienz 559
– Ca^{2+}-Konzentration, zytosolische 683
– hypoxieinduzierte 773
– Ischämie 773
– Langzeitgedächtnis 212
genitale Wirkungen, Sexualhormone 465
Genitalorgane
– männliche, Kontraktionen 426
– Parasympathikus/Sympathikus, Wirkungen 407
– weibliche, Innervation 427
Genitalreflexe 418, 425–429
– beim Mann, neuronale Kontrolle 426
– nach Rückenmarksläsionen beim Mann 426
Genom 18
Gentherapie 9
Geräusche 316
– Schalldruckverlauf 317
geriatrisches Assessment 889
Gerinnung 494–496
– alternative Wege 495
– extrinsisches System 494
– Glukokortikoide 455
– Hemmfaktoren/-stoffe 496–497
– intrinsisches System 494
– Retraktion 495–496
Gerinnungsfaktoren
– Funktionsprüfungen 497
– Nomenklatur 494
– Vitamin K_2 832
Gerinnungsstörungen 497
– ererbte 497
– erworbene 497
Gerinnungssystem, Vitamin K 788
germinal centers, Antikörper 510
Gerstmann-Syndrom 247
Geruch
– Adaptation 397
– morphologische und physiologische Unterscheidungsmerkmale 388
– Reiztransduktion 396–397
– Signaltransduktion 395
– stechender 291
Geruchsdiskriminierung 394
Geruchsklassen 394
Geruchsqualitäten 394
Geruchsrezeptoren 28
Geruchsschwellen 398
Geruchssinn
– biologische Bedeutung 398–399
– Duftempfindlichkeit 398
Geruchszellen, Spermien 399
Gesamtkörperhaltung 342
Gesamtkörperproteinumsatz 783
Gesamtkörperwasserbestimmung 667
Gesamtumsatz 838
Geschlecht, Vitalkapazität 703
Geschlechtsentwicklung 463
Geschlechtsmerkmale, sekundäre 474
Geschlechtsorgane
– äußere, Veränderungen 427
– männliche 425
– weibliche 427
Geschlechtsunterschiede, Lateralisierung 239–240
geschlossene Systeme
– Kohlendioxidabgabe, Messung 836
– Sauerstoffaufnahme, Messung 836
Geschmack 255, 387–392
– bitter 391
– Orbitofrontalkortex 675
– Profile 389
– Qualität 389–390
– rezeptive Felder 390
– salzig 390–391
– sauer 390
– scharfer 291
– Signalverarbeitung 389–390
– süß 391
– Unterscheidungsmerkmale 388
Geschmacksbahnen, Konvergenz 388
Geschmacksempfindung, Modulation/Reizschwellen 391
Geschmackserkennung 390
Geschmacksknospen 387
Geschmacksmodifikatoren, pflanzliche 391–392
Geschmacksorgane 387–389
Geschmackspapillen 387
Geschmacksreize 256
Geschmacksrezeptoren/-sensoren 28, 387
– afferente Signale, zentrale Repräsentation 28
– Nahrungsaufnahme 233
Geschmackssinn
– Adaptation 392
– Eigenschaften 391–392
– Neugeborene 392
Geschmackssinneszellen 387–388
– Funktionsanalyse 389
– Innervation 387–388
– Signaltransduktion 390
– Verschaltung 387
Geschmacksstörungen 392
geschwindigkeitsabhängiges Antwortverhalten, Sensoren 257–258
Geschwindigkeitsgradient γ (shear rate, Gamma) 575
Geschwindigkeitsmessung 341
Geschwindigkeitsprofil, parabolisches 575
Geschwindigkeitssensoren, RA-Rezeptoren 283
Geschwindigkeitsverteilung, Flüssigkeit, homogene 575
Gesichtererkennung 382
– EEG 382
– Temporallappen, inferiorer 382
Gesichtserscheinungen, fantastische 347
Gesichtsfeld 372
– bin-/monokulares 372
– retinotope Abbildung 380
Gesichtsfeldausfälle 372
– Glaukomanfall, akuter 349
– homonyme 372
Gesichtssinn, Alter 886
Gesichtsstruktur, Emotionen 220
Gestagene
– Gelbkörper 470
– bei Sportlern 440
Gestalterkennung, visuelle, Area V2 370
gestalthafte Verarbeitung 238
Gestaltkomponenten 382
Gesten/Gestik 151, 382
Gestiktheorie, Sprache 240
gesundheitliche Beschwerden, dynamische Arbeit 874
Gesundheitsrisiko, Wingate-Test 868
Gewebe
– O_2-Partialdruck 768
– O_2-Vorräte 769
– Sauerstoffversorgung 766–769
Gewebemetaboliten, Gefäßtonus 596–597
Gewebenekrosen, Kreislaufschock 619
Gewebeschädigungen, Nozizeptoren 291
Gewebethromboplastin 494, 498
Gewebewiderstand, Atemwege 710
Gewebezellen, Immunität, angeborene 504
Gewebsanoxie 771–772
– O_2-Versorgung 770
– Wiederbelebungszeit 772
– Zelltod 772
Gewebshormone 80, 597
Gewebshypoxie
– anämische/ischämische 771
– arterielle 771
– Erythropoiese 485
– O_2-Versorgung 770
Gewebsmakrophagen 490
Gewichtsreduktion, Bewegung 864
Gewichtsverlust, Glukokortikoidmangel 458
GH (growth hormone, Somatotropin) **442**
Ghrelin **232**, 430
– Nahrungsaufnahme 233
GHRH (growth hormone releasing hormone, Somatoliberin) **442**
Gibbs-Donnan-Gleichgewicht 670
Gibbs-Donnan-Potenzial 634
Gicht 644
Giebel-Rohr 707
Gierke-Krankheit 14
GIP (gastric inhibitory peptide) 795–796, 805

– HCl-Sekretion 807
– Insulinausschüttung 450
– Ösophagusdruck 802
Gitelman-Syndrom 46, 642, 650
Glabellareflex 136
glandotrope Hormone 441
Glandula
– parotis 408, 800
– pinealis, Parasympathikus/Sympathikus, Wirkungen 408
– sublingualis 800
– submandibularis 800
Glans
– clitoridis 427
– penis, Mechanosensoren 426
Glasbläserstar 347
Glaskörper 348
Glaskörpertrübungen 349–350
glatte Muskelzellen/Muskulatur 116–123
– Aktionspotenziale 122
– Aktivierung 119
– Aufgaben 116
– basale organspezifische Rhythmen (BOR) 122, **123**
– Ca^{2+}-abhängige Phosphorylierung 118
– Ca^{2+}-desensitivierende Signalkaskade 120
– Ca^{2+}-Haushalt 121
– Ca^{2+}-Transportmechanismen 121
– cAMP-Konzentration 120
– Caveolae 117
– cGMP-Konzentration 120
– Dehnung, mechanische 123
– dense bodies 117
– Desmosomen 116
– elektromechanische Kopplung 121–122
– funktionelle Synzytien 411
– gap junctions 116
– Haltefunktion 117
– Histologie 116
– K^+_{ATP}-Kanäle 773
– K^+-Kanäle 122
– Kalziumhomöostase 121
– Kalziumsensitivität, Modulation 119
– Kontraktion 117–123
– Latenzzeit 121
– Membranpotenziale 122
– Minisarkomer 117
– Mischformen 117
– Multi-unit-Typ 117
– Muskelproteine 118
– Muskeltonus 123
– myogene Erregung 122–123
– myogene Rhythmen 123
– Myosin-leichte-Ketten-Phosphorylierung 118
– Nexus 116
– organspezifische Aufgaben 116
– pharmakomechanische Kopplung 121
– Plastizität 123
– Rezeptoren 118
– sarkoplasmatisches Retikulum 117
– Schrittmacherpotenziale 122
– Schrittmacherzellen 122
– Single-unit-Typ 116
– spike-Salven 122
– Struktur 116
– tonische Kontraktion 116–117, 120
– Ultrastruktur 117
glatte Muskulatur, gap junctions 96
Glaukom (grüner Star) 48, 348–349
– Augeninnendruck 48
– chronisches 348–349
Glaukomanfall, akuter 349
gleichbleibende Werte (steady state) 858
Gleichgewichtsnerv 339
Gleichgewichtsorgane, Innenohr 337–338
Gleichgewichtspotenzial 43, 79
– Mechanosensoren 260
Gleichgewichtssinn 338–341
– Beschleunigungsmessung 338–341
– vestibuläres Labyrinth 321
Gleichspannungspotenzial 167
– kortikales 175
Gleichspannungsverschiebungen, Aufmerksamkeit 194
Gleichstromstimulation, transkranielle (TDCS) 178–180
Gleitfähigkeit, Vagina 427
Gleitfilamentmechanismus 102
globale Aphasie 243
globaler Kraftgriff 155
Globalinsuffizienz 558
Globin 742
– Isoformen 743
globuläre Proteine 4
Globuline 481
– α_1-Globuline 480, **481**, 481
– α_2-Globuline 480, **481**
– β-Globuline 480, **481**
– γ-Globuline 480, **481**
Globus pallidus 148–149
Glomera aortica, Sauerstoffsensoren 773
Glomera carotica
– arterielle Chemorezeptoren 734
– Sauerstoffsensoren 773
Glomerula
– juxtamedulläre 633
– Niere 630–631
glomeruläre Filtration 633
– Regulation 637
glomeruläre Filtrationsrate (GFR) 636–637
– im Alter 886
– Bestimmung 660
– Determinanten 636
– hormonelle Kontrolle 655
– hormonelle Steuerung 638–639
– Sympathikusaktivierung 654
– Urodilatin 658
glomeruläre Filtrierbarkeit
– Molekülgröße 635
– Molekulargewicht 635
glomeruläre Proteinurie 635
glomerulärer Filter, Permselektivität 634
Glomeruli
– Interneurone, hemmende 394
– Thalamus 393
– Zerebellum 393
Glomerulonephritis 513, 636
Glomerulosklerose, diabetische Kimmelstiel-Wilson 589
glomerulotubuläre Balance 653
Glomuszellen 735
Glottis (Stimmritze) 333
GLP ▶ glucagon-like peptide
glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 453
– Nahrungsaufnahme 232
glucagon-like peptide (GLP)
– Insulinausschüttung 450
– Nahrungsaufnahme 233
Glukagon 27–28, 439, 450, **453**
– Inaktivierung 653
– Insulinausschüttung 450
– Insulinmangel 451
– Kaliumbilanz 680
– körperliche Aktivität 864
– Mangel 453
– Nierenfunktion 638
– Ösophagusdruck 802
– Pankreassekretion 811
– Überschuss 453
Glukokinase 450
glukokortikoidabhängiges Gen, metabolisches Syndrom 457
Glukokortikoide/Glukokortikosteroide 9, 26, **454–458**, 859
– Blut 455
– Gerinnung 455
– Immunabwehr 455–456
– Insulinmangel 451
– Kalziumphosphatabsorption 456
– Knochen 456
– Minderwuchs 444
– Mineralhaushalt 456
– mineralokortikoide Wirkung 456
– Nebennierenrinde 454–455
– Osteoklastenaktivität 689
– Regulation, Hypothalamus 454
– bei Sportlern 440
– Synthese 454–455
– Überschuss 444, 456
– Wirkungen 455
– Wundheilung 455
Glukokortikoidmangel 457–458
– Enzymdefekt 457
– Nebennierenninsuffizienz 457
Glukoneogenese 812
– Glukokortikoide 455
– Insulin 450
– Niere 653
– renale Regulation 630
– Somatotropin 442
Glukose 28
– Absorption 827
– Aufnahme, Insulin 450
– Bedarf, Zellen 764
– Blut 785
– Brennwert 835
– enterale Absorption, Glukokortikoide 455
– Freisetzung, verzögerte 785
– glomeruläre Filtrierbarkeit 635
– Herzarbeit 567
– Konzentration, körperliche Aktivität 863
– Na^+-gekoppelter Symport 640
– Nierenschwelle 641, 662
– osmotische Diurese 651
– Plasmakonzentrationen, Diabetes mellitus 452
– Plasmatransport 482
– Transport 45
– Tubulustransport 639
– Verbrauch, Somatotropin 442
Glukose-Galaktose-Malabsorption 642, 827
glukosehaltige Infusionslösung, Hyperhydratation, hypotone 676
Glukosurie 641
– Diabetes mellitus 452, 641
– renale 642
GluRi-4, Homo- oder Heterotetramere 63
GLUT2 45
GLUT5 45, 641
– Defekt 827
Glutamat 62, **80**, 276, 418, 784
– Blutdruckregulation 421
– Ca^{2+}-abhängige Regulation 30
– Haarzellen 325
– Kortex 166–167
– kortikostriatale Bahn, exzitatorische 152
– Lernen 208
– nozizeptive Neurone 305
– Nozizeptoren, peptiderge 305
– Schmerzen 305
– Übertragung, exzitatorische 149
glutamaterge Rezeptorkanäle 91–92
glutamaterge Zell-/Fasersysteme, Bewusstsein 199
Glutamatrezeptoren 63, 363
– Aktivierung, überschießende 92
– ionotrope 62, 64
– Langzeitdepression 94
– metabotrope 94, 305
– Schizophrenie 194
Glutamin 784
Glutaminase 653, 754, 756
– renale 756
Glutaminstoffwechsel 756
– Azidose 756
– Glutaminase, renale 756
Glutathion
– Konjugate 814
– Radikalfänger 776
Glutathionperoxidase 790
Glycin… ▶ a. Glyzin…
glykämische Antwort, Stärke 786
glykämische Ladung 785
glykämische Last, Kohlenhydrate 785
glykämischer Index 785
Glykogen 812, 826
– Insulin 450

Glykogengranula 5
Glykogenolyse
– Glukagon 453
– Insulin 450
Glykogenosen 14
Glykokalix 7
– Ladungen, negative 7
Glykolipide, Antigeneigenschaften 498
Glykolyse 756
– anaerobe 856, 858
– 2,3-Bisphosphoglyzerat-Wirkung 746
– Muskelaktivität 114
– Schilddrüsenhormone 447
Glykolysierung
– nichtenzymatische, Altern 880
– Proteine 15
α_1-Glykoprotein 481
– saures 490
Glykoprotein IIb, Hämostase 493
Glykoprotein IIIa, Hämostase 493
Glykoproteine, α_1-Globuline 481
Glykosaminoglykane, Schilddrüsenhormone 447
Glykosylierungsreaktionen, Hemmung, Thiamin 789
Glyzerophosphocholin, Volumenregulation 22
Glyzin **64**, 80, 138, 305, 784
– Tubulustransport 639
Glyzinrezeptoren 63, **64**, 306
– ionotrope 60
Glyzinrezeptorkanäle 91
– Funktionsstörung 91
GM-CSF 491
GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormon) 441, 465
– Ovulation 470
Goldberger-Ableitung, EKG 532, **533**
Goldman-Hodgkin-Katz-(GHK-)Gleichung **65**
Golgi-Apparat 5–6, **7–8**, 15
– Zellen, sekretorische 8
Golgi-Sehnenapparat **287**
Golgi-Sehnenorgane 128–130
Golgi-Zellen, Kleinhirnrinde 145
Gonadenanlage 463
Gonadenfunktion
– im Alter 474
– Beeinflussbarkeit 474
– Regulation, Sexualhormone 465
– Saisonalität 474
gonadotrope Zellen, Hypophyse 465
Gonadotropine **441**, 465
– Doping 875
Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH) 441, 465
G-Proteine 32, 92, 412
– $\beta\gamma$-Untereinheit 92
– G_i-Protein 28
– G_s-Proteine, Neuropeptidrezeptoren 307
– heterotrimere 26–27
– Inaktivierung 26
– kleine 32
G-Protein-gekoppelte Rezeptoren 259, 276, 395
Graaf-Follikel 470
Gradient 42
– elektrochemischer 42–43
α-Granula, Thrombozyten 492
Granulosazellen 469
– FSH-Rezeptoren 465
– Luteinisierung 465
– Östradiol 470
Granulozyten 489–490
– basophile 484, 490, 505
– eosinophile 484, 490, 505
– Immunität 505
– NADPH-abhängige Oxidase 505
– neutrophile 505
– Normwerte beim Erwachsenen 484
Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor, rekombinant humaner (rhG-CSF) 483
graue Substanz, Gehirn, O_2-Angebot 770
grauer Star (Katarakt) 347, 350, 452
– Alter 886
Gravitationsbeschleunigung 340
Gravitationsbeschleunigung (Schwerkraft) 340
Greifbewegungen, visuell gesteuerte 380
Greifreflex, visueller 368
α-(Grenz-)Dextrine 826
Grenzkontrast 364
Grenzmethode 265
Grenzstrang 404–405
Grey-platelet-Syndrom 492
Grobkoordination 869
Groblokalisation, dynamische Knotenpunkte 238
Großhirn
– Entwicklung 296
– Motorkortex 144
Großhirnhälfte, rechte, sprachbezogene Leistungen 380
Großhirnrinde ▶ Kortex
Großmutterneurone, fehlende 167
growth hormone (GH) ▶ Somatotropin
growth hormone release inhibiting factor (GHRIF) 442
growth hormone releasing hormone (GHRH, Somatoliberin) **442**, 442
GRP (gastrin releasing peptide), HCl-Sekretion 807
grüner Star (Glaukom) 48, 348–349
Grün-Rot-Neuronen 377
Grünschwäche 378
Grün-Zapfen 377
Grundfrequenz, Stimme 334
Grundumsatz 838–839
– Alter 838
– Geschlecht 838
– Indifferenztemperatur 838
– Kälteanpassung 849
– Schilddrüsenhormone 448
– veränderter 839
Gruppen (bursts), Kanalöffnungen 89
GTP (Guanosintriphosphat) 26, 361, 602
GTPase-Aktivität 26
GTP-bindende Proteine ▶ G-Proteine
Guaninnukleotid-Austauschfaktoren 32
Guanosintriphosphat ▶ GTP
Guanylatzyklase 28, 93, 361, 602
Guillain-Barré-Syndrom 97
gustofazialer Reflex 392
gut-associated lymphoid tissue (GALT) 832
Gyrus angularis
– Farbenbenennung 383
– Läsion 383
– Lesen 383
Gyrus cinguli anterior/posterior 307
– ADHD 198
– Emotionen 222
– Viszerozeption 293
Gyrus circumflexus, Lesen 383
Gyrus fusiformis 246, 382
– Farbwahrnehmung 383
– Oberflächenfarben, Wahrnehmung 383
Gyrus parahippocampalis 382
– Farben, emotionale Bedeutung 383
– visuelle Erinnerung 384
Gyrus postcentralis 279
– Geschmacksfasern 388
Gyrus precentralis 153
G-Zellen (Magen)
– Gastrinsekretion 805
– Magen 805

H

H_2 832
– Darmgase 833
H_2CO_3 748
H_2CO_3/HCO_3^--System 754
H_2O ▶ Wasser
H^+, Dipeptid-Symporter 44
H^+-ATPase 38, 649
H^+-Ausscheidung
– Harn-pH 755
– Phosphat 755
– renale, Notwendigkeit 756
H^+-Bildung, Stoffwechsel 756–757
H^+-Empfindlichkeit, Chemorezeptoren, arterielle 735
H^+/K^+-ATPase 38, 649, 806
– K^+-Absorption 823
H^+-Konzentration
– Extra-/Intrazellularraum 752
– extrazelluläre Flüssigkeit 736
– Wirkung, Stoffwechsel 752
H^+-Sekretion
– Aldosteronausschüttung 459
– Magen 757
– Regulation 655
H^+/TEA-Antiporter (OCT1) 44
H^+-Transportprozesse 755
H^+-Uniport-Carrier 845
Haarfollikelsensor 284
Haarzellen
– äußere 99, 322–323, 327
– Corti-Organ 321, **322–323**
– Glutamat 325
– innere 322–323, 325, 327, 329
– Kochlea 256, **323**, 323, 325
– Potenzialmessungen 324
– Reizung 338
– Sinneszellen, sekundäre 338
– Stereozilien (Sinneshärchen) 322
– vestibuläre 338–339
Habituation 257–258
– Fremdreflexe 134
– Lernen 202
Häm 742
– Absorption 825
Hämatokrit 478
– Blutviskosität 478
– Geschlechtsunterschiede 486
– körperliche Aktivität 863
– Mikrozirkulation 577
– Normwerte beim Erwachsenen 484
hämatologisches System im Alter 887
Hämatopoiese 482–483
– Leber 813
– Stammzellen 482–483
hämatopoietische Stammzellen
– pluripotente 482
– Transplantation 483–484
– Zytokine 483
hämatopoietische Wachstumsfaktoren 483
Hämeisen 790
hämodynamische Grundgrößen, Gefäßsystem 574
Hämoglobin 742–743, 783
– adultes (HbA) 743
– Aufbau 743
– Aufgaben 742
– CO-Affinität 747
– desoxygeniertes 742, 745
– Erythrozyten 484
– fetales (HbF) 743, **750**
– glomeruläre Filtrierbarkeit 635
– Isoformen 743
– Konformation, O_2-Abhängigkeit 746
– molekulare Struktur 742–743
– Normwerte beim Erwachsenen 484
– O_2-Reserven 858
– O_2-Sättigung 768
– Oxygenation 742
– Pufferkapazität 748
– Pufferkraft, Oxygenierung 745
– Salzbindungen 745
– Spektralanalyse 743
– Synthesestörungen 743
Hämoglobinkonzentration
– Bestimmung 743
– Blut 770
– Fetalblut 750
– Geschlechtsunterschiede 486
– Säuglingszeit 750

Hämoglobinlösungen, modifizierte 748
Hämoglobin-O_2-Affinität 746
Hämoglobin-O_2-Bindungskurve 744, 746
Hämoglobinopathie 743
Hämoglobinstatus des Erwachsenen 743
Hämoglobinsynthese, O_2-Kapazität, Blut 770
Hämoglobinuntereinheiten, Kooperativität 745
Hämolyse 487
– osmotische 488
hämolytische Anämie 487, 487
Hämophilie A/B 497, 497
hämorrhagische Diathese 492, 495
hämorrhagischer Schock 552
Hämostase 478
– ADP 493
– Freisetzungsreaktion 493
– Hemmung 494
– primäre 492–494
– sekundäre 494–496
– Thrombozytenadhäsion 493
– Thrombozytenaggregation, reversible 493
– Vasokonstriktion 493–494
Hämoxygenese 825
Hämprotein 769
Händigkeit, Verteilung 239
Hagen-Poiseuille-Gesetz 575, 710
– Abweichungen 576
Halbsättigungsdruck, Myoglobin 769
Haldane-Effekt 745, 748
Halluzinationen
– hypnagoge 188
– visuelle 347
Halluzinogene, negative Verstärker 227
Hals, Venendruck 585
Halsreflex, tonischer 141
Halssensoren 341
Hals-Stellreflex 141
Haltearbeit 864, **865**
– statische 618
Haltefunktion, glatte Muskulatur 117
Haltereflexe 141
Haltezeit, Ermüdung 865, 872
Haltung 160
– des Körpers 162, 341
– Kontrolle, motorisches System 160
Haltungsprogramme, elementare 162
Hamburger-Shift 748
Hammer 320
Hand, rechte, Bevorzugung 239
Handbewegung, Hirndurchblutung 176
Handeln, Bereitschaft/Einstellung 157–160
Handfläche, RA-Sensoren 269
Handlungsabfolgen 245
Handlungsantrieb/-motivation 157–158
Handlungspläne
– Entscheidung 245
– Entwicklung 246–247
Handlungsziele 245
Haptocorrine, Intrinsic-Faktor 806
α_2-Haptoglobin **481**
Haptoglobin 481, 490
– Anämie, hämolytische 487
– Radikalfänger 776
Harn
– Alkalisierung 504
– Ausscheidungskurve 613
– Feineinstellung 632
– Osmolalität 672
– Puffer 754–755
– Rückstau 504
– Zusammensetzung 648
Harnblase 631
– Bau 422
– Dehnungssensoren 423
– Entleerung, reflektorische 136
– Entleerungsphase 422
– Füllungsphasen 422
– Innervation 422–423
– Kontinenz 422, 424
– neuronale Regulation 424
– Parasympathikus 407, 422
– Regulation 422
– suprapontine Kontrolle 424
– Sympathikus 407, 422
Harnblasenafferenzen
– Aktivierung 423
– viszerale, lumbale/sakrale 423
Harnblasenentleerungsreflex 423, 631
Harnblasenentleerungsstörungen 423
Harnblasenerschlaffung, Hypokaliämie 680
Harninkontinenz 423
Harnkonzentrierung 645–647
– eingeschränkte 647–648
– Hyperkalziämie 684
harnpflichtige Substanzen 630
Harn-pH
– H^+-Ausscheidung 755
– Urolithiasis 652
Harnsäure 630, 652
– Radikalfänger 776
– Tubulustransport 639, 643
Harnsäuresteine 651–652
Harnspeicherung, Reflexwege 423
Harnsteine 651–652
– Lithotrypsie 652
Harnstoff 630
– glomeruläre Filtrierbarkeit 635
– Konzentration im Nierenmark 647
– Tubulustransport 639, 641, 643
Harnstoffsynthese 756
– Leber 812
Harnstofftransporter, Sammelrohr, medulläres 646
Harnverhaltung 423
Harnwege, ableitende 631
– Viszerozeption 293
Hartnup-Syndrom 642, 828
Hauptbündel, vorderes/hinteres, Kammerschenkel 522
Hauptsprachbereich 318
– Lautstärkepegel 317
Hauptstrombahn (preferential channel) 587
Hauptzellen
– Dünndarmkrypten 819
– Magen 805
– Pepsinogene 806
– Tubulus, distaler 649
Haustren 820
Haut
– Alter 887
– Mechanoafferenzen 261
– noxische Reizung 304
– Nozizeption 294
– Schilddrüsenhormone 448
– Thermosensoren 843
Hautdurchblutung 622–623
– thermische Belastung 623
Hautpigmentierung, Wärmeabgabe 846
Hautsensibilität, Submodalitäten 273
Hauttemperatur, Emotionen 221
HbA 743
HbA_0 743
HbA_1 743
HbA_{1C} 743
– Diabetes mellitus 452
HbA_2 743
HbF (fetales Hämoglobin) 743, **750**
– O_2-Affinität 750
hCG (humanes Choriongonadotropin) 439
– Trophoblast 471
HCl ▶ Salzsäure
HCN-Kanäle 59, 74
HCN-Kanal, gating 59
HCN-Kanalprotein 527
HCO_3^- ▶ Bikarbonat
HCO_3^-/Cl^--Antiporter
– Darmepithel 823
– Dünndarm 823
– Na^+-Absorption 823
– Verdauungstrakt 799
HDL (high density lipoproteins bzw. HDL-Cholesterin) 481, 784
– körperliche Aktivität 862
Head-Reflex 737–738
Head-Zonen 305, 306
Heat-shock-Proteine, Radikalfänger 776
Hebb-Regel 167, 207–208
Hebb-Synapsen 95, 207–208
Hecheln 725
Hedonik, subjektive Bewertung 398
Helicobacter-pylori-Infektion
– Magenkrebs 21
– Ulkuskrankheit 808
Helikotrema 320, **322**
Helladaptation 365–366
Hell-Dunkel-Kontrast 346
Hell-Dunkel-Wahrnehmung, Psychophysik 364–366
Helligkeit 375
– subjektive, Lichtfleck 364
Helligkeitskonstanz, Helligkeitswahrnehmung 364
Helligkeitsschätzung, Sterne 267
Helligkeitsunterschied, Bild 263
Helligkeitswahrnehmung 364
Hellsehen 254
Hemiachromatopsie, kortikale 384
Hemiballismus 151
Hemineglekt 281, 380
– visueller 380
Hemisphäre, linke, Kommunikation 240
Hemisphärenasymmetrien 238–240
hemmende postsynaptische Potenziale (IPSP) 167
hemmende Potenziale, EEG 172
hemmende rezeptive Felder 263
hemmende Synapsen 79
– neuronale Netze 262–263
Hemmung
– antagonistische 136
– autogene 137
– Basalganglien 149
– Ionenfluss 79
– Membranwiderstand, Abnahme 79
– postsynaptische 84, 136–138
– präsynaptische 85, 137
– rekurrente (rücklaufende) 91, 138
– Renshaw-Hemmung 138
– reziproke 136
– tonische, deszendierende, Schmerzkontrolle 308
Henderson-Hasselbalch-Gleichung 752–753
Henle-Schleife 631
– ab-/aufsteigende 645
– Ca^{2+}-Rezeptor 645, 652
– Ca^{2+}-Transport 645
– dünne 645
– Elektrolyttransport 646
– Gegenstrommultiplikation 646
– Gegenstromsystem 646
– luminales Potenzial 645
– Mg^{2+}-Transport 645
– NaCl-Resorption 646
– NH_4^+-Transport 645
– transepitheliales Potenzial 645
– Transportprozesse 645
Heparin
– Basophile 490
– Gerinnungshemmung 497
– Überdosierung, Protaminchlorid 497
Heparin-bindende endotheliale Wachstumsfaktoren, angiogenic switch 606
hepatorenales Syndrom 659
– Angiotensin 658
Hepatozyten, Eisen 486
Hepcidin 486, 490, 825
H^+-Erhöhung, Vasodilatation 597
Hering-Breuer-Reflexe **737**
Heroin, Suchterzeugung 227

Herz
– Adrenalin 524
– α_1-adrenerge Rezeptoren 554
– Aktionsphasen 541
– Aldosteron-Rezeptoren 459
– Anatomie 523
– Arbeitsdiagramm 547–550
– Arbeitspunkt 551
– Auskultation 560–561
– Auswurffraktion 547
– Computertomographie 562
– Dilatation 870
– Druck 543
– elektro-chemo-mechanische Maschine 540
– Erregungsausbreitung, Störungen 530
– Erregungsbildungs- und -leitungssystem 522–528
– Förderleistung 583
– Frank-Starling-Mechanismus 543–545
– Innervation 523–524
– Ischämie 536
– isoliert perfundiertes 545
– isoliertes 545
– Kontraktilität, Änderung 551
– Kontraktionskraft, Regulation 554–557
– Leistungsfähigkeit 540
– linkes 540
– Magnetresonanztomographie (MRT) 562–563
– mechanoelektrisches Feedback 556–557
– mechanosensorische Rückkopplungsmechanismen 556–557
– Mehrschicht-CT 562
– Noradrenalin 524
– nozizeptive Afferenzen 292
– Parasympathikus 524
– Pumpfunktion 540–541
– rechtes 540
– respiratorische Arrhythmie 615
– Schrittmacherzellen, spontan aktive 522
– sensorische Innervation 611
– Skelettmuskelzellen 99
– Summationsvektor, elektrischer 530
– Sympathikus 524
– transmurale Ischämie 536
– Ventilebene 530
– Ventrikelvolumen 543
– Volumendehnbarkeit 547
Herzachse, elektrische 533–534
Herzaktion 583
Herzarbeit 566
– Druck-Frequenz-Produkt 566
– Fettsäuren 567
– Glukose 567
– Laktat 567
– Leistung 566
– Stoffwechselsubstrate 567
Herzerregung 517–538
Herzfrequenz 566, 862
– im Alter 885
– Anstieg, zelluläre Auswirkungen 555
– Emotionen 221
– Erholungszeit, Dauerleistungsgrenze 872
– fetale 623
– körperliche Aktivität 861
– Kontraktionskraft 555–556
– Pressorezeptoren 609
– Schilddrüsenhormone 447
– sexueller Reaktionszyklus 428
– Sympathikus 556
– VO_2 862
– Zunahme, körperliche Belastung 618
Herzfunktion
– Druck, venöser 550
– Vorhofrezeptoren 611
Herzfunktionskurve 550–551
– Herzinsuffizienz 559
Herzgeräusche 561
Herzglykoside 554
Herzgröße im Alter 885
Herzinfarkt 603, **668**
– arterielle Thrombose 587
– Diabetes mellitus 452
– Dilatationskatheter 776
– endotheliale Dysfunktion 604
– Fibrinolyse 776
– koronare Herzkrankheit 570, 571
– metabolisches Syndrom 457
– Randzonen, Hypokaliämie 680
– Reperfusion 776
– Schmerzen im Arm 305
Herzinsuffizienz 556, **557–558**, 558, **559–560**, 599, 677
– Arbeitsdiagramm 559
– Atmung, oberflächliche 732
– Auswurffraktion 547
– chronische 603
– diastolische Funktionsstörung 557
– Flüssigkeitsretention 559
– Frank-Starling-Mechanismus 559
– Genexpression, Änderungen 559
– Herzfunktionskurve 559
– Herzklappenfehler 561
– Herz-Kreislauf-Diagramm 559
– Hypertonie, arterielle 560
– kompensatorische Maßnahmen 558
– kompensierte 560
– koronare Herzkrankheit 560
– NT-proBNP 599
– Ödeme 677
– remodelling 554, 559
– Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) 558–559
– Sympathikusaktivierung 558
– systolische Funktionsstörung 557
– Urotensin II 603
– Vasokonstriktion, venöse 559
– ZVD 559
Herzkammern
– Erregungsbildungs- und -leitungssystem 522
– kreisende Erregungen 537
Herzkatheteruntersuchung 563
– Koronardurchblutung 570
Herzklappenfehler, Herzinsuffizienz 561
Herzkraft
– Glukokortikosteroide 456
– Schilddrüsenhormone 447
Herzkrankheiten, Cheyne-Stokes-Atmung 732
Herz-Kreislauf-Belastung, Wingate-Test 868
Herz-Kreislauf-Diagramm 551–552
– Blutgefäßwiderstand 552
– Blutvolumen, zirkulierendes 551–552
– Herzinsuffizienz 559
– körperliche Arbeit 553
– totaler peripherer Widerstand 552
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, im Alter 888
Herz-Kreislauf-System 515–626
– im Alter 885
– Altern 885
– Anpassung, körperliche Arbeit 432
– Belastung, erhöhte 552–553
– Blutvolumen 552
– Herzmuskel, Kontraktilität 552
– körperliche Aktivität 861
– Mechanorezeptoren 292
– Trainingsanpassung 870
– Venentonus 552
Herzmechanik 539–564
– Untersuchung am Patienten 560–563
Herzminutenvolumen ▶ Herzzeitvolumen
Herzmuskel
– Aktionspotenzial 528
– Energiebedarf 769
– O_2-Utilisation 770
– Synzytium, funktionelles 523
Herzmuskel(zelle) 752, 870
– ▶ a. Myokard
– β-Adrenorezeptoren 521
– Aktionspotenzial 518–520, 540
– Beschleunigungsarbeit 566
– Ca^{2+}-Sensitivität 543
– Compliance 543
– Dehnbarkeit, passive 543
– diastolische Ruhelage 520
– Druck-Volumen-Arbeit 566
– Durchblutung 568, 765, 769
– elektrisches Feld 529
– elektromechanische Kopplung 106–107
– Energiebedarf 769
– Energiereserven 568
– Energieumsatz 566–567
– Funktion, Homogenität 567
– funktionelle Synzytien 411
– gap junction 96
– Gesamtarbeit 566
– Ischämiesyndrome 568
– isometrische Kontraktion 541–542
– isotone Kontraktion 542
– isovolumetrische Kontraktion 544
– Kontraktilität (Kontraktionsfähigkeit) 548, 552, 567
– Kontraktionsformen 541–542
– Kraft, maximale 543
– mechanische Wirkung 566
– Membranpotenzial 518
– Muskellänge und Kraft 543
– Na^+-Ionen 555
– Nachpotenziale 537
– O_2-Verbrauch 765
– Oxigenierung 570
– Oxygenierung 570
– Parasympathikus/Sympathikus, Wirkungen 407
– Querbrückenzyklus, Geschwindigkeit 567
– Reservezeit 568
– Ruhe-Dehnungs-Kurve 547
– Säure-Basen-Haushalt, Regulation 567
– Sauerstoffextraktion/-versorgung 569
– Sauerstoffverbrauch 566–567
– Stoffwechsel, Umsatzraten 567
– Stoffwechselwege 567
– Strukturerhaltungszeit 568
– Sympathikuswirkung 521
– Unterstützungskontraktion 542
– Vordehnung 543
– Wandspannung 567
Herznerven 523
Herzrhythmus 534
Herzrhythmusstörungen
– Alkalose 761
– Elektrotherapie 525
– Skorpionstich 7
Herzschlagvolumen, körperliche Aktivität 861
Herzspitzenstoß 561
Herzstoffwechsel, PET/SPECT 570
Herztod, endotheliale Dysfunktion 604
Herztöne 560–561
– Herzzyklus 541
– Phonokardiographie 561
Herzzeitvolumen (HZV) 417, 540, 581
– Abnahme 421, 609
– Bestimmung 625
– Fick-Prinzip 625
– körperliche Belastung 618
– Messung, Indikatorverdünnungsverfahren 625
– Organdurchblutung 618, 769
– Schwangerschaft 472
– Steigerung 608
Herzzyklus 541
Heschl-Querwindung (Hörrinde, primäre) 330
Heteroetramere, NMDA-Rezeptoren 63
heteromodaler Assoziationskortex 166
heterophile Antigene 499
heterosynaptische Bahnung 85–86, 147
Heuschnupfen 513

HGH (human growth hormone) ▶ Somatotropin
Hibernation, Ischämie 773
Hidromeiosis 849
HIF (hypoxia-inducible factor) 606, 656
– HIF1α 606, 773
– HIF1β 606, 773
HIF-Prolyl-4-Hydroxylasen 773
Hill-Koeffizient, O_2-Bindungskurve 745
Hill-Kurve 860
Hintergrundemotionen 220
Hintergrundlärm, Sprachverstehen 332
Hinterhorn (Rückenmark), Kalt-Neurone 290
Hinterstränge, Nozizeption 304
Hinterstrangkerne 277
– deszendierende Kontrolle 277
– Pyramidenbahn 277
– rezeptive Felder 277
von-Hippel-Lindau-Erkrankung, Phäochromozytom 600
Hippokampus 200, 431
– episodische Informationen 215
– Gedächtnis/Lernen 215
– visuelle Erinnerung 384
Hirn… ▶ a. Gehirn
Hirnaktivität, Bewusstlosigkeit/Lähmungen 175
Hirnareal, Erregbarkeitskarten 178
Hirn-Bewusstsein-Problem 253
Hirndruck, Biot-Atmung 732
Hirndruckerhöhung/-steigerung 23, 678
– Hirnödem 23
Hirndurchblutung 622, 765
– Aufmerksamkeit, visuelle 196
– Autoregulation 622
– Hirntätigkeit 176
– Hyperventilation 622
– Nahrungsinfrarotspektroskopie 296
– neuronale Aktivität 176
– regionale, radioaktive Messung 176–177
– Sprache 242
Hirnentwicklung, Testosteron 230
Hirnforschung, Bewusstseinsprozesse 254
Hirngefäße, Adiuretin 599
Hirn-Geist-Problem 253
Hirnhäute, Innervation 282
Hirnkarten 166
Hirnläsionen/-verletzungen 296
– Biot-Atmung 732
– Lernen, implizites 217
Hirnödem 23, 591, 677–678
– Diuretika 23
– zytotoxisches 23
Hirnpotenziale
– Aufmerksamkeit 194
– BOLD-Signale 178
– ereigniskorrelierte (EKP) 174–176, 194–196
– langsame 167, 175, 178–179, 194
Hirnprozess, pontiner, Atmung, apnoische 732
Hirnregion(en)
– auditorische, blickmotorische Zentren 357
– multisensorische 263–264
Hirnrinde
– Bewegungswahrnehmung, visuelle 381
– Kapillarabstand 768
Hirnschenkel 154
Hirnstamm 144, 278–279
– Atmungsregulation 432
– Azetylcholinspiegel 188
– Belohnungssysteme 225
– blickmotorische Zentren 356–357
– deszendierende Kontrolle 278
– dorsolateraler Funiculus 275
– Emotionen 222
– motorische Zentren 140
– motorisches Lernen 157
– präganglionäre Neurone 420
– sensorisches Kerngebiet 261
– somatosensorische Signalverarbeitung 278
– Spontanaktivität, vegetative Neuronen 417
– stützmotorische Zentren 140
– unterer 419–422, 432
– vegetatives Nervensystem 419–422
Hirnstammkerne, motorische/vegetative 278
Hirnstammpotenzial 174
Hirnstammprozesse
– Atmung, oberflächliche 732
– Schnappatmung 732
Hirnstammzentren, motorische, Efferenzen 155
Hirntätigkeit, Hirndurchblutung 176
Hirntod
– Apnoe 732
– Atembewegungen 733
– irreversibler, EEG 171
– Muskeldehnungsreflex 134
– spinaler 134
Hirnvolumen, präfrontales 245–246
Hirschsprung-Krankheit 416
Hirudin 497
His-Bündel (Truncus fasciculi atrioventricularis) 522
Histamin 505
– Asthma bronchiale 712
– Basophile 490
– Ca^{2+}-abhängige Regulation 30
– Dünndarmsekretion 819
– ECL-Zellen 808
– HCl-Sekretion 808
– Kortex 167
– Nierenfunktion 638
– Ödeme 677
– subkortikale Transmitter 200
– Vasodilatation 597
histaminerge Zell-/Fasersysteme, Bewusstsein 199
Histaminrezeptor, Nozizeption 303
Histidin, Tubulustransport 639
Histidinreste, Hämoglobin, oxygeniertes 745
Histone, Chromosomen 18
Hitze, Kaliumhaushalt 678
Hitzeakklimatisation 849
Hitzeempfindungen, paradoxe 289, **291**
Hitzeerschöpfung 852
Hitzegefühl 289
Hitzekollaps 619, 852
Hitzekrämpfe 852
Hitzereize, Transduktion 302
Hitzeschäden 852
Hitzschlag 852, 863
HIV (human immunodeficiency virus) 514
HLA (human leukocyte antigen) 507
Hochdrucksensoren, Peripherie 557
Hochdrucksystem 582
Hoden
– Androgene 465
– Wachstum 230
Höchstleistungsgrenze 872
Höhenkrankheit 747
Höhen(lungen)ödem 747
Höhenschwindel 384
Hörbahn 328
Hörbereich 318
Hören 328–332
– binaurales 331
– räumliches 331
– Schädelknochen 320
Hörfläche 318
– Lautstärkepegel 317
Hörfunktion, physiologische 332
Hörminderung, Menière-Krankheit 344
Hörnerv 328
– Erregung 325
– Nervenaktionspotenziale 325
– Schallreiz, Kodierung 329–330
– Summenaktionspotenzial 326
Hörneurone 330–331
Hörrinde, primäre (Heschl-Querwindung) 330
Hörschwelle 318
Hör-Sprach-Kreis 332
– Stimme 334
Hörstrahlung 330
Hörsturz 322
Hörverlust, Messung 267
Hoffmann-Reflexe, Auswertung 133–134
Hohlorgane, Viszerozeption 293
Homöostase 234, 478
– Hypothalamus 429
– Körperkerntemperatur 289
– vaskuläre, endotheliale Faktoren 601
homöostatische Regulation 787
– Energiereserven 234
– Energiestoffwechsel 234
– Medulla oblongata 419
– Nahrungsaufnahme 234
– vegetative Funktionen 222
homöostatische Selbststeuerung, Kreislauf 609
homöostatische Triebe 219
Homöothermie 840
Homosexualität 230–231
homosexuelle Orientierung 230
Homozystein
– Remethylierung 789
– Senkung, Folsäure/Vitamin B_6 789
Homunkulus 280
– motorischer 152
– Proportionen 153
– sensorischer 278
Horizontalzellen (Netzhaut) 359, **363**
– laterale Hemmung 363
Hormondrüsen
– Adenome 438
– Aplasie 438
– Hyperplasie 438
– Hyperplasie/Hypertrophie 438
– Wachstum, Anpassung 438
Hormone 437
– Aktivierung, periphere 437
– Ausschüttung 436–437
– Ausschüttungsstörungen 438
– Bildung 436–437
– Doping 875
– ektope Produktion 438
– Energiesubstrate 443
– im engeren Sinn 436
– gastrointestinale 795–796
– glandotrope, hypothalamische Mediatoren 441
– Hypophyse 441–446
– Hypothalamus 431, **441–446**
– Inaktivierung, Leber 437
– Kalium 680
– körperliche Aktivität 864
– Leber 812–813
– Mangel 440
– als Medikamente 440
– negative Rückkopplung 437
– Niere 656
– Nierenfunktion 638
– Proteinbindung 438–439
– renale Inaktivierung 437, 653
– Rückkopplungsschleifen 441
– Signalkaskaden 437
– Signalstoffe 436
– Signaltransduktion, intrazelluläre 440
– Speicherung 437
– Struktur 436
– Synthese 436
– therapeutischer Einsatz 440
– Überschuss 438–439
– Wirksamkeit, gesteigerte/gestörte 440
– Wirkungen 436, 443
– Zielorgane, eingeschränkte Funktionstüchtigkeit 440
hormonelle Regelkreise 437–438
– Ansprechzeit 438
– Regelbreite 438
hormonelle Steuerung
– glomeruläre Filtrationsrate 638–639
– Nierendurchblutung 638–639
hormonelle Veränderungen im Lebenszyklus 474

Hormonhierarchie 441
hormonproduzierende Zellen 436
Hormonrezeptoren 437
– zytosolische 25
Horner-Syndrom 353
Hornhaut (Kornea) 348
Horopter 374
– Netzhautstellen, korrespondierende 374
Horopterkreise 374
HPC-Neurone 290
$HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$-System 754
HRE (hypoxieresponsive Elemente) 773
H-Reflexe 131–134
– Auslösung 133
– Bahnung 158
– H-/M-Welle 133
H_1-Rezeptoren, endotheliale 597
α2-HS-Glykoprotein 683
5-HT_3-Rezeptoren ▶ Serotoninrezeptoren
Hubhöhe, Muskelarbeit 112
Hüfner-Zahl 744
humane Populationen, Altern 879
Hunger 219, 232–236
– Hypothalamus 292
– Regulationsentgleisung 235
– zentrale Repräsentation 233–234
Hungern 680
– respiratorischer Quotient 837
Hungerödem 591
Hungerzentrum 433
hungry bone syndrome
– Hypophosphatämie 691
– Parathormonmangel 690
Huntington-Syndrom 148, 151
Hustenreflex 701, 728
Hustenreiz 292
Hutchinson-Gilford-Progerie 883
H-Welle, H-Reflexe 133
Hyalomer 492
Hyaluronsäure 15
Hydratation, CO_2 748
Hydrathüllenersatz 53
hydrodynamische Kopplung 323
Hydrolasen, Lysosomen 8, **14**
Hydrolyse
– Kreatinphosphat 856
– Lipide 829
hydrolytische Enzyme, Pankreassaft 809
hydrophobe Wechselwirkungen, Kationenkanäle 55
hydrostatische Indifferenzebene, Gefäßsystem 584
hydrostatischer Druck **590**, 636, 669
Hydroxyäthylstärke, Plasmaersatz 479
Hydroxyapatit 683
– Knochen 688
β-Hydroxybutyrat 757, 812
– Azidose 760
25-Hydroxycholekalziferol (Kalzidiol) 686
20-Hydroxyeicosatetraensäure (20-HETE) 596
18-Hydroxykortikosteron 458
11β-Hydroxylase 653
21β-Hydroxylase-Defekt, adrenogenitales Syndrom 458
Hydroxylradikal (OH^-) 775
– oxidativer Stress 880
17-Hydroxypregnenolon 454
17-Hydroxyprogesteron 454
18-Hydroxyprogesteron 454
11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase 655
– Defekt 459
– Typ 2 454, 458–459
5-Hydroxytryptamin (5-HT) ▶ Serotonin
Hypästhesie 294
Hypalgesie 294
Hyperämie 622
– funktionelle (metabolische) 607–608
– postischämische 608
– reaktive 607–608
Hyperästhesie 295
Hyperaktivitätssyndrome bei Kindern 198, 199
Hyperakusis 318
Hyperaldosteronismus 613, 656
– Hypohydratation 676
– Magnesiummangel 692
– primärer 459
– sekundärer 460
Hyperalgesie 309
– mechanische 309
– primäre 309, **310**
– sekundäre 309, **311**
– Sensibilitätsprüfung 295
– thermische 309
Hypercholesterinämie, Hypothyreose 448
Hyperekplexie 91
Hyperfiltration, proteininduzierte 639
Hypergastrinämie 808
Hyperglykämie 761
– Cushing-Syndrom 456
– Diabetes mellitus 452
– metabolisches Syndrom 457
Hyperhomozysteinämie, koronare Herzkrankheit 571
Hyperhydratation 676
– Aldosteronüberschuss 460
– hypertone 676
– hypotone 23, 676
– isotone 676
– Sollwert, Abweichungen 676
Hyperinsulinismus 452
– Insulinüberschuss, iatrogener 452
Hyperkaliämie 679, 758
– Azidose 760
– Hypoaldosteronismus 460
– Insulinausschüttung 450
– kardioplege Lösung 679
hyperkaliämische Paralyse, periodische 67
Hyperkalziämie 690–691
– gastrointestinale Störungen 691
– Harnkonzentrierung 684
– Harnkonzentrierungsstörung 648
– Hypermagnesiämie 693
– Hyperparathyreoidismus 690
– hypokalziurische 642
– Kalzitonin 687
– Nephrolithiasis 691
– Polyurie 691
Hyperkalziurie 642
Hyperkapnie, Atmung, vertiefte 732
Hyperkortisolismus, primärer 456
Hyperkrinie, Asthma bronchiale 712
Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus 452
Hypermagnesiämie 693
Hypermetropie 350–351
– optische Abbildung 350
Hyperosmolarität, ADH-Ausschüttung 445
Hyperoxie 773
– O_2-Partialdruck 772
Hyperparathyreoidismus 689–690
– Hyperkalziämie 690
– Knochen, Entmineralisierung 690
– Phosphatverlust, renaler 691
– primärer 689–690
Hyperphosphatämie 691
Hyperplasie, Hormondrüsen 438
Hyperpnoe 718, 862
Hyperpolarisation
– Membranpotenzial, retinales 362
– Off-Zapfenbipolarzellen 363
– On-Bipolarzellen 362
– postsynaptische Membran 64
hyperpolarisationsaktivierte Kanäle 74
Hyperreflexie 134, 418
Hyperreninismus 460
Hypersensitivitätsreaktionen 513
Hypersomnia 188
Hyperstimulation, Follikel 470
Hyperthermie 765
– Hypothalamusschädigung 433
– maligne 106, 851
Hyperthyreose 448
– Grundumsatz 839
– Hypertonie 616
– latente, Jodmangel 790
hypertone Hypohydratation 676
Hypertonie 599
– adrenogenitales Syndrom 458
– Aldosteronüberschuss 460
– Aorteninsuffizienz 616
– Aortenisthmusstenose 616
– chronische 616
– Cushing-Syndrom 457
– essenzielle, primäre 678
– Formen 616
– Fundoskopie 358
– genetische Ursachen 616
– Glukokortikoid-empfindliche 616
– Harnkonzentrierungsstörung 648
– Herzinsuffizienz 560
– Hyperthyreose 616
– Kochsalz 678
– koronare Herzkrankheit 571
– metabolisches Syndrom 457, 785
– monogene Defekte 616
– muskuläre, Parkinson-Syndrom 150
– Nierenfunktion 656
– Noradrenalin 598, 610
– osmotischer Druck 479
– Phäochromozytom 616
– polygene Faktoren 616
– primär essenzielle 616
– pulmonale 603, 721–722
– renale 616, 656*
– sekundäre symptomatische 616
– Superoxidanionen/Sauerstoffradikale 776
– Volumenhochdruck 678
– Widerstandshochdruck 678
Hypertrophie, Hormondrüsen 438
Hyperurikämie 643, 644
Hyperventilation 717–718, 736, 862
– Alkalose 752
– Bikarbonatkonzentration im Blut 752
– Gehirndurchblutung 622
– psychogene 862, 866
– respiratorischer Quotient 837
Hypervolämie 478
hypnagoge Halluzinationen 188
Hypoaldosteronismus 460
Hypogeusie 392
Hypoglykämie 453
– angiogenic switch 606
– Ermüdung 872
– Glukokortikoidmangel 458
– Hyperinsulinismus 452
– körperliche Aktivität 863
– Magensaftsekretion 807
– Neuroglykopenie 453
Hypogonadismus im Alter 474
Hypohydratation 676
– hypertone 676
– Hypoaldosteronismus 460
– hypotone 676
– Sollwert, Abweichungen 676
Hypokaliämie 679–680, 758
– Alkalose 761
– Hyperaldosteronismus 460
– Hyperinsulinismus 452
– Insulinausschüttung 450
– Realimentation 680
Hypokalziämie 690
– Hypoparathyreoidismus 690
– Knochen, Entmineralisierung 690
– Pseudoparathyreoidismus 690
– Tetanie 690
Hypomagnesiämie 692–693
Hypoparathyreoidismus 690
– Hyperphosphatämie 691
– Hypokalziämie 690
Hypophosphatämie 691
– hungry bone syndrome 691
– Malabsorption 691
– Vitamin-D-Mangel 691
hypophysärer Kleinwuchs 443
Hypophyse 442
– gonadotrope Zellen 465
– Hormone 441–446
Hypophyseninsuffizienz 445

Hypophysen-Nebennierenrinden-System, körperliche Aktivität 864
Hypophysenvorderlappen ▶ Adenohypophyse
Hyporeflexie 134
Hyposmie 395
hypothalamische Einflüsse, Kreislaufregulation 614
hypothalamische Funktionen, Organisation 432–433
hypothalamische Steuerung, endokrines System 441
hypothalamohypophysäres System 431–432
– neuroendokrine Kopplung 431
Hypothalamus 200, 232, 429–434, 844
– Abwehrverhalten 433
– Adenohypophyse, Regulation 431
– Afferenzen 429–431
– Atmung 731
– Atmungsregulation 431
– Efferenzen 430–431
– Emotionen 222
– Esszentren 191
– funktionelle Anatomie 429
– Geschmacksfasern 388
– Glukokortikoide, Regulation 454
– hintere Abschnitte 614
– Homöostase 429
– Hormone 429, 431, **441–446**
– Hunger 292
– inneres Milieu, Regulation 429
– integrative Funktionen 433
– Kerngebiete 429
– Kreislaufregulation 431, 614
– lateraler 430
– medialer 430
– Nahrungsaufnahme 433
– Netzhaut, Verbindungen 367
– nutritives Verhalten 433
– Organisation 430
– periventrikuläre Zone 430
– Releasing-Hormone 431
– Riechbahn 394
– Sattheit 292
– Schädigung, Funktionsstörungen 432, 433
– Schlaf-Wach-Rhythmus 367
– SWS 189
– Thermosensoren 843
– topographische Lage 429
– vegetative Funktionen, komplexe 432
– vegetative Systeme 429
– ventromedialer Bereich 430
– ventromedialer Kern 231
– Viszerozeption 293
– vorderer 614, 843
– zirkadianer Rhythmus 367
Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse 465–467
Hypothermie 765, 765, 852
– Hypothalamusschädigung 433
– Schlaganfallpatienten 841
– therapeutische 852
Hypothyreose 448
– Grundumsatz 839
hypotone Hypohydratation 676
Hypotonie 617–618
– Azidose 761
– Glukokortikoidmangel 458
– Karzinoidsyndrom 598
– Kipptisch-Untersuchungen 618
– osmotischer Druck 479
– Pressorezeptoren 610
– Renin-Angiotensin-System (RAS) 657
– Schellong-Test 618
– Shy-Drager-Syndrom 618
Hypoventilation 717–718
– alveoläre, O_2-Versorgung 771
Hypovolämie 478, 804
– ADH-Ausschüttung 445
– Salzappetit 674
hypovolämischer Durst 674
hypovolämischer Schock 619
Hypoxämie ▶ Hypoxie
hypoxia-inducible factor ▶ HIF
Hypoxie 23, 735
– akute, Atmung, vertiefte 732
– Angiogenese 774
– angiogenic switch 606
– Apnoe 732
– arterielle 770
– Arteriogenese 774
– Cheyne-Stokes-Atmung 732
– EPO-Bildung 656
– Erythropoietin 770
– fetale, Erythrozytenkonzentration 484
– Genexpression 773
– NADPH-Oxidase 721
– O_2-Gehalt, Senkung 771
– O_2-Partialdruck, Senkung 771
– O_2-Utilisation 770
– O_2-Versorgung 770
– Schnappatmung 732
– Toleranz 773
– Vasodilatation 597
– Vasokonstriktion 721
– venöse 771
– Zellanschwellung 668
– zerebrale, Atmung, apnoische 732
– Zytochrom-a_3-Oxidase 735
hypoxiegefährdete Gewebeareale, Sauerstoffversorgung 766
hypoxieinduzierbare Transkriptionsfaktoren ▶ HIF
hypoxieresponsive Elemente (HRE) 773
Hypoxie-vermittelte Expression, VEGF 606
H-Zone 100

I

I-Bande 100, 105
Iberiotoxin 7
i_{Ca} 86, 93, 210, 518, 775
IDDM (insulin dependent diabetes mellitus) 451
ideographische Schrift 383
idiopathische Insomnie 187
Ig… ▶ a. Immunglobuline
IgA 481, **509**
– Mundspeichel 800
– sekretorisches 702, 800, 832
– Surfactant 702
IgD 509
IgE 509
– Sofortreaktion 513
IGF-1 (insulin-like growth factor 1) 812
– Altern 882
– angiogenic switch 606
– Wachstumsverzögerung 443
IGF-2 (insulin-like growth factor 2) 812
IGF (insulin-like growth factors, Somatomedine) **442**, 812
– im Alter 886
– Knochenaufbau 688–689
IgG 481, **509**
– allergische Reaktionen Typ II 513
– Plazentaschranke 500
– Reifung 509
– Rh-System 500
iGluR, Tetramere 62
IgM 481, **509**
– allergische Reaktionen Typ II 513
– Reifung 509
IgM-Klasse, AB0-System 499
i_k 526
ikonisches Gedächtnis 205
Ikterus 817
ileozäkaler Übergang 818
Ileum 818
Ileus 818
Iminoglyzinurie 642
immediate early genes 185
Immunabwehr
– Cushing-Syndrom 456
– Glukokortikoide 455
– Glukokortikosteroide 456
– Hypothalamus 429
– Nox-Proteine 603
– Somatotropin 442
Immunadhärenz, Komplementsystem 506
Immunantwort, Warzen 511
Immunglobuline 481, **508–510**
– ▶ a. Antikörper
– ▶ a. Ig…
– Aufbau 508
– Reifung 509
– Vielfalt 509
Immunisierung 512
– aktive 512
– passive 512
Immunität
– angeborene 504–506
– Gedächtniszellen 512
– humorale, B-Zell-System 490
– orale 832
– zelluläre 504, 832
immunkompetente Zellen, Produktion 189
Immunkompetenz 183
– Zunahme, SWS 189
immunologisches Gedächtnis 512
Immunschwäche 513–514
Immunseneszenz im Alter 887
Immunsystem 503–514
– angeborenes, Eigenschaften 504
– Nozizeptoren 303
– spezifisches 507–512
Immuntoleranz
– im Alter 887
– orale 832
Impedanz, negative, Schwellenpotenzial 67
Impedanzanpassung 320
Impfung ▶ Immunisierung
implantierbarer Kardioverter-defibrillator (ICD) 525
implizites (prozeduales) Gedächtnis/Lernen 202, **215–217**
Impressionstonometrie 348
Impulsübertragung, vegetative Ganglien 414
Inaktivierungsdomänen, Kationenkanäle 58
Indifferenzpunkt, Gefäßsystem 584
Indifferenztemperatur 848
– Grundumsatz 838
Indikatorverdünnungsverfahren, Herzzeitvolumen, Messung 625
Individualität, erworbene 209
induzierbare NO-Synthase (iNOS) 602
infantile Phase 473
– Reproduktionsfunktionen 473
Infektionsanfälligkeit, Toll-ähnliche Rezeptoren, Defekte 505
Influx 39
Informationsextraktion, Hemmung 262
Informationskodierung, Nervensystem 73–75
Informationsübermittlung
– afferente Neuronen 256–258
– Sensoren 256–258
Informationsverarbeitung
– analog-gestalthafte 238
– auditorisches Signal 331
– neurales Netz 261–264
– sequentielle 238
– vorbewusste 192
infralimbischer Kortex, Hunger/Sattheit 233
infrarote Strahlung 347
Infrarotsensoren 255
Inhaltswörter 238
Inhibin 465
Inhibition, latente 204
inhibitorische Interneurone 420
inhibitorische Neurone, auditorischer Kortex 330
inhibitorische Rezeptorkanäle 62–63, **64**
– gating 64
inhibitorische Transmitter, 4-Segment-Topologie **64**
inhibitorisches rezeptives Feld (IRF) 369
Inhomogenitäten, Arterialisierungseffekt in der Lunge 721
Initiationsphase, Aktionspotenzial 66–67
Inkubator 849

Innenohr 319, **321**
– Auf- und Abwärtsschwingungen 322
– Gleichgewichtsorgane 337–338
– Ionentransport 47
– K^+-Sekretion 46
– Labyrinth 338
– Schalldruck, Auslenkungen 322
– Schallenergie 316
– Schallleitung 319
– Schalltransduktion 321–325
– Schwingungen 322
– Verbindung mit beiden Hirnhälften 330
Innenohrschaden, Audiogramm 318
Innenohrschwerhörigkeit, KCNQ1 und KCNE1, Mutationen 68
Innenschichtischämie 536
innere Kapsel 154
innere Thermosensoren 843
innere Uhr 182
innere Zellmasse, Blastozyste 463
inneres Milieu 430, 666
– Regulation, Hypothalamus 429
iNOS (induzierbare NO-Synthase) 602
Inositol 668
Inositoltriphosphat (IP_3) 30, 78, 84, 92, 120
– Pankreassekretion 811
– pharmakomechanische Kopplung 121
– α_1-Rezeptoren 554
Inotropie, positive 521
Insektizide, Cholinesterasehemmer 82
Inselkortex/-rinde 164, 234
– dorsale 290
– Emotionen 222
– Hunger/Sattheit 233
– somatosensorische Bahnen 281
– Viszerozeption 293
Insomnie 187
Inspiration (Einatmung) 725, 731
– elastische Widerstände 712
– Gewebewiderstand 710
– Kehlkopf, Adduktormuskeln 726
Inspirationsbewegungen, Atmung 725
Inspirationskapazität 703
Inspirationsluft, Erwärmung 701
Inspirationsphase, Steuerung 731
Inspirationsvolumen 702
inspiratorische Förderung, venöser Rückstrom 586
inspiratorische (I-)Neurone 728
inspiratorische Rampe, Atmung 725
inspiratorische Salvenentladung 731
inspiratorisches Reservevolumen 703
instrumentelle Konditionierung 204
Insula 307
Insulin 233, 430, 439, **449–451**
– Altern 451, 882
– Bildungsort 449
– Ca^{2+}- und Phosphatabsorption 687
– Fettgewebe 232
– Glukoseaufnahme 450
– Inaktivierung 653
– Kaliumaufnahme 678
– Kaliumbilanz 680
– körperliche Aktivität 864
– Nierenfunktion 638
– Proteinbindung 439
– Stoffwechselwirkungen 450
– Struktur 449
– Transportprozesse 450
– Wirkungen 450–451
– zelluläre Wirkungen 451
Insulin/IGF-Signalübertragungsweg, Langlebigkeit 883
Insulinausschüttung
– Adrenalin 28
– Ca^{2+}-Kanäle 450
– Hemmung 450
– Hyperkaliämie 450
– Hypokaliämie 450
– Ionenkanäle 449
– K_{ATP}-Kanäle 450
– Nahrungszufuhr 450
– Phasen 450
– Regulation 449–450
– vegetatives Nervensystem 450
insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) 451
insulin-like growth factors ▶ IGF
Insulinmangel
– absoluter, Auswirkungen 451–452
– Adipositas 451
– Diabetes mellitus 451
– relativer, Auswirkungen 452
Insulinresistenz
– evolutionärer Vorteil 786
– Gefahren 786
– metabolisches Syndrom 457
Insulinrezeptor 232
– Superoxidanionen/Sauerstoffradikale 776
Insulinrezeptoren, Abnahme (Down-Regulation) 451
Insulinrezeptor-Signalweg (daf-2, age-1, daf-16) 890
Insulinüberschuss, iatrogener, Hyperinsulinismus 452
Integral, Atmungsarbeit 713
integrale Proteine 6
Integration, Druckpulskurve 580
Integrationsfunktion, (para)sympathische Ganglien 414
Integrationsregionen, Parietal-Temporallappen 379
Intelligenz
– Entwicklung 447
– Erblichkeit 245–246
– Gene/genetische Faktoren 245–246
Intensitätsschwellen, Sinnesqualität 255
Intensitätsunterschiede, Hören, räumliches 331
intentionale Karten 246
interdigestive Motoraktivität 797–798
interdigestive Phase
– Dünndarm 818
– Magensaftsekretion 807
interdomän II-IV linker 58
Interferon α 505
– Autoimmunerkrankungen 512
Interferon β 505
Interferon γ 505
Interferonsystem 505
Interkonnektivität, reziproke 193
Interleukin-1 (IL-1) 505
Interleukin-2 (IL-2) 508
Interleukin-3 (IL-3), Thrombopoiese 491
Interleukin-6 (IL-6) 490
– Thrombopoiese 491
Interleukin-8 (IL-8), Chemotaxis 489
Interleukin-11 (IL-11), Thrombopoiese 491
intermediäre Zone
– Rückenmark 417
– Sympathikus 404
Intermediärfilamente 6, **10**
– Zytoskelett 10
intermodaler Intensitätsvergleich, Stevens-Psychophysik 269
International Association for the Study of Pain (IASP) 299
Interneurone 85, 139
– autogene Hemmung 137
– blickmotorische Zentren 356
– exzitatorische 420
– hemmende, Glomeruli 394
– inhibitorische 420
– Kontrolle 137
– Reflexe, spinale 128
– spinale 308
internodales Segment, Ranvier-Schnürring 71
Interozeption 274
– Viszerozeption 293
interpersonelle Funktion, Emotionen 220
Interphase, Mitose 17–18
Interphasekern 8
interstitieller Druck, Niere 653
interstitieller Raum 666
interstitielles Kompartiment, Samenkanälchen 467
interstitielles Volumen, Berechnung 668
Interstitium
– Austausch 669
– Druckwerte 590
intervillöser Raum, Minderdurchblutung 750
Interzellularspalt 40
– Diffusion 589
intestinale Abwehr 831–832
intestinale Ausscheidung, Elektrolyte 665
intestinale Phase
– Magensaftsekretion 808
– Pankreassekretion 811
intestinaler Schutzmechanismus, Magen-Darm-Trakt 831–832
intestinofugale Neurone 416
intestinointestinale Reflexe 416, 418
intraabdomineller Druck 586
– Defäkation 424
intrafusale Muskelfasern 129
intrahepatischer Ikterus 817
intramurale Ganglien 405
intramuskuläre elastische Strukturen, Kraft 110
intraokulärer Druck 351
intrapersonelle Funktionen, Emotionen 220
intrapleuraler Druck 707–709
– Änderung 711
– Messung 708
intrapulmonaler Druck 708, 711
– Änderung 711
intrathorakale Gefäße 621
intrathorakaler Druck, Haltearbeit 865
intrathorakales Gasvolumen 714
– Ganzkörperplethysmographie 710
intravasales Volumen
– Kapazitätsanpassung, Blutdruckregulation 612
– Vorhofrezeptoren 611
intraventrikulärer Druck 544, 569
Intrazellulärraum 667
– Elektrolytkonzentration 669
– H^+-Konzentration 752
Intrazellulärvolumen, Berechnung 668
Intrinsic-Faktor, Belegzellen (Parietalzellen), Magen 805–806
Intrinsic-Faktor-Mangel
– im Alter 887
– Vitamin-B_{12}-Mangel 789
intrinsisches System, Gerinnung 494
Intussuszeption 605
Inulin 660, 785
– Extrazellulärvolumen, Bestimmung 667
– glomeruläre Filtrierbarkeit 635
Inulinclearance 661
– Kreatinin 661
Inzisur, Druckpuls 579–580
ionale Wirkungen, Vasodilatation 597
Ionen
– Absorption 823
– Ladung, elektrische 4
– Wassermoleküle, dipolare 4
– Zelle 4
Ionenfluss, Hemmung 79
Ionenkanäle 37
– Funktionsprinzipien 50–52
– Insulinausschüttung 449
– ligandaktivierte 62–64
– pH-Empfindlichkeit 752
– säuresensitive, Nozizeptoren, Transduktion 303
– spannungsgesteuerte 57
– Vesikel 16
– Zelle 21
Ionenmillieu 8–9
Ionenströme 105
– Identifikation 79

Ionentransport
– Innenohr 47
– onkotischer Druck 668
Ionenverschiebung, Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 520
ionisierende Strahlen, Anämie 487
ionotrope Ligandenwirkungen 93
ionotrope Rezeptoren 89
– gating 63
IP_3 ▶ Inositoltriphosphat
IPSP (inhibitorische postsynaptische Potenziale) 167
IRH (inhibitorisches Releasing-Hormon) 431
Ischämie
– Apnoe 732
– chronische 773
– Gewebehypoxie 771
– Herz 536
– Herzmuskel 568
– O_2-Utilisation 770
– O_2-Versorgung 770
– Schnappatmung 732
– Zeichen, EKG 536
– zelluläre Anpassungsmechanismen 773
– zerebrale, Atmung, apnoische 732
Ischämiereaktion, ZNS 612
Ischämietoleranz, erhöhte 773
ischämische Phase, weiblicher Zyklus 470
isoelektrisches EKG 530
Isohämagglutinine 498
Isoionie 479
Isomaltase 826
isometrische Kontraktion 860
– Herzmuskel 541–542
– Skelettmuskulatur 112
isometrische Maxima, Muskelkontraktion 111
Isophone **318**
– Lautstärkepegel 317
isotonisch 479
isotonische Kontraktion 112
– Herzmuskel 542
– Skelettmuskulatur 112
isotonische Maxima, Muskelkontraktion 112
isovolumetrische Kontraktion
– Herzmuskelzelle 544
– Querschnittslähmung 419
Ist-AK 868
Ist-Nährstoffdichte 783
Iterationen, Parkinson-Syndrom 150
IVF/ICSI-Behandlung 470

J

Jacobson-Organ (Organum vomeronasale) 399
JAM (junctional adhesion molecule) 39
japanisches Bogenschießen, Postinspiration 727
Jejunum 818
Jendrassik-Handgriff 132
Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom 46
– KCNQ1 und KCNE1, Mutationen 68
Jetlag 183
– Schlaf-Wach-Rhythmus 191
jnd (just noticeable difference) 264
Jod 790
– Schilddrüsenhormone, Synthese 790
– Synthese 446
– Thyroxin (T_4) 446
– Trijodthyronin (T_3) 446
Jodopsine 360, 377
Jodquellen 790
Juckempfindung 291
jugendliche Neutrophile 490
Jugularispuls 583
Jun 32
just noticeable difference (jnd) 264
juxtaglomerulärer Apparat 631
juxtakapillärer Reflex 738

K

K_{2P}-Kanäle (TREK-1 und TRAAK) 596
αK27, Mutation 91
K^+ ▶ Kalium
Kadmium, Ca^{2+}-Kanäle, Blockade 84
Kälte 288
– Akklimatisation 849
– Anpassung 849
– Vasomotorik 844
Kälteanpassung, Grundumsatz 849
Kältebehandlung, Schmerztherapie 314
Kältebelastung, Kreislauffunktion 619
Kälteempfindungen, paradoxe 289, **290**
Kälterezeption 289
Kälterezeptoren 302
– Aktivitäten, Differenz 289
Kainat-Rezeptoren 63, 92–93, 305
– A/K- bzw. Non-NMSA-Typ 91–92
Kalium 791
– Absorption 823
– Bedeutung 679
– Elektrolytumsatz, täglicher 666
– Eliminierung 678
– Hormone 680
– Ruhemembranpotenzial 680
– Säure-Basen-Haushalt 680, 758
– Tubulustransport 639
– Umverteilung 678
Kalium-ATP-Kanäle 58–59
– glatte Muskelzellen 773
– Insulinausschüttung, Regulation 450
Kaliumaufnahme 678
– Insulin 451
Kaliumausscheidung, Regulation 655
Kaliumausstrom, Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 518
Kalium-Auswärtsgleichrichter 519
Kaliumbilanz 678
– Insulin 680
Kalium-Einwärtsgleichrichter (i_k)
– Herzmuskelzelle 518
– Schrittmacherzellen 526
Kaliumhaushalt 678–681
Kalium-Kanäle 649
Kaliumkanäle 655, 668
– Ca^{2+}gesteuerte (K_{Ca}) 7, 57, 68
– dehnungsaktivierte 557
– Diffusions-/Gleichgewichtspotenzial 66
– einwärts gerichtete, Aktivierung, Vasodilatation 597
– glatte Muskulatur 122
– Hemmung 692
– Henle-Schleife 645
– Kanal(unter)familien 55
– Magnesium 692
– Membranpotenzial 122
– Membrantopologie 54
– Na^+-Resorption 655
– offene bzw. leitfähige 66
– 2-P-Domänen 54, 66
– Permeabilität 54
– Primärsequenz 54
– rezeptorgesteuerte, Azetylcholin 527
– 2-Segment 55
– Selektionsfilter, Funktion 56
– S4-Helix 54
– spannungsabhängige (K_v) 57
– strukturelle Grundlagen 54
– Tetramere 53
Kaliumkanalpore, Selektivitätsfilter 53
Kaliumkomplexe, Schlaf 185
Kaliumkonzentration
– Alkalose 761
– extrazelluläre 597, 761
– höhere, Vasodilatation 597
– intrazelluläre 654
Kaliumleitfähigkeit
– Erhöhung 79
– Nachhyperpolarisation 68
Kaliummangel
– Ermüdung 872
– Harnkonzentrierungsstörung 648
Kaliumsekretion
– Aldosteron 459
– Innenohr 46
– Störungen, Furosemid 46
kaliumsparende Diuretika 651
– Kaliumhaushalt 678
Kaliumüberschuss, Aldosteronausschüttung 459
Kaliumverlust, Ursachen 680
Kallikrein-Kinin-System, renales 614
Kallmann-Syndrom, Anosmie 396
Kalorimetrie, (in)direkte 835
kalorische Reizung, Nystagmus 343
kalorische Restriktion 890
– Alter 890
kalorischer Nystagmus 343
Kalt-Neurone 290
– Hinterhorn des Rückenmarks 290
Kaltpunkte, Körper 843
Kaltsensoren, Menthol 255
Kalzidiol (25-Hydroxycholekalziferol) 686
Kalzineurin 30
Kalzitonin 27, 439, **448**, **687**, 688
– Ca^{2+}- und Phosphatabsorption 687
– Hyperkalzämie 687
– Knochenabbau 689
– Nierenfunktion 638
Kalzitriol 687–688, 787
Kalzitriol (1,25-Dihydroxycholekalziferol) 437, **658**, **686–687**
– Bildung, Parathormon 685–686
– Ca^{2+}-Absorption, enterale 687
Kalzitriol (1,25-Dihydroxylcholekalziferol)
– Erythropoiese 686
– Knochenmineralisierung 689
– Mangel, Minderwuchs 444
– Überschuss, Hyperkalziämie 691
Kalzium… ▶ a. Ca^{2+}
Kalzium-Ausscheidung
– renale, Regulation 687
– Thiaziddiuretika 687
Kalziumbindungsprotein 59
Kalziumchlorid 498
Kalziumoxalatsteine 651
Kalziumphosphat
– Knochenmineralisierung 689
– physiologische Bedeutung 683
Kalziumphosphatabsorption, Glukokortikosteroide 456
Kalziumphosphathaushalt
– Niereninsuffizienz 690
– Regulation 684
– Störungen 688, 689–692
Kalziumphosphatsalze, Löslichkeit, eingeschränkte 683
Kalziumphosphatsteine 651
Kammer, äußere, Mitochondrien 16
Kammererregung, QT-Intervall 536
Kammererregungsstörungen, EKG 535–536
Kammerflattern 537
Kammerflimmern 537
– Erfrierung 852
Kammerschenkel (Tawara-Schenkel) 522
Kammerschenkelblock 536
Kammerwasser 48, 348
– Karboanhydrase 348
– Sekretion 48, 348
Kampfstoffe, Cholinesterasehemmer 82
kampherartiger Geruch 395
Kanäle
– Desensitisierung 90
– Transportproteine 37–38
Kanalaktivierung, Agonisten 62
Kanal-gating 58
kanalikuläres System, offenes, Thrombozyten 492
Kanalöffnungen, Gruppen (bursts) 89
Kanalopathien 61
Kanalporen 13
– Aufweitung 58
– spannungsabhängiger Block 59, 65

Kanalproteine 55
– Architektur 57
– Energie-Einkoppelung 63
Kandidatengene 883
Kanzerogenese, Kohlenhydrate 786
Kapazitätsgefäße **583**
– totaler peripherer Widerstand 609
Kapillardichte 588
– funktionelle 768
Kapillardruck, transmuraler, effektiver 611
Kapillaren 574, **587**, 766
– Abstand, Hirnrinde 768
– arterieller Schenkel 591
– vom diskontinuierlichen Typ 589
– effektive Austauschfläche 588
– Endotheltypen 588–589
– Energieumsatz 768
– fenestrierte 589
– Filtration 590–591
– Gesamtquerschnitt 588
– Gesamtzahl 588
– Kontaktzeit 861
– vom kontinuierlichen Typ 588
– O_2-Partialdruckverteilung 767
– Perfusion 768
– peritubuläre 633
– Reabsorption 590–591
– Schichtenströmung 620
– Stoffaustausch 589–590
– Strömungswiderstand 576
– venöser Schenkel 591
– Wasseraustausch 589
Kapillarisierung 768
– Atemgasaustausch 766
– Trainingsanpassung 870
Kapillaritis alba 585
Kapillarperfusion, Vasomotion, Arteriolen 768
Kapillarpermeablität
– Histamin 597
– Ödeme 591
Kaposi-Sarkom 21, **589**
Karbamatbildung, CO_2 im Blut 748
Karbaminohämoglobin 749
Karboanhydrase (Karboanhydratase) 640, 748, 814
– Kammerwasser 348
Karboanhydrasehemmer, Glaukom 348
Karbonat 758
kardiale Mechanorezeptoren 611
kardiale Reaktionen, Orthostase 617
kardiogener Schock 619
kardiokardiale Reflexe 418
Kardiomotoneurone 419
– parasympathische 412, 421
– sympathische 421
Kardiomyopathie
– dilatative (DCM) 545–546, 546, 559–560
– familiäre, hypertrophische 102
Kardiomyozyten, Ca^{2+}-Kanäle, spannungsgesteuerte 106–107
kardioplege Lösung, Hyperkaliämie 679
kardiopulmonale Afferenzen, Kreislaufregulation 609
kardiorespiratorische Kopplung 728
kardiorespiratorische Regulation, Atmung 730, 738
kardiorespiratorisches Netzwerk, Medulla oblongata/Pons 729
kardiovaskuläre Reflexe, querschnittsgelähmte Patienten 419
kardiovaskuläre Regulation, Furchtverhalten 223
kardiovaskuläres System ▶ Herz-Kreislauf-System
Kardioverterdefibrillator, implantierbarer (ICD) 525
β-Karotin 787
– Antioxidanzien 787
Karotinoide, Kolonkanzerogenese, Prävention 786
Karotissinus, Pressorezeptoren 557, 610, 671
Karotissinusnerven 734
Karotissinussyndrom 528, 610
karzinogene Stoffe, Krebs 20
Karzinoidsyndrom 598
Kashin-Beck-Erkrankungen 790
Kaspar-Hauser-Befunde 206
katabole Stoffwechsellage 232–233
Katalase 775
– Peroxidasen 8
Kataplexie 188
Katarakt (grauer Star) 347, 350, 452
– Alter 886
Katecholamine 80
– Adrenalin 408
– Biosynthese, Vitamin C 788
– Exozytose 16
– Gefäßtonus 598
– Insulinmangel 451
– Nebennierenmark 410
– Noradrenalin 408
– Reninsekretion 658
Katheterspitzenmanometer 624
Kationenkanäle
– Aktivierung/Deaktivierung 56
– Anzahl 54
– C-Typ-Inaktivierung 58
– Deaktivierung 58
– dehnungsaktivierte 557, 671
– Depolarisation 56, 58
– Disulfidbindungen 55
– gating 56–60
– hydrophobe Wechselwirkungen 55
– Inaktivierung 58
– Inaktivierungsdomänen 58
– Kanalfamilien und -unterfamilien 55
– Kanalklassen 54
– Konformationsänderungen 56
– nichtselektive 260, 557
– N-Typ-Inaktivierung 58
– Offen-/Geschlossen-Zustand 56
– Proteine, assoziierte 55
– Repolarisation 56, 58
– spannungsabhängige 56
– Spannungssensor 56
– S4-Segment 56
– Transmembransegmente 54
Kationenkanalproteine
– Architektur 57
– Topologie 57
K_{ATP}-Kanal ▶ Kalium-ATP-Kanäle
kaudale ventrolaterale Medulla, Blutdruckregulation 609
Kauen 799
Kausalgie 97
KCl-Symport 668
KCNE1 46
– Mutationen 68
KCNQ1, Mutationen 68
KCNQ4, Kanäle 324
Kehlkopf 332
– Adduktormuskel, Inspiration 726
– Muskeln, innere 333
Kehlkopfverlust, Sprechen 335
Keilschrift 383
Keimbahn 463
Keimbahnzyklus 463–464
Keimblätter, Entwicklung 463–464
Keimepithel, Sertoli-Zellen 467
Keimzelldifferenzierung 467
Keimzellen, Pluripotenz 463
kephale Phase
– Magensaftsekretion 807
– Pankreassekretion 811
– Speichelsekretion 800
Keratinozyten, Kalzitriol 686
Kern ▶ Zellkern
Kern des optischen Traktes (NOT) 367
Kernhülle 6, **8**
– Lipid-Doppelschicht 8
– plasmatische Barriere 9
Kernkettenfasern, Muskelspindeln 129
Kernlamina 10
Kernmembran
– äußere 8
– innere 8
Kernporen 6, 8
– Ribonukleoproteine, Export 8
– Transportkanal, zentraler 8
Kernporenkomplex 8
Kernresonanz, gepulste, Magnetresonanztomographie (MRT) 178
Kernsackfasern, Muskelspindeln 129
Kernschlaf 190
Kernspintomographie ▶ Magnetresonanztomographie
Kerntemperatur
– Anstieg, Ermüdung 872
– körperliche Aktivität 863
Keshan-Krankheit 790
Ketonkörper, Glukagon 453
Killerzellen, natürliche 511
Kimmelstiel-Wilson-Syndrom 589
Kinasekaskaden 25
Kinasen
– Aktivität 25
– stressaktivierte 32
Kindchen-Schema 383
Kindstod, plötzlicher 733
▶ SIDS
Kinesin 11
– Mikrotubuli 11
Kinesinsuperfamilie, Spindelbildung, mitotische 11
kinetische Perimetrie 372
Kinetosen 344
Kinine 658
Kipptisch-Untersuchungen, Hypotonie 618
K_{ir}-Kanäle 66
K_{ir}-Kanäle (Einwärtsgleichrichter-Kaliumkanäle) 59, 66
– Block 59–60
Kitzel 255
Klang 316
– Schalldruckverlauf 317
klassische Konditionierung 203, 210–211
– Kurzzeitgedächtnis 210
– Nahrungsaufnahme 234
– Schmerzen 312
klassischer Weg, Komplementaktivierung 506
Klaustrophobie 384
Kleidung, Konvektion 846
Kleinhirm 274
– Glomeruli 393
– motorisches Lernen 157
Kleinhirn 342
– Funktion 142
– funktionelle Kompartimente 142
– Gedächtnis, prozedurales 217
– Gliederung 142
– hemisphärale Längszone 142
– Hemisphären 144
– intermediäre Längszone 142
– Lernen, motorisches 147
– mediane Längszone 142
– Nervenbahnen 342
– rechts-links-Asymmetrie, funktionelle 144
– Stützmotorik 342
– Zielbewegungen 142–147, 162, 342
Kleinhirnbrückenwinkeltumoren 329
Kleinhirnrinde
– Aktivierung 147
– Efferenzen 144
– Golgi-Zellen 145
– Kletterfasern 145, **147**
– Körnerzellen 145
– Korbzellen 145
– Molekularschicht 145
– Moosfasern 145, **147**
– Moosfaser-Parallelfaser-System 145
– neuronale Organisation 145
– Purkinje-Zellen 145
– Sternzellen 145
– Verschaltung 145
– zelluläre Architektur 145
Kleinhirnschädigungen/-störungen 145
– Charcot-Trias 145
Kleinwuchs 443
– hypophysärer 443

Kletterfasern
– Aktivierung **147**
– Kleinhirnrinde 145, **147**
– Langzeitdepression 94
– olivozerebelläre 367
Klimafaktoren 847–849
Klimakterium bei der Frau 474
Klimasummenmaß 848
Klitoris 427, 471
Kloni, unerschöpfliche 134
Klotho 630, **659**
– Altern 883
– Ca^{2+}-Resorption, renale 688
Knochen 688–689
– Aufbau 688
– Bildung, Regulation 688–689
– Ca^{2+} 683
– Elektrolytkonzentration 670
– Entmineralisierung, Hyperparathyreoidismus 690
– Glukokortikosteroide 456
– mechanische Beanspruchung 689
– Mineralisierung, Somatotropin 442, 689
– organische Matrix 15
– Parathormonwirkung 685
– Phosphat 755
– Proteoglykane 15
– Zusammensetzung 688
Knochenabbau 688
– Beanspruchung, herabgesetzte 691
– Kalzitonin 689
– postmenopausaler, Vitamin K 788
– Vitamin-A-Intoxikation 691
Knochenleitung 319–321
Knochenmark
– im Alter 887
– Lymphozyten-Prägung 490
Knochenmarksriesenzellen
▶ Megakaryozyten
Knochenmarktransplantation (KMT) 484
Knochenmatrix 688
Knochenmineralien 688
Knochenmineralisierung 758
– Kalzitriol 689
– Kalzium 683
– Kalziumphosphat 689
– pH 689
– Regulation 688–689
– renale Regulation 630
– Säure-Basen-Haushalt 758
Knochenresorption, Parathormon 689
Knochenwachstum, Cushing-Syndrom 457
Knockout-Mäuse 881
Knorpel
– organische Matrix 15
– Proteoglykane 15
γ-α-Koaktivierung 131
– Skelettmuskel, Kontraktionssteuerung 132
Kochlea 321, **322**
– Frequenzabstimmung 327
– Haarzellen (innere) 256, **323**
– Mikrofonpotenzial 326
– Transduktionsprozess 324
kochleäre Membranen, Wanderwelle 327
kochleäre Schallempfindungsschwerhörigkeit 321
kochleärer Verstärkungsprozess
– Frequenzselektivität 327
– Sprachverständnis 327
Kochsalz **758**
– Hypertonie 678
– Konzentration im Nierenmark 647
Kochsalzaufnahme
– Regelung 674
– Reninanstieg 673
Kochsalzausscheidung, Regelung 671
Kochsalzwahrnehmung, Macula densa 673
Kodierung, sensorisches Gedächtnis 205
Körnerzellen, Kleinhirnrinde 145
Körper
– Haltung 341
– innerer Zustand 281
– Kaltpunkte 843
– Proteingehalt 783
– Schutzmechanismen 504
– Temperaturfeld 841
Körperabwehr, Hypothalamus 429
Körperempfindung, Viszerotopie 234
Körperenergien, homöostatische Regulation, mesolimbisches System 234
Körperfunktionen, Zeitorganisation, Hypothalamus 429
Körpergeruch 399
– Pheromone 399
Körpergleichgewicht, Muskelreflexe 341–342
Körpergröße, Vitalkapazität 703
Körperhaltung 344
– im Raum, reflektorische Kontrolle 140–142
– Wahrnehmung 342
Körperkerntemperatur 219, 841
– Arbeitsbelastung 850
– Hitzeakklimatisation 849
– Homöostase 289
– Monatsschwankungen 850
– Ovulation 850
– pathophysiologische Abweichungen 851
– physiologische Änderungen 850–851
– zirkadiane Rhythmik 850
Körperkreislauf 573, **574**
körperliche Aktivität/Arbeit
– Arbeitsplatz 865
– Atmungsanpassung 432, 862
– Blutgase 863
– Blutparameter 863
– Cholesterinspiegel 862
– Dauerleistungsgrenze 872
– dynamische 618
– Energieumsatz 839
– Herz-Kreislauf-Anpassung 432, 861
– Herz-Kreislauf-Diagramm 553
– Hormonsystem 864
– Körpertemperatur 850
– Kreislauffunktion 618
– Lungenperfusion 621
– Muskeldurchblutung 861
– O_2-Utilisation 770
– physiologische Anpassungen 861–866
– Wärmehaushalt 863–864
körperliche Leistungsfähigkeit, O_2-Kapazität 744
körperliches Training, Altern 885
Körpermotorik, Funktionskreise 149
Körperplethysmographie, Gasvolumen, intrathorakales 705, 714
Körperposition, Vitalkapazität 703
Körperschalentemperatur 841
Körperschema, kortikale Repräsentation 281
Körpersprache 151
Körperstellung
– normale, Aufrichten 141
– reflektorische 141
– Vestibularorgan 141
Körpertemperatur 840–842
– in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur 846
– Energiebedarf 840
– körperliche Betätigung 850
– Messung 841–842
– unwillkürliche/willentliche Gegenregulation 845
Koffein 191, 391
Kognition 331
kognitive Funktionen/Leistungen
– höhere 198
– TMS 178
– U-Funktion, umgekehrte 198
– visuelle 380
Kohärenzintervalle, Kortex 168
Kohlendioxid ▶ CO_2
Kohlenhydrate 785–786
– Andockstellen für Peptidhormone 7
– glykämische Last 785
– Kanzerogenese 786
– kurzkettige 785
– Nahrung 826
– Oxidation 856
– Transport, proximal-tubulärer 641
– Verdauung 785
– Zelle 5
Kohlenhydratmast 837
Kohlenhydratstoffwechsel, Leber 813
Kohlenhydratverdauung
– α-Amylase 826
– membranassoziierte 826
Kohlenmonoxid ▶ CO
Kohlrausch-Knick 365
Kokain
– Dopamin, Wiederaufnahme, Hemmung 227
– Suchterzeugung 227
Kolipase, Fettverdauung 829
Kollagene 493, 667, 783
– Biosynthese, Vitamin C 788
Kollaps 583, 617
kollaterale Mitinnervation, Atmung 738
Kollateralen
– Pyramidenbahnaxone 154–155
– rückläufige 138
Kollateralgefäße, Arteriogenese 774
kolloidosmotischer Druck 43, 479, **590**, 591, 636
– Ödeme 591
kolokalisierter Überträgerstoff 409–410
Kolon 820–821
– bakterielle Besiedlung 832
– cholinerge parasympathische Efferenzen 821
– enterisches Nervensystem 821
– Gasbildung 832–833
– Massenbewegungen 820–821
– Mischbewegungen 820
– Motilität 820
– NANC-Neurone 821
– Propulsionsbewegungen 820
– Reservoirfunktion 820
– Schlussleisten 823
– Segmentationen 820
– Sekretion 821
– Transitzeiten 820
– Transmitter 821
– Wasserabsorption 824
Kolonkanzerogenese 786
Kolonkarzinom, Ballaststoffzufuhr 786
Kolumnen, Kortex 166
Koma 193
– diabetisches 452
Kommissurenfasern 165–166
Kommissurenzellen, spinale Neurone 139
Kommunikation
– Hemisphäre, linke 240
– neuronale Grundlage 240–243
Kompaktierung, Vesikel 15
Kompartimente, Elektrolytverteilung 670
Kompartment-Syndrom, Ödem 591
kompensatorische Pause, Extrasystolen 535
Komplementärfarben 376
Komplementaktivierung
– alternativer Weg 506
– Antikörper 510
– klassischer Weg 506
Komplementsystem 506
Kompressionskräfte 592
Kompressionstherapie, chronische venöse Insuffizienz 585
konditionell-essenzielle Aminosäuren 784
konditionierte Reize, Furchtentstehung 224
Konditionierung
– instrumentelle 204
– klassische 203, 210–211, 312
– Lernen 203
– operante 204, 205, 312

konduktile Membran 258
Konduktion, Wärmeleitung 845–846
Konfabulationen, Korsakow-Syndrom 214, 214
Konformation, Proteine 11
Konformationsänderung, Eisenmolekül, Hämoglobin 742
kongenitale adrenale Hyperplasie (CAH) 231
kongenitales Megakolon 416
koniozelluläre Schicht 367
koniozelluläres (K-)System 363
Konnexine/Konnexone
► Connexine/Connexone
Konsolidierung, Gedächtnis 206
Konstantreizmethode 266
Kontaktzeit
– Gasaustausch, diffuser 718
– Kapillaren 861
Kontextlernen **215**
Kontiguität, Lernen 204
Kontinenz
– Enddarm 417, 424
– Harnblase 422–424
Kontingenz, Lernen 204
kontinuierliche Erregungsleitung
– Aktionspotenzial 71–72
– Leitungsgeschwindigkeit 71
Kontinuitätsbedingung, Flüssigkeitsströmung 574
kontraktile Zelle 99
kontraktiler Apparat, Proteinzusammensetzung 100
kontraktiles Element (CE) 110
Kontraktilität
– Arbeitsdiagramm 549
– Druck-Volumen-Kurve, endsystolische 550
– erhöhte, bei Belastung 553
– Herzmuskel 548, 551, 567
Kontraktion
– Analogmodell 110
– Arbeitsmyokard, β_1-Rezeptoren 554
– ATP-Spaltungsrate 115
– auxotonische 112
– exzentrische 113
– Genitalorgane, männliche 426
– glatte Muskulatur 117–120
– Herzmuskel 541–542
– isometrische 112, 542
– isometrische Maxima 111
– isotonische 112, 542
– isotonische Maxima 112
– isovolumetrische 544
– konzentrische 113
– kurze/lange Muskeln 112
– lastfreie 542
– mechanische Parameter 110
– Mechanismen 98–124
– molekularer Prozess 102–103
– Myosin 11
– Parametrisierung 110
– phasisch-rhythmische 116–117
– Skelettmuskulatur 111–112
– Sphincter vesicae internus 426
– tonische 117
– Unterstützungsmaxima 112
– willkürliche 108
– Zellen 6
Kontraktionsaktivierung 107
– quergestreifter Muskel 104–107
Kontraktionskraft 108
– Frequenz der Aktionspotenziale 108
– Herz 554–557
– Ca^{2+}-abhängige Steigerung 555
– Sarkomerlänge 111
Kontraktur 108
kontralateraler (unilateraler) Neglekt 246–247
Kontrastbildung 263
Kontrastverschärfung/-verstärkung 280
– rezeptive Felder 263
kontrollierte Aufmerksamkeit(szuwendung) 192
Konturen 356
– bewegte, Area V3 370
Konturüberschneidungen/-unterbrechungen 356
Konvektion
– erzwungene 846
– Kleidung 846
– Kreislauf 573
– natürliche oder freie 846
– Verringerung 846
– Wärmeabgabe 846
konvektiver O_2-Transport 769
Konvergenz 140
– Geschmacksbahn 388
– Neurone, nozizeptive 304
– rezeptives Feld 261
– Riechzellen 393
– sensorische Bahnen 262
– vegetative Ganglien 414
Konvergenzbewegungen 354
Konvergenzreaktion, Pupille 353
Konversion, digitale Signale, analoge 75
Konzentrationsfähigkeit, mangelnde, Herzinsuffizienz 558
Konzentrationsgradient, Diffusionspotenzial 64
konzentrische Arbeit 855
konzentrische Kontraktion, Skelettmuskulatur 113
Kooperativität, Hämoglobinuntereinheiten 745
Koordination
– motorisches Lernen 869
– Wirkungsgrad 869
Koordinationsstörungen, Ermüdung 872
Kopf, Stellung im Raum 340
Kopfbewegungen 148
– Augen, Grundstellung 354
– horizontale, Blickmotorik 367
– kurze 341
– Sakkaden 354
Kopfhaltung 341, 344
Kopfregion
– Motorproteine, zytoskelettale 11
– Myosinkette, schwere 101
Kopfschmerzen 309
Kopplungsstrom 95
Korbzellen, Kleinhirnrinde 145
Korneaepithel, Lösung, hypotone 22
Koronarangiographie 563
Koronarangioplastie, proximale transluminale (PTCA) 563
Koronararterie(n)
– linke, Blutfluss 569
– rechte, Normalversorgung 569
Koronardilatation
– Azetylcholin 570
– cholinerge 570
Koronardurchblutung 569–571
– Sauerstoffverbrauch 569
koronare Herzkrankheit 570
– Herzinsuffizienz 560
– Hypertonie 571
Koronargefäße
– Adiuretin 599
– α-adrenerge Rezeptoren 570
– β-adrenerge Rezeptoren 570
– Gefäßtonus 570
– humoraler Mediator 570
– myokardiale Kompression 569–570
– spastische Kontraktionen 120
– Tonusregulation 570
– transmurale Gradienten 569
Koronarreserve 569
Koronarsklerose
– Ballondilatation 570
– stenosierende 570
Korotkow-Geräusche 624
– diastolischer Druck 625
Korotkow-Methode, Blutdruckmessung 624
Korpuskeln 256
korpuskuläre Nervenendigungen
– Mechanorezeptoren 283
– Muskelafferenzen 287
Korsakow-Syndrom 214
– dienzephale Amnesie 214
– Halluzinationen, visuelle 347
– Konfabulationen 214, 214
Kortex 164–180, 274, 279
– Aktionspotenzial 166–167
– Aktivierung, Sprachleistungen 241
– Areale 154
– assoziativer Speicher 165
– Augenfeld 148
– Brodmann-Nummerierung 164
– Gleichspannungspotenziale 175
– Größenzunahme 165
– heteromodale Areale 166
– Kohärenzintervalle 168
– Kolumnen 166
– laminarer Aufbau 165
– makroskopische Gliederung 164–165
– Module 166
– neuronale Repräsentation 167
– Neurone 166
– Neuronenensembles, Dynamik 167–168
– O_2-Utilisation 770
– paralimbische Areale 166
– parietaler 192
– posteriorer parietaler 164
– präfrontaler 192, 307
– primär motorische/sensorische Areale 164
– Pyramidenzellen 166
– Ruhepotenzial 166–167
– Sauerstoffbedarf 176
– Schichten 166
– sekundäre (oder auch unimodale) sensorische bzw. motorische Areale 164
– somatosensorische Areale 281
– somatosensorisches Projektionsfeld 261, 270
– Sternzellen 166
– Überträgersubstanzen 167
– unimodale Areale 166
– vestibuläre Areale 381
– Wachzustand 274
– Weckreaktion 198
– Zellensembles, kohärent aktive 167–168
Kortex-Basalganglien-Thalamus-System, Verbindungen 148
Kortextätigkeit
– bildgebende Verfahren 176–180
– EKP 174–176
kortikale Bereitschaft, Bewegung 158–159
kortikale Einflüsse, Kreislaufregulation 614
kortikale Karten
– Lernen 209
– Modifikationen 209
– Plastizität 209
kortikale Lernprozesse, Schmerzen 312
kortikale Lokalisation, Lesen 383
kortikale Mechanismen, Aufmerksamkeit 194–196
kortikale Module, Erregungsniveau 198
kortikale Projektion, Propriozeption 288
kortikale Regulierung, Aufmerksamkeit 194–196
kortikale Reorganisation
– Phantomschmerz 209
– Schmerzen 311
kortikale S2-Region, nozizeptives System 307
kortikale Säule 280
kortikale Zellschichten, visuelle Assoziationsfelder 379
kortikokortikaler Eingang, Motorkortex 153
kortikomotoneuronales System, Handmotoneurone 155–156
kortikonukleäre Bahnen 154
kortikoretikuläre Verbindungen 155
kortikorubrale Verbindungen 155
kortikospinale Bahnen 154
– Divergenz 155
Kortikosteroide, Abwehrverhalten 433
Kortikosteron 439, 454, 458
kortikostriäre-thalamische Rückmeldekreise, Aufmerksamkeit 198

kortikostriatale Bahn, exzitatorische, Glutamat 152
Kortikotropin ▶ ACTH
Kortikotropin-releasing-Hormon ▶ CRH
Kortisol 439, 454
– Ausschüttung, Stress 431
– Depression 191
– Furchtverhalten 223
– Granulozyten, neutrophile, Mobilisation 490
– körperliche Aktivität 864
– Proteinbindung 439
– Stoffwechselwirkungen 455
– Synthese 490
Kortisol-bindendes Globulin (Transkortin) 481
Kortisol-produzierender Tumor, Glukokortikoidmangel 457
Kortison, Nierenfunktion 638
kostaler Atmungstyp 699
Kotentleerung, reflektorische 136
Kotransmitter 80
– NO 410
Krämpfe 873
– ▶ a. Epilepsie/epileptische Anfälle
– Disinhibition 138
– O_2-Vergiftung 772
Kraft 860
– aktive 110
– Entwicklung ohne Muskelverkürzung, Querbrückenzyklus 103
– Muskellänge 110
– passive 110
Kraft-Bewegungs-Geschwindigkeits-Diagramm 860
Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung, Muskelkontraktion 112
Kraftgriff, globaler 155
Kraft-Längen-Beziehung, aktive, Skelettmuskulatur 111
Kraft-Längen-Diagramm 110
Kraftregelkreis 288
– Spinalmotorik 288
Kraftsinn 286
Krafttraining 871
Krampfadern (Varizen) 585
Krampfpotenziale, Elektroenzephalogramm 171
kraniosakrales System 404
Krankengymnastik 313
Krankheitserreger, Eintrittspforten 504
Kreatinin 660
– Plasmakonzentration 660
– Produktion, Muskelmasse 660
– Tubulustransport 639
Kreatininclearance 661
Kreatinphosphat 764
– Hydrolyse 856, 858
– Resynthese 859
Kreatinphosphatreaktion, Muskelaktivität 114
Krebs(zellen) 12, 20
– Benzpyrene 20
– Inzidenz 183
– karzinogene Stoffe 20
– Metastasen 20
kreisende (reentrant) Erregungen 519, 537
– Erlebnisbewusstsein 193
– vulnerable Phase 537
Kreislauf 572–626, 752
– Anpassung an wechselnde Bedingungen 615–620
– Atemgaspartialdruck 767
– Diffusion 573
– enterohepatischer 815–816
– fetaler 623–624
– Funktion 573
– Glukokortikosteroide, Wirkungen 456
– großer 573, **574**, 767
– Haltearbeit 865
– Hitzeakklimatisation 849
– homöostatische Selbststeuerung 609
– Kältebelastung 619
– kleiner 574, 767
– körperliche Arbeit 618
– Konvektion 573
– peri-/postnatale Anpassung 623
– Regelkreise 292
– Schilddrüsenhormone, Wirkungen 447
– Strömungsmechanik 573–577
– thermische Belastung/Wärmebelastung 618–619
– transitorischer, Neugeborene 623–624
– Transportsystem 573
Kreislaufgrößen, Messung 624–625
Kreislaufkollaps 865
Kreislaufregulation
– Alarmzustand (defence reaction) 614
– Atmungsregulation 431
– hypothalamische Einflüsse 614
– Hypothalamus 614
– kardiopulmonale Afferenzen 609
– kortikale Einflüsse 614
– Medulla oblongata 614
– Pons, bulbäre Abschnitte 614
– systemische 608
– zentralvenöse Steuerung 614
Kreislaufschock 576, **619**, 707
– Grundumsatz 839
kreislaufsteuernde Kerngebiete, medulläre 614
Kreislaufsystem, Aufbau 573
Kremasterreflex 136
Kretinismus, Hypothyreose 448
Kreuzadaptation, Duftklassen 395
Kreuzprobe, Bluttransfusion 501
kristallisationshemmende Proteine 683
kritischer O_2-Partialdruck, Mitochondrien 768
kritischer Verschlussdruck 607
Krogh-Diffusionskoeffizient/-konstante 718, 741
Krogh-Zylinder 766
Kropf, Hypothyreose 448
Krypten, Dünndarm 822
K-System, Ursprungszellen 363
Kugelzellanämie 487
Kugelzellen 484
Kulturraum, Emotionen 220
Kumarine 497
Kupfer 791
von-Kupffer-Sternzellen 812–813
Kurare (d-Turbo-Curarin) 81
Kurskorrekturen, Stützmotorik 144
Kurzschlussblut 721
Kurzschlussverbindungen 588
Kurzsichtigkeit 350
Kurzzeitgedächtnis **205–206**
– Bahnung 89
– Engrammbildung 205
– Informationsfluss 205
– Konditionierung, klassische 210
– Üben 205
Kurzzeit-O_2-Speicher, Myoglobin 770
Kussmaul-Atmung 732
K_v-Kanäle 74
– inaktivierende 74
– Öffnungsreaktion 67
– schnell aktivierende 68
K-Zapfen 377

L

Labia
– majora 427
– minora 427, 471
Labortests, objektive, Somatosensorik 295
Labyrinth, Innenohr 338
Labyrinthausfall, Kinetosen 344
Labyrinth-Stellreflexe 141
Lähmungen, Hirnaktivität 175
Lähmungszeit, Gewebsanoxie 772
Längenregelkreis, Empfindlichkeit 288
Längenwachstum 447
Lärmschwerhörigkeit 328
Läsionen, limitiertes Kapazitätskontrollsystem (LCCS) 193
Lage im Raum 143
Lageabhängigkeit, Lungenperfusion 621
Lagesinn **286**
– Gelenkafferenzen 287
Lakritze, aldosteronähnliche Wirkung 676
Laktasemangel 827
Laktat 482, 653, 756–757
– Abgabe, Energiebereitstellung 857
– Azidose 760
– Eliminationsrate 863
– Glukosebildung 859
– Glykolyse, anaerobe 856
– Herzarbeit 567
– körperliche Aktivität 863
– Na^+-gekoppelter Symport 640
– Oxidation 859
Laktat-H^+-Kotransport 857
Laktation 473
– Prolaktin 473
Laktatsenketest 867
Laktat-steady state 859
– maximaler 867
Laktatutilisation/-verwertung 857
– Trainingsanpassung 870
Laktoferrin, Mundspeichel 800
Laktorrhoe, Schreien des Kindes 473
Laktose (Milchzucker) 826–827
Laktoseintoleranz 827
laktotrope Zellen, Hypophysenvorderlappen 467
Lamellenkörperchen (lamellar bodies), Surfactant 702
Lamellipodium 12
Lamina terminalis, Fieber 851
laminare Luftströmung 710
laminare Strömung 575, **576**
– Geschwindigkeitsprofil 575
Lamine 6
Laminin 493
L-Aminosäuren, Absorption 828
Landolt-Ringe, Visusbestimmung 371
Lange, Carl 220
Langlebigkeitsgene 883
langsam verdaubare Stärke (SDS) 785
langsame Hirnpotenziale (LP) 175
Langsame-Wellen-Schlaf (slow-wave-sleep, SWS) **189**
– Messung 185
Langzeitanpassung, Organdurchblutung 769
Langzeitdepression (LTD) 93
– synaptische Übertragung 94
Langzeitgedächtnis 202–203, **206**, 245
– cAMP-Reaktionselement-Bindungsprotein (CREB) 213
– Genexpression 212
– Informationsfluss 205
– proaktive Hemmung 206
– Proteinbiosynthese 210–211
– retroaktive Hemmung 206
– Übertragung 212
Langzeitpotenzierung (LTP) 93–94
– Gedächtnis 210
– Lernen 93
– prä-/postsynaptische Mechanismen 93
– synaptische Übertragung 93–94
Laplace-Gesetz 545–546, 578, 702
– und Frank-Starling-Mechanismus 545
L-Arginin 601
laryngeale Reflexe 737
Laser-evozierte Potenziale, Somatosensorik 295
Last, Muskelarbeit 112
Latenzzeit
– glatte Muskulatur 121
– Reflexe, spinale 128
laterale Hemmung 263, 280
– Ganglienzellen, retinale 366
– Horizontalzellen 363
– Lichtabhängigkeit 366
– Mitralzellen 394
– Modellbeschreibung 263
– neurales Netzwerk 262
– synaptische Gesamtverstärkung 263

laterales System, thalamokortikales 307
Lateralisation
– Aphasien 241
– zerebrale 238–239
Lateralisierung, strukturelle Unterschiede 240
Lateralsklerose, amyotrophe (ALS) 175
Laufzeitunterschiede, Hören, räumliches 331
Lautäußerungen bei Tieren 241
Lautbildung, Ansatzrohr 334
Laute, Stimme 334
Lautstärke
– frequenzabhängige 318
– Schalldruck 318
LCCS (limited capacity control system) 192
– Läsionen 193
– Schizophrenie 193
LDL (low density lipoproteins bzw. LDL-Cholesterin) 784
– β-Globuline 481
– körperliche Aktivität 862
– oxidiertes 604, 788
LDL (low density lipoproteins, LDL-Cholesterin), Vitamin E 788
LDL-Oxidation 788
– Atherosklerose 604
– Scavenger-Rezeptor 788
– Schaumzellen 788
L-Dopa, Parkinson-Syndrom 150
leading edge 13
Lebenserwartung
– Altern 879
– Deutschland 879
– mittlere 878–880
Lebensqualität im Alter, Verbesserung 889
Lebensspanne
– maximale 879
– Vererbbarkeit 883
Lebensverlängerung beim Menschen 890
Lebensverläufe, Plastizität 890
Leber 812–813
– Abwehrfunktion 812
– Bauelemente 813
– Biotransformation 812
– Eisenspeicherung 812
– Energiestoffwechsel 812
– Erythropoietin 485
– Funktionen 812
– Gallensäure-(un)abhängige Sekretion 814
– Gewebsanoxie 772
– Harnstoffsynthese 812
– Hormone 812
– Hormoninaktivierung 437
– Plasmaproteinsynthese 812
– Säure-Basen-Haushalt 756, 812
– Stoffwechselleistungen 812–813
Lebererkrankungen/-funktionsstörungen
– Albuminkonzentration 480
– Aminosäureplasmakonzentration 439
– Gerinnungsstörungen 497
Lebergalle 813–814
– Zusammensetzung 815
Leberinsuffizienz, Wachstumsverzögerung 443
Lebersinusoide 813
Leberspeicher 787
Leberzellen, gap junctions 96
Leberzirrhose 677
– Druckverhältnisse 670
– Ödeme 677
Leckheit, Epithelien 40–41
Leerfeldmyopie 352
Legasthenie 356
Leib-Seele-Problem 253
leichte Ketten, Antikörper 508
Leistung 110, 855, 858
– Abfall, Übertraining 873
– Herzarbeit 566
– physische 855
– psychische 855
leistungsbestimmender Faktor, Begabung 870
Leistungsfähigkeit 855
– aerobe 857–861
– anaerobe 857–861
– Ausdauertest 858
– Herz 540
– Stufentest 858
Leistungsgrenzen 871–872
Leistungsintensität, körperliche Arbeit 862
Leistungsreserven, autonom mobilisierbare, Doping 875
Leistungstests 866–869
– körperliche 866
– Messgenauigkeit 866–867
– physiologische 866
– Spezifität 866
Leitfähigkeit, Gefäßsystem 575
Leitungsgeschwindigkeit
– kontinuierliche Leitung 71
– Myelinisierung 71–73
Lemniscus
– lateralis 330
– medialis 277
lemniskales System 273
– Propriozeption 288
– somatosensorische Signalverarbeitung 277
Leptin 233, 430
– Fettgewebe 232
Leptinrezeptor 232
Leptotän, Meiose 467–468
Lernen (► a. Gedächtnis)
– Adaptation 202
– Adenylatzyklase 210
– assoziatives 202–203, 210
– Biofeedback 204
– deklaratives 214
– Deprivation, frühe 206
– Elektroenzephalogramm (EEG) 169–170
– Entwicklung 206–207
– Extinktion 204
– Formen 202–206
– Gehirn, Plastizität 206–209
– Habituation 202
– Hippokampus 215
– Hirnläsionen 217
– intrazelluläre Kaskaden 212
– kognitives, Wissensgedächtnis 205–206
– Konditionierung 203
– Kontiguität 204
– Kontingenz 204
– Kortexareale 165
– kortikale Karten 209
– Langzeitpotenzierung 93
– Leistungsfähigkeit 855
– Magnetenzephalogramm (MEG) 169
– Mechanismen 93
– molekulare Koinzidenzen 210
– motorisches 157, 869–870
– Neurone, Absterben/Inaktivierung 206–207
– Neuropsychologie 213–217
– nichtassoziatives 202–203
– Prägung 203
– Prozesse bei Aplysia 210–211
– Reifung 206
– Schmerzchronifizierung 312
– Sensitivierung 202
– Umgebungseinfluss 208
– zeitliche Paarung (Assoziation) 203
– Zellensembles 212
– zelluläre Ebene 210
Lesch-Nyhan-Syndrom 644
Lesen 383
– Augenbewegungen 356
– kortikale Lokalisation 383
– Sprachverständnis 241
Lesestörungen 383
Leuchtdichtebereich 346–347
Leukämie 491
Leukodiapedese 489
Leukopenie 489, 491
Leukotriene 34, 437, 505
– Dünndarmsekretion 819
– Nierenfunktion 638
– Vasokonstriktion 597
– Wirkung 35
leukozytäre Alloantigene 500
Leukozyten 12, 478, 489–491
– Arten 489
– Bildung 489, 491
– Chemotaxis 489
– Emigration 489, 776
– Megakaryozyten 491
– myeloische 489
– neutrophile 489–490
– Normwerte beim Erwachsenen 484
– Phagozytose 489
– Zählung 489
– Zahl 489
Leukozytose 489, 491
Leydig-Zellen
– Androgene 465
– LH 474
– Testosteron 465, 474
L-Glutamat, Photorezeptoren 362
LH (luteinisierendes Hormon, Lutropin) 439, **441**, 465
– Leydig-Zellen 474
– Ovulation 470
LHRH (Luteotropes-Hormon-Releasing-Hormon) 80
Liberine 439, 442
Licht 346–347
– adäquater Reiz 346
– Dispersion, diffuse 349
– mono-/polychromatisches 346
– Remissionsgrad 347
Lichtabhängigkeit, laterale Hemmung 366
Lichtabsorption, Sehfarbstoffe, Zerfall 360–361
Lichtfleck, Helligkeit, subjektive 364
Lichtreaktion 352
– direkte 352
– konsensuelle 352
Lichtreize, hochfrequente, Wahrnehmung, Netzhaut 366
Lichtschein 347
Liddle-Syndrom 616, 642, 650
Lidocain, Lokalanästhesie 303
Lidschluss 134
Lidschlussreflex 136
– Konditionierung, klassische 147
Liftreaktion 141
ligandaktivierte Ionenkanäle 62–64
Liganden 16, 25–27
– Kanalaktivierung 62
Liganden-Rezeptor-Komplex, Exozytose 16
Ligandenwirkung
– ionotrope 93
– metabotrope 93
limbische Schleife, motorische Verhaltensmuster 150
limbischer Assoziationskortex 164
limbischer Kortex/limbisches System 149, 157
– Atmung 731
– Belohnungssystem 225
– Motorikstörungen, motivationsbedingte 158
– Riechbahn 394
– somatosensorische Bahnen 281
– Viszerozeption 293
limited capacity control system ► LCCS
Linksherzhypertrophie, elektrische Herzachse 534
Linksherzkatheter 563
Linkslateralisierung, Sprache 239
Links-rechts-Shunt, pulmonale Widerstandserhöhung 722
Linksverlagerung, Hämoglobin-O_2-Affinität 746
Linksverschiebung 490
α-Linolensäure 784
Linolsäure 784
Linse 348
Linsenfläche, vordere, Abflachung 352
Linsenkapsel 348
Linsenkrümmung 351
Lipämie 482
Lipasen, Fettverdauung 829
lipid flow 13

Lipid-Doppelschicht, Kernhülle 8
Lipide ▶ Fette
lipidlösliche Stoffe, Stoffaustausch 589
Lipidmembran, Fluidität 6
Lipidosen 14
Lipidperoxidation 788
– Altern 880
lipidsenkende Wirkung, Niacin 789
Lipidstoffwechsel, Leber 813
Lipidtröpfchen 5
Lipofuszin, Alter(n) 881, 885
Lipokortin 456
Lipolyse 756, 829–830
– Absorption 830
– Glukagon 453
– Insulin 450
– Mizellenbildung 829
– Schilddrüsenhormone 447
– Somatotropin 442
Lipopolysaccharide (LPS) 505
– Pyrogene 851
α_1-Lipoprotein (HDL) 481
β-Lipoprotein (LDL) 455, 481
Lipoproteine (TLR-6) 481, 505
Lipoxygenaseprodukte 34
Liquorraum 667
Lithocholsäure 813
Lithostatin 812
Lithotrypsie, Harnsteine 652
Lobus flocculonodularis 142–143
Locked-in-Syndrom 175
Locus coeruleus 278, 728
Löschung (Extinktion), Furchtkonditionierung 224
Löslichkeit, Gase 741
Löslichkeitskoeffizient 741
– CO_2/O_2 741
Lösungen, hypotone, Korneaepithel 22
logarithmischer Zuwachs, Reizstärke 267
Lokaladaptation, Sukzessivkontrast 366
Lokalanästhetika
– Natriumkanäle, spannungsgesteuerte, Blockade 303
– Schmerztherapie 313
– Spinalganglion, Blockade 276
lokaler Druck, Mechanorezeption 282
Lokomotion
– Rhythmusgeneratoren 137
– Zellen 12
long term potentiations ▶ Langzeitpotenzierung (LTP)
Longitudinalsystem, Skelettmuskelfaser 105
Longitudinaluntersuchungen 885
Long-loop-Reflex 155
Long-QT-Syndrom 46, 68, 537
loss of function mutations 505
Lowe-Syndrom 642
LSD (Lysergsäurediäthylamid), negative Verstärker 227
LTD ▶ Langzeitdepression
LTP ▶ Langzeitpotenzierung
L-Typ-Kalziumkanäle 521
– Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 518
Lubrikation, sexuelle Erregung der Frau 471
Luft, verschluckte 833
Luftembolie 585
Luftleitung, Gehörknöchelchenkette 319
Luftströmung, laminare 710
luminale Matrix, endoplasmatisches Retikulum 14
luminale Zellmembran, Depolarisation 655
luminales Potenzial
– distaler Tubulus 649
– Henle-Schleife 645
– proximaler Tubulus 640
Lunge
– Autoregulation 607
– Belüftung 725
– Blut-pH-Regulation 756
– Compliance 703, 709–710
– Diffusionseigenschaften 718
– Durchblutung 621
– elastische Dehnung/Kräfte 709
– elastische Retraktion 707
– Füllungszustände 709
– Gasaustausch, diffusiver 718
– Glukokortikosteroide 456
– Natriumresorption 45
– O_2-Diffusionskapazität 718
– Oberflächenzugspannung, elastische 707
Lungenatmung 697–723
Lungendehnungsreflex **737**
Lungendehnungsrezeptoren, Postinspirationsphase 731
Lungendurchblutung 621–622
– Perfusionsverteilung, regionale 720
– Regulation 621–622
– Verteilung 720
Lungenembolie 722
Lungenemphysem 705
– Residualkapazität, funktionelle 713
Lungenentfaltung, Strömungswiderstand 624
Lungenfibrose, Ventilationsstörungen, restriktive 714
Lungenfunktionsprüfungen 713–714
– Teilvolumina 705
Lungengefäße
– Druck 620–621
– Morphologie 620
– Sympathikus 621
Lungeninterstitium, Druckverhältnisse 670
Lungenkapillaren
– CO_2-Abgabe 748–749
– funktionelle Länge 620
– Partialdrücke 718
Lungenkreislauf 574, **620–626**
Lungenödem 701
– Atmung, oberflächliche 732
– Druckverhältnisse 670
– O_2-Vergiftung 772
Lungenperfusion 621, 717
– Blutvolumen, zentrales 621
– hydrostatische Einflüsse 621
– körperliche Arbeit 621
– Lageabhängigkeit 621
– regionale Veränderungen 721
Lungenreflex 728
Lungenstrombahn 620
– Widerstandserhöhung 722
Lungenvolumina
– Änderung im Alter 704
– Messung 704–705
Lupus erythematodes 513
Lusitropie, positive 522
Lustlosigkeit 227
luteinisierendes Hormon ▶ LH
Luteinisierung, Granulosazellen 465
Luteotropes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH) 80
Lutropin ▶ LH
Lymphabflussstörungen 591
– Ödeme 677
lymphatische Leukämie 491
lymphatische Stammzellen 490
Lymphdrainage 591
Lymphe 592, 667
– post-/pränodale 592
– Transport 592
Lymphfluss 591
Lymphfollikel, solitäre, Peyer-Plaques 832
Lymphgefäßsystem 574, 591–592
Lymphgewebe, Parasympathikus/Sympathikus, Wirkungen 408
Lymphkapillaren 592
– Strömung 592
Lymphknoten 592
Lymphödem, hereditäres 606
Lymphozyten 490–491
– im Alter 887
– Herkunft 507
– Normwerte beim Erwachsenen 484
Lymphozyten-Prägung 490
Lysoferrine 14
Lysolezithin 807
Lysosomen 5–6, **8**, **14**, 508
– Abbau 14
– bakterizide Stoffe 14
– digestive Aufgaben 16
– Hydrolase 8, **14**
– Ruptur 14
– Schrumpfungsprozesse 14
– Thrombozyten 492
Lysosomenmembran 8
Lysozym 14, 643
– Mundspeichel 800
L-Zapfen 377

M

Macula densa 631
– Kochsalzwahrnehmung 673
– NaCl-Konzentration 653
Macula sacculi 338
Macula utriculi 338
Magen 803–809
– Akkommodation 803
– Belegzellen (Parietalzellen) 504, 805
– Bikarbonatsekretion 806
– Dehnbarkeit, N. vagus 803
– D-Zellen 805
– Flüssigkeitsentleerung 804
– G-Zellen 805
– H^+-Sekretion 757
– Hauptzellen 805
– HCl-Sekretion 806
– intrinsic-Faktor 806
– Nebenzellen 805
– Oberflächenepithel 805
– Pepsinogene 806
– peristaltische Kontraktionen 804
– pH-Clearance 803
– Potenzialwellen (slow waves) 804
– reflektorische Erweiterung 417
– Reservoirfunktion 803
– Retropulsion 804
– Salzsäuresekretion 504
– Schleimsekretion 806
– Schrittmacherzellen 804
– Sekretionskapazität 808
– Schleimhautatrophie, im Alter 887
– Volumen-Clearance 803
Magenblutungen, Zyklooxygenasehemmer 35
Magen-Darm-Trakt
– α_1-Adrenorezeptoren 794
– Chemosensoren 795
– intestinale Schutzmechanismen 831–832
– Mechanosensoren 795
– Medulla oblongata 419
– Noradrenalin 794
– Nozizeptoren 795
– oberer, neuronale Regulation 421
– Peristaltik 116
– Sympathikus 794–795
– viszerale Afferenzen 795
Magenentleerung 804–805
– Chemosensoren 805
– gastrointestinale Hormone 805
– verzögerte/beschleunigte 805
Magenepithel, unstirred layer 807
Magenfüllung 804
Mageninhalt
– Durchmischung 804
– Füllungsvolumen 805
– Homogenisierung 804
– Temperatur 805
Magenknurren 798
Magenkrebs, Helicobacter pylori 21
Magenmukosa 805
Magenmuskulatur, Relaxation, adaptive/rezeptive 803
Magensaft, Elektrolyte 807
Magensaftsekretion 805–807
– im Alter 887
– Emotionen 807
– gastrale Phase 807
– hypoglykämische Zustände 807
– interdigestive Phase 807
– intestinale Phase 808
– kephale Phase 807
– negative Rückkopplung 808

Magensaftsekretion
– Nüchternperiode/-zustand 805, 807
– Sekretin 808
– Steuerung 807–808
Magenschleimhaut
– aggressive Faktoren 807
– Prostaglandin E_2 (PGE_2) 807
Magenulkus 808
– Cushing-Syndrom 456
Magnesium 791
– Absorption, Darmepithel 824
– Alkalose, intrazelluläre 692
– Elektrolytumsatz, täglicher 666
– Intoxikation, Hyperkalziämie 691
– renale Ausscheidung 692
– Resorption, Aldosteronausschüttung 459
– Stoffwechsel 692–693
– Tubulustransport 639
– Überschuss 693
– Verluste 693
– Verteilung im Körper 692
Magnesium-ATP-Komplex 102
Magnesiumaufnahme
– Insulin 451
– zelluläre 692
Magnesiumbilanz
– Absorption, intestinale 692
– Regulation 692
Magnesiumhaushalt, Regulation 692
Magnesiummangel 692
– Auswirkungen 693
Magnesiumtransport
– Henle-Schleife 645
– proximal-tubulärer 641
Magnetenzephalogramm (MEG) 169–170
– Aktivitätszustände 169
– Aufmerksamkeit 169
– Entstehung 171–172
– fetales 172, 173
– Lernen 169
– Oszillationen 172
– Ruhezustand 169
– Schlaf 170–171
Magnetresonanztomographie (MRT) 178–179
– funktionelle ▶ fMRT
– Herz 562–563
– Kernresonanz, gepulste 178
– Relaxation 563
– spin 563
magnozelluläres (M-)System 363, 367
major basic protein 505
major histocompatibility complex ▶ MHC
Major-Test, Bluttransfusion 501
α_2-Makroglobulin **481**, 576, 706
– Gerinnungshemmung 496
Makroglossie, Akromegalie 444
Makromoleküle
– biochemische Modifikation 16
– Speichel 801
– Zelle 21
Makronährstoffe 783–786
Makrophagen (Fresszellen) 490
– Apoptose 20
– Eisen 486
– Immunität, angeborene 504
– Kalzitriol 686
– Phagozytose 504
– Pinozytose 13
– Pyrogene 851
Makrozyten 484
Makulaorgane 337–338
– Translationsbeschleunigungen, Messung 339
Malabsorption 831
– Anämie 486
– Hypophosphatämie 691
Malariainfektionen, Eisenversorgung, übermäßige 790
Malassimilation 830
Maldigestion 811, 830
maligne Hyperthermie 851
Maltose 826
Maltotriose 826
Mangan 791
manganabhängige Superoxiddismutase (MnSOD), genetischer Polymorphismus 790
Mangeldurchblutung, Angina-pectoris-Schmerz 611
Mangelerkrankungen, nährstoffspezifische 782
Mannitol, osmotische Diurese 651
MAP-Kinasen 32
Marfan-Syndrom 578
marginal zone, Entwicklung 296
maskierende Wirkstoffe, Doping 875
Maskulinisierung 230
Massage 313
Massenbewegungen, Dickdarm 820–821
Massengriff 156
– Pyramidenbahn-Läsion 156–157
Massenreflexe 134
Massentransport 639
– isoosmotischer, Epithelien 41
Master Clock 183
Mastzellen, Immunität, angeborene 504
Matrix
– endoplasmatische 7
– Mitochondrien 16
Matrixmetalloproteinasen 583
Matrix-Metalloproteinasen (MMP)
– Angiogenese 605
– angiogenic switch 606
Matrix-pH-Wert **17**
Matrixproteine 13
maximale Transportrate 662
Maximalkraft 860
– Haltearbeit 865
Maximalkrafttest 868
Maximaltests
– aerobe 867–868
– anaerobe 868
m-Azetylcholin 395
Mc4R (Melanocorticotropinrezeptor) 233
McGill Pain Questionnaire 291
MCH (mean corpuscular hemoglobin) 484
MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) 484
m_3-Cholinozeptoren
– Belegzellen, Aktivierung 808
– Magen-Darm-Trakt 794
– Pankreassekretion 811
MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1) 774
MCV (mean corpuscular volume) 484
MEC-4 276
MEC-10 276
mechanische Beatmung 715
mechanische Prozesse 413
mechanische Reize, Transduktion 260
mechanischer Hochpass 258
mechanischer Ileus 818
mechanischer Nutzeffekt, Skelettmuskulatur 116
Mechanoafferenzen, Fingerspitzen/Haut 261
mechanoelektrisches Feedback, Herz 556–557
Mechanonozizeptoren 302
Mechanorezeption 273–274, 280–281, **282–286**
– Dermatome 277
– lokaler Druck 282
– neuronale Basis 282–286
– Nucleus principalis 281
– Prüfung 294
– Qualitäten 282
– Sensibilitätsprüfung 294
– Sinnesleistung 282–283
– statischer Druck 282
Mechanorezeptoren/-sensoren 260, 556
– Bauchwand 292
– Funktion 260
– funktionelle Eigenschaften 284
– Glans penis 426
– Gleichgewichtspotenzial 260
– Herz-Kreislauf-System 292
– Histologie 283
– korpuskuläre Nervenendigungen 283
– langsam adaptierende 283
– Magen-Darm-Trakt 795
– Permeabilitätspotenzial 260
– Schwellenfunktion 270
– Signalverarbeitung 284–285
– Thoraxwand 292
– Umkehrpotenzial 260
Mechanosensibilität, viszerale Afferenzen 405
mechanosensitive Kanäle 59
mechanosensorische Rückkopplungsmechanismen, Herz 556–557
Mediainfarkt 155
mediale präoptische Region (MPOR) 231
mediale Zone, Hypothalamus 430
medialer Thalamus 280
mediales parietookzipitales Areal 164
mediales pontines Miktionszentrum, Reflexwege 423
mediales System, thalamokortikales 307
Medianekrose, zystische (Erdheim-Gsell) 578
Mediastinum, Ovar 469
Mediatoren
– Immunität, angeborene 504
– Leber 813
– Nozizeption 308
Medikamentenresistenz-ATPase 38
medizinische Prophylaxe im Alter 889
Medulla oblongata 232
– Atemzentrum 292
– Blutdruckregulation, arterielle 420–421
– Formatio reticularis 140
– homöostatische Regulationen 419
– kardiorespiratorisches Netzwerk 729
– Kreislaufregulation 614
– präganglionäre Neurone, parasympathische 419
– Prämotorneurone, sympathische 419
– rostrale, ventrolaterale 417
– ventrolaterale (VLM) 420
Megakaryozyten
– Leukozyten, Bildung 491
– Thrombopoietin 656
Megakolon, kongenitales 416
Megaösophagus, Dysphagie 802
Mehrschicht-CT, Herz 562
Mehrventilation 718
– Atemzeitvolumina 736
Meiose
– Keimbahnzellen 463
– Prophase 467, 469
Meissner-Plexus (Plexus submucosus) 415
Meissner-Tastkörperchen 283–284
– Vibrationsreize 286
Melanokortinrezeptor (Mc4R) 233
Melanopsin 183
Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH, Melanotropin) 232, 455
– Fieberunterdrückung 851
Melatonin, Schlaf-Wach-Rhythmus 191
Membrandynamik 14
Membranen
– äußere, Mitochondrien 16
– Diffusionspotenzial **64–66**
– innere, Mitochondrien 16
– Sensorpotenziale 256
Membrankapazität, Vesikelfusion 87
Membranlängskonstante 70
Membranleitfähigkeit, Erhöhung 78
Membranpotenzial 77
– Änderung, Sensorpotenziale 257
– Arbeitsmyokardzelle 518
– Beeinflussung, K^+-Kanäle 122
– Endplattenstrom 78
– glatte Muskulatur 122

– Haarzellen, Kochlea 323
– Herzmuskelzelle 518
– respiratorische Neurone 731
– Zellen 669
Membranprotein-Carrier 13
Membranproteine **6–7**
– Erythrozyten 488
– integrale 6, 16, 37
– Vesikel 16
Membranprotein-Poren 13
Membranpumpen 6
– ATP, Spaltung 6
membranständige Enzyme, Verdauungsenzyme 798
Membransysteme, Muskelzellen 104–106
Membrantopologie, Kaliumkanäle 54
Membranzeitkonstante 69
– sphärische Zelle 69
Mengenelemente 791
Menière-Krankheit 344
Meningitis, Biot-Atmung 732
Menopause, Primordialfollikel 469
Menstruation 470
menstrueller Zyklus, Sexualreifung 431
mentale Arbeit 866
– Erholung 874
mentale Prozesse, Schlaf 189
mentale Vorstellung 159
mentales Training, motorisches Lernen 869
Menthol, Kaltsensoren 255
Merkaptane 832
Merkel-Tastscheiben 283
Merkel-Zelle 284
Meromyosin, leichtes 100
mesenzephale retikuläre Formation (MRF) 192, 357
Mesenzephalon 431
– negative Verstärkersysteme 227
Mesoderm 463
mesolimbisches Dopaminsystem 226–228, 234
– Körperenergien, homöostatische Regulation 234
– Nahrungsaufnahme, homöostatische Regulation 234
– Neuroadaptation 228–229
– Sucht 228
mesopisches Sehen 359
Messenger, intrazelluläre, gating 58
metabolische Hyperämie, funktionelle 607–608
metabolische Vasodilatation 596–597
metabolische Veränderungen 413
metabolisches Syndrom 457, 785
– Cushing-Syndrom 457
– glukokortikoidabhängiges Gen 457
– Insulinresistenz 457
Metabolismus, Regulation, Hypothalamus 429
metabotrope Ligandenwirkung 93
metabotrope Rezeptoren 259
Metallchelatoren, Reperfusionsschäden 776
Metallionen, Sauerstoffradikale 775
Metaphase, Mitose 18, **19**
Metarhodopsin II 361
Metarteriolen 587
Metastasen (Tochtergeschwülste) 12
– Krebs 20
Meteorismus (Geblähtsein) 832
Methämoglobinbildung 746
Methämoglobinreduktase-Aktivität 746
Methionin 784
method of constant stimuli 266
method of limits 265
Mg^{2+} ▶ Magnesium
MHC-Moleküle/-System (major histocompatibility complex) 507–508, 510
– Autoimmunerkrankungen 512
MHC-negative Zellen, Abtötung, NK-Zellen 511
Microbody 6
Microfold-Zellen (M-Zellen), Darmepithel 832
Migräne, hemiplegische, familiäre 78
Migränephosphene 347
Migration, Zellen 6
Mikroangiopathie, diabetische **588–589**
Mikrofilamente 5
Mikrofonpotenzial, Kochlea 326
Mikrosakkaden 354
Mikroschlafepisoden 190
Mikrospektrophotometrie 377
Mikrotraumen, Muskelkater 113, 115
Mikrotubuli 5–6
– Gleitbewegungen, Dyneine 11
– Kinesin 11
– Mitose 19
– Spermien 468
– Zytoskelett 10
Mikrotubuli-assoziierte Proteinkinasen 32
Mikrovilli, Geschmackssinneszellen 387
Mikrozirkulation 587–592
– Hämatokrit 577
– Minderperfusion 576
Mikrozyten 484
Miktion 422–424
– neuronale Regulation 423
– Reflexwege 423
Miktionszentrum, mediales pontines 423
Milchejektion, Oxytozin 473
Milchproduktion
– Dopamin-produzierende Neurone, Hypothalamus 467
– Prolaktin 467
Milchsäure ▶ Laktat
Milchzucker ▶ Laktose
Milieu intérieur 37
Milieufunktion, Blut 478
Milzkapsel, Parasympathikus/Sympathikus, Wirkungen 407
Mimicry-Hypothese, Autoimmunerkrankungen 512
Mimik/mimische Ausdrucksbewegungen 151, 382
Minderdurchblutung, intervillöser Raum 750
Minderwuchs
– Kalzitriol, Mangel 444
– Sexualhormone 444
Mindest-O_2-Partialdruck 768
Mineralhaushalt, Glukokortikosteroide 456
Mineralisierung des Knochens, renale Regulation 630
mineralocorticoid escape 655
Mineralokortikoide 26, **458–460**
– Rezeptoren 459
mineralokortikoide Wirkung, Glukokortikosteroide 456
Minisarkomer, glatte Muskelzellen 117
Minor-Test, Bluttransfusion 501
Minussymptome, Parkinson-Syndrom 150
Miosis 353
Miotika, Glaukom 348
Missempfindungen (Dysästhesien) 255
Missense-Mutationen, Kanalopathien 61
Mitinnervation 614
Mitochondrien 5–6
– Apoptose 33
– ATP 17
– Dichte, Trainingsanpassung 870
– Funktion/Struktur 16
– O_2-Partialdruck, kritischer 768
Mitochondrienschädigung
– Ischämie 773
– Sauerstoffradikale 775
mitogen activated protein (MAP), Kinase-Kaskade 25
Mitose 18–19
– Anaphase 18, **19**
– DNA, Replikation 17
– DNA-Verdopplung 18
– Interphase 17
– Metaphase 18, **19**
– M-Phase 18
– Prometaphase 18, **19**
– Prophase 18, **19**
– Telophase 18, **19**
– Tochterzellen 17
– Zellen 8
– Zellvolumen 21
– Zentriol 18
– Zytokinase 18
mitotische Spindel 10
Mitralinsuffizienz 561
Mitralöffnungston (MÖT) 561
Mitralstenose 561
Mitralzellen, laterale Hemmung 394
Mittelhirn
– limbisches Areal 431
– Retikulärformation 197
Mittelohr 319
– Aufgabe 319
Mittelwert, Schwellenwert, Schätzung 265
mittlere Lebenserwartung 879–880
mittlerer arterieller Druck
– Orthostase 617
– Pulmonalarterien 621
Mizellen 815–816
– gemischte 815, 830
– Lipolyse 829
MLCK (myosin light chain kinase) 118
– Aktivierung, Ca^{2+}-Ionen 120
MLCP (myosin light chain phosphatase) 118
M-Linie 100
MMK (wandernder myoelektrischer Motorkomplex) 797
M-mode, Echokardiographie 562
MMP ▶ Matrix-Metalloproteinasen
MnSOD (manganabhängige Superoxiddismutase), genetischer Polymorphismus 790
Mobilferrin 825
Mobitz-Block Typ 1/2 535
Modellbeschreibung, laterale Hemmung 263
Modulatoren, synaptische 80
Module, Kortex 166
Molalität 479
Molarität 479
Moleküle, Ladung, Permselektivität 634
Molekülgröße
– glomeruläre Filtrierbarkeit 635
– Permselektivität 634
molekulare Koinzidenzen, Lernen 210
molekulare Mechanismen, Transduktion 259–261
molekulare Motoren 101
– Skelettmuskulatur 100
molekulare Uhren 183–185
Molekularschicht, Kleinhirnrinde 145
Molybdän 791
Monatsschwankungen, Körperkerntemperatur 850
monistische Hypothese 253
Monoacylglycerol 830
Monoamine 80, 418
Monochromate 378
monochromatisches Licht 346
Monokarbonsäuren, kurzkettige 832
monokulares Gesichtsfeld 372
Monomere, Nährstoffresorption 45
Mononucleosis infectiosa 287
mononukleäres Phagozytensystem (MPS) 490
Monosaccharide 785
– Absorption 827
– Transport 45
monosynaptischer Reflex 131
Monozyten 490
– Arteriogenese 774
– Einwanderung in die Gefäßwand 603
– Normwerte beim Erwachsenen 484
– Phagozytose 504

Moosfasern
– Bahnung, heterosynaptische 147
– Kleinhirnrinde 145, **147**
Moosfaser-Parallelfaser-System, Kleinhirnrinde 145
Morbus
– Basedow 448
– Conn 459, 656
– Crohn 40
– Cushing 456
– Fabry 295
– Gierke 14
– haemolyticus neonatorum 500
– Huntington 148, 151
– Niemann-Pick 14
– Parkinson 148, 150
Morphine
– ν-Opioidrezeptoren 313
– Suchterzeugung 227
Morphinrezeptoren 80
Morula 463
moschusartiger Geruch 395
Motilin 798
Motivation 149, 219
– Ermüdung 872
Motoneurone 85
– α-Motoneurone 130–133, 135
– γ-Motoneurone 129, 140, 288
– Anordnung 140
– Atemmuskulatur 729
– Erregung 131
– Fremdreflexe 135
– Grundaktivierbarkeit 139
– hypoglossale 730
– Modulation 139
– Organisation 139–140
– Plateau-Potenzial 139
– Renshaw-Hemmung 138
– spinale 729
– vagal-laryngeale 730
Motoraktivität 138
– interdigestive 797–798
Motorik
– spinale 128–130, 148
– stereotype Regulation 222
– Steuerung 282
Motorikstörungen, motivationsbedingte 158
motorische Adaptation 147
motorische Ausführung, Optimierung 154
motorische Einheiten
– Abstufung, Kontraktionskraft 108–109
– Krafttraining 871
– Rekrutierung 108, 113, 860
motorische Einstellung (preparatory set) 157
motorische Endplatte
– Aktionspotenzial 106
– Endplattenpotenzial 78–79
motorische Endstrecke, vegetative 406, 413
motorische Hirnstammzentren, Efferenzen 155
motorische Programme, Basalganglien 148
motorische Reflexe 274, **277–278**, 304
motorische Regulationszentren, Amygdala 223
motorische Rindenfelder ▶ Motorkortex
motorische Sprachregion (Broca) 241, 332
– Sprache, Perzeption 241
motorische Systeme 127–162
– Bewegungs-/Haltungskontrolle 160
motorische Verhaltensmuster/-weisen
– Furchtverhalten 223
– limbische Schleife 150
motorische Vorstellung, mentale, bildliche Darstellung 159
motorische Zentren
– Hirnstamm 140
– Stützmotorik 161
– Zielmotorik 161
motorischer Assoziationskortex 161
motorischer Homunkulus 152
motorisches Lernen 157, 869–870
– Kleinhirn 147
motorisches Verlernen 870
Motorkortex
– Afferenzen 153
– Areale 152–153
– Definition 152
– Efferenzen 154–155
– funktionelle Organisation 152–157
– Großhirn 144
– Kreislaufregulation 614
– Neuronenpopulation, funktionelle 153
– primärer 164
– Zielbewegungen 162
Motorproteine 10–11, 101
– ATP-Hydrolyse 11
– Zytoskelett 11
– zytoskelettale, Kopfregion 11
motosensorischer Kortex 152–153
M-Phase, Mitose 18
MRI (magnetic resonance imaging) ▶ Magnetresonanztomographie
mRNA 19
Müller-Zelle, Netzhaut 359
Mukosabarriere 807
Mukoviszidose (zystische Fibrose) 37, 810
– CFTR -Defekt 713
– mukoziliäre Clearance 701
– Pseudomonas aeruginosa 514
– Vasa deferentia, Aplasie 468
mukoziliäre Clearance 700–701
– Mukoviszidose 701
– Pneumonien 701
multidrug resistance-associated protein (MRP-2) 813
multidrug resistance-protein (MDR) 38
multimodale Sinnessysteme 263
Multimorbidität 878
– im Alter 888
multiple Sklerose (MS) 73, 513
– Charcot-Trias 145
– evozierte Potenziale 175
Multiproteinkomplexe, Bildung, Adapterproteine 31–32
multisensorische Hirnregion 263–264
Multi-unit-Typ, glatte Muskulatur 117
Mund-Rachen-Raum 332
Mundspeichel 800–801
Musculus(-i)
– arrectores pilorum, Parasympathikus/Sympathikus 408
– cricothyreoideus, Zugrichtungen 333
– dilatator pupillae 353
– intercostales externi/interni 698
– levator palpebrae 354
– pectoralis major 698
– rectus superior 354
– scaleni 698
– serrati 698
– sphincter ani externus/internus 424, 821
– sphincter pupillae 353
– sphincter urethrae 422
– sphincter vesicae 422
– sternocleidomastoideus 698
– vocalis 332
muskarinische Azetylcholinrezeptoren 92, 406, 408
muskarinische Rezeptoren 527
– Belegzellen, Aktivierung 808
– Magen-Darm-Trakt 794
– subsynaptische, Azetylcholin 412
Muskelafferenzen 287
Muskelaktivität
– aerober Energiestoffwechsel 114
– ATP-Bereitstellung 114
– ATP-Synthese, aerobe 114
– Energiequellen 114
– exzentrische 860
– Glykolyse 114
– isometrische 860
– Kreatinphosphatreaktion 114
– O_2-Defizit, Abtragen 115
– O_2-Schuld 115
– oxidative Phosphorylierung 114
Muskelarbeit 111, **112**
– ▶ a. Arbeit
– dynamische 622
– Hubhöhe 112
– Last 112
– O_2-Versorgung 861
– rhythmische 622
– statische 622
Muskelatrophie 109–110
– im Alter 887
Muskelbiopsie, Dystrophinanalyse 102
Muskeldehnungsreflex 131
– pathologischer 134
– spinaler, Hirntod 134
Muskeldurchblutung
– körperliche Aktivität 861
– statische Arbeit 864
Muskelendplatte, Aktionspotenzial 77
Muskelfasern 99–100
– Erregung 106
– extrafusale 129
– Hell-Dunkel-Bänderung 100
– intrafusale 129
– rote 115
– weiß oder rosa aussehende 115
Muskelfasertypen
– ATPase-Aktivität 115
– Skelettmuskulatur 115
Muskelglykogenmangel, Ermüdung 872
Muskelglykogenspareffekt 856–857
Muskelhypertrophie 109–110
Muskelhypotonie 139
Muskelinnendruck, statische Arbeit 864
Muskelkater 113, 113, 115
– Mikrotraumen 115, 873
Muskelkontraktion ▶ Kontraktion
Muskelkrämpfe ▶ Krämpfe
Muskelkraft **287**
– aktiv erzeugte 288
– aktive 110–111
– im Alter 887
– Konstanz, autogene Hemmung 137
– Parametrisierung 110
– passive 110
– willkürliche 107–108, 110
Muskellänge
– Kraft 110
– Stabilisierung, Dehnungsreflex 131
Muskelleistung 113
Muskelmasse, Kreatininproduktion 660
Muskelmyosin 100
Muskeln, Nervenbahnen 342
Muskelpumpe 585–586
– venöser Rückstrom 585–586
Muskelquerschnitt 860
– Krafttraining 871
Muskelreflexe
– Körpergleichgewicht 341–342
– statische 342
– statokinetische 342
– Steuerung 342
Muskelregeneration, Satellitenzellen 99
Muskelrelaxation 81, 106
Muskelschwäche
– Herzinsuffizienz 558
– Hyperkaliämie 679
Muskelschwund, Glukokortikoidmangel 458
Muskelspannung, Konstanthaltung, Regelkreis 137
Muskelspindelafferenzen 129
– Flexorreflex 135
Muskelspindeln 161, 256, **287**
– Aufbau 128–129
– efferente Innervation 129
– Entladungsmuster 130
– Funktion 128, 130
– Gasser-Klassifikation 129
– Innervation 129
– Kernsackfasern 129

– Lage 130
– γ-Motoneuronaktivität 129
– primär sensible Endigung 129
– sensible 129
– Spindelaktivität 129
Muskelsteifigkeit, Willkürbewegungen 68
Muskeltonus
– Afferenzen 141
– Efferenzen 140–141
– geistige Arbeit 838
– glatte Muskulatur 118, 123
– neurogener 117
– Regulierung 140
– Steuerung 14, 140
Muskeltraining 109
Muskelverkürzung, ATP-Spaltungsrate 103
Muskelwachstum, Androgene 466
Muskelwärme 115–116
Muskelzellen 21, 99
– Aktin-Myosin-Filamente 4
– Membransysteme 104–106
muskuläre Ermüdung 872
Muskulatur
– Ermüdung 622
– Erschlaffung 104
– glatte ▶ glatte Muskelzellen/Muskulatur
– Längenkontrollsystem 137
– quergestreifte ▶ Skelettmuskulatur
– Reflextonus 109
– Tonus 417
– Trainingsanpassung 870
– Verkürzungsgeschwindigkeit 112
Mustererkennung 284
– Hörneurone 331
Musterwechsel-VEP 373
Mutationen 463
– Gene 18
Mutismus, akinetischer 193
Muttermund, Öffnung, Geburt 473
Muzine 798, 806
– Darmepithel 831
– Dünndarm 819
– Speichel 801
M-Welle, H-Reflexe 133
Myasthenia gravis 81, 82
– Chloridleitfähigkeit, Reduktion 69
– Hyperthermie, maligne 106
Myb 32
Myc 32
Myelin, tubuläres 702
myelinisierte Afferenzen, spinothalamisches System 277
Myelinisierung
– Leitungsgeschwindigkeit 71–73
– somatosensorische Bahnen 296
Myelinscheiden, defekte/fehlende 97
myeloische Leukämie 491
myeloische Leukozyten 489
Myeloperoxidase 603
Myelose, funikuläre, Vitamin-B_{12}-Mangel 789
Myoblasten 99
myoelastische Steuerung, Bernoulli-Schwingungen 333
myoelektrischer Motorkomplex (MMK), Dünndarm 818
Myoepithelzellen 99
Myofibrillen/-filamente 99, 105
– Ca^{2+}-Sensitivität 120
Myofibroblasten 99
myofilamentäre Hauptproteine 100
myogene Antwort, Durchblutungsregulation 607
myogene Erregung
– gap junctions 123
– glatte Muskulatur 122–123
myogene Rhythmen, glatte Muskulatur 123
myogener Tonus
– Gefäße 596
– glatte Muskulatur 123
Myoglobin 115
– Diffusion, erleichterte 770
– glomeruläre Filtrierbarkeit 635
– Halbsättigungsdruck 769
– O_2-Diffusion 770
– O_2-Reserven 858
– O_2-Transport, intrazellulärer 770
– Sauerstoffspeicher 769
myoglobinarme/-reiche Muskeln 115
Myoglobingehalt, Skelettmuskelzellen 770
Myoglobingen, Ausschaltung 770
Myokard
– ▶ a. Herzmuskel(zelle)
– Aktionspotenzial 528
– Energiebedarf 769
– O_2-Utilisation 770
– Oxygenierung 570
– Synzytium, funktionelles 523
Myokarddruck, systolischer 569
myokardiale Kompression, Koronargefäße 569–570
Myokardinfarkt ▶ Herzinfarkt
Myokardkontraktion
– ATP 566
– Na^+/K^+-ATPase 566
Myokardnekrose, koronare Herzkrankheit 570
Myomesin 101
Myometrium 470
Myopie 350
– optische Abbildung 350
Myoplasma, Ca^{2+}-Konzentration 122
Myosin **11**, 100–101, 783
– Dephosphorylierung 122
– Feinstruktur 101
– Isoformen 115
– Muskelkontraktion 11
Myosin II 100
Myosin-ATPase 103
Myosinbindungsprotein-C 101
Myosinfilamente, Feinstruktur 101
Myosinketten, schwere, Kopfregion 101
Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MLCK) 120
Myosin-leichte-Ketten-Phosphorylierung
– Ca^{2+}-abhängige 118
– glatte Muskulatur 118
Myosinmoleküle, bipolare Anordnung 101
Myosinphosphatase (MLCP) 118, 120
Myotome **277**
myotone Dystrophie 105
Myotonia congenita 68, 105
Myotonie 105
– elektromyographische Signale 109
Myxödem, Hypothyreose 448
M-Zapfen 377
M-Zellen
– Darm 822
– Netzhaut 363
– Peyer-Plaques 832

N

Na^+ ▶ a. Natrium
Na^+-abhängiger Symporter, Gallensekretion 814
Na^+/Ca^{2+}-Austauscher 649, 824
– Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 520–521
Na^+-gekoppelte Transportprozesse 643
Na^+-gekoppelter Symport 640
Na^+-getragener Einwärtsstrom, Schrittmacherzellen 525
Na^+-Glukose-Symporter 44
Na^+/H^+-Antiporter 13, 640
– Insulin 450
– Kaliumaufnahme 680
– Na^+-Absorption 823
– Protonenaustausch 680
– Verdauungstrakt 799
Na^+/H^+-Austauscher 668, 806
Na^+-HCO_3^--Symporter 640
– Verdauungstrakt 799
Na^+,J^--Symporter, Schilddrüsenhormone 446
$Na^+,K^+,2Cl^-$-Kotransport 668, 754
$Na^+,K^+,2Cl^-$-Symporter (NKCC1) 45, 798
– Hemmung, Diuretika 651
– Henle-Schleife 645
– Insulin 450
– Kaliumaufnahme 680
– Verdauungstrakt 799
Na^+/K^+-ATPase 38–39, 45, 649, 668, 806
– Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 520
– Aktivität 752
– Enterozyten 823
– erhöhte Aktivität 859
– Hemmung, Glukosurie 641
– Insulin 451
– Magnesium 692
– Myokardkontraktion 566
– Na^+-Resorption 655
Na^+-Kanalblocker 651
Na^+-Symportsysteme 828
– Darmepithel 823
Na^+-Zitrat-Transporter, proximaltubulärer Transport 643, **644**
Nabelschnurblut, Stammzellen, Transplantation 484
Nabelschnurgefäße 473
– Blutströmung 623
Nachbessern (repair) 18
Nachdenken, Hirndurchblutung 176
Nachgeburt 473
Nachgerinnung 495
Nachhyperpolarisation
– Aktionspotenzial 66, 68
– gating 59
– Kaliumleitfähigkeit 68
Nachlast (afterload) 547, **548**, 556
– im Alter 885
– Arbeitsdiagramm 549
– erhöhte, bei Belastung 553
Nachnystagmus, optokinetischer (OKAN) 356
Nachpotenziale, Herzmuskelzelle 537
nAChR ▶ nikotinische Azetylcholinrezeptoren
Nachtarbeit, Schlaf-Wach-Rhythmus 191
Nachtblindheit 378
Nachtmyopie 352
Nachwehen 473
NaCl-Haushalt, Störungen 676
NaCl-Konzentration, Macula densa 653
NaCl-Resorption 47
– Henle-Schleife 646
NaCl-Symport 649
NAD, Herzmuskel, Stoffwechsel 567
$NADH/H^+$, Herzmuskel, Stoffwechsel 567
NAD-NADH-Verhältnis 774
NAD(P)H-Oxidase 603, 775
– Altern 882
– Granulozyten 505
– Hypoxie 721
Nährstoffbrennwerte 835
Nährstoffdichte 782
– Energiebedarf 783
– Ermittlung 783
Nährstoffe 782
– Absorption 826–831
– Anteile 782
– Brennwertbestimmung 835
– Plasmatransport 482
– Verdauung 826–831
Nährstofflieferanten, gute 783
Nährstoffresorption, Monomere 45
nährstoffspezifische Mangelerkrankungen 782
Nährstofftransport 478
Nährstoffzufuhr, Referenzwerte 782
Nahakkommodation 351–352
– Parasympathikuserregung 352
Naheinstellungsreaktion, Pupillen 352–353
Nahinfrarotspektroskopie 768
Nahpunkt 352
Nahrung, Kohlenhydrate 826

Nahrungsaufnahme 234
– homöostatische Regulation 234
– Hypothalamus 429, 433
– konditionierte 234
– Langzeit- und Kurzzeitregulation, homöostatische 232
– mesolimbisches System 234
– Regulation 232, 429
– REM-Schlaf 191
– vegetative Einstellung 433
– vorausplanende 234
Nahrungsbestandteile, steroidogen wirksame 467
Nahrungsfette 784, 829
Nahrungsinfrarotspektroskopie, Hirndurchblutung 296
Nahrungskohlenhydrate 785
Nahrungsmittel 782–783
Nahrungsprotein **783–784**
Nahrungszufuhr, Insulinausschüttung 450
NANC-Neurone 795, 820–821
– Dickdarm 821
– Ösophagussphinkter, unterer, Relaxation 802
Narkolepsie 188
– Carnac-Gen, Mutation 188
– Orexin 188
Narkose, Schmerzen 307
Nase, Atemluft, Reinigung 700
Natrium 791
– ▶ a. Na^+
– Bestandsbestimmung 668
– elektrochemischer Gradient 639
– Elektrolytumsatz, täglicher 666
– Herzmuskelzelle 555
– Tubulustransport 639
Natriumabsorption
– Aldosteron 823
– Dünndarm 823
Natriumausscheidung
– Blutdruck 654
– Urodilatin 658
Natrium-Dikarboxylat-Transporter 643
Natriumeinstrom, Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 518
Natriumkanäle 649
– epitheliale (ENaC) 39, **45**, 655
– Natriumresorption 45
– spannungsgesteuerte 54, 303
– Tetrodotoxin-(TTX-)sensitive 303
Natriumleitfähigkeit, Abnahme 412
Natriumpumpe, Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 520
Natriumresorption
– Aldosteron 459, 655
– Angiotensin II 657
– distale 45
– Lunge 45
– Na^+-Kanäle 45
– passive 641
– PGE_2 659
– Regulation, distal-tubuläre 655
– Salz 674
– Somatotropin 442
– Tubuluszelle, frühdistale 649
Natriumtransport 646
– Darmmukosa 823
– Niere 632, 652
Natriumuratsteine 651
Natriurese 671
natriuretische Peptide 556, **599–600**, **673**
– Volumenregulation 613–614
natürliche Killerzellen (NK-Zellen) 511, 832
Na_v-Kanäle 74
n-Cholinozeptoren, Magen-Darm-Trakt 794
Nebenhoden (Epididymis) 468
Nebenniereninsuffizienz, Glukokortikoidmangel 457
Nebennierenmark 410
– Adrenalin 410
– Katecholamine 410
– Noradrenalin 410
– Notfallreaktionen 410
Nebennierenrinde
– Glukokortikoide 454
– Wachstum, Glukokortikosteroide, Synthese 455
Nebennierenrindenhormone 437, **454–460**
– Übertraining 873
– Wirkungen 455
Nebennierentumor 456
Nebenschilddrüsenhyperplasie 685
Nebenzellen, Magen 805
Nebulin 101
Necker-Würfel 252, **253**
negativ chronotrope vagale Einflüsse, Ventrikelrezeptoren 611
negativ rückgekoppeltes Schaltelement, Blutdruckregulation 609
negative Chronotropie 524, 527
negative Dromotropie 524, 527
negative freie Wasser-Clearance 661
negative Frequenzinotropie 556
negative Impedanz, Schwellenpotenzial 67
negative Inotropie 524
negative Potenzialschwankungen, EEG 172
negative Rückkopplung
– ACTH, Ausschüttung 455
– α_2-Adrenorezeptoren 413
– Hormone 437
– Hypothalamushormone 431
– Magensaftsekretion 808
– Wärmeregulation 842
negative Verstärkersysteme 227
– Mesenzephalon 227
negativer Verstärker 219
Negativzeichen, Somatosensorik 294
Neglekt 193
– unilateraler 246–247
Nekrose 33
– Zellen 20
Neokortex
– Assoziationsareale 243
– Depolarisation, synchrone 194
– funktionelle Zonen 166
– Riechbahn 394
neokortikale Kontrolle 432
Neostigmin 82
– Pupillenerweiterung 353
Neostriatum 217
Neozerebellum **142–143**
Nephritis, Harnkonzentrierungsstörung 648
Nephrolithiasis, Hyperkalziämie 691
Nephron, distales
– Aufgaben 648
– Hauptzellen, Aldosteron 459
– Kaliumhaushalt 678
Nephrone, funktionelle Organisation 632
Nephropathie, diabetische 452
nephrotisches Syndrom 635, 677
– Ödeme 677
Nephrotoxizität 644
Nernst-Gleichung 43, **65**, 518, 679
nerval vermittelte Durchblutungsregulation 595
nerval vermittelter Gefäßtonus 593
nerve growth factor (NGF) 207, 213
– Langzeitpotenzierung 210
– Schmerzempfindungen, fehlende 300
Nervenaktionspotenziale, Hörnerv 325
Nervenbahnen
– Kleinhirn 342
– Muskeln 342
Nervenendigungen
– nackte 256
– sensorische, Nozizeption 301
Nervenfasern
– afferente periphere, Funktion 275
– Klassifikation 72–73
– marklose, Aktionspotenzial und Auswärts-/Einwärtsstrombereich 71
– Schädigung, Schmerzen, neuropathische 299
– terminale, Varikositäten 593
Nervenkompression, Spinalganglion 276
Nervenleitgeschwindigkeit, Alter 886
Nervensystem
– Alter 885–886
– Frequenzkodierung 74
– Informationskodierung 73–75
– repetitive Aktivität 73–75
– Zeitkodierung 74–75
Nervenversagen, postischämisches 633
Nervenwachstumsfaktor ▶ nerve growth factor (NGF)
Nervenzellen
– Aktionspotenzialgenerierung 73–74
– fast-spiking-Interneurone 74
– nozizeptive 299
– Refraktärität 73
– repetitive Aktivität 73
– repetitive Spontanaktivität 74
Nervus(-i)
– cardiaci 523
– cochlearis 329
– dorsalis penis 426
– glossopharyngeus 278, 734
– olfactorius 393
– opticus 367
– splanchnici pelvini 794
– splanchnicus lumbalis 425
– statoacusticus 339
– vagus (▶ a. Parasympathikus) 278, 523, 802–803, 811
– vestibularis 339–341
– vestibulocochlearis 319, 338–339
Nervus-opticus-Schädigung 373
Nettoflüssigkeitsaufnahme, Blutdruckregulation 612
Nettoflux **590**
Nettolaktatbildung, Herzmuskel, Stoffwechsel 568
Nettoresorption 662
Nettosekretion 662
Netzhaut 348
– amakrine Zellen 363
– Anteile 358–360
– Aufbau 358–360
– Bildgröße 349
– Bipolarzellen 362–363
– Blutversorgung 358
– Flimmerfusionsfrequenz 366
– Ganglienzellen 257, 363–364
– Generatorpotenzial 257
– Horizontalzellen 359, **363**
– Lichtreize, hochfrequente, Wahrnehmung 366
– Müller-Zelle 359
– M-Zellen 363
– Off-Bipolarzelle 359
– Off-Zapfenbipolarzellen 363
– Off-Zentrum-Ganglienzellen 359, **363**
– On-Bipolarzelle 359
– On-off-Amakrine 359
– On-Zentrum-Ganglienzellen 359, **363**
– Photorezeptoren 359
– Pigmentepithel 359
– P-Zellen 363
– rezeptive Felder 362–363
– Ruhemembranpotenzial 362
– Schichten 358–360
– Signaltransduktion 360–362
– Signalverarbeitung 377
– Stäbchen 256, 359–360
– Untergang, Diabetes mellitus 452
– Veränderungen, O_2-Vergiftung 772
– Verbindungen, Hypothalamus 367
– Zapfen 256, 359
Netzhautablösung 359
Netzhautdegeneration/-tumoren, Fundoskopie 358
Netzhautstellen, korrespondierende, Horopter 374
Netzwerkverschaltung, respiratorische Neurone 728–730
Neubildungen, im Alter 887

Neugeborene
– Druck, intrapleuraler 708
– Erythrozytenkonzentration 484
– Geschmackssinn 392
– Kreislauf, transitorischer 623–624
– REM-Schlaf 187
– Thermoregulation 847
– Vitamin-K-Mangel 788
neurales Netz(werk)
– Informationsverarbeitung 261–264
– laterale Hemmung 262
Neuralgie/neuralgische Schmerzen 97, 309
Neuralleiste, Entwicklung 296
Neuralrohr, Entwicklung 296
Neuralrohrdefekte, Folsäuremangel 789
Neuroadaptation
– mesolimbisches System 228–229
– Suchtsubstanzen 229
Neuroblasten, Entwicklung 296
neuroeffektorische Synapsen 411
neuroeffektorische Übertragung
– Arteriolen 412
– Effektorzellen 412
– Schrittmacherzellen 412
– vegetatives Nervensystem 411–412
neuroendokrine Reaktionen, Furchtverhalten 223
neuroendokrine Regulation 222
– Amygdala 223
neuroendokrines Interface, Hypothalamus 430
neuroendokrines Rückkopplungssystem, negatives 431
Neurofibromatose (Morbus Recklinghausen), Phäochromozytom, Adrenalin 600
neurogene Entzündung 303
neurogener Schock 619
neurogener Tonus, Muskulatur 109
Neuroglykopenie 453
Neurohypophyse 430, 442
Neurokinin-1-Rezeptor, Nozizeption 303
Neurokrinie 795
Neuroleptika, Schizophrenie 194
Neuromodulatoren, Rezeptoren 276
Neuromschmerz 97
neuromuskuläre Endplatte 78–79
neuromuskuläre Erregbarkeit
– herabgesetzte, Hypothyreose 448
– T_3/T_4-Überschuss 448
neuromuskuläre Funktionsstörung 109–110
neuromuskuläre Reedukation 205
neuronale AChR 63
neuronale Adaptation, Krafttraining 871
neuronale Aktivität, Hirndurchblutung/O_2-Verbrauch 176
neuronale Basis, Nozizeption 291
neuronale Membran, elektrische Signale 69–73
neuronale Netzwerke
– deszendierende Hemmung 262
– Eigenschaftsextraktion 263
– Funktionsanpassung 262
– primär afferente Depolarisation 262
– sensorische Bahnen 261–262
neuronale Repräsentation, Kortex 167
neuronale Verschaltung, thermische Afferenzen 842
neuronaleNetzwerke
– Gedächtnis 212
– hemmende Synapsen 262–263
Neurone
– Absterben, Lernen 206–207
– exekutive, Magen-Darm-Funktionen 421
– exzitatorische, auditorischer Kortex 330
– funktionelle Eigenschaften 153
– hypothalamische 433
– Inaktivierung, Lernen 206–207
– inhibitorische, auditorischer Kortex 330
– intestinofugale 416
– kardiovaskuläre, Spontanaktivität 421
– Kortex 166
– nozizeptive 304
– periglomeruläre 394
– propriospinale 139
– respiratorische 728
– Schäden, irreparable, Gewebsanoxie 772
– spinale, Netzwerk 139
– Varikositäten 411
– vegetative, Spontanaktivität 417
– zentrale, sensorische Bahnen 261
Neuronenensembles, Dynamik, Kortex 167–168
Neuropathie
– axonale 97
– diabetische 452
neuropathische Schmerzen 309–310
Neuropeptid Y (NPY) 233, 410
– Nahrungsaufnahme 232
Neuropeptide 276, 410
– Kortex 167
– nozizeptive Neurone 305
– Nozizeptoren, peptiderge 305
Neuropeptidrezeptoren 306
– G_s-Proteine 307
neuroplastische Vorgänge, NMDA-Rezeptor-Aktivierung 305
Neuropsychologie, Gedächtnis/Lernen 213–217
Neurotensin, Dünndarmsekretion 819
Neurotransmitter, Rezeptoren 276
neutrale Endopeptidase (NEP) 599
Neutralfette 5
neutralisierende Antikörper 510
Neutralzone, thermische 848
neutrophile Kampfphase 491
neutrophile Leukozyten 489–490
Neutrophile/neutrophile Granulozyten 505
– Normwerte beim Erwachsenen 484
Newton-Reibungsgesetz 575
Nexus ▶ gap junctions
$NF_\kappa B$ 603
– Superoxidanionen/Sauerstoffradikale 776
NFAT (nukleärer Faktor aktivierter T-Lymphozyten) 30
NGF ▶ nerve growth factor
NH_3/NH_4^+-Ausscheidung
– Regulation 754
– Säure-Basen-Haushalt 754
NH_3/NH_4^+-Puffer 754
NH_4^+, Säure, nicht titrierbare 754
NH_4^+-Ausscheidung, Aldosteronausschüttung 459
NH_4^+-Transport
– Henle-Schleife 645
– proximal-tubulärer 641
NHE1 48
Niacin 789
– Absorption 824
– lipidsenkende Wirkung 789
Niacytin 789
nichtadrenerge nichtcholinerge (NANC-)Transmitter 595
nichtallergisches Asthma 712
nichtalternde Populationen 878
nichtassoziatives Lernen 202–203
nichthomöostatische Triebe 219
nichtmyelinisierte Afferenzen, spinothalamisches System 277
nichtmyelinisierte Axone, Aktionspotenzial 69–71
nichtoxidative Schädigung, Altern 880
nichtpropulsive Peristaltik 797
– im Alter 887
nichtrespiratorische Alkalose 759, **760**, 804
nichtrespiratorische Azidose 759
Nicht-Stärke-Polysaccharide (NSP) 785
nichtstationäre Versorgungsbedingungen 768
Nidation 471
NIDDM (non insulin dependent diabetes mellitus) 451
Niederdrucksensoren 556
Niederdrucksystem 292, **582–587**
– Blutfüllung 582
– Blutvolumen 582
– Definition 582
– Druck 582
– Füllungszustand 584
– transmuraler Druck 584
Niemann-Pick-Krankheit 14
Niere 629–663
– Aminosäurestoffwechsel 653
– Aufgaben 630
– Ausscheidung 654
– Bau 630–632
– Bikarbonatresorption 640
– Blut-pH-Regulation 756
– Blutverteilung 634
– Ca^{2+}, Autoregulation 654
– Druck, interstitieller 653
– effektiver Filtrationsdruck 636
– Erythropoietin 485
– Fettsäureabbau 652–653
– fraktionelle Ausscheidung 661
– Fremdstoffe, Entgiftung 653
– Gewebsanoxie 772
– Glukoneogenese 653
– Hormone 437, 656
– interstitieller Druck 653
– Na^+-Transport 632, 652
– nervale Kontrolle 654–655
– O_2-Verbrauch 652, 765
– Parasympathikus/Sympathikus, Wirkungen 407
– Parathormonwirkung 685
– Proteinbildung 635
– Säure-Basen-Haushalt, Regulation 756
– Schilddrüsenhormone 447
– Stoffwechsel 652–653
– strukturelle Organisation 630
– sympathische Nerven 672
– Transportdefekte 650
– Transportkapazität 653
– Transportmaximum 654
– Transportprozesse, sättigbare 662
– Tubulussystem 631
Nierenarterienstenose, Hyperaldosteronismus 460
Nierenbecken 631
Nierendurchblutung 633–634, 765
– Aldosteronausschüttung 458
– Autoregulation 637
– Blutdruck 654
– hormonelle Steuerung 638–639, 655
– Regulation 637
– Verteilung 633–634
Nierenentzündung, Harnkonzentrierungsstörung 648
Nierenersatztherapie 661
Nierenfehlbildungen,Zyklooxygenasehemmer 659
Nierenfunktion 653–656
– Alter 886–887
– extrarenale Regulation 654–655
– Hormone 638
– Hypertonie 656
– Messgrößen 660–663
Nierengefäße
– Druckabfall/-verlauf 633
– Vasodilatation, B-Rezeptoren 611
Niereninsuffizienz 660
– Atmung, vertiefte 732
– chronische 660–661
– Kalziumphosphathaushalt, gestörter 690
– Plasmakreatininspiegel 660
Nierenmark
– Blutversorgung 634
– hypertones 22
– Versorgungsmangel 647
Nierenmarkdurchblutung 647
– druckabhängige Steigerung 612
– Regulation 634
Nierenrinde, O_2-Angebot 770
Nierenschädigung, Albuminkonzentration 480

Nierenschwelle 654
– Aminosäuren 662
– Glukose 641, 662
– Phosphat 662
Nierensteine 651–652
Nierenversagen 756
Niesreflex 728
nigrostriatales Fasersystem, dopaminerges 149
Nikotin
– Suchterzeugung 227
– Toxizität 391
nikotinische Azetylcholinrezeptoren (nAChR) 62–63, 90, 406
– Mutation 90
nikotinische Rezeptorkanäle
– Endplatte 89
– Kinetik 90
nikotinische Wirkung, Azetylcholin 408
Nikotinrezeptoren 90
– Magen-Darm-Trakt 794
nitric oxide (NO, Stickoxid) 410
NKCC1 ▶ $Na^+,K^+,2Cl^-$-Symporter
NK-Zellen (natürliche Killerzellen) 511, 832
NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) 93
– Suchterzeugung 227
NMDA-Kanäle
– Hemmung durch Magnesium 692
– Öffnung 93
NMDA-Rezeptoren 59, 62–63, 91–92, 306, 729
– Aktivierung, neuroplastische Vorgänge 305
– Block 59–60
– Hetertetramere 63
– ionotrope 305
– Schizophrenie 194
NO (Stickoxid, Stickstoffmonoxid) 28, 93, 410, 601, 608, 795
– Arteriosklerose 576
– arteriovenöse Shunts 576
– cAMP-Erhöhung 600
– Durchblutungsregulatoren 607
– Effekte 602–603
– Erektion 425, 595
– Hyperämie, funktionelle/reaktive 608
– Kortex 167
– Kotransmitter 410
– Langzeitpotenzierung 210
– Nierenfunktion 638
– Peristaltik, propulsive 416
– Sauerstoffsensoren 773
– Sauerstoffverbrauch 765
– Superoxidanionen/Sauerstoffradikale 776
– uÖS, Relaxation 802
– Vasodilatation 597
– Verfügbarkeit, reduzierte 603
– Wirkungsmechanismus 602–603
nodales Segment
– elektrische Kenndaten 71
– Ranvier-Schnürring 71
Nodus
– atrioventricularis (Atrioventrikularknoten, AV-Knoten, Aschoff-Tawara-Knoten) 522
– sinuatrialis (Sinusknoten) 522
NO-freisetzende Vasodilatatoren 602
Non-contact-Tonometrie 348
Nonhämeisen 790
non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) 451
Non-NMDA-Rezeptoren 93
– ionotrope 305
Nonsense-Mutationen, Kanalopathien 61
non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) 312–313
non-suppressible-insulin like activity (NSILA) **442**
Noradrenalin 80, 92, 276, **408**, 410, 418, 523, 600, 859
– Blutdruckanstieg 598
– Freisetzungshemmung 602
– Gefäßtonus 598
– Herz 524
– Herzinsuffizienz 559
– Hyperämie, funktionelle 608
– Katecholamine 408
– Kontraktionskraft, Herz 548
– Kortex 167
– Magen-Darm-Trakt 794
– Nebennierenmark 410
– Plasmakonzentration 593
– positiv-inotrope Wirkung 554, 556
– Reninsekretion 658
– Sinusknotenzellen 527
– subkortikale Transmitter 200
– Vasokonstriktion 593, 598
– vegetatives Nervensystem 408
noradrenerge Neurone 408
– Bewusstsein 199
– sympathische 411
noradrenerges System, Bewusstsein 199
Normalität 479
Normfarbtafel 376–377
Normoventilation 718
Normovolämie 478
Normoxie 767, **768**
Normozyt 484
NO-Synthase (NOS) 28, 93
– Ca^{2+}-Aktivität, intrazelluläre 683
– endotheliale (eNOS) 28, 601
– induzierbare (iNOS) 28, 602
– neuronale (nNOS) 28
Notfallreaktionen 866
– Adrenalin 410
– Nebennierenmark 410
Nox2 603
Nox-Familie/-Proteine 603
– Immunabwehr 603
– Signaltransduktion 603
noxische Reize/Reizung 256
– Haut 304
– mechanische, Transduktion 302
– Nozizeption 299
– Transduktion 301
Nozizeption 273–274, 281, 291–292, 299
– ▶ a. Schmerzen
– Definition 299
– Dermatome 277
– deszendierende Bahnen 307–308
– Dissoziation 312
– Dynorphine 308
– Endorphine/Enkephaline 308
– Haut 294
– Mediatoren 308
– Messung 301
– unter Narkose 307
– Nervenendigung, sensorische 301
– neuronale Basis 291
– noxische Reize 299
– Prüfung 294–295
– Qualitäten 291
– räumliches Auflösungsvermögen 291
– Reflexe 291
– Schmerzqualität 291
– Sensibilitätsprüfung 294
– Sinnesleistungen 291
– Subnucleus caudalis 281
– thalamokortikales System 307
– Wahrnehmung 291
nozizeptive Afferenzen
– Blutgefäße 292
– Herz 292
nozizeptive Neurone 279, 307
– CGRP 305
– Glutamat 305
– Neuropeptide 305
– spinale, rezeptive Felder 304
– Substanz P 305
– Synapsen, erregende und hemmende 305
nozizeptive synaptische Übertragung, Rezeptoren/Transmitter, Rückenmark 305–307
nozizeptives System 299–301
– deszendierende Fazilitierung 278
– deszendierende Hemmung 278
– peripheres 301–304
– spinales 304–307
– thalamokortikales 307–308
– zentralnervöses 299
Nozizeptoren 259, 299
– Antworteigenschaften 301
– Axone 301
– Chemosensibilität 302–303
– efferente Funktion 303
– Erregungsschwelle 302
– freie Nervenendigungen 291
– Gewebeschädigungen 291
– Immunsystem 303
– Magen-Darm-Trakt 795
– Nozizeption 303
– peptiderge 305
– periphere 291
– polymodale 302, 310
– Rekrutierung 310
– rezeptives Feld 301
– Schmerzsinn 255
– Sensibilisierung 310–311
– Struktur 301
– stumme 302, 310
– Sympathikus 310
– Transduktion 302–303
– Transformation 301
Nozizeptorschmerz
– pathophysiologischer 299, **309**
– physiologischer 299
NP-Bildung 601
– endotheliale Regulation 601
– schubspannungsabhängige 602
NREM-Schlaf (Nicht-REM-Schlaf)
– Alter 187
– mentale Prozesse 189
– Messung 185
NT-proBNP, Herzinsuffizienz, chronische 599
N-Typ-Inaktivierung, Kationenkanäle 58
Nuclei raphe 278, 844
Nuclei salivatorii 420
Nucleolus 6, **9**
Nucleus accumbens 148, 226, 234
Nucleus ambiguus 420
Nucleus basalis 197
Nucleus caudatus 148
Nucleus centralis amygdalae 421
Nucleus centralis lateralis 280
Nucleus cochlearis **330**
Nucleus coeruleus, Bewusstsein 199
Nucleus cuneatus 277
Nucleus dentatus 144
Nucleus dorsalis nervi vagi (NDNV) 232, 419, 421
Nucleus Edinger-Westphal 420
Nucleus emboliformis 143
Nucleus fastigii 142
Nucleus globosus 143
Nucleus gracilis 277
Nucleus inferior Roller 341
Nucleus interpositus 143
Nucleus lemnisci lateralis **330**
Nucleus medialis dorsalis 280
Nucleus medialis Schwalbe 341
Nucleus parabrachialis (PB) 234, 278
Nucleus parafascicularis 280
Nucleus paraventricularis hypothalami (PVH) 232, 421
– ADH 445
Nucleus praeopticus
– ADH 445
– SWS 189
Nucleus principalis, Mechanorezeption 281
Nucleus raphe, Bewusstsein 199
Nucleus reticularis 197–198
Nucleus ruber 140, 278
– Schädigung 155
Nucleus striae terminalis 421
Nucleus subthalamicus 148
– Elektrostimulation, Parkinson-Syndrom 150
Nucleus superior Bechterew 341
Nucleus suprachiasmaticus (SCN)
– Clock (circadian locomotor output cycles kaput) 183
– Cycle 183
– Wach-Schlaf-Oszillator 183

Nucleus tractus solitarii (NTS) 556, **804**
– Afferenzen, Respirationstrakt 735
– zentrale Verbindungen 388
Nucleus ventralis posterior lateralis (VPL) 279
Nucleus ventralis posterior medialis (VPM) 279, **281**, 388
Nucleus ventromedialis (VMb) 234
Nucleus vestibularis 140
Nucleus vestibularis lateralis (Deiters) 140, 278, 341
Nüchternperiode(-zustand, Magensaftsekretion 805, 807
Nukleolus 6, **9**
– Proteine, ribosomale 9
– RNA 9
Nukleoproteine, Absorption/Verdauung 828–829
Nukleotide, zyklische 27–28
– gating 58
– glatte Muskulatur, Relaxation 122
nutritives Verhalten, Hypothalamus 433
Nykturie
– Herzinsuffizienz 558
– Ödeme 677
Nystagmus 343
– Cupulolithiasis 338
– Drehstuhlprüfung 343
– kalorische Reizung 343
– kalorischer 343
– optokinetischer (OKN) 343, **355–356**, 367
– postrotatorischer 343
– Spacelab-Experimente 343
– vestibulärer 343

O

O_2
– ▶ a. Sauerstoff…
– Anlagerung 745
– Blut, fetales 750
– Diffusionskoeffizient 741
– gelöst im Blut 741
– Löslichkeitskoeffizient 741
– als Noxe 775–776
O_2-Abgabe
– Gefäße 766
– Strömungsgeschwindigkeit, Blut 766
O_2-Abgabefähigkeit 746
O_2-Abhängigkeit, Hämoglobin, Konformation 746
O_2-Affinität 744–745
– 2,3-Bisphosphoglyzerat-Wirkung 746
– Erythrozyten 746
– HbF 750
– P_{50}-Wert 744
– Temperatureinfluss 746–747
O_2-Angebot 770
– Durchblutung 769
– Erhöhung 769
O_2-Antwortkurve, physiologische 735
O_2-Aufnahme
– Blut 716
– körperliche Arbeit 862
– Messung 836–837
O_2-Ausschöpfung 769, 863
O_2-Austausch 766
O_2-Beatmung 772
O_2-Bedarf 764–766, 769
– Großhirnrinde 176
O_2-Beladung, Blut 743–744
O_2-Bindung
– Blut 752
– molekulare Mechanismen 745–746
– O_2-Partialdruck 744
– pCO_2 746
– pH 746
O_2-Bindungskurve 744–745
– effektive 771
– Hill-Koeffizient 745
– Steilheit 745
O_2-Defizit
– Abtragen, Muskelaktivität 115
– beeinflussende Faktoren 858
– Energiebereitstellung 858–859
O_2-Differenz, artiovenöse 863
O_2-Diffusion 769
– Erythrozyten 718
– Myoglobin 770
O_2-Diffusionskapazität, Lunge 718
O_2-Empfindlichkeit, Chemorezeptoren 734
O_2-Extraktion, Herzmuskel 569
O_2-Gehalt
– arterieller, O_2-Angebot 770
– arteriovenöse Differenz ($avDO_2$) 570, 742
– arteriovenöse Differenz (avD_{O2}) 744, 771
– Blut 744
– Differenz 764
– Senkung, Hypoxämie 771
O_2-Kapazität 743
– Anämie 771
– Blut 744
– Erythrozytenbildung 770
– Hämoglobinsynthese 770
O_2-Konzentration
– arterielle 862
– gemischtvenöse 862
– reaktive Sauerstoffspezies 775–776
O_2-Mangel 772
– Angiogenese 774
– Atmungsstörungen 764
– ATP-abhängige Synthesen und Transporte 764
– Azidose, nichtrespiratorisch 764
– Durchblutungsstörungen 764
– Entzündung 776
– Gefäßversorgung, Anpassung 774
– Wirkungen 769–773
O_2-Nachlieferung, Einschränkung 769
O_2-Partialdruck (pO_2)
– Abfall, Hyperämie, reaktive 608
– Abhängigkeit vom Lebensalter 722
– arteriolärer, Absenkung 602
– Chemorezeptoren, arterielle 612
– Differenz, mittlere 718
– Erythrozyten 718
– Fetus 749–750
– Gewebe 768
– Hyperoxie 772
– kritischer, Mitochondrien 768
– Messung 768
– O_2-Bindung 744
– Redoxstatus 774
– Senkung, Hypoxie 771
– Verteilung 767–768
O_2-Radikale **775–776**
– Abbau, Peroxidasen 776
– Bildung 604
– Metallionen 775
– O_2^--Konzentration 775–776
– Produktion, enzymatische Quellen 603
– vaskuläre 603
– Zellschäden 775
O_2-Reserven
– Alveolarluft 858
– Hämoglobin 858
– Myoglobin 858
O_2-Rezeption, Typ-I-Glomuszellen 734
O_2-Sättigung 744
– arterielle 747
– Hämoglobin 768
– S-förmiger Verlauf 744
O_2-Schuld
– Energiebereitstellung 859
– Muskelaktivität 115
O_2-Sensoren 773
– Erythrozyten 773
– funktionelle 773–775
O_2-Speicher
– Auffüllung 859
– Myoglobin 769
O_2-steady state 859
O_2-Therapie 772
– O_2-Vergiftung 772
O_2-Träger, künstliche 747
O_2-Transport 698
– Blut 743–748
– Fetus 749
– intrazellulärer, Myoglobin 770
– konvektiver 769
O_2-Transportkapazität, Doping 875
O_2-Umsatz, Energiebereitstellung 857
O_2-Ventilationsantwort 735
O_2-Verbindungen, reaktionsbereite 775–776
O_2-Verbrauch **764–765**, 770
– Atemmuskulatur 713
– Herzmuskelfunktion 566–567
– körperliche Belastung 618
– Koronardurchblutung 569
– lokale Unterschiede 764
– Modulation 765
– neuronale Aktivität 176
– Niere 652
– Organe 765, 837
– Organfunktion, gesteigerte 765
– PET 764
– in Ruhe 176
– Stickoxid (NO) 765
– subendokardialer 570
– T3 765
– Temperatureinfluss 765
– therapeutische Reduktion durch Hypothermie 765 766
O_2-Vergiftung 772
O_2-Versorgung 770
– Gewebe 766–769
– Gewebehypoxie 770
– Hypoventilation, alveoläre 771
– hypoxiegefährdete Gewebeareale 766
– Muskelarbeit 861
– Störungen 770–772
– unzureichende, Herzmuskel, Stoffwechsel 568
O_2-Vorräte, Gewebe 769
O_2-Versorgung, Herzmuskel 569
OAT 1 (Dikarboxylat/PAH-Antiporter) 44, 814
oberflächenaktive Substanzen, Alveolen 702
Oberflächenepithel, Magen 805
Oberflächenfarben, Wahrnehmung
– Area V4 370
– Gyrus fusiformis 383
Oberflächenrezeptoren 26–27
Oberflächenschmerz 304
– somatischer 300
Oberflächenspannung, Alveolen 701–702
Objektagnosie 382
Objekterkennung 284, 381–383
– primärer somatosensorischer Kortex 284
– taktile 284
objektive Sinnesphysiologie 252
Objektmerkmale, abstrakte 284
Objektwahrnehmung, Assoziationsfelder, visuelle 381–383
observatives Training, motorisches Lernen 869
Obstipation 672, 821
– Hypothyreose 448
obstruktive Ventilationsstörungen 713
Occludin 39–40
OCT1 (H^+/TEA-Antiporter) 44
Octokalziumphosphat, Knochen 688
Odorant 28
Ödeme **591**
– Bildung 586, 677–678
– Filtrationsdruck, kapillärer 591
– Gauer-Henry-Reflex 677
– Herzinsuffizienz 558
– Histamin 597
– interstitielle 479
– Leberzirrhose 677
– Muskulatur 113
– Nykturie 677
– renale 591
– zelluläre, osmotischer Druck 479
– zytotoxische 591

ösophageale Phase, Schluckakt 802
Ösophagus
– Passagegeschwindigkeit 802
– peristaltische Welle 802
– Sinneseindrücke 292
Ösophagusdruck, intrapleuraler Druck 708
Ösophaguspassage 802
Ösophagusspasmus, diffuser 803
Ösophagussphinkter 798
– unterer 802
Ösophagustemperatur 842
Östradiol 454
– Granulosazellen 470
östrogenabhängige Veränderungen 466
Östrogene 439
– im Alter 886
– Ca^{2+}- und Phosphatabsorption 687
– Ovar 466
– Schwangerschaft 472
– bei Sportlern 440
Östrogenmangel
– Klimakterium 474
– Knochen, Entmineralisierung 689
Östrogenrezeptoren 465
Off-Bipolarzelle, Netzhaut 359
offene Systeme
– Kohlendioxidabgabe, Messung 836
– Sauerstoffaufnahme, Messung 836
offenes kanalikuläres System, Thrombozyten 492
Offenwinkelglaukom 348
Off-Zapfenbipolarzellen, Netzhaut 363
Off-Zentrum-Ganglienzellen, Netzhaut 359, **363**
Off-Zentrum-Neurone 363
Ohm-Gesetz 574, 581
– Strömungswiderstands-bestimmung 575
Ohr 316
– äußeres 319, 331
– Aufbau 319
– Aufgabe 316
– Frequenzselektivität 326
Ohrmuschel, Richtcharakteristik 331–332
Ohrspeicheldrüse 800
Okklusion, Eigenreflexe 132
okuläre Dominanzsäulen 208
– Sehrinde, primäre 369
okzipitale visuelle Areale 370
olfaktorisches System, Chemotopie 395
Oligo-α-1,6-Glukosidase 826–827
Oligoasthenoteratozoospermie 468
Oligopeptidasen, Proteinverdauung 827
Oligopeptid-H^+-Symport 828
Oligosaccharidasen 826
Oligosaccharide 785
Oligozoospermie 468
Olive 144
Omeprazol 806
On-Bipolarzellen
– Depolarisation 362
– Hyperpolarisation 362
– Netzhaut 359
Ondine-Hirschsprung-Syndrom 733
Onkogene 32
onkotischer Druck 43, 479, 668, **670**
– Ionentransportsysteme 668
On-off-Amakrine, Netzhaut 359
On-off-Neurone 331
Ontogenese, Globin, Isoformen 743
ontogenetische Entwicklung, ZNS 187
On-Zapfenbipolarzellen, Netzhaut 362
On-Zentrum-Ganglienzellen, Netzhaut 359, 363
On-Zentrum-Neurone 363–364
Oogenese 469
Oogonien 469
Oozyten
– primäre 469
– sekundäre 470
operante Konditionierung 204, 205
– Schmerzen 312
Ophthalmoskopie, direkte/indirekte 358
Opiat-/Opioidrezeptoren 228, 306
– Aktivierung, Nozizeption 308
Opiate/Opioide 227, 795
– Dopaminsystem 228
– endogene 191, 228, 276, 308
– Nozizeption 308
– Schlaf-Wach-Rhythmus 191
– Schmerztherapie 313
– Suchterzeugung 227–228
opioide Zell-/Fasersysteme, Bewusstsein 199
ν-Opioidrezeptoren
– Morphin 313
– Opiate 313
Opioidsystem, endogenes 191, 228, 276, 308
Oppenheim-Reflexe 136
Opsin 360
Opsonierung, Antikörper 510
Opsonisation, Phagozytose 13
Optionalschlaf 190
optische Abbildung 348–349
– Refraktionsanomalien 350
optische Stellreflexe 141
optokinetischer Nachnystagmus (OKAN) 356
optokinetischer Nystagmus (OKN) 343, **355–356**
Orai 30
orale Immunität/Immuntoleranz 832
orale Phase, Schluckakt 801
orbitaler Kortex, präfrontaler 199
orbitofrontaler Kortex 149, 164
– Emotionen 222
– Geschmack 675
– zerstörter, Furchtverhalten 224
Ordinalskala 268
Ordinalversuch 268
Orexin 191, 418
– Narkolepsie 188
Organdurchblutung 417, 574
– Autoregulation 596
– Herzzeitvolumen 618, 769
– Langzeitanpassung 769
– Regulation 769
– Strömungswiderstand 769
Organe, O_2-Verbrauch 765, 837
Organentwicklung, Embryo/Fetus 472
organische Basen, proximal-tubulärer Transport 644
organische Matrix, Knochen/Knorpel 15
organische Säuren
– Na^+-gekoppelter Symport 640
– proximal-tubulärer Transport 643
– Resorption/Sekretion 643
Organismus
– Osmolarität 23
– Wasseranteil 666
Organogenese 464
Organreserve 884
Organsauerstoffversorgung, Analyse 768
Organum
– vasculosum laminae terminalis 613
– vomeronasale (Jacobson-Organ) 399
Organveränderungen im Alter 884–887
Orgasmus
– bei der Frau 427
– orgastische Manschette, Kontraktion 428
– Sakralmark, zerstörtes 426
– Uterus, Kontraktion 428
Orgasmusphase (sexueller Reaktionszyklus) 428
– der Frau 471
– des Mannes 469
orgastische Manschette 427, 471
– Kontraktion, Orgasmus 428
Orientierungsreaktion 202
– Lernen, nichtassoziatives 202
Orientierungssäulen, Sehrinde, primäre 369
Orientierungsspezifität 368
– Sehrinde, primäre 368
Orthographie, Schlaf 185
Orthopnoe 718
Orthostase 616–618
– aktive Anpassungsvorgänge 617
– arterieller Druck 584
– Belastungsprüfung 617
– Dehnungsrezeptoren 617
– Hypotonie 617
– kardiale Reaktionen 617
– Pressorezeptoren 617
– Synkope 617
– vasomotorische Reaktionen 617
– venöse Drücke 584
Ortsprinzip (Ortstheorie), Tonfrequenz 326
Osmolalität **21**, 219, 479, **670**
– Erfassung 671
– Gleichgewichtsstörungen 671
– Harn 672
– Messung 671
Osmolarität 479, **670**
– Organismus 23
Osmolyte, organische 21, **22**
Osmoregulation, Hypothalamus 429
Osmose 43
osmotisch wirksame Teilchen, Blutplasma 669–670
osmotische Clearance 661
osmotische Diurese 651
– Diabetes mellitus 452
– Harnkonzentrierungsstörung 648
osmotische Eigenschaften, Erythrozyten 488
osmotische Hämolyse 488
osmotischer Druck 43, 479, 670
osmotischer Durst 674
Osteoblasten 688
Osteoklasten 688
– Aktivität, Glukokortikosteroide 689
Osteomalazie 687
– Vitamin-D-Mangel 686
Osteoporose 688
– Kalziummangel 791
– peak bone mass 791
– Vitamin D 787
Osteoprotegrin, Knochenaufbau/-umbau 689
Oszillationen
– Bewegungsabläufe 168
– EEG 172
– Erlebnisbewusstsein 193
– MEG 172
Oszillatoren, endogene/innere Uhren 182
otoakustische Emissionen (OAE) 328
Otolithenmembran 338
ototoxische Medikamente 324
Ouabain, Nierenfunktion 638
ovales Fenster 320, **322**
Ovar
– Mediastinum 469
– Östrogene 466
ovarielle Reserve, Erschöpfung, Klimakterium 474
ovarielle Zyklen 469
overshoot, Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 518
Ovulation 470
– Körperkerntemperatur 850
Oxalat, Tubulustransport 639, **643**
Oxidasen, Peroxisomen 8
Oxidation
– Fettsäuren 856
– Kohlenhydrate 856
Oxidationswasser 665
oxidative Phosphorylierung, Muskelaktivität 114
oxidativer Abbau 665
oxidativer Stress 880
– Ca^{2+}-abhängige Regulation 30
Oxygenation, Hämoglobin 742
Oxygenierung
– Hämoglobin, Pufferkraft 745
– Herzmuskel 570

Oxytozin 232, 418, 439, **444**, **467**, 671
– Ausschüttung, Stimulation 444
– Geburt 473
– Milchejektion 473
– Salzappetit 674
– soziale Bindung 231
– Wirkungen 444
oxytozinerge Neurone 233
– Durst 674
– Salzappetit 674

P

P66shc, Altern 883
Pachytän, Meiose 468
Pacini-Körperchen (PC-Sensor) 257, 284
– Vibrationsreize 286
PAH-Clearance 662
Paläozerebellum 142
Pallidum 148
Palmitinsäure 829
Paneth-Zellen 822
– α-Defensine 831
Pankreas 809–812
– Funktionsreserve 811
– Hormone 449–454
– Sekretion 757
Pankreasamylase, Stärkespaltung 826
Pankreaslipasen 829
– Fettverdauung 829
Pankreaspeptidasen, Proteinverdauung 827
Pankreassaft 809–811
– Elektrolyte 810
– Enzyme 809
– HCO_3^--Sekretion 757
– Trypsininhibitor 810
Pankreassekretion 810–811
– Azinuszelle, Stimulations-Sekretions-Kopplung 810
– Cholezystokinin 811
– gastrale, intestinale bzw. kephale Phase 811
– interdigestive 811
– Sekretin 811
pankreatisches Peptid (PP), Nahrungsaufnahme 232–233
Pankreatitis 811
– Magnesiummangel 693
Pankreozymin, Insulinausschüttung 450
Pantothensäure 789
– Absorption 824
Panzytopenie 487
Papillae
– filiformes 387
– foliatae 387
– fungiformes 387
– vallatae 387
Paraaminohippursäure (PAH) 643
parabolisches Geschwindigkeitsprofil 575
Paracetamol, Fieber 851
paradoxe Hitzeempfindung 289, **291**
paradoxe Kälteempfindung 289, **290**
paradoxe Temperaturempfindung 289
paradoxer Schlaf 185
Parästhesien 97, 589
parafaziale respiratorische Neuronengruppe (pFRG) 728
Paraflocculus, blickmotorische Zentren 357
parahippocampale Region 164
parakrin wirkendes vasoaktives Peptid, Adrenomedullin 600
parakrine Prozesse, lokale 413
Parakrinie 795
paralimbische Kortexareale 166
Parallelfasern, Langzeitdepression 94
Parallelverarbeitung
– retinale Ganglienzelle 364
– visuelle Signalverarbeitung 379
Paralyse, periodische, hyperkaliämische 67
paramediane pontine Formatio reticularis (PPRF) 357
Paramyotonia congenita 105
paraolfaktorisches Areal 164
Parapsychologie 254
– Täuschungen 254
Parasiten 21
Parasympathikotonus, Kreislaufschock 619
Parasympathikus **404–405**
– ▶ a. Nervus vagus
– ▶ a. Vagus
– Aktivierungseffekte 407–408
– Bronchien 700
– Bronchokonstriktion 700
– Darmnervensystem 416–417
– Effektoren 405
– Erregungsbildung/-leitung 526
– Ganglien 405
– Gastrinfreisetzung 807
– Gastrointestinaltrakt 793–794
– Harnblase 422
– Hemmung, Fernakkommodation 352
– Herzwirkung 524
– Kardiomotoneurone 421
– Nahakkommodation 352
– peripherer, Signalübertragung 411–414
– präganglionäre Neurone 405
– sakraler, Erektion 425
– Sinusknoten 527
– Speichelsekretion 800
– Transmitter 406–411
– Viszerozeption 293
– Wirkungen 406
parasympathische Efferenzen, Dünndarm 818
parasympathische Ganglien 414
– paravertebrale 414
– Relaisfunktion 414
parasympathische Neurone
– Erektion 425
– NO 410
– postganglionäre 411, 425
– präganglionäre 419–420
– vasodilatatorisch wirkende, Geschlechtsorgane, äußere, weibliche 427
Parasympatholytika 408
Parasympathomimetika 408
Parathormon (PTH, Parathyrin) 27–28, 439, **685–686**, 688
– Ausschüttung 685
– Ausschüttungsstörungen 689–691
– Ca^{2+}-Absorption 687
– Ca^{2+}-Absorption/-Resorption 437, 687
– Ca^{2+}-Konzentration, intrazelluläre 686
– hungry bone syndrome 690
– Hypoparathyreoidismus 690
– Inaktivierung 653
– Kalzitriolbildung 685–686
– Knochen 685
– Knochenresorption 689
– Mangel 690
– Nierenfunktion 638, 685
– Phosphatabsorption/-resorption 687
– renale Verluste 690
parazelluläre Permeabilität, Darmepithel 822
parazellulärer Shuntweg, Resorption 640
parenchymatöse Organe, Viszerozeption 293
parietaler Kortex 192
– posteriorer 281
Parietallappen
– Assoziationsregionen 379
– inferiorer 380
– Integrationsregionen 379
– Läsionen 246
– posteriorer 380
– visuelle Areale 379
parietotemporale Läsionen 193
Parkinson-Syndrom 148, 150
– Plazeboeffekt 308
paroxysmale Tachykardie 610
Pars
– compacta (Substantia nigra) 148
– intermedia (Spinozerebellum) 143
– intermedialis spinozerebellaris 144
– reticulata (Substantia nigra) 148–149
Pars-pro-toto-Erkennung, visuelle 383
Partialantigene 500
Partialdruckdifferenz
– Atemgasaustausch 766
– Atemgase 741
Partialdrücke
– alveoläres Gasgemisch 717
– Lungenkapillaren 718
partielle Ageusie 392
partielle Anosmie 395, 395
partielle Thromboplastinzeit (PTT) 498
parvozelluläres (P-)System 363, 367
Pascal, Schalldruck 316
Passagegeschwindigkeit, Ösophagus 802
Passavant-Wulst 801
passive Immunisierung 512
Patch-clamp-Technik 53, 396
Pausen 874
– Erholung 874
Pavor nocturnus 188
Pawlow 203
pCO_2, O_2-Bindung 746
pCO_2-Messung, Säure-Basen-Störungen 761
PCO-Syndrom (polyzystisches Ovarsyndrom) 470
PC-Rezeptoren
– Beschleunigungssensoren 283
– rezeptive Felder 283
– Vibrationssinn **285**
PDGF (platelet-derived growth factor) 492
– Angiogenese 605, 774
– Atherosklerose 604
2-P-Domänen-Kaliumkanäle 66
peak bone mass, Osteoporose 791
peak expiratory flow (PEF) 703
– forcierte exspiratorische Vitalkapazität (FVC) 715
peak power 868
PEEP-(positive end-expiratory pressure-)Beatmung 715
Pendelbewegungen 796
– Dünndarm 818
Penetration, sexuelle Erregung der Frau 471
Penis
– Rigidität 426
– Schwellkörper 468
Pentosen, Absorption 827
Penumbra 772
Pepsine 806
– Proteinverdauung 827
– Sekretion im Alter 887
Pepsinogene 806
– Hauptzellen 806
PepT1 44
PepT2 44
Peptid YY (PYY) 233, 430
– Nahrungsaufnahme 233
– Pankreassekretion 811
Peptide 80
– Endozytose 642
– Exozytose 16
– H^+-Symporter 642
– proximal-tubuläre Resorption 643
– proximal-tubulärer Transport 642–643
Peptidhormone ▶ Andockstelle
Peptidtransporter 653
Peptidüberträgerstoffe 80
peptisches Ulkus 808
Per 183–184
Perfluorkarbone 748
Perforanzvenen 586
perforierte Membran (Diaphragma), Kapillaren 589
Perforin 508

Perfusion
– Atemgasaustausch 766
– Kapillaren 768
– terminale Strombahn 768
Perfusionsdruck, adäquater, Aufrechterhaltung 608
Perfusionsverteilung, regionale, Lungendurchblutung 720
Perilymphe 320, **322**, 323, 338
Perimetrie 372
– kinetische/statische 372
perinukleärer Raum 6, **8**
perinukleärer Spalt 7
periphere Sensibilisierung 295
periphere Strompulse 579–580
peripherer Widerstand
– Adrenalin 598
– Glukokortikosteroide 456
Peristaltik
– Dünndarm 818
– Magen 804
– Magen-Darm-Trakt 116
– nichtpropulsive 797
– Ösophagus 802
– propulsive 415, **416**, 796
peristriataler Kortex 164
peritubuläre Kapillaren 633
periventrikuläre Zone, Hypothalamus 430
Perizyten (Rouget-Zellen) 99
– Angiogenese 774
– Venolen 588
Permeabilität
– Diffusionspotenzial 64
– Erythrozytenmembran 488
Permeabilitätspotenzial, Mechanosensoren 260
Permeabilitätsselektivität 634
– glomerulärer Filter 634
Permeation, exzitatorische Rezeptorkanäle 63
Peroxidasen
– Katalase 8
– Sauerstoffradikale, Abbau 776
Peroxisom(en) 5–6, **8**
– Oxidasen 8
Peroxydradikale (ROO) 787
Perseverationen 158
Perspiratio insensibilis 665, 847
Perspiratio sensibilis, körperliche Aktivität 864
perzeptive Funktionen 246
PET (Positronenemissionstomographie) 176–177
– Zeitauflösung 177
Peyer-Plaques
– Lymphfollikel, solitäre 832
– M-Zellen 832
Pfeiffer´sches Drüsenfieber 287
Pflanzenöle 784
pflanzliche Fette 784
Pfortadersystem 431
pFRG (parafaziale respiratorische Neuronengruppe) 728
pH
– Bedeutung 752–755
– Ermüdung 872
– gating 58
– Knochenmineralisierung 689
– O_2-Bindung 746
– Pufferung 752–755
pH-abhängige Funktionen 752
Phäochromozytom 600
– Adrenalinsekretion 600
– Hypertonie 616
Phagozytose 13
– Leukozyten 489
– Makrophagen/Monozyten 504
Phantomschmerz 209, 296, 309, 311
– kortikale Reorganisation 209
Pharmaka 227
– BSG-Bestimmung 482
– positives Verstärkersystem, Beeinflussung 226
pharmakomechanische Kopplung, glatte Muskulatur 121
pharyngeale Phase, Schluckakt 801–802
phasische Kontraktionen, Gastrointestinaltrakt 796
phasische Regulation, Blutdruck 421
phasischer Dehnungsreflex 131
phasisch-rhythmische Kontraktionen 116–117
pH-Clearance, Magen 803
pH-Empfindlichkeit, Ionenkanäle 752
Phencyclidin, Suchterzeugung 227
Phenole 832
Phenylalanin 784
Pheromone, Körpergeruch 399
PHEX (phosphate regulating homology of endopeptidase on X chromosome) 688
pH-Messung
– CO_2-Partialdruck 722
– Säure-Basen-Störungen 761
Phon 318
Phonation 332, **333**, 726–727
Phonokardiographie, Herztöne 561
phonologische Störung, Dyslexie 242
pH-Optimum, Exozytose 16
Phosphat 683
– Aufnahme, Insulin 451
– H^+-Ausscheidung 755
– Homöostase, Vitamin D 787
– intrazelluläre Bedeutung 684
– Knochen 755
– im Körper 684
– Kontraktionskraft, Herz 555
– Na^+-gekoppelter Symport 640
– Nierenschwelle 662
– physiologische Bedeutung 684
– renaler Verlust, Hyperparathyreoidismus 691
– Säure, titrierbare 755
– Transport, proximal-tubulärer 641
– Tubulustransport 639
– Verteilung 684
Phosphatabsorption
– Darmepithel 824
– renale 687
Phosphatausscheidung, renale 687
Phosphatbilanz 685
Phosphat-Carrier 654
phosphate regulating homology of endopeptidase on X chromosome (PHEX) 688
Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3-K) 25, 31–32
– Altern 882
Phosphatidylinositol-abhängige Kinase (PDK) 32
Phosphatidylserin 33
Phosphatkonzentration
– Blut 687
– zelluläre, Regulation 685
Phosphatmangel
– ATP, Phosphorylierungspotenzial 691
– intrazellulärer 654
– Magnesiummangel 692
Phosphatonine 688
Phosphatpuffer 684, 754–755
Phosphattransfer, Magnesium 791
Phosphattransport
– intestinaler 687
– renaler 687
Phosphattransporter 642
Phosphene 347
– elektrische 347
Phosphodiesterase (PDE) 361
– cAMP, Inaktivierung 27
Phosphodiesterasehemmer, Hyperkalziämie 691
Phosphofruktokinase
– Alkalose/Azidose 752
– Reaktion 746
Phospholamban 522
Phospholipase A, Ca^{2+}-Aktivität, intrazelluläre 683
Phospholipase A_2 (PLA_2) 33
– Fettverdauung 829
– Hämostase 493
Phospholipase C (PLC) 28, 120, 391, 600
– Aktivierung, α_1-Adrenorezeptoren 409
– α_1-Rezeptoren 554
Phospholipiddoppelschicht, Plasmamembran 5
Phospholipide 5, 494, 814, 829
– amphiphile 5
Phosphor 791
Phosphorylasekinase, Ca^{2+}-Aktivität, intrazelluläre 683
phosphorylierte Substrate, Umwandlung, Magnesium 791
Phosphorylierung 25, 31
– oxidative 858
– Regulation 25
Phosphorylierungsenzyme, oxidative, Mitochondrien 16
Photophobie 378
Photopigmente, Absorptionskurven, spektrale 376
photopisches Sehen 359, 366
Photorezeptoren/-sensoren 257
– L-Glutamat 362
– Netzhaut 359
– Transmitter 362
– Zahl und Verteilung 360
Phototransduktion 361
Phrasen 238
pH-Regulation **755–759**
– zelluläre 755
pH-Ventilationsantwort 735
pH-Wert
– intravesikulärer 16
– vesikulärer 16
physikalische Manipulationen, Doping 875
physikalischer Brennwert 835
physiologische Antwortkurve, O_2 735
physiologische Erregung, vegetative Neurone 406
physiologische Heterogenität, Altern 884–885
physiologische Leistungstests 866
physiologischer Brennwert 782, 835
physische Begleitreaktionen 866
Physostigmin 82
Pigmentepithel
– Fundoskopie 358
– Netzhaut 359
Pigmentierung im Alter 887
Pigmentsteine 816
Pilzpapillen 387
Pinozytose **13**
– Proteine 653
Plättchen-aktivierender Faktor (PAF) 489
Plättchenfaktor 4 (Antiheparin) 492
Plättchengranula 492
Plättchenmorphologie 492
Plaquekappe, fibröse, Atherosklerose 605
Plasma 478
– Lipide 482
Plasmaelektrolyte 479
Plasmaersatzlösungen 479
Plasmafluss, renaler 636, 663
Plasmakonzentration 662
– diffusible Substanzen 590
Plasmamembran 5–6
– Ca^{2+}-Rezeptoren 683–684
– Phospholipiddoppelschicht 5
Plasma-negatives Potenzial 670
Plasmaproteine 479–480
– Abwehrfunktion 480
– Aminosäurenreservoir 480
– Bildung 481
– Fraktionen, Elektrophorese 480
– hochmolekulare 576
– Hormone, Bindung 438
– Konzentration 479
– Pufferfunktion 480
– Umsatz 481
– Vehikelfunktion 480
Plasmaproteinsynthese
– Glukokortikoide 455
– Leber 812
Plasmaraum 667
plasmatische Barriere, Kernhülle 9
Plasma-Transferrin 825
Plasmavolumen
– körperliche Aktivität 863
– Muskelarbeit 611
– Quantifizierung 667

Plasmawasser 479
Plasmazellen 490
– Antikörperbildung 511
– IgA-bildende 832
Plasmin 496
Plasminogen 496
Plasminogenaktivatoren 496
plastische Reorganisation, rezeptive Felder 296
Plastizität
– Erwachsenenalter 296
– Gehirn, Lernen 206–209
– glatte Muskulatur 123
– kortikale Karten 209
– Lebensverläufe 890
– Stammzellen 483
– Synapsen 83
– Zelle 16
Plateauphase
– Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 518
– sexueller Reaktionszyklus 428, 469, 471
Plateau-Potenzial, Motoneurone 139
Plateauwert, V_{O2max} 862
platelet-derived growth factor ▶ PDGF
Plattform, statische Reflexe 342
Plazeboeffekt, Schmerztherapie 308
Plazenta 472
Plazentaschranke, Anti-D-Antikörper/IgG 500
Pleiotropie, antagonistische 890
Plexus
– myentericus (Auerbach) 415, 793
– submucosus (Meissner) 415, 793
pluripotente somatische Stammzellen, Dünndarmepithel 822
Pluripotenz, Keimzellen 463
Plussymptome, Parkinson-Syndrom 150
PMN-Elastase 490
Pneumonie, mukoziliäre Clearance 701
Pneumotachographie 704, **714–715**
– Atemstromstärke, maximale 714
– Messprinzip 704
Pneumothorax 708
Poikilothermie 840
Poikilozytose 484
– BSG-Bestimmung 482
pointillistische Bilder, additive Farbmischung 376
polarographische Verfahren
– Blutgaswerte, arterielle, Messung 722
– O_2-Partialdruck, Messung 768
polychromatisches Licht 346
Polydipsie 674
Polymerasen 18
Polymerisation
– Aktin 12
– Fibrin 495
polymodale Assoziationsfelder 165
polymodaler Assoziationskortex 165
Polymorphismen, Cholesterolwerte 785
polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMN) 490–491
Polyneuropathie, sensomotorische, Diabetes mellitus 589
Polyphenole, Kolonkanzerogenese, Prävention 786
Polyploidie 471
Polyurie, Hyperkalziämie 691
polyzystisches Ovarsyndrom (PCO-Syndrom) 470
POMC-(Proopiomelanokortin-)Zellen 455
– Glukokortikoidausschüttung, Regulation 454
Pons 144
– bulbäre Abschnitte, Kreislaufregulation 614
– Formatio reticularis 140
– kardiorespiratorisches Netzwerk 729
pontine respiratorische Gruppe (PRG) 728
Pontozerebellum 142, **144–145**, 161
– Schädigungen 145
Poren
– Diffusion 589
– intrazelluläre, Kapillaren 589
Porenblock, spannungsabhängiger 59, 65
Porendilatation, Zellkern 9
Porenradius, mittlerer 588
portale Hypertension, Leberzirrhose 677
Portalgefäße 465
positive Chronotropie 524, 527, 554
positive Dromotropie 524, 527, 554
positive Frequenzinotropie 555–556
positive Inotropie 521
positive Lusitropie 522
positive Rückkopplung, Atmung 731
positive Verstärker/positives Verstärkungssystem 219, 225
– Adrenalin/Noradrenalin 554
– Beeinflussung, Pharmaka 226
– dopaminerge Neurone 226
– Sucht 228
positiv-inotrope Wirkung 524
– Adrenalin 556
– Herzglykoside 554
– Noradrenalin 556
positiv-lusitrope Wirkung 524
Positivzeichen, Somatosensorik 294
Positronenemissionstomographie (PET) 176–177
– Basalganglien 151
– Herzstoffwechsel 570
– O_2-Verbrauch 764
posteriorer parietaler Kortex 164, 281, 285
postganglionäre Neurone 404
– parasympathische 411, 425
posthepatischer Ikterus 817
Postinspiration 725–727
– Steuerung 731
postinspiratorische (PI-)Neurone 728, 731
postinspiratorische Relaxation 725
postkapilläre Venolen **588**
– Druck 582
– Gesamtquerschnitt 581
Postmenopause, Osteoporose 791
postnatale Reifung, somatosensorische Bahnen 296
postprandiale Alkalose 757
postrotatorischer Nystagmus 343
postsynaptische Bahnung 85
postsynaptische Hemm-Mechanismen 84
– spinale 136–138
postsynaptische Mechanismen, Langzeitpotenzierung 93
postsynaptische Membran 95
– Depolarisation 63–64
– Hyperpolarisation 64
postsynaptisches Potenzial
– hemmendes 79
– Summation, räumliche 412
posttetanische Potenzierung 88
Potenzfunktion 268
– Nachweis, Achsentransformation 269
– nach Stevens 286
Potenzial, endokochleäres **323–324**
Potenzialdifferenz 529
Potenzialwellen, langsame (slow waves)
– Duodenum 804
– Gastrointestinaltrakt 796
– Magen 804
Präalbumin 481
präaquäduktales Grau (PAG), Schmerzkontrolle 307
Prä-Bötzinger-Komplex (PBC) 728
Präexzitation, WPW-Syndrom 537
präfrontaler Assoziationskortex 157, 164, 243
– motorisches Lernen 157
präfrontaler Kortex (PFC) 149, 164, 192, 199
– Amygdala 223
– dorsolateraler (DLPFC) 192, 244
– Evolution 244
– Läsionen, Furcht 224
– medialer, Hunger/Sattheit 233
– Perseverationen 158
– Schädigungen 158
– Schizophrenie 194
– ventromedialer (VMPFC) 244
– Verbindungen 244
– Verhaltenskontrolle 244
präfrontal-temporale Unterfunktion, Schizophrenie 246
präganglionäre Fasern, parasympathische 353
präganglionäre Neurone 404
– Hirnstamm, unterer 420
– Medulla oblongata 419
– Parasympathikus 405
– parasympathische 419–420
– Rückenmark 417
– sympathische 404, 426
Prägung, Lernen 203
prähepatischer Ikterus 817
präkapilläre Dilatation, Muskelarbeit 611
präkapillärer Sphinkter 587
Präkognition 254
Präleptotän, Meiose 467
prälimbische Areale 164
Prämotoneurone
– sympatische, Medulla oblongata 419
– synaptische (bulbospinale) 420
– vegetative 418
prämotorischer Kortex 152, **153**, 164
– Bewegungen, sensorisch geführte 153
präphonatorische Muskeleinstellung, Stimme 334
präpubertäre Phase, Reproduktionsfunktionen 473
prärenale Proteinurie 635
präresorptive Durststillung 675
präresorptive Sättigung 234–235
Präsynapsen, aktive Zonen 78
präsynaptische α_2-Adrenorezeptoren 594
präsynaptische Bahnung 85–86, 88
präsynaptische Endigung 276
präsynaptische Formation 149
präsynaptische Hemmung 85, 276
präsynaptische Mechanismen, Langzeitpotenzierung 93
präsynaptische Zelle, Stromquelle 96
Präzisionsgriff 155–157
– Pyramidenbahnläsion 157
prallelastisches Element (PE) 110
preconditioning, Myokardischämie 568, 773
Pregnenolon 454
preparatory set-Charakter, Bewegungen 158
Presbyakusis 328
Presbyösophagus im Alter 887
Presbyopie 352, 886
Pressorezeptoren **608–609**
– Aorta 557
– arterielle 608–611
– Blutdruckabfall 610
– Blutvolumen 611
– Druck-Impuls-Charakteristik 609
– Erregung 610
– Karotissinus 557, 610
– Orthostase 617
– Proportional-Differenzial-(PD-)Verhalten 609
– rhythmische Impulsmuster 609
– Volumenregelung 671
Pressorezeptorreflex **420–421**, 608, **609–611**
Presswehen, Geburt 473
Prestin 328
Prestinopathie 328
PRG (pontine respiratorische Gruppe) 728
primär afferente Depolarisation, neuronale Netzwerke 262
primär auditorischer Kortex 164
primär idiotypischer Kortex 166

primär motorischer Kortex 152, 164, 166
primär somatosensorischer Kortex 164, 279, 280
– bewegungssensitives Neuron 285
– Objekterkennung 284
primär visueller Kortex 164
primäre Emotionen 220
primäre essenzielle Hypertonie 616, 678
primäre essenzielle Hypotonie 617
primäre Peristaltik, Ösophagusmuskulatur 802
primäre rezeptive Felder **261**
primäre Sinneszellen 276
primäres Raynaud-Syndrom 594
primäres Trinken 675
Primärinhalt, isoosmotischer, Erzeugung, Epithelien 41
Primärsekret 798
– Pankreassaft 810
Primärsequenz, Kaliumkanäle 54
Primärspeichel 800
Primordialfollikel 469
Primordialkeimzellen 463, 469
Proaktivatoren, Plasminogenaktivatoren 496
proaktive Hemmung, Langzeitgedächtnis 206
proapoptotische Signale 20
Probelesen (proofreading) 18
Procain, Lokalanästhesie 303
Progerie 883
Progesteron 439, 454, 472
– im Alter 886
– Nierenfunktion 638
– Ösophagusdruck 802
– Schwangerschaft 472
Proinsulin, Struktur 449
Projektionsareale 194
Projektionsfasern 166
Projektionsfeld 261
Projektionsneurone
– spinale 139
– spinothalamischer Trakt 277
Prolaktin 439, **444**, **467**
– Ca^{2+}- und Phosphatabsorption 687
– Laktation 473
– Milchproduktion 467
– soziale Bindung 231
Proliferationsphase, weiblicher Zyklus 470
Prolin 784
prolinreiche Proteine, Mundspeichel 800
Prolylhydroxylasen 606
Prometaphase, Mitose 18, **19**
Promontoriumstest 326
Proopiomelanokortin (POMC) 232
Prophase
– Meiose 467, 469
– Mitose 18, **19**
Proplättchen 491
Proportional-Differenzial-(PD-) Fühler/-Sensoren 258, 283, 291
– Pressorezeptoren 609
– Thermorezeptoren 289
proportionale Zuordnung, Empfindungsstärke, Messung 268
proportionales Antwortverhalten 257
propriospinaler Apparat, Rückenmark 139–140, 162
Propriozeption 274, 280–282, **286–288**
– fehlende 287
– kortikale Projektion 288
– lemniskales System 288
– neuronale Basis 287–288
– Prüfung 294
– Sensibilitätsprüfung 294
Propriozeptoren **255**
– Gang, aufrechter 337
propulsive Peristaltik/Propulsionsbewegungen 416, 796
– Dickdarm 820
– enterisches Nervensystem 797
propulsiver Transport, Dünndarm 818
Prorenin 657
Prosataglandin, Knochenaufbau/-umbau 689
Prosodie 242
Prosopagnosie 246, 382, 384
Prostaglandin D_2 (PGD_2), Vasodilatation 597
Prostaglandin E_1 (PGE_1)
– Knochenaufbau/ und -umbau 689
– Vasodilatation 597
Prostaglandin E_2 (PGE_2) 659
– Belegzellen, Aktivierung 808
– Dünndarmsekretion 819
– Fieber 851
– Knochenaufbau/-umbau 689
– Magenschleimhaut 807
– Nierenfunktion 638
– Thermoregulation 849
– Vasodilatation 597
Prostaglandin F_{2a} (PGF_{2a}), Vasokonstriktion 597
Prostaglandin I_2 ▶ Prostazyklin
Prostaglandine 34, 437, 505, 659
– Nierendurchblutung 637
– Nierenmarkdurchblutung 634
– Rezeptoren 303
– Schmerzen 303
– Wirkungen 35
Prostaglandin-E-Rezeptor, Nozizeption 303
Prostata 468
– 5α-Reduktase 466
Prostazyklin (PGI_2) 494, 597, 601
– Arteriosklerose 576
– Sauerstoffsensoren 773
– Vasodilatation 597
Protaminchlorid, Heparinüberdosierung 497
Protanomalie 378
Protanopie, Rot-Grün-System 378
Proteasom 606, 773
– Altern 881
Protein 4.1/4.2 488
Protein C, Gerinnungshemmung 496
Protein-C-Mangel, Thrombose 587
Protein-S-Mangel, Thrombose 587
Proteinabbau 668
proteinarme Ernährung, Harnkonzentrierungsstörung 648
Proteinbildung
– Niere 635
– Sekretion 635
Proteinbindung
– Hormone 439
– Schilddrüsenhormone 446–447
Proteindomänen, zytoplasmatische, Inaktivierung 58
Proteine **783–784**
– Abbau, Glukokortikoide 455
– Absorptionsorte 828
– Aminosäurereferenzmuster 784
– Ampholyte 480
– biologische Wertigkeit 784
– durchschnittlicher Bedarf 783
– elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit 480
– Endozytose 642, 653
– enzymatische Spaltung 827
– Expression, Gedächtnis 212–213
– Fraktionen im Blutplasma 481
– Glykolysierung 15
– GTP-bindende, heterotrimere 26
– Insulin 450
– integrale 6
– Konformation 11
– oxidative Modifikationen, Altern 880
– periphere 6
– Pinozytose 653
– Plasma 479–480
– proximal-tubuläre Resorption 643
– proximal-tubulärer Transport 641–643
– Pufferbasen des Blutes 753–754
– Qualität 783
– ribosomale, Nukleoli 9
– Sammellymphe 592
– Surfactant 702
– transmembranale, Adrenorezeptoren 409
– Transport 14
– Verdauung 827–828
– Zelle 4, 21
Proteingehalt, Körper 783
proteininduzierte Hyperfiltration 639
Proteinkinase A (PKA) 27, 92, 210, **521**
– glatte Muskulatur 120
Proteinkinase B (Akt) 30, 32
– Altern 882
Proteinkinase C (PKC), Proliferation, α-Tocopherol 788
proteinreiches Ödem 591
Proteinstoffwechsel, Leber 813
Proteinsynthese
– Langzeitgedächtnis 210–211
– Schilddrüsenhormone 447
– Somatotropin 442
– Störung 210
– Transkriptionsfaktoren 213
Proteintoleranz, familiäre 642
Proteinumsatz
– Altern 881
– Gesamtkörper 783
– Stickstoffbilanz 783
Proteinurie 635, 642–643
Proteinverbrauch, Bestimmung 836
Proteinverdauung 828
Proteinverwertung, Brennwert 835
Proteoglykane 7, **15**, 667
– Knochen/Knorpel 15
Proteohormone 436, 465
– Ausschüttung, Ca^{2+}-Konzentration, intrazelluläre 437
– Rezeptoren 437
Proteolyse, Insulin 450
Proteolyseprodukte, Absorption 828
proteolytische Enzyme, Gerinnungsfaktoren 494
Prothrombin 495
Prothrombinaktivator 494
Prothrombinzeit 498
Protonen
– aktiver Transport, ATP 806
– Kontraktionskraft, Herz 555
Protonenaustausch, Kaliumionen 680
Protonenpumpe, K^+-Absorption 823
proximale transluminale Koronarangioplastie (PTCA) 563
proximal-tubuläre Azidose 761
proximal-tubuläre Resorption 643
proximal-tubulärer Transport 642–644
prozedurales Gedächtnis 202–203
Prozessierung 511
pruning (Zuschneiden) 207
Pseudoaldosteronismus 616
Pseudo-Bartter-Syndrom 46
Pseudohypoaldosteronismus 642
– Hypoaldosteronismus 460
Pseudohypoparathyreoidismus 642, 690
– Hyperphosphatämie 691
Pseudoinsomnie 188
Pseudomonas aeruginosa, zystische Fibrose 514
Pseudoparathyreoidismus, Hypokalzämie 690
pseudopsychopathisches Zustandsbild 245
Psilocybin, negative Verstärker 227
psychische Erkrankungen, Atmung, oberflächliche 732
Psychoanalyse, Träumen 190
psychometrische Funktion 269
– Schwellenstärke 266
Psychophysik 264, 267
psychophysische Beziehungen 267–269
– nach Fechner 267–268
psychophysische Zusatzuntersuchungen 295

Psychosen, drogeninduzierte, Halluzinationen, visuelle 347
psychosozialer Zwergwuchs 191
PTH ▶ Parathormon
PTH-related protein 691
Ptyalin, Speichel 801
Pubertät 473
– Primordialfollikel 469
– Reproduktionsfunktionen 473–474
– Spermiogenese 468
Pubertas praecox, Hypothalamusschädigung 433
Puffer 752–755
– Blut 753
– Dissoziation 753
– Harn 754–755
– Plasmaproteine 480
Pufferbasen 762
– Blut 753–754
Pufferkapazität 753
– Hämoglobin 748
Pufferung, pH 752–755
Pulmonalarterien, mittlerer Druck 621
pulmonale Hypertonie 721
pulmonale Restriktion, Ventilationsstörungen, restriktive 714
pulmonaler Gasaustausch 716–720
pulmonaler Strömungswiderstand 720
Pulmonalkapillaren 620
Pulmonalkoniose, Ventilationsstörungen, restriktive 714
Pulsoxymeter, O_2-Sättigung, arterielle 747
Pulswelle 578–579
Pulswellengeschwindigkeit 580
Pulvinar 381
Pumpen 38
– Transport 13
– Vesikel 16
– Zelle 21
Pumpen-Interneurone, Hering-Reflexe 737
Pumpfunktion, Herz 540–541
Pupille 348
– Konvergenzreaktion 353
– Lichtreaktion 352
– Naheinstellungsreaktion 352–353
Pupillenerweiterung, Augenuntersuchung 353
Pupillenreaktion 366
Pupillenreflex 352
Pupillenreflexbahn, Zellen 363
Pupillenweite 366
– Area praetectalis 367
– reflektorische Einstellung 351
pupillomotorische Muskeln 353
purinerge Übertragung, ATP 410
Purinorezeptoren 63, 412
– Nozizeption 303
Purkinje-Fasern 522
– Aktionspotenzial 528
– Refraktärzeit 525
Purkinje-Zellen, Kleinhirnrinde 145
Purpura, thrombozytopenische 492
Purpurfarben 375–376
Putamen 148
P-Welle, EKG 531
P_{50}-Wert, O_2-Affinität 744
P_2X-Rezeptor 63, 412, 734
pychophysiologische Tests 868–869
Pyelonephritis, interstitielle, Harnkonzentrierungsstörung 648
Pylorusstenosen 805
Pyramidenbahn **154**, 161, 275
– Hinterstrangkerne 277
Pyramidenbahnaxone 154
– Kollateralen 154–155
Pyramidenbahnläsion
– Babinski-Reflexe 135
– Massengriff 156–157
– Präzisionsgriff 157
– transkranielle Magnetstimulation 155
Pyramidenzellen
– Entwicklung 296
– EPSP 171
– Kortex 166
– synaptische Aktivität 175
Pyridostigmin 82
Pyrogene 851
P-Zellen, Netzhaut 363

Q

QRS-Komplex, EKG 531
QT-Intervall, Kammererregung 536
Qualitäten, Sinnesmodalitäten 254–255
Qualitätsschwelle, Sinnesmodalitäten 254–255
Quantenausbeute, Sehfarbstoffe 362
Quantenstrom 88
quantitative sensorische Testung (QST) 295
queer current, Schrittmacherzellen 525
Querbrückenzyklus 103
– ATP-getriebener 102–103
– Geschwindigkeit, Herzmuskel 567
– Skelettmuskulatur 102–103
Querdisparation 374
quergestreifter Muskel ▶ Skelettmuskulatur
Querschnittslähmung/-syndrom 139, 418
– hohes/tiefes bzw. vegetatives 139
– kardiovaskuläre Reflexe 419
– Thermoregulation 844
Querschnittspuls 579
Querschnittsuntersuchungen 884
Quick-Test 498
Q-Zacke, EKG 531

R

Rac 32
Rachitis 687
– hypophosphatämische 642
– Vitamin-D-Mangel 686
Radiatio
– acustica 330
– optica 367
Radikalfänger 776
Radikalkettenreaktion, Schädigung, Sauerstoffradikale 775
radioaktive Messung, Hirndurchblutung, regionale 176–177
Radioisotope, PET 177
räumliche Diskrimination 284
räumliche Prozesse, zerebrale Lateralisation 239
räumliche Summation 82–83
– Nozizeption 291
räumliche Unterschiedsschwelle 282
räumliche (vestibuläre) Fähigkeit, Männer 239
räumliches Auflösungsvermögen
– Nozizeption 291
– PET 177
– Tastsinn 280, 284–285
räumliches Hören 331
räumlich-gestalthaftes Erleben 194
Raf 32
Raf-Kinasen 32
RAG (rapidly available glucose) 785
Rami communicantes albi/grisei 404
RANK (Rezeptoraktivator des nukleären Faktors NFκB), Knochenaufbau/-umbau 689
RANKL, Knochenaufbau/-umbau 689
Ranvier-Schnürring 71
Raphe-Kerne 278, 844
rapid eye movement-Schlaf ▶ REM-Schlaf
RA-Rezeptoren 787
– Geschwindigkeitssensoren 283
– rezeptive Felder 283
– Vibrationssinn 285
Ras 32, 32
RAS (retikuläres aktivierendes System) 729
rasch verdaubare Stärke (RDS) 785
RA-Sensoren 269
– Schwellenfunktion 270
Rationalskala 268
Rauchen 701
Raum
– emotionale Bedeutung 384
– extrapersonaler 379
Raumklima 847
Raumorientierung, auditorische 331
Rauschen, Sinneskanal 265
Raynaud-Syndrom 594–595
rBAT 642
RBF (renaler Blutfluss) 633
RDA (recommended dietary allowance) 782
Reabsorption
– Flüssigkeitsaustausch 590–591
– Kapillaren 590–591
– Vasokonstriktion 591
Reaktionsgene, frühe 185
Reaktions-Geschwindigkeits-Temperatur-Regel 840
Reaktionsmuster, Emotionen 220
reaktive Sauerstoffspezies ▶ Sauerstoffradikale
Realimentation
– Hyperinsulinismus 452
– Hypokaliämie 680
rearrangement, DNA 508–509
Receptaculum seminis 428
Recessus phrenicocostales 699
Rechenaufgaben, Aufmerksamkeit 194
Recht-links-Asymmetrie, funktionelle, Kleinhirn 144–145
Rechtsherzhypertrophie, elektrische Herzachse 534
Rechtsherzkatheter 563
Rechtsverlagerung, Hämoglobin-O_2-Affinität 746
recommended dietary allowance (RDA) 782
Recurrenslähmung 334
Redoxstatus, pO_2-abhängige Regulation 774
Redoxsystem, Vitamin C 788
5α-Reduktase 466
Reduktionsteilung, Keimbahnzellen 463
Redundanz, sensorische Bahnen 262
reduziertes Auge 349
reentrant path, Erlebnisbewusstsein 193
Reflektanz (Remissionsgrad), Licht 346–347
reflektorische Blickmotorik 368
reflektorische Körperstellung 141
reflektorische Kontrolle, Atmung 737–739
Reflexantworten, pathologische 136
Reflexblase 423
Reflexbogen/-bögen
– Akkommodation 352
– antagonistische Hemmung, reziproke 137
– Dehnungsreflex, monosynaptischer 137
– propriospinale 418
– Regelkreis 131
– spinale, Geschlechtsorgane, männliche 425
Reflex(e)
– Apnoe 732
– Atmung 731
– bedingte 203
– disynaptische 131, 134
– einfache 128
– Entwicklung 296
– erworbene 203
– gustofazialer 392
– intestinointestinale 416, 418
– kardiokardiale 418
– laryngeale 737
– monosynaptische 131
– motorische 274, **277–278**, **304**
– Nozizeption 291
– oligosynaptische 134
– polysynaptische 134

Reflex(e)
– posturale, Verlust, Parkinson-Syndrom 150
– propriospinale 418
– renorenale 418
– Speicherung 418
– spinale 128–136, 138, 162
– statische 343
– tonische 342
– tracheale 737
– unbedingte 130, 203
– Variabilität 134
– vasomotorische 608
– vegetative 136, 274, 278, **304**
– vestibulookulärer (VOR) 143
– volumenregulatorischer 613
Reflexion, Schall 320
Reflexirradiation 136
Reflextonus, Muskulatur 109
Reflexübertragung, variable 158
Reflexweg **278**
– spinaler 277
Reflux 802, 803
– vagovagaler 803
Refluxösophagitis 803
Refraktärzeit/-periode bzw. -phase
– absolute 67, 519
– Aktionspotenzial, Herzmuskelzelle 519–520
– Nervenzellen 73
– Purkinje-Fasern 525
– relative 68, 519
– sexuelle Erregung 469, 471
– Tetanus 108
Refraktionsanomalien 350
Regelblutung 470
Regelkreis(e)
– Hormone 437–438
– Reflexbogen 131
– Sinneseindrücke 274–275
– Wärmeregulation 842
Regenerationsphase, weiblicher Zyklus 470
Regenerationspotenzial, Stammzellen 464
Regio praeoptica 431
– Thermosensoren 843
– thermosensorischer Bereich 844
Regio subcoerulea 844
Regressionssakkaden 356
Regulatorproteine, Aktin-Myosin-Interaktion 103–104
Rehabilitation, Alter 889
Reifeteilung, meiotische 468
Reifung, Lernen 206
Reissner-Membran 320, **322**
Reiz(e)
– bewegte, Berührung 282
– Furchtentstehung 224
– schwache, Rezeption, stochastische Prozesse 265
Reizempfindlichkeit, spezifische 255
Reizintensität
– Geschmacksqualität 390
– Kodierung 257
Reizkontrolle, Verhalten 244
Reizlimen (RL) 264
reizproportionales Antwortverhalten, Sensoren 257–258
Reizschwelle 264
Reizstärke
– Fechners psychophysische Beziehung 267
– logarithmischer Zuwachs 267
– Weber-Quotient 264
Reiztransduktion, Geruch 396–397
Reizverarbeitung, Schlaf 185
Rekalzifizierungszeit 498
Rekonsolidierung 204
Rekrutierung 329, 621
– motorische Einheiten 860
– Primordialfollikel 469
Rektaltemperatur 841
Rektum 820–821
rekurrente (rücklaufende) Hemmung 91–92, 138
Relaisfunktion, (para)sympathische Ganglien 414
relasing hormones 442
relative 1-Sekunden-Kapazität (rel. FEV_1) 703
relative Refraktärphase 519
relative Refraktärzeit 68
Relaxation 93
– adaptive/rezeptive, Magenmuskulatur 803
– glatte Muskulatur 122
– Magnetresonanztomographie (MRT) 563
Relaxationsphase, elektromechanische Kopplung 522
release inhibiting factors bzw. hormones (RIF, RIH) 441–442
Releasing-Hormone, Hypothalamus 431
REM-Aktivität, mentale Prozesse 189
Remissionsgrad, Licht 347
REM-Latenz, Depression 191
remodelling
– elektrisches 560
– Herzinsuffizienz 554, 559
– Ursachen 560
REM-Schlaf (rapid eye movement-Schlaf) 184
– Alter 187
– ohne Atonie 187
– Aufgaben 191
– Dauer 187
– Gammaoszillation 172
– Gedächtnis 191
– Hirnstrukturen 190
– Messung 185
– Nahrungsaufnahme 191
– Neugeborene 187
– Schlafzyklus 186
– spinale Motoneurone, Hemmung, tonische 187
– Steuerung 189
– subkortikale cholinerge Synapsen 187
– Umweltreiz 187
renale Anämie 487, 656
renale Ausscheidung 630
renale Flüssigkeitsausscheidung
– Blutdruck(regulation) 612–613
– B-Rezeptoren 611
renale Glukosurie 641
renale Hypertonie 616, 656
renale Inaktivierung, Hormone/Xenobiotika 653
renale Kompensation 759
renale Regulation 630
renale Säureausscheidung 754
renaler Blutfluss (RBF) 633, 663
renaler Plasmafluss 636, 663
renales Ödem 591
renales System im Alter 886
renales Volumenregulationssystem, Blutdruckregulation 612
renal-tubuläre Azidose 761
renal-tubuläre Resorption, gestörte, Magnesiummangel 692
Renin 655
– Aldosteronausschüttung 459
– Anstieg, Kochsalzaufnahme 673
– Bildung 657
– Freisetzung 672
– Sekretion, PGE_2 659
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) 67, 613, 657–658, **673**
– Aldosteron 673
– Angiotensin II 673
– Blutdruckabfall 657
– Durst 674
– Herzinsuffizienz 558–559
– tubuläre Rückresorption 673
renorenale Reflexe 418
Renshaw-Hemmung 138
Reperfusion, Herzinfarkt 776
Reperfusionsschäden, Antioxidanzien 776
repetition maximum 1 (RM1) 868
repetitive Aktivität
– Nervensystem 73–75
– Nervenzellen 73–74
Repolarisation
– Aktionspotenzial 66–67, 519
– Herzmuskelzelle 519
– Kationenkanäle 56, 58
– Schrittmacherzellen 526
– Skelettmuskulatur 105
Repräsentation 167
– extrapersonaler Raum 379
Reproduktion, Hypothalamus 429
Reproduktionsfunktionen 473–474
– der Frau 469–473
– des Mannes 467–469
Reproduktionsorgane, endokrine Steuerung 465–467
Reservevolumen, ex-/inspiratorisches 703
Reservezeit, Herzmuskel 568
Reservoirfunktion
– Dickdarm 820
– Magen 803
Resetting 610
Residualkapazität, funktionelle ▶ funktionelle Residualkapazität
Residualvolumen 703
Resistance (R) 703, 710
– Bestimmung, Ganzkörperplethysmographie 710
– Messung 711
– Ventilationsstörungen 713
resistente Stärke 785
Resorption **39**, 662, 793
– organische Säuren 643
– parazellulärer Shuntweg 640
Resorptionsprozesse, Affinität 662–663
resorptive Durststillung 675
resorptive Sättigung 234–235
Respirationstrakt, Nucleus tractus solitarii, Afferenzen 735
respiratorische Alkalose 739, **759**
respiratorische Arrhythmie, Herz 615
respiratorische Azidose 759
respiratorische Gruppe 728
– dorsale (DRG) 728
– ventrale (VRG) 728
respiratorische Mitinnervation 730
respiratorische Neurone 728, 730
– Aktionspotenziale (bursts) 729
– Aktivität 731
– Chemorezeptoren 729
– Formatio reticularis 729
– Membranpotenzial 731
– Netzwerkverschaltung 728–730
– parafaziale (pFRG) 728
– pontine (PRG) 728
– Ruhepotenzial 731
– synaptische Hemmung 731
– ventrale 728
respiratorischer Quotient 836
– Fehlerquellen 837
– Fettoxidation 858
respiratorischer Rhythmus 730–731
Respondertypus, Cholesterolwerte 785
Responsegene 26
Restkalzium 89
Restriktionsmimetika 890
restriktive Ventilationsstörungen 713, 714
Resveratrol, Altern 882
Rete testis 467
retikulärer Thalamus 192
retikuläres aktivierendes System (RAS) 729
Retikulärformation, mesenzephale 197
retikuloendotheliales System (RES) ▶ mononukleäres Phagozytensystem (MPS)
Retikulozyten 486
– Normwerte beim Erwachsenen 484
Retina ▶ Netzhaut
Retinal 787
retinale Durchblutungsstörungen, Glaukomanfall, akuter 349
retinale Ganglienzellen 363–364
retinales Rezeptorpotenzial 362
Retinaperipherie, Sensoren 261
retinohypothalamischer Trakt (RHT) 183
Retinoide 26
Retinoidrezeptoren 787
Retinopathie, Frühgeborene 774

Retinotopie/retinotope Organisation 368
– Sehbahn, zentrale 372
Retraktion, Gerinnung 495–496
retroaktive Hemmung, Langzeitgedächtnis 206
retrograde Aktionspotenzialleitung 83
retrograde Amnesie 213
retrokochleäre Empfindungsschwerhörigkeit 329
Retropulsion, Magen 804
retrospinales Areal 164
reward prediction error 226
Reynolds-Zahl 576
rezeptive Feldeigenschaften, Sehrinde, primäre 368
rezeptive Felder
– einfache 368–369
– exzitatorische (ERF) 368
– farbempfindliche 377
– farbspezifische 367
– funktionelle Organisation 363
– Geschmacksqualität 390
– Größe 261
– hemmende 263
– Hinterstrangkerne 277
– hyperkomplexe 368
– inhibitorische (IRF) 369
– komplexe 368
– Kontrastverschärfung 263
– Konvergenz 261
– Netzhaut 362–363
– nozizeptive Neurone, spinale 304
– Nozizeptoren 301
– PC-Rezeptoren 283
– periphere (primäre) 261
– plastische Reorganisation 296
– RA-Rezeptoren 283
– SA1-Rezeptoren 283
– Sehrinde 369
– spinothalamisches System 277
– visueller Kortex 368
– zentrale (sekundäre) **261**
β_1-Rezeptor 554
Rezeptoren 16, 25–27
– Apoptose 33
– Belegzellen 808
– extrasynaptische 412–413
– gating 63
– glatte Muskulatur 118
– hochschwellige 302
– indirekt ligandengekoppelte 92
– intrazelluläre 26
– ionotrope 63, 89
– metabotrope 259
– Neuromodulatoren 276
– Neurotransmitter 276
– nikotinische 90
– Proteohormone 437
– Rezirkulation, Exozytose 16
– synaptische 89
– Zelloberfläche 26
Rezeptor-Guanylatzyklase 28
Rezeptorkanäle 89
– exzitatorische 62–64
– glutamaterge 91–92
– inhibitorische 62–63, **64**
– nikotinische, Kinetik 90
Rezeptor-Liganden-Konzept 25–26
Rezeptormoleküle, Thermosensation 259
Rezeptorpotenzial
– Haarzellen, Kochlea/Vestibularapparat 323, 339
– Netzhaut 362
– Riechzellen 396–397
Rezeptorproteine, Geschmackserkennung 390
Rezeptortyrosinkinasen 31
– Membranproteine 259
reziproke antagonistische Hemmung 136–137
reziproke dendrodendritische Synapsen 394
RGT-Regel 840
– Chirurgie/Erfrierungstote 840
Rh-Eigenschaften, Erythrozyten 500
Rhesus-System 500–501
– Agglutinine 500
rheumatische Erkrankungen im Alter 888
Rhinitis 513
Rh-Inkompatibilität
– Anti-D-Prophylaxe 500
– Schwangerschaft 500
rh-negativ (rh) 500
Rho 32
Rhodopsin (Sehpurpur) 360, 395
Rho-GTPase 120
Rho-Kinase 120
Rho-Kinase-Signalkaskade 603
– glatte Muskulatur 120
rh-positiv (Rh) 500
Rh-positive Erythrozyten, Sensibilisierung 500
RHT (retinohypothalamischer Trakt) 183
rhythmische Impulsmuster, Pressorezeptoren 609
rhythmische Muskelarbeit 622
rhythmisches Erregungsmuster 280
Rhythmogenese, Atmung 728, 730–731
Rhythmusanalyse, EKG 534–535
Rhythmusgeneration, Steuerung 140
Rhythmusgeneratoren, Lokomotion 137
Rhythmusstörungen, Atmung 732–733
Riboflavin (Vitamin B_2) 789
Ribonukleoproteine, Export, Kernporen 8
Ribonukleotidreduktase, Superoxidanionen/Sauerstoffradikale 776
ribosomale Proteine, Nukleoli 9
Ribosomen 6
– endoplasmatisches Retikulum 7
– freie 5
Richtcharakteristik, Ohr, äußeres 331
Richtungsspezifität, Sehrinde, primäre 368
Riechbahn 394
Riechen 255
Riechepithel 393
Riechhirn 394
Riechrezeptoren 395
– Spermien 399
Riechrezeptorneurone 393
Riechrezeptorproteine 396
Riechschleimhaut, Chemosensoren 259
Riechsinneszellen 393
Riechstörungen 395
Riechstoffe 398
– Trigeminusfasern, Erregung 398
Riechsystem 393–400
– Bulbus olfactorius 393
– zentrale Verschaltung 393
Riechzellen 393
– Konvergenz 393
– Rezeptorpotenzial 396
– Transduktionskaskade 397
Riesenwuchs 444
Rigidität, Penis 426
Rigor mortis 103
Riley-Day-Syndrom, Geschmacksstörungen 392
Rinne-Versuch 320
Rippenbewegungen, Atmung 698–699
Riva-Rocci-Methode, Blutdruckmessung 624
RL (Reizlimen) 264
RNA
– Absorption 829
– Nukleoli 9
RNA-Transkripte 8
Rohrzucker, glomeruläre Filtrierbarkeit 635
Romberg-Test 143
ROMK 59
rostroventrolaterale Medulla (RVLM) 417, 728
– Blutdruckregulation 609
Rot-Grün-Doppelgegenfarbenneurone 378
Rot-Grün-Neurone 377
Rot-Grün-Störungen 378
Rot-Grün-System, Deuteranopie/Protanopie 378
Rotschwäche 378
Rot-Zapfen 377
Rouget-Zellen (Perizyten), Venolen 588
R-Struktur (engl. relaxed = entspannt), Hämoglobin, desoxygeniertes 745
Rubor (Rötung), Entzündung 490
Ruderbewegung 103
Rückbildungsphase, sexueller Reaktionszyklus 428, 469
Rückenmark
– Durchtrennung, Reflexblase 423
– Entwicklung 296
– intermediäre Zone 417
– isoliertes 418–419
– Neurone, nozizeptive 304
– nozizeptive synaptische Übertragung, Rezeptoren/Transmitter 305–307
– präganglionäre Neurone 417
– propriospinaler Apparat 139–140
– sensorisches Kerngebiet 261
– Somatosensorik 274
– somatosensorische Bahnen 277
– Spontanaktivität, vegetative Neuronen 417
– synaptische Übertragung 306
– tonische Hemmung 308
– Unterbrechung, Defäkation 425
– vegetatives Nervensystem, Organisation 417–419
– ziliospinales Zentrum 353
Rückenmarkläsion, Flexorreflex, gesteigerter 136
Rückkopplungshemmung, neuronales Netz 262
Rückkopplungsmechanismus
– negativer 413
– positiver 413
– Sexualsteroide 465
Rückkopplungsschleifen, Hormone 441
Rückstellsakkaden, optokinetischer Nystagmus 355
Rückstoßkräfte 860
Rückstrom, venöser 583
Rückstromphase, frühdiastolische 579
Ruffini-Körperchen 283–284
– Gelenkkapseln 287
Ruheaktivität, Gleichgewichtsnerv 339
Ruheatmung 725
– alveoläre Atemgasfraktion 716
Ruheblutdruck 615
Ruhedehnungskurve
– Herzmuskel 547
– Skelettmuskulatur 110–111
– ventilatorisches System 708
Ruhedurchblutung, Gefäßtonus 593
Ruhe(membran)potenzial 69
– Arbeitsmyokardzelle 518, 528
– Kalium 680
– Kanäle 67
– Kortex 166–167
– Netzhaut 362
– respiratorische Neurone 731
– Skelettmuskulatur 105
– Zellen 66
Ruheschmerzen 309–310
Ruhetonus 593
Ruheumsatz 838
Rumpfbewegung 148
rundes Fenster 320, **322**
RVLM (rostroventrolaterale Medulla) 728
RXR 787
Ryanodinrezeptor
– elektromechanische Kopplung 106–107
– Herzglykoside 554
– Mutation, Hyperthermie, maligne 106, 851
R-Zacke, EKG 531

S

SAC (stretch-activated cation channels) 557
Saccharose (Sucrose) 826
sättigbarer Transport, Affinität, Niere 662
Sättigung
– Farbensehen 375
– präresorptive 234–235
– resorptive 234–235
Sättigungssignale 232
Sättigungszentrum 433
Säuglingszeit, Hämoglobinkonzentration 750
Säulenorganisation, Sehrinde, primäre 369
Säure-Basen-Haushalt 751–762
– Elektrolyte, Wirkung 758
– Faktoren, beeinflussende 757
– Herzmuskel 567
– Kalium 680, 758
– Kalzium 758
– Knochenmineralisierung 758
– körperliche Aktivität 863
– Leber 756, 812–813
– NH_3/NH_4^+-Ausscheidung 754
– Niere 756
– Regulation 567, 756
– renale Regulation 630
Säure-Basen-Störungen 759–762
– Auswirkungen 760–761
– Diagnostik 761–762
– Einteilung 759
– Messwerte, Änderungen 759
– pCO_2-Messung 761
– pH-Messung 761
Säuren
– Ausscheidung, renale 754
– Bildung, Stoffwechsel 756–757
– nicht titrierbare 754
– titrierbare 755
Saisonalität, Gonadenfunktion 474
SAK (stretch-activated K^+ channels) 557
Sakkaden 354
– blickmotorische Zentren 357
– horizontale 357
– spontane 149
– torsionale 357
– vertikale 357
Salienz 192
saltatorische Erregungsleitung 71–73
– Aktionspotenzial 71–72
Salvenentladung, inspiratorische 731
Salz, jodiertes 790
Salzappetit 674
– Aldosteron/Oxytozin 674
– Angiotensin II 657
– zirkumventrikuläre Organe 674
Salzausscheidung, Bradikinin 659
Salzbilanz 673
Salzbindungen, Hämoglobin 745
salzig, Geschmack 389, **390–391**
Salzigkeit, Grad 390
Salzsäure 798
Salzsäuresekretion
– Belegzellen (Parietalzellen) 504, 806
– GIP (gastric inhibitory peptide) 807
– Glukokortikosteroide 456
– GRP (gastrin releasing peptide) 807
– Histamin 808
Salzsensitivität 678
Salzverlust, Schweißfreisetzung 847
Salzverlust-Niere, Magnesiummangel 692
Salz-Wasser-Haushalt, Volumenmangel, extrazellulärer 458
Salzzufuhr, Reninausschüttung 672
Samenblase 468
– 5α-Reduktase 466
Samenerguss 469
Samenkanälchen 467
Samenleiter 468
– purinerge Übertragung 410
Samenleiterampulle 468
Samenzellen 463
Sammellymphe, Eiweißgehalt 592
Sammelrohr 631, 649
– medulläres, Harnstofftransporter 646
– Wasserresorption 645
SA1-Rezeptoren, rezeptive Felder 283
sarko-endoplasmatische Ca^{2+}-ATPase (SERCA), Herzglykoside 554
Sarkolemm 105
Sarkomer 99–100
– Dehnung/Verkürzung 102
– Erkrankung 101
Sarkomerbanden 100
Sarkomerlänge, Kontraktionskraft 111
Sarkomerproteine 101
– Vielfalt 101
Sarkoplasma 100
sarkoplasmatisches Retikulum (SR) 105, **106**
– Ca^{2+}-Kanäle 121
– Ca^{2+}-Speicherung 106
– glatte Muskelzellen 117
– Terminalzisternen 105
Satellitenzellen, Muskelregeneration 99
Sattheit
– Hypothalamus 292
– Regulationsentgleisung 235
– zentrale Repräsentation 233–234
Satzmelodie, Generieren 242
sauer, Geschmack 389
Sauerrezeptor-Kanalproteine 390
Sauerstoff ▶ a. O_2
Sauerstoffradikale/Sauerstoffspezies, reaktive ▶ O_2-Radikale
Saugreflex 799
Scala media 320, **322**
– endokochleäres Potenzial 324
Scala tympani 320, 322
Scala vestibuli 320, 322
Scavenger-Rezeptor
– Atherosklerose 604
– LDL-Partikel, oxidierte 788
Schädelknochen, Hören 320
Schall, Reflexion 320
Schalldruck 316
– Auslenkungen, Innenohr 322
– Lautheit, subjektive 318
– Lautstärke 318
– physikalischer 317
Schalldruckpegel 317–318, 329, **334**
Schalldruckumfang 316
Schallempfindungsschwerhörigkeit 321
– Aminoglykosidantibiotika 328
– kochleäre 321
Schallenergie, Innenohr 316
Schallleitung, Innenohr 319
Schallleitungsschwerhörigkeit 319, 321
– Luft- und Knochenleitung, Diskrepanz 321
Schallreiz
– Kodierung im Hörnerv 329–330
– Weitergabe 325
Schallsignal, Wanderwelle 321
Schalltransduktion, Innenohr 321–325
Schallwellen 316
Schallwellenwiderstand (Schallimpedanz) 319
Schaltneurone 139
Schaltzellen, Tubulus, distaler 649
scharf, Geschmack 291
Schauen 354
Schaumzellen
– Arteriosklerose/Atherosklerose 604, 788
– oxLDL-Kumulation 788
Schaunystagmus 356
scheinbare Viskosität 576–577
Scheinkonturen, Area V2 370
Schellong-Test, Hypotonie 618
Schichtarbeit 183, 183
Schichtenströmung (sheet flow) 619
Schielamblyopie 375
Schielen 375
– latentes 375
Schilddrüse, Kaliumbilanz 680
Schilddrüsenhormone 26, 437, **446–449**, 689
– Aktivierung, periphere 437
– Ausschüttung, Regulation 447
– Dejodierung, periphere 447
– Erythropoiese 486
– Insulinmangel 451
– Kontraktionskraft, Herz 555
– Mangel, Minderwuchs 444
– Na^+-J^--Symporter 446
– Nierenfunktion 638
– Proteinbindung 446–447
– Störungen 448
– Synthese, Jod 790
– Wirkungen 447–448
Schizophrenie 193, 193, 199, 244, 246
– Dopamin 85
– LCCS 193
– Neuroleptika 194
– präfrontaler Kortex 194
– präfrontal-temporale Unterfunktion 246
Schlaf 219, 280
– Altern 187–188
– Cheyne-Stokes-Atmung 732
– Elektroenzephalogramm (EEG) 170–171
– K-Komplexe 185
– Magnetenzephalogramm (MEG) 170–171
– mentale Prozesse 189
– Muster im Alter 886
– Orthographie 185
– paradoxer 185
– Reizverarbeitung 185
– ventrobasaler präoptischer Kern des Hypothalamus (VLPO) 189
Schlafanfall 205
Schlafapnoe(-Syndrom) 188, 732
– CPAP 733
– Uvulo-Palato-Plastik 733
Schlafdeprivation 190
Schlaflähmung 188
Schlaflosigkeit
– Adenosin 191
– Hypothalamusschädigung 433
Schlafmittelmissbrauch 188
Schlafspindeln 185
Schlafstadien 184–185
– EEG 184–185
– physiologische Aufgaben 189–192
– Schlafzyklus 186
schlafstadiengebundene Störungen 188
Schlafsteuerung, neuronale **189**
Schlafstörungen 187
Schlafsubstanz, Adenosin 189
Schlaf-Wach-Rhythmus 278
– Hypothalamus 367, 429
– Hypothalamusschädigung 433
– immunaktive Substanzen 191
Schlafwandeln (Somnambulismus) 188
Schlafzyklen 186–187
Schlaganfall 296
Schlaganfallpatienten, Hypothermie 841
Schlagvolumen 566, 581, 862
– Druck, intraventrikulärer 569
– Echokardiographie 562
γ-Schleife, Skelettmuskel, Kontraktionssteuerung 132
Schleifendiuretika 651
– Harnkonzentrierungsstörung 648
– Magnesiummangel 692
Schleim
– Atemluft, Reinigung 700
– Atemwege 504
– Magensekretion 806
Schlemmkanal 348
Schluckakt 801–802
Schluckart 802
Schlucken 801
Schluckreflex 801
Schlussleisten 39–40

– Darmmukosa 822
– Durchlässigkeit 822
– Kolon 823
– Nierentubulus 631
Schmerzempfindlichkeit 295
Schmerzempfindung 299
– bewusste 307
– subjektive 299–301
Schmerzempfindungsskala 291
Schmerz(en) 255
– ▶ a. Nozizeption
– Aδ-Fasern 301
– Antidepressiva 313
– Antikonvulsiva 313
– C-Fasern 301
– Chronifizierung, Lernprozesse 312
– chronischer 309–310
– Definition 299
– Dissoziation 312
– ektopische Entladungen 310
– Hirndurchblutung 176
– Hypothalamus 429
– Klassifikation 299–300
– klinisch relevanter 309, 311
– Komponenten 300–301
– kortikale Lernprozesse 312
– kortikale Reorganisation 311
– Messung 300–301
– unter Narkose 307
– neuralgischer 309
– neuropathischer 299–300, 309–310, 313
– Prostaglandine 35
– übertragener 304
– viszeraler 293, 293, 304, 406
– zentrale Mechanismen 312
Schmerzintensität, Messung
– Algesimetrie 300–301
– visuelle Analogskala 301
Schmerzkontrolle, Hemmung, tonische, deszendierende 308
Schmerzkontrollsysteme, endogene 307–308
Schmerzpunkte 301
Schmerzqualität, Nozizeption 291
Schmerzreize, Atmung 731
Schmerzschwelle
– Messung, Algesimetrie 300–301
– Schalldruckpegel, hoher 318
– thermische 301
Schmerzsinn, Nozizeptoren 255
Schmerztagebücher 269
Schmerztherapie 312–313
– Akupunktur 314
– Kältebehandlung 314
– kausale 312
– Lokalanästhetika 313
– medikamentöse 312–313
– physikalische 313
– Plazeboeffekt 308
– symptomatische 312
– Wärmebehandlung 314
Schmerzunempfindlichkeit, angeborene 300
Schnappatmung 733
Schneeblindheit 347
Schnellkraft 860
Schnellkrafttraining 871
Schock
– anaphylaktischer 619
– Entstehungsmechanismen 619
– Grundumsatz 839
– hämorrhagischer 552
– hypovolämischer 619
– kardiogener 619
– neurogener 619
– septischer 602, 619
– spinaler 139, 418–419, 423
– Ursachen 619
Schockniere 634
Schonhaltungen 304
Schreitrhythmen 139
Schriftprobentafeln, Visusbestimmung 371
Schrittmacher
– elektrische 525
– Hierarchie 524
– irregulärer 537
– primärer 524
– sekundärer/tertiärer 525
Schrittmacherautomatie, Dünndarm 818
Schrittmacherpotenziale, glatte Muskulatur 122
Schrittmacherstrom 525, 527
Schrittmacherzellen
– Aktionspotenzial 526
– Erregung 525–526
– glatte Muskulatur 122
– Herz 522
– K^+-Gleichrichter, verzögerter (i_k) 526
– Magen 804
– negatives Potenzial, maximales 525
– neuroeffektorische Übertragung 412
– Repolarisation 526
– Sinusknoten 526
– Spontandepolarisation 525
Schubspannung τ (shear stress, Tau) 575
– Gefäßsystem 575–576
– NO-Bildung 602
Schutzmechanismen, Körper 504
Schutzreflexe, Atmung 737
Schwäche, Ermüdung 872
Schwangerschaft 471–472
– elektrische Herzachse 534
– hCG 471
– Herz-Minuten-Volumen 472
– Östrogene 472
– physiologische Veränderungen bei der Mutter 472
– Progesteron 472
– Rh-Inkompatibilität 500
Schwangerschaftsnephropathie 658, 658
Schwarz-Weiß-Sehen, Retinal 787
schwefelhaltige Aminosäuren, Abbau 756
Schweiß(freisetzung/-produktion)
– Kochsalzkonzentration 670
– Salzverlust 847
– Thermoregulation 844
– Wärmeabgabe 847
schweißiger Geruch 395
Schwellen, statistische Betrachtung 265
Schwellenaudiometrie 318
Schwellenbestimmung, Verhaltensversuch 266
Schwellenfunktion
– Mechanorezeptoren 270
– RA-Sensoren 270
Schwellenkonzept, Entwicklung 264
Schwellenleistung
– anaerobe 859, 867
– maximale Dauer 867
Schwellenpotenzial, Alles-oder-Nichts-Gesetz 67
Schwellenreizstärke, Dunkeladaptation 365
Schwellenstärke, psychometrische Funktion 266
Schwellenwert
– Aktionspotenzial 67
– Schätzung, Mittelwert 265
Schwerarbeit, Erschöpfung 873
schwere Ketten, Antikörper 508
Schwerhörigkeit, Messung 267
Schwerkraft 340
– Gefäßsystem, Drücke 584
Schwerpunktverlagerungen 860
Schwimmen, Wärmeverlust 846
Schwindel 344
– Bewegungskrankheiten 344
– Cupulolithiasis 338
– O_2-Vergiftung 772
Schwingungen
– Innenohr 322
– nano- bis mikromechanische 327
Schwirren, arteriovenöse Shunts 583
Schwitzen 665
– emotionales 844
– körperliche Aktivität 864
Schwungphase 137
SCN (suprachiasmatic nucleus) 183
second messenger 27–28, 37, 92, 303
– Belegzellen, Aktivierung 808
– gap junctions 96
– glatte Muskulatur 118
Seelenblindheit 246
Segmentationen
– Dickdarm 820
– Dünndarm 818
– Gastrointestinaltrakt 796
4-Segment-Topologie, inhibitorische Transmitter 64
Sehbahn
– extrastriäre 367–368, 381
– primäre 367
– subkortikale Projektionen 367–368
– thalamische Schaltstation 367
– zentrale, retinotope Organisation 372
Sehdinge 353
Sehen 255
– Absolutschwelle 365
– binokulares, stereoskopisches 374
– emotionale Komponente 383–384
– mesopisches 359
– photopisches 359, 366
– skotopisches 359, 365–366, 378
– Transduktionsprozess 360–361
– trichromatisches, Anomalien 378
Sehfarbstoffe 360
– Funktion 360
– Quantenausbeute 362
– Stäbchen 360
– Stereoisomerisation 362
– Struktur 360
– Zapfen 360, 377
– Zerfall, Lichtabsorption 360–361
Sehnenorgane ▶ Golgi-Sehnenorgane
Sehnerv 367
Sehphysiologie, klinisch-diagnostische Anwendung 371
Sehpurpur (Rhodopsin) 360
Sehrinde
– funktionelle Gliederung 369
– okuläre Dominanzsäulen 369
– Orientierungssäulen 369
– primäre 368–369
– rezeptive Felder, einfache 369
– sekundäre 352
Sehschärfe
– Bestimmung 371
– Dunkeladaptation 365
– reflektorische Einstellung 351
– Stelle des schärfsten Sehens 371
Sehstrahlung 367
Seitenhorn, Rückenmark, vegetative Reflexe 278
Sekretbildung, Dünndarm 819
Sekretin 450, 795–796, 805
– Dünndarmsekretion 819
– Gallensekretion 814
– Insulinausschüttung 450
– Magensaftsekretion 808
– Pankreassaft 810
– Pankreassekretion 811
Sekretion 39, 832
– Darm 757
– gastrointestinale 798
– organische Säuren 643
– Pankreas 757
– Proteinbildung 635
Sekretionsphase, weiblicher Zyklus 470
sekretorische Diarrhoe 819
sekretorische Immunität 832
sekretorische Vesikel **15**
sekundär auditorischer Kortex 164
sekundär motorischer Kortex 152
sekundär motorisches Areal 153
sekundär somatosensorischer Kortex 281
sekundär visueller Kortex 164
sekundäre Peristaltik, Ösophagusmuskulatur 802
sekundäre rezeptive Felder 261
sekundäre (soziale) Emotionen 220
sekundäre symptomatische Hypertonie 616

sekundäre symptomatische Hypotonie 617
sekundärer Hyperparathyreoidismus 690
sekundärer somatosensorischer Kortex 284
sekundäres Raynaud-Syndrom 594
sekundäres Trinken 675
Sekundärfollikel 470
Sekundärsekret 798
Sekundenkapazität 703, 714
– relative, Atemwegsobstruktion 715
– Tiffeneau-Test 714
Selbsterhaltung, Hypothalamus 432
Selbsthilfefähigkeit im Alter 889
Selbstinitiierung, Bewegung 150
Selbstkontrolle 244–245
Selbstreizung, intrakranielle 226
Selektionshypothese, dynamische 147
selektive Modulatoren der Östrogenrezeptoren, Doping 875
Selektivitätsfilter, Kaliumkanalpore 53
Selen 790
Selenmangel 790
– Stress 791
Selenoproteine 790
Semantik 241
Seneszenz 882
Senkung (y), Jugularispuls 583
Sensibilisierung
– periphere 295
– Rh-positive Erythrozyten 500
– zentrale 295
Sensibilität, somatoviszerale, Alter 886
Sensibilitätsprüfung, klinische 294
Sensibilitätsstörungen
– Brown-Séquard-Syndrom 274
– Dermatome 294
Sensitivierung, Lernen 202
Sensitivität, Geschmacksqualitäten 389
Sensomotorik 160
sensomotorische Programme, Darmnervensystem 415
sensomotorische Repräsentationsfelder, Hirnrinde 152
sensomotorischer Rhythmus (SMR) 170, 185
sensomotorisches System 272–297
Sensorareal, Lokalisation 256
Sensoren 256
– Antwortverhalten 257–258
– Arbeitsbereich 257
– Empfindlichkeitsbereich/-prozess 257
– Erregungsschwelle 257
– Fovea centralis 261
– Generatorpotenziale 256
– Informationsübermittlung 256–258
– PD-Charakteristik 258
– in Regelkreisen, Sinnesorgane 255–256
– Retinaperipherie 261
– spinale Motorik 128
– Transduktionsprozess 256
– Vibrationssinn 260
Sensorik, Bewegung 160
sensorische Bahnen 261–262
sensorische Innervation, Herz 611
sensorische Schwellen 264–267
sensorische Testung, quantitative 295
sensorischer Homunkulus 278
sensorischer Kortex
– viszeraler 234
–– Hunger/Sattheit 233
sensorisches Gedächtnis 205
sensorisches Kerngebiet
– Hirnstamm 261
– Rückenmark 261
sensorisches Kortexareal, nozizeptives System 307
sensorisches Sprachzentrum (Wernicke) 240–241
sensorisches System, unspezifisches 278
Sensorpotenzial 256–257
– Chemosensoren 259
Sensorschwelle 257, 269
septischer Schock 602, 619
SERCA (sarko-endoplasmatische Ca^{2+}-ATPase) 522
– Herzglykoside 554
serienelastisches Element (SE) 110
Serin 653, 784
Serinprotease, angiogenic switch 606
Serinproteaseinhibitoren 496
serotonerge Afferenzen, Bewusstsein 199
Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) 80, 227, 276, 418, 600
– Aggression/Autoaggression 227
– Depression 86
– Dünndarmsekretion 819
– glatte Muskulatur, Kontraktion 602
– Karzinoidsyndrom 598
– metabotrope Rezeptoren 86
– Nozizeption 303
– Nuclei raphe 86
– subkortikale Transmitter 200
– Vasodilatation 597
Serotoninrezeptoren 63
Sertoli-Zellen 467
– FSH 465
– parakrine Wirkungen 465
Serum 478
Serumalbumin, glomeruläre Filtrierbarkeit 635
Serumamyloid A 490
Serum- und Glukokortikoid-induzierte Kinase (SGK), Na^+-Resorption 655
Serum-Laktatdehydrogenase, Anämie, hämolytische 487
Sexflush 428
Sexualhormon-bindende Globuline 466
Sexualhormone 26
– Minderwuchs 444
– soziale Bindung, Förderung 231
– Wirkungen 465–467
Sexualreifung, menstrueller Zyklus 431
Sexualröte 428
Sexualsteroide
– Rezeptoren 465
– Rückkopplungsmechanismus 465
Sexualverhalten 230–232
– (supra)spinale Mechanismen 231
– Testosteron 230
sexuell dimorpher Nukleus (SDM) 231
sexuelle Differenzierung
– Gehirn 230
– somatische Zellen 463
sexuelle Erregung
– ADH-Ausschüttung 445
– der Frau 469, 471
– des Mannes 468–469
sexuelle Orientierung 230
sexuelle Reifung, Hypothalamus 429
sexuelle Stimulation, Geschlechtsorgane, äußere, weibliche 427
sexueller Reaktionszyklus 428
sexuelles Interesse im Alter 886
SFRP4 (soluble frizzled related protein 4) 688
SGLT1 44, 641
– Defekt 827
SGLT2 641
S4-Helix, Kaliumkanäle 54
Shunt, venös-arterieller 721
Shuntblut 721
Shy-Drager-Syndrom, Hypotonie 618
Sich-Bewegen-Können 869
Sichelzellanämie 487, 488, 743
– BSG-Bestimmung 482
Sichelzellen 484
Sichelzellgen 488
Sick-Sinus-Syndrom 526
SIDS (sudden infant death-Syndrom) 727, 733
Siebkoeffizient 42
signal detection theory 265
Signalcharakter nach innen, Emotionen 220
Signalfluss, direkter/lateraler 362
Signalkaskade 25
– apoptotische 32
– Hormone 437
– intrazelluläre 118
Signalkonvergenz, blickmotorische Zentren 356
Signalstoffe, Hormone 436
Signaltransduktion 25–35
– Geruch 395
– Geschmackssinneszellen 390
– intrazelluläre, Hormonwirksamkeit 440
– Netzhaut 360–362
– Nox-Proteine 603
– Regulation 25
– Steuerung 25
– Wachstumsfaktorrezeptoren 31–32
– zelluläre 25
Signaltransformation, Sinneszelle 325–326
Signalübertragung, Sympathikus/Parasympathikus, peripherer 411–414
Signalverarbeitung
– dorsaler Pfad 285
– Mechanorezeptoren 284–285
– Netzhaut 377
– ventraler Pfad 284
– zentrale, Geschmacksqualität 390
simple receptive fields 368
Simultankontrast 364–365
– farbiger 378
single nucleotide polymorphisms (SNP), Langlebigkeit 883
Single-Photon-Emission-Tomographie (SPECT), Herzstoffwechsel 570
Single-unit-Typ, glatte Muskulatur 116
Sinne, Einteilung 255
Sinneseindrücke
– Bahnen 274
– Gastrointestinaltrakt 292
– Ösophagus 292
– Regelkreise 274–275
Sinnesenergien, spezifische 254
Sinneshärchen, Abscherung 322
Sinnesinformation, Abstraktionen/Extrakte 263
Sinneskanal
– Rauschen 265
– Spontanaktivität 265
– Übertragungspräzision 269
Sinnesleistung
– Mechanorezeption 283
– Nozizeption 291
– Propriozeption 286–287
– Thermorezeption 288
Sinnesmodalitäten 254–256, 301
– Exponent 268
– Qualitäten/Qualitätsschwelle 254–255
– Selektivität 254–256
Sinnesorgane
– adäquate Reize 255
– Alter 886
– anderer Wirbeltiere 255
– elektrische Felder 255
– Selektivität 254–256
– Sensoren in Regelkreisen 255–256
Sinnesphysiologie 251–271
– Abbildungsverhältnisse 253
– Aufgabe 269
– integrierende 269–270
– objektive/subjektive 252
sinnesphysiologischer Rezeptor 256
Sinnespunkte, noxische Reizung 255, 301
Sinnesqualitäten 254–256
Sinnesreize, (in)adäquate 255
Sinnesschwelle(n)
– Messmethoden 265–267
– mittlere, wahre 265
– Tierverhaltensexperimente 265
Sinnessysteme 261–262
– Empfindlichkeit, relative 264

– Funktion 269–270
– multimodale 263
– Übertragungssicherheit 270
Sinneszellen 393
– Haarzellen, Kochlea 325
– primäre 256, 276
– sekundäre 256, 338
– Signaltransformation 325–326
– Spinalganglion 276
Sinusarrest 526
Sinusknoten (Nodus sinuatrialis) 522, 527
– β-adrenerge Rezeptoren 556
– Erregungsbildung 524
– Parasympathikus/Sympathikus 527
– Spontandepolarisation 527
Sirtuine/Sirt1, Altern 882
Skalenarten 268
Skelettmuskelfasern 105
– langsame/schnelle 115
– Longitudinal-/Transversalsystem 105
– myoglobinarme/-reiche 115
– rote/weiße 115
Skelettmuskelkontraktion 114–116
– Aktivierung 104–107
– exzentrische 113
– Formen 111–112
– γ-ga-Koaktivierung 132
–– γ-Schleife 132
– isometrische 112
– isotonische 112
– konzentrische 113
– willkürliche 107–108
Skelettmuskelkraft, zentralnervöse Kontrolle 107–110
Skelettmuskelmechanik 110–114
Skelettmuskelzellen, Herz 99
Skelettmuskulatur 99, 752
– Aktionspotenzialfrequenz 107
– auxotonische Kontraktion 112
– Bauplan 100
– Durchblutung 622, 765
– Durchblutungssteigerung, lokale 614
– Elastizitätsmodul 111
– elektromechanische Kopplung 106
– Energieumsatz 115–116
– Erhaltungswärme 116
– Gewebsanoxie 772
– Gleitfilamentmechanismus 102
– kontraktile Einheiten 99–100
– Kraft, maximale 543
– Kraft-Längen-Beziehung, aktive 111
– mechanischer Nutzeffekt 116
– molekularer Motor 100
– Muskelfasertypen 115
– nAChR 63
– O_2-Utilisation 770
– O_2-Verbrauch 765
– Organisationsschema 99–100
– Querbrückenzyklus 102
– Reaktionszyklus, sexueller 428
– Repolarisation 105
– Ruhedehnungskurve 110–111
– Ruhepotenzial 105
– Steifigkeit, passive 111
– strukturelle Organisation 99
– Vestibulariskerne, Verbindungen 342
– Wärmeentwicklung 115–116
Skinner-Box 204
Sklavenoszillatoren 183
Skorpionstich 7
Skotome 372
skotopischer Adaptationsbereich, Farbenblindheit 378
skotopisches Sehen 359, 365–366
slow brain potentials 167
slow wave 123
Sludge, Kreislaufschock 619
SMR (sensomotorischer Rhythmus) 185
SNARE-Komplex 87
SO_4^{2-}, Transport, proximal-tubulärer 641
SOD (Superoxiddismutase) 775
Sodbrennen 802, 803
Sofortdepot, Lungenperfusion 621
Sofortreaktion, allergische Reaktionen, Typ I 513
Solbutamol, Doping 875
Soll-AK 170 868
Sollwert 219, 842
– Hyper-/Hypohydratation 676
– hypothetischer 842
– Verstellung, Fieber 851
– Wärmeregulation 842
soluble frizzled related protein (FRP4) 688
Solute, Tubulustransport 639
solvent drag 41, **43**, 640, 823
somatische Hypermutation 512
– Antikörper 510
somatische Rekombination 509
somatische Zellen
– Keimbahn 463
– sexuelle Differenzierung 463
somatischer Oberflächen-/Tiefenschmerz 300
Somatoliberin (somatotropin releasing factor, growth hormone releasing hormone, GHRH) 442
Somatomedin-C im Alter 886
Somatomedine (insulin-like growth factors, IGF) **442**, 812
– im Alter 886
– Knochenaufbau 688–689
somatomotorische Reaktionen 432–433
Somatosensoren 161
Somatosensorik 141
– Bahnsysteme 273–275
– Negativzeichen 294
– Positivzeichen 294–295
– Spinalganglien 275
– Submodalitäten 273–275
somatosensorisch evozierte Potenziale (SEP) 295–296
somatosensorische Bahnen 274, 277, 296
somatosensorische Neurone 275–282
somatosensorische Signalverarbeitung
– Hirnstamm 278
– spinothalamisches System 277
somatosensorischer Kortex 280–281
– Emotionen 222
– primärer 164, 279, **280**
– sekundärer 279, 281
somatosensorischer Thalamus 279–280
– Thermorezeption 290
somatosensorisches Projektionsfeld, Kortex 261, 270
somatosensorisches System
– Entwicklung, prä- und postnatale 295–296
– extralemniskales System 273
– Funktionsüberprüfung 294–296
– lemniskales System 273
– spinothalamisches System 273
– zerebrale Lateralisation 239
Somatostatin (somatotropin release inhibiting factor, GHRIF) 80, 442, 795
– Bedeutung 442
– Belegzellen, Aktivierung 808
– D-Zellen 805
– Pankreassekretion 811
Somatostatinrezeptor, Nozizeption 303
Somatotopie 153, **277**, 278, 368
– Thalamus 280
Somatotropin (growth hormone, GH) 439, **442–444**
– im Alter 886
– Ausschüttung, Regulation 442
– Ausschüttungsstörung 443
– Ca^{2+}- und Phosphatabsorption 687
– Delta-Schlaf 191
– Erwachsenenalter, frühes 442
– Insulinausschüttung 450
– Insulinmangel 451
– Knochen 689
– Mangel 443
– Mineralisierung 689
– Nierenfunktion 638
– bei Sportlern 440
– Überschuss 444
– Übertraining 873
– Wirkungen 442
somatoviszerale Sensibilität, Alter 886
Somnambulismus (Schlafwandeln) 188
Sonographie 334–335
Sonnenstich 852
Sorbitol 21, 668
– Volumenregulation 22
SOS-Protein 32
soziale Bindung 231
– Sexualhormone 231
sozial-emotionales Verhalten 244
Sozialhierarchie von Affen, Amygdala, Zerstörung 225
Sozialverhalten 243
sozioökonomischer Status, im Alter 889
SP 213
Spacelab-Experimente, Nystagmus 343
Spätdumping 805
spannungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle 30, 54, 106–107, 121, 411, 596
– Gefäßtonus 596
spannungsabhängige Kaliumkanäle (K_v) 57
spannungsabhängige Kationenkanäle 56
spannungsabhängiger Kanalporenblock 59, 65
Spannungssensor, extrinsischer, CIC-Kanäle 61
Spasmus
– Gastrointestinaltrakt 796
– Koronargefäße 120–121
Spastizität 134
spatiotope Repräsentation, extrapersonaler Raum 380
Speed, Suchterzeugung 227
Speichel 801
– Elektrolyte 800
– Muzine 801
– Ptyalin 801
Speichelamylase 801
– Stärkespaltung 826
Speicheldrüsen 800
Speichelfluss, Bolusbildung 799
Speichelsekretion 800
– Regulation 800
Speichelsekretionsstörungen 801
Speicherfunktionen, Leber 813
Speicherkrankheiten 14
Speisebrei 803
Spektralanalyse, Hämoglobin 743
spektrale Absorptionskurven, Stäbchen/Zapfen 377
spektrale Empfindlichkeit, skotopisches Sehen 359
spektrale Reflektanz 346
– Farbkonstanz 375
spektraler Remissionsgrad 346
Spektrin 488
Spermatiden 468
Spermatogenese 465, **467–468**
spermatogoniale Stammzellen 467
Spermatozyten 467–468
Spermien 468
– Aszension 471
– Geruchszellen/Riechrezeptoren 399, 399
– Motilität 468
Spermiendefekte 468
Spermienkopf/-schwanz 468
Sperminblock 69
Spermiogenese 468
sphärische Aberration 349
sphärische Zelle
– Aktionspotenzial 69
– Membranzeitkonstante 69
Sphärozyten 484, 488
Sphincter vesicae internus, Kontraktion 426
Sphingomyelinosen 14
Sphingosin-1-Phosphat 596
Sphinkter, Gastrointestinaltrakt 798

Spiegelneurone 153, 245
spike-Potenziale, Gastrointestinaltrakt 796
spike-Salven, glatte Muskulatur 122
spin, Magnetresonanztomographie (MRT) 563
spinale Afferenzen
– Somatosensorik 274
– viszeraler Schmerz 293
spinale Hemmung 187
spinale Mechanismen, Sexualverhalten 231
spinale Motoneurone, Hemmung, tonische, REM-Schlaf 187
spinale Motorik
– absteigender Weg 148
– Sensoren 128
spinale Neurone 139
– nozizeptive 304
spinale Reflexe 128–136, 138, 162, 417
– Nozizeption 291
spinale Reflexwege **277–278**
spinale viszerale Afferenzen 275, 405
spinaler Schock 418–419
spinaler vegetativer Reflexbogen, supraspinale Kontrolle 418
spinales Stehen 139
Spinalganglion **275–276**
– Somatosensorik 274–275
Spinalisation, vegetative Reflexe 418
Spinalmotorik, Kraftregelkreis 288
Spindelbildung, mitotische, Kinesinsuperfamilie 11
Spindeln, sensomotorischer Rhythmus (SMR) 170
spines, Lernen 208
spinobulboretikuläre Bahnen 431
spinothalamisches System 273, 277
Spinozerebellum 142, **143–144**, 161
– Schädigungen 145
– Zielmotorik, Feinregelung 288
Spiroergometrie 837
Spirometrie 704
– geschlossenes/offenes System 836–837
split brain 238
Spontanaktivität
– kardiovaskuläre Neurone 421
– Sinneskanal 265
– Thermorezeptoren 289
– vegetative Neurone 417
Spontandepolarisation
– Erregungsbildungs- und -leitungssystem 528
– Schrittmacherzellen 525
– Sinusknoten 527
sportliche Betätigung
– Energieumsatz 839
– Proteinumsatz 783
Sprachäußerungsfähigkeit 241
sprachbezogene Leistungen, Großhirnhälfte, rechte 380
Sprachdominanz, Verteilung 239
Sprache 238, 332
– bei Affen 240
– Entwicklung 240
– Gestiktheorie 240
– Hirndurchblutung 242
– Linkslateralisierung 239
– neuronale Grundlage 240–243
– Perzeption, motorisches Sprachzentrum 241
– bei Tieren 241
– zerebrale Lateralisation 239
Sprachfunktionen, Kleinhirn 144
Sprachkortizes 241
Sprachleistungen
– Frauen 239
– Kortexaktivierungen 241
Sprachproduktion, sensorisches Sprachzentrum 241
Sprachregion, multimodale 241
Sprachverarbeitung
– Hemisphäre, rechte 242
– neuronale Einheiten 241
Sprachverständnis 241, 326–328
– kochleärer Verstärkungsprozess 327
– Lesen 241
– Störungen 383
Sprachverstehen 242
– Hintergrundlärm 332
– Störungen 327
Sprachzentrum
– motorisches (Broca) 241, 332
– sensorisches (Wernicke) 240–241
Sprechakt, Klassifikation 242
Sprechen, Kehlkopfverlust 335
Spritzkanal 468
Spülflüssigkeit, Tränen 348
Spurenelemente 790–791
– Plasmatransport 482
Spurenlesen 383
SQUID (superconducting quantum interference devices), Magnetenzephalographie (MEG) 169
Src 32
SRH (stimulierendes Releasing-Hormon) 431
S-R-K-Verbindung 204
SRY (Sex-determining Region-Y) 230
SRY-Gen 230
– sexuelle Differenzierung 463
S4-Segment, Kationenkanäle 56
stabkernige Neutrophile 490
Stabsichtigkeit 351
Stäbchen
– Empfindlichkeit, absolute 377
– Netzhaut 256, 359–360
– Sehfarbstoffe 360
– spektrale Absorptionskurven 377
– Störungen 378
– Zahl/Verteilung 360
Stäbchenbipolarzellen 363
Stärke 785, 826
– glykämische Antwort 786
Stärkespaltung, Pankreas-/Speichelamylase 826
Stammfettsucht, Cushing-Syndrom 457
Stammzellen 464
– adulte 464
– embryonale 463
– Entwicklungspotenzial 464
– Hämatopoiese 482–483
– hämatopoietische, pluripotente 482
– lymphatische 483, 490
– Mobilisierung 484
– myeloische 483
– Plastizität 483
– Regenerationspotenzial 464
– spermatogoniale 467
– testikuläre 467
– Transdifferenzierung 464
Stammzelltransplantation 483–484
– Nabelschnurblut 484
Standardbikarbonat 762
Standphase 137
Stanniokalzin 687
starle disease 91
Starling-Gleichung 590
Statine 439, 442
statische Antworten, Thermorezeptoren 289
statische Arbeit 622, 855, **860**, 864, **865**
– Dauerleistungsgrenze 872
statische Haltearbeit 618
statische Perimetrie 372
statische Reflexe 342
statische Temperaturregelung 288–289
statischer Blutdruck 583
statisches Antwortverhalten, Sensoren 257–258
statischer Druck, Mechanorezeption 282
statischer Prozess, Wahrnehmung, Schwankung 266
statokinetische Reflexe 342
Statokonien 339
Stauungspapille 678
– Fundoskopie 358
steady state 555, 861
– Energiebereitstellung 858
– Herzfrequenz 868
Stearinsäure 829
Stechapfelformen, Erythrozyten 488
stechender Geruch 291, 395
Stehen
– Ödembildung 586
– spinales 139
Stehreflex 141, **342**
Steifigkeit, passive, Skelettmuskulatur 111
Steigbügel 320
Steigbügelbewegung, Geschwindigkeit, Herabsetzung 320
Stelle des schärfsten Sehens 371
Stellglieder, Wärmeregulation 842
Stellknorpel 332
Stellreflex **141–142**, **342**
– optischer 141
Stellung des Körpers im Raum 162
Stereoagnosie 282
Stereoisomerisation, Sehfarbstoffe 362
Stereoskopie, binokulares 374
stereotype Regulation, Motorik 222
Stereozilien
– Abscherung 323
– Auslenkung 322, 324, 340
– Haarzellen 322, 339
– tip links 324–325
Sterkobilin 817
Sterkobilinogen 816
Sterne, Helligkeitsschätzung 267
Sternzellen
– Kleinhirnrinde 145
– Kortex 166
Steroiddiabetes, Insulinmangel 451
Steroidhormone 437
– BSG-Bestimmung 482
– Inaktivierung 653
– Proteinbildung 635
– Transport im Blut 466–467
steroidogene Wirkungen, Nahrungsbestandteile 467
Stevens-Gesetz 268
Stevens-Potenzfunktion 268
Stevens-psychophysische Beziehung 268–269
Stevens-Skala, Empfindungsintensität 268
Stickoxid ▶ NO
Stickstoff, Diffusion 742
Stickstoffbilanz, Proteinumsatz 783
Stickstoffmonoxid ▶ NO
Stickstoffretention, Proteinumsatz 783
Stickstoffverluste, Proteinumsatz 783
Stiernystagmus 356
Stillen, Magnesiummangel 693
Stim 30
Stimmbänder ▶ Stimmlippen
Stimmbildung 332
Stimmbruch, Androgene 466
Stimme 332–335
– Hör-Sprach-Kreis 334
– Kontrolle 334
– Laute 334
– Lautstärke 333
– präphonatorische Muskeleinstellung 334
Stimmfrequenz, Einstellung 334
Stimmgattungen 334
Stimmhöhe 334
Stimmlippen 332
Stimmritze (Glottis) 333
Stimmungen 220
Stimulus-Antwort-Muster, auditorische Signale 331
stochastische Prozesse, Reize, schwache, Rezeption 265
Stoffaustausch
– durchblutungslimitierter 589
– Kapillaren 589–590
– lipidlösliche Stoffe 589
– wasserlösliche Stoffe 589
Stofftransport, Zelle 13
Stoffwechsel
– CO_2-Bildung 756–757
– H^+-Bildung 756–757
– H^+-Konzentration, Wirkung 752
– Niere 652–653
– Säuren, Bildung 756–757
Stoffwechselaktivität, Ischämie 773
Stoffwechselenergie 191

Stoffwechselstörungen, Azidose 760
Stoffwechselsubstrate, Herzarbeit 567
Stoffwechselwirkungen
– Parasympathikus/Sympathikus 408
– Schilddrüsenhormone 447
storage pool disease 492
STPD-Bedingungen (standard temperature, pressure, dry) 705, 741
Strabismus 375
Strahlung 846
– elektromagnetische, Wellenlängen 346
– infrarote 347
– ultraviolette 347
– Wärmeabgabe 846
– Wellenlängen 346
Strahlungstemperatur 848
Strangzellen, spinale Neurone 139
Streckreflex, gekreuzter 134, 304
Streptokinase 496
Stress
– ACTH 455
– ADH 445
– Hypothalamus 429
– Kortisol 431
– Selenmangel 791
stressaktivierte Kinasen 32
Stress-Echokardiographie 562
Stressrelaxation 123
stretch-activated cation channels (SAC) 557
stretch-activated K^+ channels (SAK) 557
Streulicht 349
Stria terminalis, Geschmacksfasern 388
Stria vascularis 322
– Epithelien 46
Striae distensae, Cushing-Syndrom 457
Striatum 148, 192, 198
– Selektionsmechanismen 199
Strömung
– Blutviskosität 576
– Gefäßsystem 576, **580–582**
– Lymphkapillaren 592
– pulsierende 576
Strömungsgeräusche, turbulente Strömung 576
Strömungsgeschwindigkeit
– abnehmende, Viskositätszunahme 576
– Blut, O_2-Abgabe 766
– Gefäße 581
– Gefäßsystem 574
– mittlere 581
Strömungsgesetze 574
Strömungsmechanik, Kreislauf 573–577
Strömungsumkehr, Ductus arteriosus 624
Strömungswiderstand 710
– Arteriolen 576
– Atemwege 710
– Atmen 720
– Atmung, forcierte 715
– Bestimmung, Ohm-Gesetz 575
– Gefäßsystem 574–575
– Kapillaren 576
– Lunge 720
– Lungenentfaltung 624
– Organdurchblutung 769
– peripherer, Gefäße 579–580
– Pulswelle 579
Strompulsamplitude, Abnahme 579
Strompulse 579–580
Stromquelle, präsynaptische Zelle 96
Stromstärke I, Gefäßsystem 574
Strümpell-Reflex 136
strukturelle Adaptation, Krafttraining 871
Strukturerhaltungszeit, Herzmuskel 568
Strukturproteine 4
Struma, Hypothyreose 448
Strychnin(vergiftung) 138, 263
– Toxizität 391
ST-Strecke, EKG 532
ST-Strecken-Hebung/-Senkung 536
Stützmotorik 142–147
– Hirnstamm 140
– Kleinhirn 342
– Koordination 161
– Kurskorrekturen 144
– motorische Zentren 161
Stützpfeiler 620
Stützzellen, Riechepithel 393
Stufentest 867
– Leistungsfähigkeit 858
Stuhl
– Flüssigkeitsabgabe 665
– Flüssigkeitsausscheidung 672
Stuhldrang 292, 425, 821
Stuhlmenge, tägliche 821
subatmosphärischer Druck 708
subendokardiale Ischämie 570
subendotheliale Matrixproteine 493
Suberyldicholin 81
Subfornikalorgan 613
– Angiotensin II 674
subjektive Empfindungen 252
subkortikale Aktivierungssysteme 197–200
subkortikale Aphasie 243
subkortikale cholinerge Synapsen, REM-Schlaf 187
subkortikale Hirnregionen 154
– Emotionen 222
– visuelle Assoziationsfelder 379
subkortikale Projektionen, Sehbahn 367–368
subkortikale Transmitter 200
subkortikales Aktivierungssystem 198
subkortikales Transmittersystem 200
subkutanes Gewebe im Alter 887
Sublingualtemperatur 841
Submaximaltests, aerobe 868
Submodalitäten
– Hautsensibilität 273
– Somatosensorik 274
Subnucleus caudalis
– Nozizeption 281
– Thermorezeption 281
Subplate-Region, Entwicklung 296
Substantia granulo-reticulo-filamentosa 486
Substantia nigra 148, **149**
Substanz P 80, 149, 227, 276, 595, 795
– Dünndarmsekretion 819
– neurogene Entzündung 303
– Nozizeption 291, 305
– Nozizeptoren, peptiderge 305
– Ösophagusdruck 802
subsynaptische Rezeptoren 413
subtraktive Farbmischung 375–376
Succinylcholin 81
– Dauerdepolarisation 81
– maligne Hyperthermie 851
Sucht 227–239
Suchtsubstanzen 227
– Neuroadaption 229
– Opiate 228
Sudden-infant-death-Syndrom
▶ SIDS
süß, Geschmack 389, **391**
Sukzessivkontrast 366
– farbiger 378
– Lokaladaptation 366
Sulcus temporalis superior 380
Sulfat, Na^+-gekoppelter Symport 640
Sulfonylharnstoffe, Insulinausschüttung 450
Summation 140
– Einzelzuckung 108
– räumliche 82–83, 412
– zeitliche 82–83
Summationsort, Axonhügel 83
Summationstechniken, ereigniskorrelierte Potenziale 174
Summationsvektor
– EKG 531
– elektrischer 530
Summenaktionspotenzial, Hörnerv 326
Superoxidanionen 603
– Entstehung 775
– oxidativer Stress 880
Superoxiddismutase (SOD) 603, 775
– manganabhängige (MnSOD) 790
– Reperfusionsschäden 776
Superposition, Einzelzuckung 108
Supersensibilität 413
supplementär-motorische Area **153**
– Bewegungen, selbst initiierte 153
suprachiasmatic nucleus (SCN) 183
supramedulläre Zentren, Darm, Reflexwege 421
supraspinale Kontrolle
– Sexualverhalten 231
– vegetative spinale Systeme 418
– vegetativer Reflexbogen, spinaler 418
supraspinaler Reflex 278
supraventrikuläre Arrhythmien 534
supraventrikuläre Extrasystole 535
Surfactant 702
SWS (Langsame-Wellen-Schlaf) **189**, 191
– Immunkompetenzzunahme 189
Sylvische Furche 241
Sympathektomie 595
sympathikoadrenerges System, körperliche Aktivität 864
Sympathikotonus
– körperliche Aktivität 861
– Skorpionstich 7
Sympathikus **404**
– Aktivierung 460, 552
– Aktivierungseffekte 407–408
– Aldosteronausschüttung 458
– Bronchien 700
– Darmnervensystem 416
– Durchblutungsregulation 595
– Effektoren 404
– Erregungsbildung/-leitung 526
– Ganglien 404
– Harnblase 422
– Herzfrequenz 556
– Herzinsuffizienz 558
– Herzmuskelzelle 521, 524
– Hyperaldosteronismus 460
– intermediäre Zone 404
– körperliche Aktivität 861
– körperliche Belastung 618
– Kreislaufschock 619
– Lungengefäße 621
– Magen-Darm-Trakt 794–795
– Nierenfunktion 654
– Nozizeptoren 310
– peripherer, Signalübertragung 411–414
– präganglionäre Neurone 404
– Sinusknoten 527
– Speichelsekretion 800
– Transmitter 406–411
– Vaginalkontraktionen 427
– Vasodilatation 524
– Wirkungen 406
sympathisch-adrenerge Nervenfasern 593
– Durchblutungsregulation 595
sympathische Efferenzen, Dünndarm 818
sympathische (bulbospinale) Prämotoneurone 420
sympathische Ganglien 414, 416
sympathische Neurone, noradrenerge 411
sympathische Nierennerven 672
sympathische präganglionäre Neurone, Erektion 426
Sympatholytika 408
Sympathomimetika 408
Symporter 38
Synapase(n), Plastizität 93–95
Synapse(n) 77
– axoaxonale 85
– chemische 77
– Definition 77
– dendrodendritische 394
– Dynamik 94–95
– elektrische 77, **95–96**
– Elimination 95
– erregende 86, 305

Synapse(n)
– Gedächtnis 212
– glutamaterge 91–92
– hemmende 79, 84–85, 305
– Interaktionen 82–86
– neuroeffektorische 411
– neuromuskuläre 77
– Plastizität 83, 94–95
– Rezeptoren 89
– Sicherheitsmechanismus 90
– Überträgerstoff 78–79
synapsen-ähnliche Strukturen, variable 593
synaptische Aktivität
– Aufmerksamkeit 194
– Dendriten 175
– Pyramidenzellen 175
synaptische Bahnung 88
– ▶ a. Bahnung
– Depression 88–89
synaptische Eingänge, Interaktionen 85
synaptische Fazilitation, gating 59
synaptische Hemmung, respiratorische Neurone 731
synaptische Kontakte, Arteriolen 412
synaptische Potenziale 167
synaptische Rezeptoren
– Agonisten 8
– Antagonisten 81
synaptische Übertragung 76–97
– β-adrenerge 92
– chemische 77, 95
– elektrische 95–96
– Erfolgskontrolle 95
– erregende 77
– extrasensorische Einflüsse 270
– hemmende 77
– Langzeitdepression (LTD) 94
– Langzeitpotenzierung (LTP) 93–94, 210
– Rückenmark 306
– Sicherheitsgrad 414
synaptische Veränderungen, Training 208
synaptische Verbindungen, schlafende, Lernen 208
synaptische Vesikel **15**
Synaptobrevin 88
Synaptotagmin 87
Synchronisierung, Herz, Pumpfunktion 540
Synkope (Ohnmacht) 586
– orthostatische 617
– vagovagale 616
syntaktische Funktionswörter 238
syntaktisch-verbales Erleben 194
Synzytium, funktionelles 96, 411
– Myokard 523
γ-System 131
Systole 541
systolische Amplitudenüberhöhung 580
systolische Funktionsstörung, Herzinsuffizienz 557
systolischer Blutdruck 580, **581**, 617
– Hypertonie 616
– körperliche Aktivität 861
– Normwerte 615
S-Zacke, EKG 532

T

T2R1-35 391
T2R2 391
T_3 ▶ Trijodthyronin
T_4 ▶ Thyroxin
T_α*GTP-Komplex 361
Tachyarrhythmien, Aktivität, getriggerte 537
Tachykardie 534, 536, 537
– Adam-Stokes-Anfall 536
– Dumping-Syndrom 805
– EKG 537
– Erbrechen 804
– paroxysmale 610
Tachypnoe 718
Täuschungen, Parapsychologie 254
Tagesrhythmik, ACTH, Ausschüttung 455
taktile Agnosie 246
taktile Fovea 282
taktile Objekterkennung 284
taktiles Arbeitsgedächtnis 217
Talbot-Gesetz 366
Target of Rapamycin (TOR) 882
Tastobjekte, Form 281
Tastscheibe 284
Tastsinn
– Bewegungskodierung 284–285
– Formkodierung 284–285
– räumliche Auflösung 280, 284–285
Taubheit
– Gendefekte 324
– Hypothyreose 448
Tauchreflex 727, 733
Tauchunfälle 736
Tau-Protein 183
Taurin 21, 668
Tawara-Schenkel (Kammerschenkel) 522
Tay-Sachs-Krankheit 14
TBG (Thyroxin-bindendes Globulin) 447
TBPA (Thyroxin-bindendes Präalbumin) 447
T-Effektor-Zellen 491
Tektorialmembran 323
Teleangiektasien, Karzinoidsyndrom 598
Telepathie 254
Telomerase 882
Telomere 882
Telophase, Mitose 18, **19**
Temperatur
– Allgemeinempfindungen 289
– Körperkern/-schale 841
Temperaturanstieg, muskulärer, Ermüdung 872
Temperatureinfluss, O_2-Verbrauch 765
Temperaturempfindung
– dynamische 289
– paradoxe 289, **290**
– statische 288–289
Temperaturerhaltung 219
Temperaturfeld, Körper 841
Temperaturfühler 843–844
– Thermosensoren 844
– Tractus spinothalamicus 844
Temperaturgefälle 841
Temperaturregulation ▶ Thermoregulation
Temporalkortex, linker posteriorer ventrobasaler 241
Temporallappen
– Assoziationsregionen 379
– Gesichtererkennung 382
– inferiorer 381–382
– Integrationsregionen 379
– visuelle Areale 379
Teratozoospermie 468
Terminalbronchien 700
terminale Strombahn 587–588
– Perfusion 768
Terminalzisternen, sarkoplasmatisches Retikulum 105
tertiärer Hyperparathyreoidismus 690
Tertiärfollikel 470
Testes ▶ Hoden
testikuläre Stammzellen 467
Testosteron 437, 439, 454
– ▶ a. Androgene
– im Alter 886
– Hirnentwicklung 230
– Leydig-Zellen 465, 474
– Proteinbindung 439
– Sexualverhalten 230
Tetanie 108
– Hypokalziämie 690
tetanische Kontraktion 107, 138
– Ca^{2+}-Signale 108
Tetanisierung 519
Tetanus (Wundstarrkrampf) 88, 108
Tetanusimmunoglobin 88
Tetanusverschmelzungsfrequenz 108
Tetramere
– iGluR 62
– Kaliumkanal 53
Tetrodotoxin (TTX) 260
– Lokalanästhesie 303
Textverständnis 356
T-Gedächtniszellen 491
thalamische Kerne, motorische, Zielbewegungen 162
thalamische Projektionskerne 261
thalamische Selektionsmechanismen 199
thalamokortikale Verschaltung, reziproke 280
thalamokortikaler Eingang, Motorkortex 153
thalamokortikales System
– Nozizeption 307
– Wachzustand 307
Thalamus 197–198, 200, 274, 279
– Amygdala 223
– Aufmerksamkeit 197–198
– GABAerge Wirkung, inhibitorische 149
– Glomeruli 393
– lateraler 279
– medialer 280
– retikulärer 192
– Somatotopie 280
– Totalausfälle 193
– ventrobasaler 279
– Ventrolateralkomplex 307
Thalamuskerne 144, 280
– somatosensorische 279–280
– spezifische 234, 279
– unspezifische 280
Thalassämie 487, 743
– Poikilozytose 484
Thanatologie 841
Theka-Zellen 470
– Androgene 470
T-Helferzellen 507, **508**
– Zytokine 508
Theophyllin 391
thermisch neutral 288
thermische Afferenzen, neuronale Verschaltung 842
thermische Belastung
– Hautdurchblutung 623
– Kreislauffunktion 618–619
thermische Indifferenzzone 289
thermische Neutralzone 841, 848
thermische Reize, Transduktion 259
thermischer Diskomfort 848
thermoafferente Bahnen, zuleitende 843–844
Thermogenese
– diätetische 840
– zitterfreie, braunes Fettgewebe 845
Thermogenin 845
Thermohypästhesie 294
Thermoregulation 841–845, 850
– Adenosin 849
– Durchblutungsregulation 595
– Effektoren 844
– fetale 849
– Fettgewebe, braunes 844
– Frühgeborene 847, 849
– Hypothalamus 429
– Hypothalamusschädigung 433
– Neugeborene 847, 849
– Prostaglandin E_2 849
– Querschnittslähmung 844
– Schweißproduktion 844
– Vasomotorik 844
thermoregulatorisches Zentrum 433
Thermorezeption 273–274, 281, **288–291**
– neuronale Basis 289–291
– periphere 289
– Prüfung 294
– Sensibilitätsprüfung 294
– Sinnesleistungen 288
– somatosensorischer Thalamus 290
– Subnucleus caudalis 281
– zentrale Neurone 279, 290

Thermorezeptoren/-sensoren
– äußere/innere 843
– Arbeitsbereiche 259
– Funktionsweise 259, 843
– Haut 843
– Hypothalamus 843
– molekulare Strukturen 259
– periphere 290
– Proportional-Differenzial-Fühler 289
– Spontanaktivität 289
– statische Antworten 289
– Temperaturfühler 844
Thermosensation, Rezeptormoleküle 259
Theta-Wellen, EEG 169
Thiamin (Vitamin B_1) 789
Thiaziddiuretika/Thiazide 651
– Ca^{2+}-Ausscheidung 687
Thioredoxinreduktasen 790
thorakolumbales System 404
Thorax
– Compliance 709–710
– elastische Dehnung 709
Thoraxvolumen, Änderung, Atmung 698
Thoraxwand, Mechanorezeptoren 292
Thrombin 495
– Bildung 495
– glatte Muskulatur, Kontraktion 602
– Hämostase 493
Thrombinzeit (TT) 498
β-Thromboglobulin 492
Thrombophlebitis 585
Thromboplastinzeit 498
– partielle (PTT) 498
Thrombopoiese, Regulation 491
Thrombopoietin (TPO) 491, 656, 812
– Megakaryozyten, Bildung 656
Thrombose 586
– Azetylsalizylsäure 494
– Kreislaufschock 619
Thrombospondin 492
Thrombosthenin 496
Thromboxan (A_2) 34, 437, 492
– Hämostase 493
– Nierenfunktion 638
– Vasokonstriktion 597
– Wirkung 35
Thromboxan-Synthase 492
thrombozytäre Alloantigene 500
Thrombozyten 478, **491–492**
– körperliche Aktivität 863
– Normwerte beim Erwachsenen 484
– Verweildauer im Blut 491
Thrombozytenadhäsion, Hämostase 493
Thrombozytenaggregation
– Hemmung 494
– irreversible 494
– reversible 493
Thrombozytenaktivierung, NO-Verfügbarkeit, reduzierte 603
Thrombozytopathie 492
Thrombozytopenie 492
thrombozytopenische Purpura 492
Thymus, Lymphozyten-Prägung 490
Thyreoglobulin **446**
Thyreoidea-stimulierendes Hormon ▶ TSH
Thyreostatika 447
Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH, Thyroliberin) 233, 444
Thyroliberin ▶ TSH
Thyrotropin ▶ TSH
Thyroxin (T_4) 439, 446–448, 859
– Aktivierung, periphere 437
– Biosynthese 447
– Mangel 448
– Proteinbindung 439
– Synthese, Jod 446
– Überschuss 448
Thyroxin-bindendes Globulin (TBG) 447, 481
Thyroxin-bindendes Präalbumin (TBPA) 447
Tie2-Rezeptor 606
Tiefeninformation, Area V3 370
Tiefenschärfe, Auge 353
Tiefenschmerz 294
– somatischer 300, 304
– viszeraler 300
Tiefensehen 374–375
– binokulares 374
Tiefensensibilität, Afferenzen, Flexorreflex 135
Tiefenwahrnehmung 374–375
– stereoskopische 374
Tiefschlafstadien 186
tierische Fette 784
Tierverhaltensexperimente, Sinnesschwellen 265
Tiffeneau-Test, Sekundenkapazität 714
tight junctions **39**, 40, 588
– Proteine 867
time trials, Nachteil 867
Tinnitus, Menière-Krankheit 344
TIO (tumor induced osteomalacia) 688
tip links, Stereozilien **324**, 325
tissue factor 494
Titin 99–102
– Isoformen 100
T-Killerzellen 508
TLC (Totalkapazität der Lunge) 703
TLR-2, -4, -5, -6 bzw. -9 505
T-Lymphozyten 490, **507–508**
– CD4/CD8-positive 507
– naive 508
– zytotoxische 507–508, 832
TMEM16b 396
TMS (transkranielle Magnetstimulation) 178–180
Tochterzellen, Mitose 17
α-Tocopherol
– Proteinkinase C, Proliferation 788
– Radikalfänger 776
Todesprogramm, intrazelluläres 19
Todesrezeptoren, Zelloberfläche 20
tödlicher Zusammenbruch, Doping 875
Töne 316
tolerable upper intake level (UL) 782
Toleranz, Sucht 228
Toleranzadaptation 849
Toll-ähnliche Rezeptoren (TLR) 505
– Autoimmunerkrankungen 512
– Defekte, Infektionsanfälligkeit 505
Ton, Schalldruckverlauf 317
Tonaudiogramm, klinisches 318
Tonaudiometrie 318
Tonfrequenz, Ortsprinzip 326
tonische Effektorantworten, Aufrechterhaltung 410
tonische Halsreflexe 141
tonische Hemmung, Rückenmarkzellen 308
tonische Kontraktion, glatte Muskulatur 116, 120
tonischer Dehnungsreflex 131
tonisches Antwortverhalten, Sensoren 257–258
tonisches Erregungsmuster 280
Tonizität 23
Tonometrie, Augeninnendruck 348
Tonotopie ▶ Ortsprinzip
Tonschwellenaudiogramm/-audiometrie 318, 321
Tonschwellenbestimmung 321
Tonus, Muskulatur 417
Tonusmodulation, endothelvermittelte 600–607
Tonusregulation 860
– Koronargefäße 570
Top-down-Aufmerksamkeit 192, 195, 198–199
Topodiagnostik 294
TOR (Target of Rapamycin) 882
Torsionsbewegungen, spiegelbildliche, Augen 354
Torticollis (muskulärer Schiefhals), Botulismus 87
totale Ageusie 392
totaler peripherer Widerstand (TPR) 552, 574, 581
– Abnahme 608
– Herz-Kreislauf-Diagramm 552
– Kapazitätsgefäß 609
Totalkapazität der Lunge (TLC) 703
– Ventilationsstörungen 714
Totenstarre 103
Totraum **705–706**
– anatomischer 705
– funktioneller 706
Totraumventilation 706
Totraumvolumen, Messung 705
Totstellreflex 616
Toxizität, Bitterstoffe 391
t-PA (tissue-type-Plasminogenaktivator) 496
TPR ▶ totaler peripherer Widerstand
Trachea 700
tracheale Reflexe 737
Trachealmuskulatur, Parasympathikus/Sympathikus, Wirkungen 408
Tractus corticospinalis anterior 154
Tractus olfactorius 394
Tractus opticus 367
Tractus reticulospinalis lateralis/medialis 141
Tractus rubrospinalis 141
Tractus spinoreticularis 278
– Nozizeption 304
Tractus spinothalamicus
– Nozizeption 304
– Temperaturfühler 844
Tractus vestibulospinalis 141
Trägermoleküle (Carrier), Proteine, integrale 6
Trägheitswiderstand, Atemwege 710
Tränen(flüssigkeit) 348
– Zusammensetzung 349
Tränenreflex 349
Träumen 189–190
Training 870
– Altersabhängigkeit 871
– anaerobe Effekte 871
– Erholung 874
– Formen 870
– Leistungsfähigkeit 855
– synaptische Veränderungen 207
Trainingsgewinn 870
Trainingszustand 870
– Vitalkapazität 703
Transcobalamin 481
Transcobalamin II, Intrinsic-Faktor 806
Transdifferenzierung, Stammzellen 464
Transducin 361
Transduktion
– chemische Reize 259
– Empfindlichkeit 257
– Geschmackserkennung 390
– Haarzellen 324–325, 339
– Hitzereize 302
– Kochlea 325
– mechanische Reize 260
– molekulare Mechanismen 259–261
– noxische Reize 301–302
– Nozizeptoren 302–303
– Riechzellen 397
– salziger Geschmack 391
– Sehen 360–361
– Sensoren 256
– Spinalganglion 276
– thermische Reize 259
– Vater-Pacini-Körperchen 260
transepitheliale Potenzialdifferenz
– Darmmukosa 823
– Dünndarm 823
transepithelialer elektrischer Widerstand, Schlussleisten, Durchlässigkeit 822
transepitheliales Potenzial, Henle-Schleife 645
Transferrin 481
– mukosales 825
– Radikalfänger 776
Transferrin-gebundenes Eisen 825
Transferrin-Rezeptoren (TfR) 486
Transferrinrezeptor-vermittelte Endozytose 825
Transferrin-TfR-Komplex 486

Transferverlust 870
Transformation
– Generatorpotenziale, Spinalganglion 276
– Nozizeptoren 301
– Prozess 257
– Sensorpotenziale 257
– Vater-Pacini-Körperchen 260
Transfusion, innere 552
transgene Tiermodelle 770
transient receptor potential, TRP-Familie 259, 302
transitorischer Kreislauf, Neugeborene 623–624
Transkortin (Kortisol-bindendes Globulin) 481
transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) 178–180
transkranielle Magnetstimulation (TMS) 156, 178–180
– Bewegungswahrnehmung 381
– Phosphene, elektrische 347
– Pyramidenbahnschädigung 155
Transkription
– CREB 213
– DNA 19
– Gene 8
Transkriptionsfaktoren 25, 30, 773
– Gene, Regulation 465
– PKC-regulierte 30
– Proteinsynthese 213
– Regulation 25
– Superoxidanionen/Sauerstoffradikale 776
Translation 19
Translationsbeschleunigung, Messung, Makulaorgane 339
transmembranäre Spannung 518
transmembranale Transportproteine 37–38
Transmembransegmente, Kationenkanäle 54
Transmitter 78–79, 86, 523
– Abbau, Enzyme 81
– Abtransport 82
– Basalganglien 149–150
– Dickdarm 821
– Diffusion 82
– Freisetzung 86
– gasförmige 93
– inhibitorische 64
– intrazellulärer, Ca^{2+} 683
– Kanalaktivierung 62
– Kortex 167
– nicht klassische, kolokalisierte **409–410**
– Parasympathikus 406–411
– Photorezeptoren 362
– präsynaptische Kontrolle 413–414
– Sympathikus 406–411
– Synapsen 80–82
– synaptische 80
– vegetatives Nervensystem, peripheres 406
– Wirkungsdauer 81
Transmitterquanten 86
transmurale Ischämie, Herz 536
transmuraler Druck 577
Transport
– aktiver 6, **13**, 42, 44
– Aminosäuren 45
– axoplasmatischer 10
– Epithelien 38–40
– Fruktose 45
– Glukose 45
– homöostatischer basolateraler 641
– intrazellulärer, Vesikel 15
– Lipide 14
– Lymphe 592
– Mechanismen 13
– Monosaccharide 45
– parazellulärer 39
– passiver 42–43
– primär aktiver 44
– Proteine 14
– Pumpen 13
– sekundär/tertiär aktiver 44
– transepithelialer 40
– transzellulärer 39
Transportdefekte
– Aminosäurenresorption 650
– Niere 650
Transporter, epitheliale, Anordnung 45
Transportfunktion
– Albumin 480
– Blut 478
transportierte Solute, Clearance 661
Transportkanal 37
– zentraler, Kernporen 8
Transportkapazität, Niere 653
Transportmaximum, Niere 654, 662
Transportproteine 27, 30, 37–38
Transportprozesse
– Henle-Schleife 645
– Insulin 450
– Niere 639, 649–650, 662
Transportrate, maximale 662
Transportvesikel 8, **15**
Transsudation, Vagina 427
Transthyretin 481
Transversalsystem, Skelettmuskelfaser 105
transzelluläre Flüssigkeiten, Druckverhältnisse 670
Transzellularraum 667
Trauer 220
Trauma, Proteinumsatz 783
Traumnetzwerke 190
Traumschlaf ▶ REM-Schlaf
Traumtheorie, psychoanalytische 190
Traurigkeit 221
T-Reflex 131–134
Treitz-Band 818
Tremor, Ermüdung 872
Treppeneffekt 555
TRH (Thyreotropin-releasing-Hormon, Thyroliberin) 233, 444
Triacylglycerole (Triglyceride) 829
Triacylglycerollipase 806
Tricellulin 39–40
trichromatische Farbsinnstörungen 378
trichromatisches Sehen 378
Triebe, (nicht)homöostatische 219
Triebkräfte, menschlichen Verhaltens 226
trigeminale Afferenzen, Somatosensorik 274
trigeminales System 281–282
Trigeminusfasern, Erregung, Riechstoffe 398
Trigeminuskern, Viszerozeption 282
Trigeminusneuralgie 309
Triglyzeride
– Adipozyten (Fettzellen) 5
– Insulin 450
Trigonum vesicae 422
Trijodthyronin (T_3) 439, 446–447
– Aktivierung, periphere 437
– Mangel 448
– Sauerstoffverbrauch 765
– Überschuss 448
Trimenonreduktion, Erythrozyten 484
Trinken, primäres/sekundäres 675
Trinkmenge, Abschätzung 675
Trinkverhalten 675
Tripeptide, Absorption/Proteinverdauung 827–828
Tritanomalie 378
Tritanopie, autosomal rezessiv vererbte 378
Trommelfell 316, 319–320
Trophektoderm 463
Trophoblast, hCG 471
Tropomyosin 101, 104
Troponin 101, 104, 118
– Untereinheiten 104
Troponin C 521
TRPA1 259
TRPA1-Rezeptor 302
TRP-Kanalfamilie (PKD2L1) 390
TRPM5-Kanal 391
TRPV1-Nozizeptoren 259, 276
TRPV1-Rezeptor 302
– Nozizeption 303
TRPV2-Rezeptor 302
TRPV3 259
TRPV4 259
Truncus fasciculi atrioventricularis (His-Bündel) 522
Truncus sympathicus, Herzinnervation 523
Trypsininhibitor, Pankreassaft 810
TSH (Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Thyrotropin) 439, **442**
T-Struktur, Hämoglobin, desoxygeniertes 745
TTX-resistente Natriumkanäle 303
TTX-sensitive Natriumkanäle 303
tubuläre Proteinurie 635
tubuläre (Rück-)Resorption
– Renin-Angiotensin-System 673
– Sympathikusaktivierung 635
tubulärer Transport
– Elektrolyte 641
– hormonelle Kontrolle 655
– Kohlehydrate 641
tubuläres Kompartiment, Samenkanälchen 467
tubuloglomeruläres Feedback 653
– Nierendurchblutung 637–638
Tubulus(-i)
– distaler 631, 649
– proximaler 631, 639–640
– seminiferi 467
Tubulusepithel
– longitudinale Heterogenität 632
– Schädigung, Glukosurie 641
Tubulusflüssigkeit 632
Tubulussystem, Niere 631
Tubuluszelle, frühdistale, Ca^{2+}-/Na^{+}-Resorption 649
tumor growth factor (TGF), Knochenaufbau/ und -umbau 689
tumor induced osteomalacia (TIO) 688
tumor necrosis factor (TNFα, TNFβ), Knochenaufbau/-umbau 689
Tumor (Schwellung), Entzündung 490
Tumorangiogenese 606
Tumoren
– im Alter 888
– Knochen, Entmineralisierung 691
Tumorendokrinologie 439
Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) 506
Tunica albuginea (Corpora cavernosa) 468
turbulente Strömung 575–576
Turbulenzen 710
Turner-Syndrom
– Anosmie 396
– Geschmacksstörungen 392
– Minderwuchs 444
T-Welle, EKG 532
Tympanaltemperatur 842
Tympanoplastik 319
Tyndall-Effekt 349
Typ-I-Glomuszellen, O_2-Rezeption 734
Typ-Ia-Fasern, Muskelspindeln 85
Typ-Ib-Interneurone 288
Tyrosin 784
Tyrosinkinasen, Aktivierung 31
Tyrosinkinaserezeptor 31
– Nozizeption 303
Tyrosinphosphatasen 31
T-Zellen ▶ T-Lymphozyten
T-Zell-Rezeptor 507
– Antigene 508
T-Zell-System 491
T-Zell-(un)abhängige Aktivierung, B-Lymphozyten 510

U

Ubiquitinylierung 25
Übelkeit
– Area postrema 292
– Bewegungskrankheiten 344
Üben, Kurzzeitgedächtnis 205
Überdruckbeatmung 715
Überempfindlichkeit, Effektororgane, vegetative 413
Übergewicht ▶ Adipositas
Überlastungssyndrom 874

Überlaufaminoazidurie 642
Überlaufglukosurie 641
– Diabetes mellitus 651
Überlebenskurven, Altern 878
Überlebenszeit in kaltem Wasser 846
Überleitungsstörungen, EKG 535
Überraschung 220–221
Übersäuerung, Ermüdung 872
Überträgerstoffe ▶ Transmitter
Übertragungspräzision/-sicherheit
– Sinneskanäle 269
– Sinnessysteme 270
Übertraining 873
U-Funktion, kognitive Leistung 198
Uhrmacher-Myopie 350
UL (tolerable upper intake level) 782
Ulcus cruris 585
Ulkus, peptisches 808
Ulkuskrankheit, Helicobacter-pylori-Infektion 808
Ultrafiltration 42
Ultrafiltrationskoeffizient 636
Ultraschallsensoren 255
ultraviolette Strahlung 347
Umami-Geschmack 389
Umbilikalarterien 473
Umbilikalvene 473
Umgebungseinfluss, Lernen 208
Umgebungstemperatur, Wärmebilanz 848
Umkehrpotenzial, Mechanosensoren 260
Umkodierung, Aktionspotenziale 257
Umspringbild 167
Umwelt, Größenmaßstab 282
Umweltreiz, REM-Schlaf 187
Unbehaglichkeitsschwelle, Schalldruckpegel, hoher 318
unimodaler Kortex 166
Uniporter 38, 643–644
unkonditionierte Reize, Furchtentstehung 224
unspezifisches sensorisches System 278
unstirred layer
– Dünndarm 818–819
– Magenepithel 807
Unterdruckbeatmung 715
Unterernährung, Wachstumsverzögerung 443
Unterkieferdrüse 800
Unterscheidbarkeitsskala, Empfindungsstärke 267
Unterschiedsschwelle 264
– Geruch 398
Unterstützungskontraktion, Herzmuskel 542
Unterstützungsmaxima 112
– Muskelkontraktion 112
Unterstützungszuckung 112
Unterzungendrüse 800
UR (unconditioned response) 203
Ureter 631
Urin ▶ Harn
Urobilin 817
Urobilinogen 816
Urodilatin 599, **658**
Urokinase 496
Urolithiasis 650–652
– Antidiurese 652
– Harn-pH 652
– Zitrat 652
Urotensin II 601, 603
Ursodesoxycholsäure, Cholesterolgallensteine 816
Urticaria 513
US (unconditioned stimulus) 203
Uterus 428
– Vasokongestion 428
Uteruskontraktion
– intrapartale, intervillöse Durchblutung 750
– Orgasmus 428
utrikulofugale Cupulaauslenkung 341
utrikulopetale Cupulaauslenkung 341
Uvulo-Palato-Plastik, Schlafapnoe-Syndrom 733
U-Welle, EKG 532

V

vagale Afferenzen, Viszerozeption 275, 293, 405
Vagina 427, 470
– Epithel 504
– Gleitfähigkeit/Transsudation 427
Vaginalkontraktionen
– orgastische 231
– Sympathikus 427
vagovagale Synkope 616
Vagus ▶ Parasympathikus
Vagusneurone, kardiale 728
Valenz, Emotionen 220
Valsalva-Pressdruckversuch 586
Van't-Hoff-Regel 840
Vanadium 791
Vanillinmandelsäure im Urin, Phäochromozytom 600
Varikosis 585
Varikositäten 149
– Axone 523
– Multi-unit-Typ 117
– Nervenfasern, terminale 593
– Neurone 411
Vasa
– afferentia 633
– deferentia, Aplasie, kongenitale 468
– efferentia 633
– recta 633, 647
– vasorum 766
vascular endothelial growth factor ▶ VEGF
vaskuläre Remodellierung 606
vaskuläre Sauerstoffradikale 603
vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor ▶ VEGF
Vaskulogenese 605
vasoactive intestinal peptide ▶ VIP
vasoaktive Autakoide, Bildung/Freisetzung 601
vasoaktive Metaboliten, Akkumulation, Hyperämie, reaktive 608
vasoaktive Neuropeptide, Nozizeption 291
vasoaktive Substanzen, Aufnahme/Metabolisierung 600
vasoaktives intestinales Peptid ▶ VIP
Vasodilatation 752
– Adenosin 597
– Adiuretin 599
– Adrenalin 598
– Azidose 752
– Bradykinin 659
– Eikosanoide 597
– endothelvermittelte 604
– Filtration 591
– Histamin 597
– Hypoxie 597
– ionale Wirkungen 597
– metabolische 596–597
– nerval vermittelte 595
– NO 597
– parasympathisch-cholinerge Fasern 595
– PGE_2 659
– PGI_2 597
– Schilddrüsenhormone 447
– Serotonin 597
– Sympathikusstimulation 524
– sympathisch-konstriktorische Fasern 595
Vasodilatatoren, NO-freisetzende 602
vasodilatierender Endothelfaktor, Sauerstoffsensoren 773
Vasokongestion 427
– Uterus 428
Vasokonstriktion 752
– Adiuretin 445, 599
– Alkalose 752
– Angiotensin II 598
– Flüssigkeit, Verschiebungen 595
– Hämostase 493–494
– Hautdurchblutung 623
– hypoxische 622, 721
– kollaterale, körperliche Belastung 618
– Leukotriene 597
– Lungendurchblutung 622
– myogene, Nierendurchblutung 637
– Noradrenalin 593, 598
– NO-Verfügbarkeit, reduzierte 603
– Prostaglandin F_{2a} 597
– Querschnittslähmung 419
– Reabsorption 591
– sympathisch-adrenerge Fasern, Durchblutungsregulation 593
– Thromboxan A_2 597
– venöse, Herzinsuffizienz 559
– zerebrale, Alkalose, respiratorische 761
Vasokonstriktorneurone 417, 421
– Blutflusswiderstand 417
Vasomotion 591
– Arteriolen, Kapillarperfusion 768
Vasomotorik
– Kälte 844
– Orthostase 617
– Temperaturregulation 844
vasomotorische Reflexe 608
Vasopressin ▶ ADH
Vater-Pacini-Körperchen (PC-Sensor) 257, **260**, 283–284
– Transduktion 260
– Transformation 260
– Vibrationsreize 286
Vaterschaftsverfahren, gerichtliches 500
VCAM-1 603
VDCCs (voltage-gated calcium channels), Nozizeption 303
Veganer, Eisenversorgung 790
vegetative Anpassungsreaktion, Emotionen 220
vegetative Funktionen
– homöostatische Regulation 222
– komplexe, Hypothalamus 432
vegetative Ganglien 404, 414
vegetative Komponenten, Verhaltensweisen 432
vegetative motorische Endstrecke 414
vegetative motorische Endstrecken 406
vegetative Nervenfasern, glatte Muskulatur, multi-unit-Typ 117
vegetative Neurone, physiologische Erregung 406
vegetative Prämotoneurone 418
vegetative Reaktionen 433
– Furchtverhalten 223
vegetative Reflexe 274, **304**
– Seitenhorn des Rückenmarks 278
– spinale 418
vegetative Regulationszentren, Amygdala 223
vegetative spinale Systeme, supraspinale Kontrolle 418
vegetative Symptome 193
– Übertraining 873
vegetatives Nervensystem
– ▶ a. Parasympathikus bzw. Sympathikus
– Adrenalin 408
– Aufbau 405
– Erregungsübertragung 406
– Gastrointestinaltrakt 793–794
– Hirnstamm, unterer 419–422
– Insulinausschüttung 450
– neuroeffektorische Übertragung 411–412
– Noradrenalin 408
– Organisation, Rückenmark 417–419
– peripheres 400–406
– Transmitter 406
– viszerale Afferenzen 405–406
vegetativ-funktionelle Diarrhoe 820
VEGF (vascular endothelial growth factor) 492
– Angiogenese 492, 605, **606**, 774
– angiogenic switch 606
– Hypoxie 774
– Hypoxie-vermittelte Expression 606

VEGF-C 606
VEGFR-1 (früher Flt-1) 606
VEGFR-2 (früher Flk-1/KDR) 606
VEGFR-3 (früher Flt-4) 606
Vehikelfunktion
– Blut 478
– Plasmaproteine 480
Vektorkardiographie 534
Vena(-ae)
– arcuatae 633
– interlobares 633
– interlobulares 633
– renalis 633
Venen 574
– Blutgasstatus 742
– Dehnungsverhalten 583–584
– Ektasie 585
– oberflächliche 586
– Parasympathikus/Sympathikus, Wirkungen 407
– tiefe 586
Venendruck 582
– Hals 585
– zentraler (ZVD) **549–550**, 582
Veneneinmündungen, Vorhof 671
Venenklappen 585
– Insuffizienz 585
– Ventilwirkung 585
Venenpuls 583
Venentonus 584
– Herz-Kreislauf-System 552
venös-arterieller Shunt 721
venöse Hypoxie 771
venöser Druck, Orthostase 584
venöser Rückstrom 583, 585–586
venöser Schenkel, Kapillaren 591
venöses Blut, O_2-Gehalt 744
Venolen 574
– Perizyten (Rouget-Zellen) 588
– postkapilläre 581–582, **588**
Ventilation 702–707
– alveoläre 706
– Blutgas-Antwortkurve 735
– elastische/viskose Widerstände 708
– Steigerung, willkürliche 738
Ventilationsformen, veränderte 718
Ventilations-Perfusions-Verhältnis
– Atemgase 717
– Inhomogenitäten 721
Ventilationsstörungen 713–714
– Compliance/Resistance 713
– obstruktive 713
– restriktive 713, 714
ventilatorisches System, Ruhedehnungskurve 708
Ventilebene, Herz 530
Ventilebenenmechanismus 586
Ventilpneumothorax 708
Ventilwirkung, Venenklappen 585
ventrale respiratorische Gruppe (VRG) 728
Ventrikel
– Arbeitsdiagramm 547–550
– auxotone Kontraktion 547
– Dehnungssensoren 556
– Druck-Volumen-Diagramm 547
– Entleerung 540–541
– Frank-Starling-Mechanismus 544
– Füllung 540–541
– linker 540
– Pressorezeptoren 671
– rechter 540
Ventrikelerregung 530
Ventrikelrezeptoren 611
Ventrikelvolumen, Herz 543
ventrikuläre Arrhythmien 534
ventrikuläre Extrasystolen 535
ventrobasaler Anteil, Thalamus 279
ventrolaterale Medulla oblongata (VLM) 420
ventrolaterales präoptisches Areal (VLPO) 197
– Schlaf, Hauptschalter 189
Ventrolateralkomplex, Thalamus 307
ventromedialer Bereich/Kern, Hypothalamus 231, 430
ventromedialer präfrontaler Kortex (VMPFC) 244
VEP ▶ visuell evozierte Potenziale
v-Erb 32
verbale Fähigkeiten 239
Verbindung durch Konvergenz 167
Verbindungsstück, Nierentubulus 631
Verbrauchskoagulopathie 497
Verbrennungen
– Grundumsatz 839
– Hyperkaliämie 679
– Magnesiummangel 693
Verdauung 793
– Elektrolyttransporte 799
– Enzyme 798
– Kohlenhydrate 785, 826–827
– Lipide 829–830
– Nährstoffe 826–831
– Proteine 827–828
Verdauungsinsuffizienz 811
Verdauungssäfte/-sekrete 793
– Bildung 798
Verdauungssystem, intrazelluläres, Lysosomen 8
Verdeckung 374
Verdünnungsprinzip 667
Verdunstung, Wärmeabgabe 846–847
Vergenzbewegungen, Auge 354, 367
Vergessen, motorischer Fertigkeiten 870
Vergiftungen
– Atmung, vertiefte 732
– Cheyne-Stokes-Atmung 732
Verhalten 243–244
Verhaltensgedächtnis 202–203
Verhaltenskontrolle, präfrontaler Kortex 244
Verhaltensversuch, Schwellenbestimmung 266
Verhungern, Energieumsatz 840
Verkürzungsgeschwindigkeit 110
– muskuläre 112–113
Verlangen, Sucht 228
Verlernen motorischer Fertigkeiten 870
Verletzungen
– Apoptose 20
– Grundumsatz 839
Vermeidung 219
Vermis 142–143
Vernachlässigung, Wachstumsverzögerung 443
Verschlussazoospermie, zystische Fibrose 468
Verschlussdruck, kritischer 607
Verschlussikterus 817
Verspannungsbeschwerden 865
Verstärker
– Hinauszögern 244
– negativer/positiver 219
Verstärkeranpassung, neuronales Netz 262
Verstärkung 219
– Furchtkonditionierung 224
– positive 226
– subjektive, Aufmerksamkeit 195
Verstärkungsprozess, Sensoren 257
Verstärkungssystem
– negatives 227
– positives 225
Versteifung 132
Verstopfung ▶ Obstipation
Verteilungsinhomogenitäten, Blutgase, arterielle 722
very low density lipoproteins ▶ VLDL
Vesikel
– Bildung 15
– Endozytose 87
– Exozytose 21, 87
– intrazelluläre 21
– Kompaktierung 15
– Membranproteine, integrale 16
– pH-Wert 16
– pinozytotische 13
– sekretorische **15**
– synaptische **15**
– Transport, intrazellulärer 15
Vesikelfusion, Membrankapazität 87
Vesikeltransport, Dyneine 11
vestibuläre Areale, Großhirnrinde 381
vestibulärer Nystagmus 343
vestibuläres Labyrinth 319
– Gleichgewichtssinn 321
vestibuläres System, zentrales 341–344
Vestibularapparat 337–338
– fetaler, Aktivierung 239
– Gang, aufrechter 337
Vestibularisfasern, primäre/sekundäre 342
Vestibulariskerne 274
– blickmotorische Zentren 357
– Folgebewegungen, langsame 357
– Verbindungen, Skelettmuskulatur 342
Vestibularorgan 337
– Haarzellen 338
– Körperstellung 141
vestibulookulärer Reflex (VOR) 143, **343**, 354
Vestibulozerebellum **142–143**, 161
– Schädigungen 145
Vexierbilder 252–253, **253**
Vibration 256, 282
Vibrationsreiz
– Kodierung, periphere 285
– Meissner-(RA-)Körperchen 286
– Pacini-(PC-)Körperchen 286
Vibrationsreize 285
Vibrationsschwelle 282
Vibrationssinn 282
– PC-Rezeptoren **285**, 286
– RA-Rezeptoren **285**, 286
– Sensoren 260
Vibrio cholerae 27
VIP (vasoactive intestinal peptide) 28, 80, 410, 450, 795–796
– Dünndarmsekretion 819
– Erektion 425
– Kortex 167
– Ösophagusdruck 802
– Peristaltik, propulsive 416
– Prolaktin 444
– uÖS, Relaxation 802
Virchow'sche Trias, Thrombose 586
Viren 21
Virusinfektionen, Diabetes mellitus 451
viskose Atmungswiderstände 710–712, 716
– Ventilation 708
Viskosität
– Blut 576
– Gefäße, große 576
– scheinbare 576–577
Viskositätszunahme, Strömungsgeschwindigkeit, abnehmende 576
visuell evozierte Potenziale (VEP) 175, 373
visuelle affektive Funktionen 380
visuelle Agnosie 246, 253
visuelle Analogskala (VAS) 301, 868
visuelle Areale
– höhere 370, 379
– Parietal-/Temporallappen 379
visuelle Assoziationsfelder 379
visuelle Erinnerung 384
visuelle Halluzinationen 347
visuelle Hirnregionen **370**
visuelle Integrationsregionen 381
visuelle Leistungen
– kognitive 379–384
– Lokalisation/Verbindungen 380–381
visuelle Objekte
– Abtasten 356
– Wahrnehmung, kontinuierliche 353
visuelle Regionen, phylogenetische Entwicklung 379
visuelle Reize, bewegte 380–381
visuelle Signale
– Efferenzkopie 354
– Verarbeitung, parallele 379
visuelle Wahrnehmung, unbewusste 381
visueller Greifreflex 368
visueller Hemineglekt 380

visueller Kortex
– primärer 164, **370**
– rezeptive Felder 368
– sekundärer 164
visuelles Arbeitsgedächtnis 217
visuelles System
– Gehirn 367
– zerebrale Lateralisation 239
visuell-räumliche Aufgaben, Aufmerksamkeit 194
visuell-räumliche Fähigkeiten, Störungen 246
visuell-räumliches Denken, Kleinhirn 144
Visus 371
Visusbestimmung
– Landolt-Ringe 371
– Schriftprobentafeln 371
viszerale Afferenzen 418
– Chemosensibilität 405
– lumbale/sakrale, Harnblase 423
– Mechanosensibilität 405
– Salzappetit 674
– Schmerzen 406
– spinale 275, 405
– vagale 275
– vegetatives Nervensystem 405–406
viszeraler Schmerz 293, 293, 304, 406
Viszeralkortex, Hunger/Sattheit 233
Viszerotome 277
Viszerotopie 234
Viszerozeption 274, 281–282, **292–294**
– N. glossopharyngeus/N. vagus 278
– Trigeminuskern 282
Viszerozeptoren 255–256
Vitalkapazität **703–704**
– Alter 885
– Einflussgrößen 703
– exspiratorische forcierte (FVC) 715
– Ventilationsstörungen 713–714
Vitamin A 787
Vitamin-A-Intoxikation, Knochenabbau 691
Vitamin-A-Mangel 787
Vitamin-A-Zielzellen 787
Vitamin B_1 (Thiamin) 789
Vitamin B_2 (Riboflavin) 789
Vitamin B_6 789
– Homozystein, Senkung 789
Vitamin B_{12} 789
Vitamin-B_{12}-Absorption 824
– Intrinsic-Faktor 806
Vitamin-B_{12}-Mangel, Anämie, megaloblastäre 487
Vitamin C 788–789
– Abbau 789
– Absorption 824
– Radikalfänger 776
– Reperfusionsschäden 776
Vitamin D 26, 787
– Kalziumhomöostase 787
– Kolonkanzerogenese, Prävention 786
– Osteoporose 787
– Phosphathomöostase 787
Vitamin-D-Mangel, Hypophosphatämie 686, 691
Vitamin-D-Vergiftung 686
Vitamin E 787–788
– Antioxidanzien 787
– LDL (low density lipoproteins) 788
– Radikalfänger 776
Vitamin K 788
– Absorptionsquote 788
– Darmbakterien 788
– Gerinnungssystem 788
– Thrombinbildung 495
Vitamin K_2 832
– Blutgerinnungsfaktoren 832
Vitamin KH_2 497
Vitamin-K-Epoxid-Reduktase, Hemmung 497
Vitamin-K-Mangel 497
– Neugeborene 788
Vitamine 787–790
– Absorption 822, 824
– fettlösliche 635, 787–788, 824, 829
– Plasmatransport 482
– Proteinbildung 635
– wasserlösliche 788–789, 824
Vitiligo 513
VLDL (very low density lipoproteins) 830
– Abbau, Schilddrüsenhormone 447
VMpo 279–280
V_{O2}, Herzfrequenz 862
V_{O2max} 862
– Test 867
Vokale, Formanten 335
volume regulatory decrease (VRD) 22
volume regulatory increase (VRI) 22
Volumen
– Erfassung 671
– renale Regulation 630
Volumenabnahme, regulatorische, Zellen 22
Volumenanpassung, kompensatorische, Zellen 21–22
Volumenausscheidung 672
Volumenbewegungen, Flüssigkeitsräume 668
Volumen-Clearance, Magen 803
Volumendehnbarkeit, Herz 547
Volumendepletionsalkalose 758
Volumeneinteilung, Atemzug 702
Volumenelastizitätskoeffizient/-modul, Gefäße 578
Volumengeschwindigkeit, Pneumotachogramm 704
Volumengleichgewicht
– Aufrechterhaltung 668
– Störungen 671
Volumenhochdruck 678
Volumenmangel, extrazellulärer, Salz-Wasser-Haushalt 458
Volumenmangelschock **619**
– Aszitespunktion 677
Volumenmessung 671
Volumenregulation
– Adiuretin (ADH) 613
– Angiotensin II 613–614
– Feinabstimmung 613–614
– Glyzerophosphocholin 22
– Hypothalamus 429
– Mechanismen 22
– natriuretische Peptide 613–614
– Pressorezeptoren 671
– Sorbitol 22
– Zelle 22
Volumenregulationssystem, renales, Blutdruckregulation 612
volumenregulatorischer Reflex 613
Volumensensoren, Vorhöfe 556
Volumenveränderungen, Reninausschüttung 672
Volumenverlagerung, Druck, venöser 584
Vomeronasalorgan 399
Vomitus ▶ Erbrechen
von-Kupffer-Sternzellen 812–813
von-Willebrand-Faktor (vWF) 492–493
VOR (vestibulookulärer Reflex) 143, 354
Vordehnung, Herzmuskelzelle 543
Vorderhirn, basales 192
– SWS 189
– Totalausfälle 193
Vorderhirnbündel, mediales 226, 430
Vorderseitenstrangbahn, Nozizeption 304
Vorhof
– A-/B-Typ-Rezeptoren 556
– Druck 582
– Druck-/Volumensensoren 556
– Erregungsbildungs- und -leitungssystem 522
– linker, Füllung 621
– Veneneinmündungen, Dehnungsmessung 671
Vorhoferregung 530
Vorhofflattern 537
Vorhofflimmern 537, 537
– T_3/T_4-Überschuss 448
Vorhofrezeptoren 611
– Blutdruck 611
– Herzfunktion 611
– intravasales Volumen 611
Vorinnervation, willkürliche 132
Vorläuferneurone 417
Vorläuferzellen, erythrozytäre 483, 485
Vorlast (preload) 547, **548**, 556
– Arbeitsdiagramm 549
– bei Belastung 553
VRD (volume regulatory decrease) 22
VRG ▶ ventrale respiratorische Gruppe
VRI (volume regulatory increase) 22
vulnerable Phase 519
– kreisende Erregungen 537
v-Welle, Jugularispuls 583

W

Wachheit 199
Wach-Schlaf-Rhythmus
– Desynchronisation, interne 182
– Nucleus suprachiasmaticus (SCN) 183
– zirkadiane Periodik 182–185
Wachstum
– NO-Verfügbarkeit, reduzierte 603
– Proteinumsatz 783
– Somatotropin 442
– Zelle **19**
Wachstumsfaktoren 26
– Angiogenese 606
– Ca^{2+}-abhängige Regulation 30
– hämatopoietische 483
Wachstumsfaktorrezeptor 25–26, 31
– Signaltransduktion 31–32
Wachstumshormon ▶ Somatotropin (growth hormone, GH)
Wachstumshormon-Paradox 890
Wachstumsverzögerung 443
Wachzustand 187, 280
– Gammaoszillation 172
– Großhirnrinde 274
– thalamokortikales System 307
Wärme 288
Wärmeabgabe 478, 845–849
– braunes Fettgewebe 845
– evaporative 846–847
– Hautpigmentierung 846
– Konvektion/Strahlung 846
– Schweißfreisetzung 847
– Verdunstung 846–847
– Wasserdampfdruck 847
Wärmeakklimatisation 849
Wärmebehandlung, Schmerztherapie 314
Wärmebelastung, Kreislauffunktion 618–619
Wärmebilanz, Umgebungstemperatur 848
Wärmebildung/-erzeugung 845–849
– Abkühlung 852
– körperliche Aktivität 863
– zitterfreie 845
– Zittern 845
Wärmeentwicklung, Skelettmuskulatur 115–116
Wärmehaushalt, körperliche Aktivität 863–864
Wärmeleitung 845–846
– arteriovenöse Anastomosen 846
– Konduktion 845–846
Wärmeregulation ▶ Thermoregulation
Wärmereiz, zentraler, Atmung 843
Wärmerezeption 289
Wärmerezeptoren 289, 302
Wärmestrahlung 846
Wärmeverlust, Schwimmen 846
Wahlreaktionsaufgabe, verzögerte 216

Wahrnehmung 252
– Empfindungen, erfahrungsgeprägte 252
– Entwicklung 296
– Körperhaltung 342
– kontinuierliche, visuelle Objekte 353
– Nozizeption 291
– physiologische Prozesse 252, 269–270
– Schwankung 266
– somatosensorische 280
– subjektive 252, 269
– vermeintlich extrasensorische 254
– Vexierbilder 253
Wahrnehmungspsychologie 252–254
Wahrnehmungsschwelle 269
– Geruch 398
Wallpapillen 387
Wanddicken-Radius-Verhältnis, Arteriolen 587
wandernder myoelektrischer Motorkomplex (MMK) 797
Wanderwelle 324, **326**
– Haarzellen, innere 327
– kochleäre Membranen 327
– Schallsignal 321
– Verstärkung 326, **327–328**
Wandschubspannung (viscous drag) 602
Wandspannung
– Gefäßwand 577
– tangentiale, Gefäße 544, 578
Warzen, Immunantwort 511
Wasser
– Auswärtsbewegung 591
– Diffusion 43
– Energiebereitstellung 857
– extrazelluläres 666
– glomeruläre Filtrierbarkeit 635
– intrazelluläres 666
– Speichel 800
– Tubulustransport 639
– Zellen 4
Wasserabsorption 665, 822–823
– Dünndarm 824
– Kolon 824
Wasseranteil, Organismus 666
Wasseraufnahme, Regelung 674
Wasserausscheidung
– ADH 672
– Blutdruck 654
– Bradykinin 659
– Regelung 671
Wasseraustausch, kapillärer 589
Wasserbilanz 665
Wasser-Clearance, freie 661
Wasserdampfdruck 717
– Wärmeabgabe 847
Wasserdiurese 646–647
Wasser-Elektrolyt-Haushalt
– Entgleisung 676–678
– Hitzeakklimatisation 849
Wasserhaushalt 664
– Gastrointestinaltrakt 793
– Störungen 676
Wasserkanäle (Aquaporine) 38
– Zellen 21
wasserlösliche Stoffe, Diffusion/Stoffaustausch 589
wasserlösliche Vitamine 788–789
Wassermoleküle, dipolare, Ionen 4
Wasserpermeabilität 43
Wasserresorption
– ADH-abhängige 646
– PGE_2 659
– Sammelrohr 645
Wasserstoffatome, ATP-Synthese 17
Wasserstoffperoxid (H_2O_2) 775
– Entstehung 775
– oxidativer Stress 880
Weber-(Fechner-)Gesetz 264–265, 362
Weber-Quotient 264–265, 286
Weber-Versuch 320–321
wechselwarme Körperzonen 841
Weckreaktion, Kortex 198
Wegziehreflex 296, 304
weiblicher Zyklus 470–471, 474
Weiß, Farbmischung 376
Weitsichtigkeit 350–351
Wellengeschwindigkeit, Gefäße 578
Wellenlänge, Strahlung 346
Wellenreflexionen, Pulswelle 579
Wellenwiderstand, Pulswelle 579
Wenckebach-Block 535
Werkzeuggebrauch beim Kind 240
Werner-Syndrom 883
Wernicke-Aphasie 243
Wernicke-Mann-Gangbild 155
Wernicke-Region (sensorisches Sprachzentrum) 240–241
Wettkampf 867
white illusion 365
Widerstand, peripherer, Abfall 421
Widerstandserhöhung, Lungenstrombahn 722
Widerstandsgefäße 574, 580
Widerstandshochdruck 678
Wiedemann-Rautenstrauch-Syndrom 883
Wiederbelebungszeit 772
– Gewebsanoxie 772
Willkürbewegungen, Muskelsteifigkeit 68
willkürliche Kontraktion 107–108
willkürliche Ventilationssteigerung 738
willkürliche Vorinnervation 132
Wilson-Ableitung, EKG 532, **534**
Wind-Chill-Index 848
Windgeschwindigkeit 848
Windkesselfunktion
– Aorta 581
– Arterien, große 581
– Pulswellen 578
Wind-up-Phänomen 305
Wingate-Test 868
Winkelbeschleunigung 340–341
Winkelblockglaukom 349
Winkelhalbierende, Einthoven-Dreieck 533
Winterschlaf 840
Wirbelsäulensyndrome im Alter 888
Wirkungsgrad
– Energieumsatz 838
– körperliche Arbeit 862
– Koordination 869
Wissenserwerb 203
Wissensgedächtnis 202–203
– Lernen, kognitives 205–206
Wissensspeicher 203
Wolff-Gänge, Fehlbildungen 468
Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW) 537
working memory 206
Wortblindheit 242
Worterkennung 242
Wortformen, Bedeutung 241
Wortgestalt 241
Wortklang 241
Wundheilung
– Cushing-Syndrom 457
– Glukokortikoide 455
Wundstarrkrampf (Tetanus) 88, 108
Wurminfektionen, Eosinophilie 490

X

Xanthindehydrogenase 775
Xanthinoxidase 775
Xanthinsteine 651–652
Xenobiotika
– proximal-tubulärer Transport 644
– renale Inaktivierung 653
Xerostomie 801
X-linked hypophosphatemic rickets (XLH) 688

Y

Y-Chromosom 230

Z

Zählen, Hirndurchblutung 176
Zapfen
– Empfindlichkeit, absolute 377
– Netzhaut 359
– Retina 256
– Sehfarbstoffe 360, 377
– spektrale Absorptionskurven 377
– Zahl und Verteilung 360
Zapfenopsine 360, 377
Zeitauflösung, PET 177
Zeitkodierung, Nervensystem 74–75
zeitliche Paarung (Assoziation), Lernen 203
zeitliche Summation 82–83
– Nozizeption 291
Zelldifferenzierung 19
– Gene 19
Zelldynamik 11–13
Zelle 4–23
– Aktinfilamente 12
– Aktinpolymerisation 12
– Aktionspotenzial 66–69
– Bestandteile 4–10
– cAMP-abhängige Regulation 28
– Expressionsmuster 19
– Flüssigkeit 4
– Fortbewegung 10, 12
– funktionelle Systeme 13–17
– Gleitbewegung 13
– Glukosebedarf 764
– Ionen 4
– Kohlenhydrate 5
– Kontraktion 6
– Kriechbewegungen 12
– Lipide 4–5
– Lokomotion 10, 12
– Membranpotenzial 669
– Metabolismus 16–17
– Mitose 8
– Organellen 5
– Plastizität 16
– Proteine 4
– regulatorische 22
– Ruhemembranpotenzial 66
– sekretorische, Golgi-Apparat 8
– spezialisierte 19
– Stofftransport 13
– Strukturproteine 4
– Triglyzeride 5
– Vesikelbildung 15
– Volumenregulation 22
– Vorwärtsbewegung 13
– Wachstum 19
– Wasser 4
– Wasserkanäle 21
Zellensemble (cell assembly)
– Kortex 167–168
– Lernen 212
Zellfunktion, Lähmung, Gewebsanoxie 771
Zellgerüst 10–13
Zellkern 5–6, **8–9**
– DNA 8
– Porendilatation 9
Zellkraftwerke 16–17
Zellmembran 5
– apikale/basolaterale, Epithelien 39
– Ca^{2+}-Kanäle 121
– Hyperpolarisation 773
– lipidartige 5
Zellmigration 6, 12
– Ca^{2+}-Konzentration 683
Zellmotilität 101
Zellnekrose 20
Zelloberfläche, Todesrezeptoren 20
Zellproliferation 31–33
– Ca^{2+}-Konzentration 683
– Somatotropin 442
Zellreproduktion 17–21
Zellsäulen 140
Zellschädigung
– Gewebsanoxie 772
– Sauerstoffradikale 775
Zellschrumpfung 33
Zellschwanz 12
Zellteilung 18
– Zellvolumen 21

Zelltod, Gewebsanoxie 772
zelluläre Anpassungsmechanismen, Ischämie 773
zelluläre Ebene, Gedächtnis/Lernen 210
zelluläre Erregbarkeit 49–75
zelluläre Integration (cellular computation) 731
zelluläre Schutz-/Reparaturmechanismen, Altern 880–881
zelluläre Stressreaktion, Altern 881–882
Zelluntergang 19–21
Zellvolumen 21–22
– Abnahme 22
– Anpassung, kompensatorische 21–22
Zellwachstum 19
– Kontrolle 882
Zellwanderung 11–13
Zell-Zell-Kommunikation, Erregungsleitungssystem 523
Zellzyklus 17–18
Zentralarterienverschluss 359
zentrale Chemorezeption 737
zentrale motivationsunabhängige Ermüdung 872
zentrale Neurone, Thermorezeption 290
zentrale Sensibilisierung 295
zentraler Strompuls 579
zentraler Venendruck ▶ ZVD
zentrales rezeptives Feld 261
Zentralisation, Kreislaufschock 619
zentralnervöse Reaktionen, Emotionen 220
Zentriol 5
– Mitose 18
Zentromer **18**
Zentrosom, Mitose 19
Zentrum der Freude 225
Zerebellum ▶ Kleinhirn
zerebrale Asymmetrie 238–240
zerebrale Lateralisation 238
Zerebrozerebellum 142, **145**
Zielantizipation 868
– Doping 875
– Ermüdung 872
– Erschöpfung 873
– falsche 867
Zielbewegungen/-motorik 161–162
– und Stützmotorik, Koordination 144
– Feinregelung, Spinozerebellum 288
– Kleinhirn 142–147, 342
– Koordination 161
– motorische Zentren 161
Ziliarmuskel 348, 352
Zilien 5, 393
Zilienschlag, Dyneine 11
zilispinales Zentrum, Rückenmark 353
Zingulum, rostrales 152
Zink 791
Zirbeldrüse, Parasympathikus/Sympathikus, Wirkungen 408
zirkadiane Periodik/Rhythmik 182
– ACTH-Ausschüttung 431
– Hypothalamus 367
– Körperkerntemperatur 850
– Wach-Schlaf-Rhythmus 182–185
zirkadiane Uhren 182–183
– molekulare Mechanismen 184
zirkumventrikuläre Organe 430, 613, 671
– Salzappetit 674
Zitrat
– proximal-tubulärer Transport 643, **644**
– Urolithiasis 652
Zitronensäurezyklus 856
– ATP-Synthese 17
Zitterbahn, zentrale 844
Zittern, Wärmeerzeugung 845
Zitterschwelle 849
ZNS
– Ischämiereaktion 612
– ontogenetische Entwicklung 187
Zöliakie 832
Zona pellucida 470
Zonula
– adhaerens 40
– occludens **39**
– Zinnii 351
Zotten, Dünndarm 822
Zottenbewegungen, Dünndarm 818
Z-Scheibe 99–100, 105
Zucker 785
– freier 785
Zuckung 178
Zugspannung, elastische, Lungenoberfläche 707
Zusammenhalt 231
ZVD (zentraler Venendruck) **549–550**, 582
– Herzinsuffizienz 559
– Orthostase 617
zwanghaftes Verlangen, Sucht 227
Zwangshaltung, Arbeitsplatz 865
Zwerchfell, Druck, venöser 584
Zwerchfellbewegung, Atmung 699
Zwergwuchs, psychosozialer 191
Zwischenkammerraum, Mitochondrien 16
Zwischenrippenmuskeln, innere/äußere 698
Zygotän, Meiose 468
Zygote 463
zyklische Nukleotide 27
Zyklooxygenase
– Fieber 851
– induzierbare 34
Zyklooxygenasehemmer 35, 659
– Magenblutungen 35
– nichtselektive 313
– NSAID 312–313
– Schmerztherapie 313
Zyklooxygenaseprodukte 34
Zyklus bei der Frau ▶ weiblicher Zyklus
zylindrische nicht erregbare Struktur (Kabel), Aktionspotenzial 69–71
Zymogene 798
Zystein 784
Zystinsteine 651–652
Zystinurie 642, 828
zystische Fibrose ▶ Mukoviszidose
Zytochrom a_{592}, Chemorezeptoren 734
Zytochrom C 33
– Apoptose 20
Zytochrom-a_3-Oxidase, Hypoxie 735
Zytokinase, Mitose 18
Zytokine 483, **505–506**
– Arteriogenese 774
– Dünndarmsekretion 819
– Langlebigkeit 883
– T-Helferzellen 508
Zytoplasma 7–8
zytoplasmatisch-retinolbindendes Protein (CRBP) 787
zytoplasmatisch-retinsäurebindendes Protein (CRABP) 787
Zytoskelett 10–13
– Aktinfilamente 10
– Intermediärproteine 10
– Mikrotubuli 10
– Motorproteine 11
Zytosol 7–8
Zytostatika, Anämie 487
zytotoxisches Ödem 591

Inhalt

1 Grundlagen der Zellphysiologie – 1
2 Signaltransduktion – 2
3 Transport in Membranen und Epithelien – 3
4 Grundlagen von zellulärer Erregbarkeit und Erregungsleitung – 5
5 Synaptische Übertragung – 6
6 Kontraktionsmechanismen – 8
7 Motorische Systeme – 11
8 Allgemeine Physiologie der Großhirnrinde – 13
9 Wach-Schlaf-Rhythmus und Aufmerksamkeit – 15
10 Lernen und Gedächtnis – 17
11 Motivation und Emotion – 19
12 Kognitive Funktionen und Denken – 21
13 Allgemeine Sinnesphysiologie – 22
14 Das somatosensorische System – 23
15 Nozizeption und Schmerz – 26
16 Hören und Sprechen – 28
17 Der Gleichgewichtssinn und die Bewegungs- und Lageempfindungen des Menschen – 29
18 Sehen und Augenbewegungen – 30
19 Geschmack und Geruch – 34
20 Vegetatives Nervensystem – 35
21 Hormone – 38
22 Reproduktion – 40
23 Blut – 42
24 Immunsystem – 45
25 Herzerregung – 46
26 Herzmechanik – 47
27 Herzstoffwechsel und Koronardurchblutung – 50
28 Kreislauf – 51
29 Niere – 57
30 Wasser- und Elektrolythaushalt – 60
31 Kalzium-, Magnesium- und Phosphathaushalt – 62
32 Lungenatmung – 64
33 Atemregulation – 66
34 Atemgastransport – 68
35 Säure-Basen-Haushalt – 69
36 Der Sauerstoff im Gewebe: Substrat, Signal und Noxe – 70
37 Ernährung – 71
38 Funktionen des Magen-Darm-Trakts – 72
39 Energie- und Wärmehaushalt, Thermoregulation – 76
40 Sport- und Arbeitsphysiologie – 78
41 Alter und Altern – 80

Benutzungshinweise

Verweis auf das entsprechende Kapitel im Lehrbuch

Kapitel 3 · Kontraktionsmechanismen Buch S. 36–46

2.3 Zyklische Nukleotide S. 27

Viele Hormonrezeptoren regulieren Zellen über zyklische Nukleotide, die als *second messenger* dienen:

- Zyklisches Adenosinmonophosphat (**cAMP**) kann direkt Kanäle aktivieren oder eine Proteinkinase A, die ihrerseits Effektormoleküle und Genexpression beeinflusst.
- Zyklisches GMP (**cGMP**) wirkt über eine G-Kinase auf die Zellfunktionen.

cAMP wird durch die Adenylatzyklase, die cGMP durch Guanylatzyklasen gebildet. Die zyklischen Nukleotide werden durch Phosphodiesterasen abgebaut. Choleratoxin S. 27

2.4 Kalziumvermittelte Signale S. 28

Steigerung der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration als Signal

- Durch eine Phospholipase werden IP_3 und DAG gebildet. IP_3 bewirkt die Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern. Die Entleerung der Speicher aktiviert Ca^{2+}-Kanäle der Zellmembran (CRAC).
- Ca^{2+}-Kanäle in der Zellmembran können durch Liganden aktiviert werden.
- Spanungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle der Zellmembran werden bei Depolarisation geöffnet.

Wirkungen von Ca^{2+}

- Ca^{2+} reguliert im Konzert mit anderen Molekülen direkt oder indirekt u. a. Proteinkinase C, Calmodulin und Transkriptionsfaktoren (z. B. NFAT)
- Ca^{2+} reguliert u. a. Muskelkontraktion, Transmitter- und Hormonausschüttung, Stoffwechsel, Zellproliferation und Apoptose.

Für die Ca^{2+}-abhängigen Wirkungen ist die zeitliche Abfolge der Ca^{2+}-Signale entscheidend. Ca^{2+}-Oszillationen fördern das Zellwachstum, anhaltende Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration führt zum Zelltod.

2.5 Regulation von Zellproliferation S. 31

Signaltransduktion von Wachstumsfaktorrezeptoren

Aktivierung von Wachstumsfaktorrezeptor führt zur Aktivierung von Tyrosinkinasen. Folge ist:

- Phosphorylierung des Rezeptors selbst (Autophosphorylierung) oder
- Phosphorylierung von Proteinen, die mit dem Rezeptor assoziieren

Die phosphorylierten Tyrosinreste dienen als Bindungsstellen für Adapterproteine, die die Bindung weiterer Proteine ermöglicht (Entstehung eines Multienzymkomplexes).

Kleine G-Proteine

- Werden durch den Austausch von GDP und GTP aktiviert.
- Werden durch Hydrolyse von GTP inaktiviert.
- Regulieren intrazellulär Signalwege, die zur Proliferation und Differenzierung der Zelle führen.

Das bekannteste kleine G-Protein ist das Ras-Protein. Aktive Mutanten von Ras sind für die Entstehung und das Wachstum vieler Tumoren verantwortlich.

Apoptose und Nekrose

Proapoptotische Stimuli induzieren **Apoptose** über:

- Ca^{2+} reguliert u. a. Muskelkontraktion, Transmitter- und Hormonausschüttung, Stoffwechsel, Zellproliferation und Apoptose.
- Aktivierung intrazellulärer Proteasen, insbesondere von Caspasen und Abbau von Zellstrukturen
- Veränderung der Mitochondrien
- Fragmentation der DNA
- Zellschrumpfung
- Umlagerung von Phosphatidylserin in der Zellmembran

Apoptose dient dem physiologischen Umsatz von Zellen und Geweben ohne Freisetzung intrazellulärer Proteine und Entzündung.

Bei **Nekrose** kommt es zu Zellschwellung, Freisetzung zellulärer Proteine und Entzündung. Onkogene S. 32

2.6 Eikosanoide S. 33

Bildung von Eikosanoiden

Eikosanoide sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Funktionen sind:

- Intrazelluläre Transmitter
- Signalstoffe für Nachbarzellen

Bildung:

- Durch die Phospholipase A_2 wird Arachidonsäure gebildet.
- Die Zyklooxygenase bildet daraus die Prostaglandine und Thromboxan.
- Die Lipoxygenase bildet Leukotriene.
- Die Epoxygenase bildet Hydroxyeicosatetraensäuren.

Bildung von Eikosanoiden

- Prostaglandine und Leukotriene vermitteln v. a. Wirkungen von Entzündungen.
- Thromboxan wirkt bei der Blutungsstillung mit.

3 Transport in Membranen und Epithelien

3.1 Transmembranale Transportproteine S. 37

Kanäle und Carrier

Zellmembranen und Epithelien halten durch ihre Barrierefunktion und den Transport von Soluten und Wasser ein konstantes inneres Milieu aufrecht. Der Transport durch Zellmembranen wird durch unterschiedliche Arten von integralen Membranproteinen vermittelt. Abb. 3.3

Schlagwörter sind hervorgehoben

Verweis auf Klinikkästen im Lehrbuch mit Seitenangabe

Angabe der Seitenzahl im Lehrbuch

Überschriften und Gliederung entsprechen genau dem Lehrbuch

Verweis auf Abbildungen im Lehrbuch

Notizen

Platz für Ihre Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Kapitel 1 · Grundlagen der Zellphysiologie Buch S. 3–23

1 Grundlagen der Zellphysiologie

1.1 Bestandteile einer Zelle S. 4

Einzelkomponenten

Eine Zelle setzt sich aus folgenden Stoffen zusammen:

- 70–85% Wasser
- Anorganische Ionen
- Strukturproteine und Enzyme
- Phospholipide und Cholesterin als Membranbildner
- Kohlenhydrate als Energieträger

Biomembranen

- Die Plasmamembran schützt die Zelle gegenüber der Außenwelt.
- Die Kommunikation durch die Plasmamembran wird von Membranproteinen vermittelt.
- Die Glykokalyx an der Außenseite der Zellmembran vermittelt Signale von der Außenwelt ins Zellinnere.

Die Eigenschaften von Biomembranen ermöglichen den Kontakt mit Stoffen der wässrigen Umgebung und dienen der Zelle gleichzeitig als Barriere zur Verteidigung ihres Innenlebens. Abb. 1.3, Der Stich des Skorpions S. 7

Zytoplasma

- Das endoplasmatische Retikulum ist ein Netzwerk von Schläuchen und Membranen.
- Der Golgi-Apparat ist ein Membranstapel in der Nähe des Zellkerns.
- Lysosomen sind Vesikel mit Verdauungsenzymen.
- Peroxisomen sind mit Oxidationsenzymen beladen.
- Der Zellkern kommuniziert mit seiner Umgebung durch die Kernporen der Kernhülle.

Der gesamte Inhalt einer Zelle bildet das Zytoplasma, der wässrige Anteil das Zytosol. Die genannten Strukturen sichern das Überleben der einzelnen Zelle. Abb. 1.4

Bibliothek Zellkern

- Der Kern jeder einzelnen Zelle enthält sämtliche Gene des Organismus.
- Die Kernhülle trennt das Genom vom Rest der Zelle.
- Die Kernporen vermitteln den Transport von Stoffen durch die Kernhülle.

Mittels der Gentherapie werden kranke (mutierte) Gene durch gesunde Gene ersetzt. Diese sollen dann ihre spezifischen Aufgaben übernehmen und die Krankheit heilen. Abb. 1.5

1.2 Zytoskelett und Zelldynamik S. 10

Zellgerüst

Das Zytoskelett besteht aus drei Hauptkomponenten:

- Aktinfilamente sind zweisträngige helikale Polymere des Proteins Aktin. Sie definieren die Zellform und spielen eine entscheidende Rolle in der Zellfortbewegung (Zelllokomotion).
- Mikrotubuli sind lange Hohlzylinder aus dem Protein Tubulin. Sie sind steifer als Aktinfilamente und spielen bei der Zellteilung eine Rolle.
- Intermediärfilamente sind seilartige Fasern, die den Epithelien eine sehr große Stabilität verleihen.

Colchicinvergiftung S. 11

Motorproteine

Die Bewegung kommt durch Motorproteine zustande, die mit dem Zytoskelett assoziieren und dabei spezifisches Material zu den jeweiligen Bestimmungsorten in der Zelle verfrachten.

- Myosine verschieben durch Nickbewegungen ihrer Köpfchen Aktinfilamente.
- Kinesine wandern auf Mikrotubuli und verschieben lineare Strukturproteine.
- Dyneine transportieren Vesikel entlang von Mikrotubuli.

Abb. 1.7

Zellwanderung

Zellmigration basiert auf:

- polarisiertem Transport von Ionen und Wasser durch die Zellmembran,
- Umbau des Zytoskeletts,
- Umverteilung der Plasmamembran vom Heck zum Bug der Zelle,
- Sekretion von extrazellulärer Matrix.

1.3 Funktionelle Systeme S. 13

Ein- und Ausschleusungsprozesse

- Ionen und kleine Moleküle werden über Proteinkanäle, Carrier und Pumpen transportiert.
- Große Partikel werden nach Ummantelung durch die Zellmembran in die Zelle aufgenommen (Endozytose).
- Phagozytose bezeichnet die Aufnahme sehr großer Strukturen wie Bakterien oder ganze Zellen.
- Lysosomen sind intrazelluläre Vesikel, die mittels eigener Enzyme bei saurem intravesikulären pH-Wert unbrauchbares organisches Material abbauen.

Abb. 1.10, Lipidosen und Glykogenosen S. 14

Membrandynamik

- Nach Synthese der Proteine an den Ribosomen werden diese vom endoplasmatischen Retikulum aufgenommen.
- Vesikel transportieren die unreifen Proteine zum benachbarten Golgi-Apparat, wo Glykosylierung und Faltung erfolgen.
- Die Fusion intrazellulärer Vesikel mit der Plasmamembran und die Ausschüttung der intravesikulären Stoffe in den Extrazellulärraum bezeichnet man als Exozytose.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Zellkraftwerke Abb. 1.12

- Oxidative Zellprozesse laufen in den Mitochondrien ab.
- Die in der Mitochondrienmembran lokalisierte Protonenpumpe (ATP-Synthase) synthetisiert ATP.
- ATP ist Energieträger für sämtliche Synthesprozesse der Zelle, für elektrische Ereignisse an der Zellmembran und für die mechanische Muskelkontraktion.

1.4 Zellreproduktion und Wachstum S. 17

Mitose Abb. 1.13

Der Zellzyklus beschreibt den Zeitraum von Zellteilung zu Zellteilung. Folgende Schritte müssen durchlaufen werden:

- Replikation der DNA
- Reparatur der DNA
- Chromosomenbildung aus dem Chromatin
- Zellteilung

Wachstum und Zelldifferenzierung

Alle Körperzellen haben die Fähigkeit zu Wachstum und Vermehrung. Das Ausmaß von Wachstum und Teilung ist jedoch von Zelltyp zu Zelltyp sehr unterschiedlich:

- Epithelzellen haben hohe Umsatzraten.
- Muskel- und Nervenzellen haben geringe Umsatzraten.
- Jede Körperzelle besitzt ein komplettes Genom. Nur ein Teil der Gene wird ständig verwendet.
- Die Spezialisierung von Zellen beruht darauf, dass jeder Zelltyp einen bestimmten Satz von Genen exprimiert.

Krebszellen leiten sich von normalen epithelialen Zellen ab, deren Genom Fehler aufweist. Sie verlieren dadurch ihre charakteristischen Eigenschaften und wandern in andere Gewebe ein, in denen sie Metastasen bilden. Krebs S. 20

Zelluntergang

Man unterscheidet prinzipiell zwei Arten des Zelltods:

- **Apoptose:** Sog. programmierte Zelltod; Zellen, die nicht mehr gebraucht werden, begehen »Selbstmord«, indem sie ein »Todesprogramm« aufrufen.
- **Nekrose:** Akuter Zelltod durch Verletzung. Da sich der Zellinhalt bei diesem Vorgang über die Nachbarzellen ergießt, werden diese ebenfalls geschädigt→ Entzündung.

1.5 Regulation des Zellvolumens S. 21

Konstanz des Zellvolumens

- Trotz physiologischer Schwankungen der Osmolarität in manchen Organsystemen bleibt das Zellvolumen konstant.
- Intrazelluläre Makromoleküle schaffen durch ihren Wassermantel einen Lösungsraum für Ionen und kleine Moleküle.
- Ionenkanäle, Carrier und Pumpen der Plasmamembran erzeugen ein osmotisches Gleichgewicht.
- Aquaporine sind regulierte Wasserkanäle der Zellmembran.
- Taurin, Betain und Sorbitol sind organische Osmolyte, die bei Bedarf in der Zelle synthetisiert werden.

Kompensatorische Volumenanpassung

- Regulatorische Volumenabnahme: Hypoton ausgelöste Zellschwellung erzeugt einen Ausstrom von Salz (und Wasser) aus der Zelle, wodurch das Zellvolumen trotz weiter bestehender Hypoosmolarität normalisiert wird.
- Regulatorische Volumenzunahme: Hyperton ausgelöste Zellschrumpfung erzeugt einen Einstrom von Salz (und Wasser) in die Zelle, wodurch das Zellvolumen trotz weiter bestehender Hyperosmolarität normalisiert wird. Konstantes Zellvolumen ist für den Organismus lebenswichtig. Die regulatorischen Mechanismen sind an eine intakte, primär aktive Na^+-K^+-Pumpe gekoppelt. Sauerstoffmangel führt deshalb rasch zur Entgleisung des Zellvolumens und zum nachfolgenden Zelltod. Hirnödem S. 23

2 Signaltransduktion

2.1 Regulation der Aktivität und Expression von Effektormolekülen S. 25

Zellfunktionen werden durch Beeinflussung von Effektormolekülen (u. a. Enzyme, Transportproteine) reguliert.

- Die Expression der Effektormoleküle wird durch Transkriptionsfaktoren reguliert.
- Die Aktivität von Effektormolekülen wird u. a. durch Phosphorylierung/Dephosphorylierung reguliert.
- Der Abbau von Effektormolekülen wird u. a. durch Ubiquitinylierung reguliert.

2.2 Rezeptoren und heterotrimere G-Proteine S. 25

Rezeptoren Abb. 2.1

Rezeptoren sind Proteine, die nach spezifischer Bindung der Liganden eine intrazelluläre Signalkaskade auslösen und so Zellfunktionen regulieren:

- **Intrazelluläre Rezeptoren** bestehen aus einer Hormonbindungsstelle und einer DNA-Bindungsstelle. Sie wirken als Transkriptionsfaktoren, die die zelluläre Wirkung lipophiler Hormone vermitteln.
- **Rezeptoren in der Zellmembran** lösen nach der Bindung von extrazellulären Liganden eine intrazelluläre Signalkaskade aus.

Heterotrimere G-Proteine

Rezeptoren in der Zellmebran binden häufig heterotrimere G-Proteine. Aktivierung und Inaktivierung dieser G-Proteine erfolgt durch Konformationsänderungen der Untereinheiten. Abb. 2.2, Abb. 2.3

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

2.3 Zyklische Nukleotide S. 27

Viele Hormonrezeptoren regulieren Zellen über zyklische Nukleotide, die als *second messenger* dienen:

- Zyklisches Adenosinmonophosphat (**cAMP**) kann direkt Kanäle aktivieren oder eine Proteinkinase A, die ihrerseits Effektormoleküle und Genexpression beeinflusst.
- Zyklisches GMP (**cGMP**) wirkt über eine G-Kinase auf die Zellfunktionen.

cAMP wird durch die Adenylatzyklase, die cGMP durch Guanylatzyklasen gebildet. Die zyklischen Nukleotide werden durch Phosphodiesterasen abgebaut. Choleratoxin S. 27

2.4 Kalziumvermittelte Signale S. 28

Steigerung der zytosolischen Ca^{2+}-Konzentration als Signal

- Durch eine Phospholipase werden IP_3 und DAG gebildet. IP_3 bewirkt die Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern. Die Entleerung der Speicher aktiviert Ca^{2+}-Kanäle der Zellmembran (CRAC).
- Ca^{2+}-Kanäle in der Zellmembran können durch Liganden aktiviert werden.
- Spanungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle der Zellmembran werden bei Depolarisation geöffnet.

Wirkungen von Ca^{2+}

- Ca^{2+} reguliert im Konzert mit anderen Molekülen direkt oder indirekt u. a. Proteinkinase C, Calmodulin und Transkriptionsfaktoren (z. B. NFAT)
- Ca^{2+} reguliert u. a. Muskelkontraktion, Transmitter- und Hormonausschüttung, Stoffwechsel, Zellproliferation und Apoptose.

Für die Ca^{2+}-abhängigen Wirkungen ist die zeitliche Abfolge der Ca^{2+}-Signale entscheidend. Ca^{2+}-Oszillationen fördern das Zellwachstum, anhaltende Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration führt zum Zelltod.

2.5 Regulation von Zellproliferation S. 31

Signaltransduktion von Wachstumsfaktorrezeptoren

Aktivierung von Wachstumsfaktorrezeptor führt zur Aktivierung von Tyrosinkinasen. Folge ist:

- Phosphorylierung des Rezeptors selbst (Autophosphorylierung) oder
- Phosphorylierung von Proteinen, die mit dem Rezeptor assoziieren

Die phosphorylierten Tyrosinreste dienen als Bindungsstellen für Adapterproteine, die die Bindung weiterer Proteine ermöglicht (Entstehung eines Multienzymkomplexes).

Kleine G-Proteine

- Werden durch den Austausch von GDP und GTP aktiviert.
- Werden durch Hydrolyse von GTP inaktiviert.
- Regulieren intrazellulär Signalwege, die zur Proliferation und Differenzierung der Zelle führen.

Das bekannteste kleine G-Protein ist das Ras-Protein. Aktive Mutanten von Ras sind für die Entstehung und das Wachstum vieler Tumoren verantwortlich.

Apoptose und Nekrose

Proapoptotische Stimuli induzieren **Apoptose** über:

- Ca^{2+} reguliert u. a. Muskelkontraktion, Transmitter- und Hormonausschüttung, Stoffwechsel, Zellproliferation und Apoptose.
- Aktivierung intrazellulärer Proteasen, insbesondere von Caspasen und Abbau von Zellstrukturen
- Veränderung der Mitochondrien
- Fragmentation der DNA
- Zellschrumpfung
- Umlagerung von Phosphatidylserin in der Zellmembran

Apoptose dient dem physiologischen Umsatz von Zellen und Geweben ohne Freisetzung intrazellulärer Proteine und Entzündung.

Bei **Nekrose** kommt es zu Zellschwellung, Freisetzung zellulärer Proteine und Entzündung. Onkogene S. 32

2.6 Eikosanoide S. 33

Bildung von Eikosanoiden

Eikosanoide sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Funktionen sind:

- Intrazelluläre Transmitter
- Signalstoffe für Nachbarzellen

Bildung:

- Durch die Phospholipase A_2 wird Arachidonsäure gebildet.
- Die Zyklooxygenase bildet daraus die Prostaglandine und Thromboxan.
- Die Lipoxygenase bildet Leukotriene.
- Die Epoxygenase bildet Hydroxyeicosatetraensäuren.

Bildung von Eikosanoiden

- Prostaglandine und Leukotriene vermitteln v. a. Wirkungen von Entzündungen.
- Thromboxan wirkt bei der Blutungsstillung mit.

3 Transport in Membranen und Epithelien

3.1 Transmembranale Transportproteine S. 37

Kanäle und Carrier

Zellmembranen und Epithelien halten durch ihre Barrierefunktion und den Transport von Soluten und Wasser ein konstantes inneres Milieu aufrecht. Der Transport durch Zellmembranen wird durch unterschiedliche Arten von integralen Membranproteinen vermittelt:

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- **Kanäle** können durch *gating* aktiviert werden, interagieren wenig mit den transportierten Teilchen und transportieren schnell (Unterschied zu Carriern!).
- 3 Arten von **Carrier**: Symporter transportieren obligat mehrere Teilchensorten in gleiche Richtung, Antiporter in entgegengesetzte. Uniporter transportieren nur eine Teilchensorte.
- **Pumpen** bzw. **ATPasen** sind besondere Carrier, die ATP als Antrieb für den primär aktiven Transport nutzen.

3.2 Zusammenspiel von Transport und Barrierefunktion in Epithelien S. 38

Struktur der Epithelien

Epithelien und Endothelien sind polar aufgrund unterschiedlicher Transportproteine in den apikalen und basolateralen Zellmembranen. Die Zellzwischenräume werden durch *tight junctions* unterschiedlich stark abgedichtet. Transepithelialer Transport

- transzellulär durch beide Zellmembranen und/oder
- parazellulär durch die *tight junction*.

Schlussleisten

Schlussleisten sind aus Netzwerken von *adherens junctions*, die den mechanischen Zusammenhalt benachbarter Zellen gewährleisten, und *tight junction*-Proteinen gebildet, den Claudinen, Occludin und Tricellulin.

- **Claudine** und **Occludin**: meist abdichtende Funktion, einige Claudine bilden jedoch parazellulär verlaufende Kanäle.
- **Tricellulin**: Abdichtung der ansonsten für Makromoleküle durchlässigen Kontaktstelle von drei Zellen

Bei entzündlichen, infektiösen oder tumorösen Erkrankungen kommt es oft zu *tight junction*-Veränderungen. Dies kann zwei Folgen haben (Morbus Crohn S. 40):

- vermehrter Durchtritt von Soluten und Wasser in sekretorischer Richtung,
- Durchtritt von Toxinen und anderen Makromolekülen in resorptiver Richtung, der das Epithel weiter schädigt.

Leckheit von Epithelien

Das Verhältnis der Permeabilitäten von *tight junction* und apikaler Zellmembran bestimmt die Transportcharakteristik des Epithels.

- Bei **lecken Epithelien** (z. B. proximales Nephron und Dünndarm) ist die *tight junction* permeabler für Ionen als die apikale Zellmembran.
- Bei **dichten Epithelien** (z. B. distales Nephron und Dickdarm) ist es umgekehrt.
- Bei **undurchlässigen Epithelien** (z. B. Harnblase) ist die *tight junction* praktisch impermeabel.

Funktionelle Organisation der Epithelien

Röhrenförmige Epithelien werden von proximal nach distal immer dichter → Strategie der Aufbereitung der Ausscheidungsprodukte:

- Der primäre Lumeninhalt wird durch initiale Sekretion oder Wassereinstrom isoosmotisch (~290 mOsmol/l) gemacht.
- In den lecken, proximalen Segmenten werden große Mengen in nahezu isoosmotischer Weise resorbiert.
- In den dichten, distalen Segementen werden zwar kleinere Mengen transportiert, dies kann aber gegen große Konzentrationsunterschiede erfolgen. Der Transport wird hier durch Hormone wie Aldosteron und Vasopression geregelt, sodass das innere Milieu konstant bleibt.
- Das undurchlässige Epithel der Harnblase verändert den Blaseninhalt nicht, sondern speichert ihn lediglich.

3.3 Aktiver und passiver Transport S. 42

Passiver Transport

Passiver Transport wird durch elektrochemische Gradienten getrieben und verläuft stets »bergab«, also mit dem Gradienten. Wichtigste Mechanismen:

- Filtration (Antrieb durch hydrostatischen Druck)
- Diffusion (Antrieb durch Konzentrations- und Spannungsgradienten)
- Osmose (Diffusion von Wasser)
- *Solvent drag* (Teilchenmitführung im transportierten Wasser)

Primär, sekundär und tertiär aktiver Transport

- Aktiver Transport kann gegen einen Konzentrations- und Spannungsgradienten »bergauf« erfolgen. Abb. 3.3
- Primär aktiver Transport wird direkt durch Stoffwechselenergie (ATP) angetrieben.
- Sekundär aktiver Transport wird durch einen Na^+-Gradienten angetrieben, Symporter und Antiporter weisen Flusskopplung auf (z. B. Na^+,Glukose-Symporter).
- Tertiär aktiver Transport wird durch sekundär aktiven Transport angetrieben.

3.4 Typische Anordnung epithelialer Transporter S. 45

Einige typische Anordnungen von Transportern kommen in mehreren Epithelien in gleicher Weise vor, z. B.

- elektrogene Na^+-Resorption und K^+-Sekretion über Kanäle in der apikalen Membran distaler Epithelien, Abb. 3.3A,
- Glukose- und Aminosäurenresorption durch Symporter in der apikalen Membran proximaler Epithelien,
- elektrogene Cl^--Sekretion durch einen apikalen Cl^--Kanal und einen basolateralen Na^+,K^+,$2Cl^-$-Symporter sowie Cl^--Resorption durch spiegelbildliche Anordung der Transporter, Abb. 3.4,
- K^+-Sekretion im Innenohr durch apikale K^+-Kanäle in der Stria vascularis, Abb. 3.5,
- HCO_3^--Resorption/Sekretion und Na^+Cl^--Resorption durch Na^+/H^+-Antiporter, HCO_3^-/Cl^--Antiporter und Na^+,HCO_3^--Symporter. Abb. 3.6.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

4 Grundlagen von zellulärer Erregbarkeit und Erregungsleitung

4.1 Funktionsprinzipien von Ionenkanälen S. 50

Grundeigenschaften von Ionenkanälen

- Ionenkanäle sind integrale Membranproteine, die Durchtrittsstellen für Ionen in der Plasmamembran ausbilden.
- Diese Proteinporen schalten zwischen offenen und geschlossenen Zuständen hin und her (*gating* der Kanäle).

Strom durch einen Ionenkanal

Der gesamte Ionenstrom durch die Membran ist das Produkt aus Offenwahrscheinlichkeit, Einzelkanalstromamplitude und Kanalzahl. Diese Parameter lassen sich quantitativ mit verschiedenen Varianten des *voltage-clamp*-Verfahrens messen (z. B. *patch-clamp*-Technik zur Messung von Einzelkanalströmen und *gating*). ◘ Abb. 4.3, Abb. 4.4

4.2 Aufbau spannungsgesteuerter Kationenkanäle S. 52

Topologie und Struktur

- Die porenbildenden Untereinheiten eines Ionenkanals bestehen aus Transmembransegmenten (2, 4 oder 6) und Proteinabschnitten, die im Extra- und Intrazellulärraum liegen.
- Der Aufbau spannungsgesteuerter Kationenkanäle folgt einem einheitlichen Bauplan (Quartärstruktur) aus 4 Untereinheiten (Tetramer; alle 2-, 4- oder 6-Segment-Kanäle) oder einer Untereinheit (Na_v- und Ca_v-Kanäle, 4 Abschnitte mit jeweils 6 Transmembransegmenten)
- Neben den porenbildenden Untereinheiten findet man bei vielen Ionenkanälen akzessorische Untereinheiten.

Der **Selektivitätsfilter** ist die engste Stelle der Kanalpore; hier werden permeable Ionen nach dem Prinzip des »Hydrathüllenersatzes« sortiert: Nur Ionen, für die die Karbonylsauerstoffe des Selektivitätsfilters die Hydrathülle ersetzen können, passieren den Filter. ◘ Abb. 4.7

4.3 Gating von Kationenkanälen S. 56

Spannungsabhängigeaktivierung und Inaktivierung

- Die spannungsabhängige Kanalaktivierung bei Depolarisation ist eine Abfolge von Einzelprozessen: Bewegung des Spannungssensors (S4-Transmembransegment mit positiv geladenen Arginin- und Lysinresten), Konformationsänderungen in den porenbildenden Segmenten (S5 und S6) und nachfolgende Öffnung der Kanalpore. Repolarisation des Membranpotenzials bewirkt das Schließen der Kanalpore (Deaktivierung).
- Der aktivierte Kanal kann auch bei Depolarisation geschlossen werden; dieser Prozess wird als Inaktivierung bezeichnet und erfolgt als Verschluss der Kanalpore durch einen zytoplasmatischen Proteinabschnitt (Inaktivierungsdomäne).

Alternative *gating*-Mechanismen

Neben der Änderung der Membranspannung können noch verschiedene andere Signale als Stimuli zur Kanalöffnung bzw. -schließung wirken:

- Intrazelluläre *messenger*
- Assoziierte Proteine
- Mechanische Spannung
- Wärme/Kälte
- Kleinmolekulare Porenblocker

4.4 Anionenkanäle S. 60

Aufbau und Struktur

Es gibt verschiedene Klassen von Anionenkanälen:

- CIC-Kanäle (spannungsgesteuerte Anionenkanäle)
- CFTR (epithelialer Anionenkanal)
- Ionotrope GABA- und Gyzinrezeptoren
- Anoktamine (Ca^{2+}-aktivierte Anionenkanäle)

Unterschiede zu den Kationenkanälen sind die geringe Selektivität für Anionarten (bei hoher Selektivität für Anionen über Kationen) sowie die Nutzung der permeierenden Ionen als Spannungssensor.

4.5 Ligandaktivierte Ionenkanäle S. 62

Aufbau exzitatorischer Rezeptorkanäle

Ionenkanäle, die sich durch Bindung eines extrazellulären Liganden (Agonisten) aktivieren lassen, werden als ligand-aktivierte Ionenkanäle oder ionotrope Rezeptoren bezeichnet. Aufgrund ihrer Ionenselektivität können diese Kanäle in zwei Klassen eingeteilt werden, die die Polarität der synaptischen Transmission definieren.

- Exzitatorische Rezeptorkanäle
- Inhibitorische Rezeptorkanäle

Funktionelle Eigenschaften exzitatorischer Rezeptorkanäle

Exzitatorische Rezeptorkanäle sind Kationenkanäle. Die wichtigsten Vertreter sind nikotinische Azetylcholinrezeptoren, die aus fünf Untereinheiten bestehen, und ionotrope Glutamatrezeptoren vom AMPA-, Kainat- und NMDA-Typ, die aus vier Untereinheiten aufgebaut sind.

Inhibitorische Rezeptorkanäle

Inhibitorische Rezeptorkanäle sind Anionenkanäle. Die wichtigsten Vertreter sind $GABA_A$- und Glyzin-Rezeptoren, die jeweils aus fünf Untereinheiten aufgebaut sind.

4.6 Grundlagen des Ruhemembran- und Aktionspotenzials S. 64

Diffusionspotenzial – Spannung über der Zellmembran

- Das Membranpotenzial, die Spannung zwischen dem Zellinneren und dem Extrazellulärraum, ist ein Diffusionspotenzial. Für sein Zustandekommen sind ein Konzentrationsgradient über der Membran sowie eine selektive Permeabilität notwendig.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Das Diffusionspotenzial einer Ionenspezies kann mit der **Nernst-Gleichung** berechnet werden.
- Bei gleichzeitiger Permeabilität der Membran für verschiedene Ionensorten kann das resultierende Potenzial mit der **Goldman-Gleichung** ermittelt werden.

Ruhemembranpotenzial

- Das Ruhemembranpotenzial entspricht weitgehend dem Diffusionspotenzial für Kaliumionen und weist in erregbaren Zellen Werte zwischen –70 und –90 mV auf.
- Die dafür notwendige Kaliumleitfähigkeit wird durch K_{ir}- und 2-P-Domänen-Kanäle bestimmt.

Aktionspotenzial

- Überschwellige Depolarisation löst in erregbaren Zellen ein Aktionspotenzial aus. Dieses zeigt einen stereotypen Verlauf: Schwellenwert, Aufstrich (*overshoot*), Repolarisation. ◘ Abb. 4.16
- Der Aufstrich wird durch die Na_v-Kanäle, die Repolarisation durch K_v-Kanäle vermittelt.
- Die Aktionspotenzialdauer variiert zwischen verschiedenen Zelltypen (≈ 1 ms in Nervenzellen, ≈ 10 ms in Skelettmuskelzellen, ≈ 300 ms in Herzmuskelzellen). Long-QT-Syndrom S. 68

4.7 Fortleitung elektrischer Signale an der neuronalen Membran S. 69

- Das Soma eines Neurons kann als ein **Kondensator-Widerstands-Element** (RC-Glied) repräsentiert werden. Die Umladung der Membran wird durch die **Membranzeitkonstante** τ_m beschrieben (die Zeit, in der die Membranspannung auf den Bruchteil 1/e abgefallen ist).
- Dendriten oder Axone können als »Kabel« mit vielen RC-Elementen aufgefasst werden. Die Eigenschaften des Kabels werden durch die **Längskonstante** λ charakterisiert (die Länge, bei der ein langandauerndes Spannungssignal auf den Bruchteil 1/e abgefallen ist). ◘ Abb. 4.19
- Die Fortleitung des Aktionspotenzials erfolgt an nicht-myelinisierten Axonen kontinuierlich.
- An markhaltigen Axonen wechseln Ranviersche Schnürringe mit isolierten Bereichen (Internodien) ab. Die Leitung des Aktionspotenzials erfolgt hier saltatorisch, d. h. sprunghaft von Schnürring zu Schnürring. ◘ Abb. 4.20

4.8 Auslösung von Impulsserien durch langdauernde Depolarisation S. 73

- Informationen werden als Frequenz von Aktionspotenzialen kodiert.
- Andauernde Reizströme können eine rhythmische Impulsbildung auslösen.
- Mitwirkung verschiedener Kanaltypen bei der Bildung von Impulsserien ermöglicht differenzierte Zellantworten.

◘ Abb. 4.21

5 Synaptische Übertragung

5.1 Chemische synaptische Übertragung, erregend und hemmend S. 77

Erregende Synapsen

- An chemischen Synapsen wird im präsynaptischen Nervenende Überträgerstoff in Vesikeln gespeichert.
- Depolarisation und Ca^{2+}-Einstrom setzen den Vesikelinhalt in den synaptischen Spalt frei.
- Der Überträgerstoff bindet an postsynaptische Membranrezeptoren und gibt damit das Signal an die postsynaptische Zelle weiter.

Viele Rezeptoren sind Kanäle, die sich nach Bindung des Überträgerstoffes für spezifische Ionenflüsse öffnen.

An erregenden Synapsen erzeugt der Überträgerstoff ein depolarisierendes, erregendes postsynaptisches Potenzial (EPSP), das die Reizschwelle überschreiten und ein AP auslösen kann. ◘ Abb. 5.1, Abb. 5.2, Familiäre hemiplegische Migräne S. 78

Hemmende Synapsen

Überträgerstoff erzeugt Hyperpolarisation (IPSP, *inhibitory postsynaptic potential*) und/oder Abnahme des Membranwiderstandes (*shunting inhibition*), die einer depolarisierenden Erregung entgegenwirken kann. ◘ Abb. 5.3

5.2 Synaptische Überträgerstoffe S. 80

Klassische Transmitter

- Häufigste erregende Überträgerstoffe: L-Glutamat (Gehirn), ACh (Endplatte) und NA (Gehirn, Herz). Sie öffnen vorwiegend Kanäle für den Einstrom von Na^+ und Ca^{2+}. ◘ Abb. 5.4
- Häufigste hemmende Überträgerstoffe: GABA (Gehirn), Glyzin (Rückenmark) und ACh (Herz, Darm). Sie öffnen Membrankanäle für Cl^-, HCO_3^- und/oder K^+.

Peptide und Kotransmitter

Klassische Transmitter, aber auch Peptide (z. B. Somatostatin, Enkephaline, Substanz P, Angiotensin II, VIP, Somatostatin, LHRH) können über Membranrezeptoren die intrazelluläre Freisetzung von *second messengers* auslösen (→ z. B. Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern; Modifikation der Genexpression). ◘ Abb. 5.4

Agonisten und Antagonisten

Auch den Transmittern ähnliche Moleküle können an die Rezeptoren binden:

- Agonisten ersetzen oder verstärken Transmitterwirkung.
- Antagonisten hemmen Transmitterwirkung.

Agonisten für z. B. ACh-Rezeptoren sind viele Insektizide und auch neurotrope chemische Kampfstoffe. Kurare ist ein Antago-

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

nist von nACh-Rezeptoren. Die meisten neurotropen Pharmaka sind synaptische Agonisten oder Antagonisten. ◘ Abb. 5.5

Dauer und Abbau der Wirkung

Die Wirkung synaptischer Transmitter wird begrenzt durch

- deren Abbau durch Enzyme im synaptischen Spalt (Cholinesterase): ACh → Azetat + Cholin) sowie
- deren Abtransport durch Diffusion oder Transport in umgebende Zellen (Transporter für Glu, Adrenalin, NA, GABA, Cholin).

Einige Pharmaka wirken auf den Transmitterabbau oder -transport. ◘ Abb. 5.5, Myasthenia gravis S. 81

5.3 Interaktionen von Synapsen S. 82

Räumliche und zeitliche Summation

Die meisten Nervenzellen tragen viele Synapsen an Dendriten und am Zellkörper. EPSP sind meist unterschwellig, zur Entstehung eines AP sind Summationen erforderlich:

- Räumlich: gleichzeitige EPSP in entfernten Synapsen eines Neurons
- Zeitlich: aufeinanderfolgende EPSP in derselben Synapse

Die meisten Nervenzellen tragen sowohl erregende wie auch hemmende Synapsen, deren synaptische Potenziale räumlich summieren können, doch Hemmung durch Verminderung des Membranwiderstandes, die EPSP kurzschließt, ist effektiver. Die Effektivität der Interaktion ist am Zellkörper effektiver als an den Dendriten. ◘ Abb. 5.6

Post- und präsynaptische Hemmung

- Präsynaptische Synapsen kontrollieren die Überträgerstoff-Freisetzung der Endigungen. ◘ Abb. 5.8
- Autorezeptoren für den selbst freigesetzten Überträgerstoff können dessen weitere Freisetzung hemmen oder bahnen.
- Synapsen anderer Nerven an der Präsynapse können heterosynaptisch deren Überträgerstoff-Freisetzung hemmen oder bahnen.

5.4 Mechanismus der Freisetzung der Überträgerstoffe, synaptische Bahnung S. 86

Mechanismus der Freisetzung

Transmitter wird in Quanten (= Inhalt eines Vesikels, 500–5000 Botenstoffmoleküle) aus präsynaptischen Vesikeln exozytotisch ausgeschüttet → postsynaptisches Potenzialquant, Vesikelentleerung ist Ca^{2+}-abhängig. ◘ Abb. 5.9

- Transmitter-geladene Vesikel docken intrazellulär an aktive Zone der Membran an.
- Bildung des SNARE-Komplexes mit Synaptobrevin, Syntaxin, SNAP-25
- Das Vesikelprotein Synaptotagmin (gehört nicht zum SNARE-Komplex) bindet Ca^{2+} (putativer Ca^{2+}-Sensor).
- Schließen (*zippering*) des SNARE-Komplexes: Exozytose ◘ Abb. 5.10, Botulismus S. 87, Tetanus S. 88

Synaptische Bahnung und Depression

- Durch aufeinander folgende Depolarisationen → Summation aufeinander folgender Ca^{2+}-Einströme → erhöhte Wahrscheinlichkeit der Quantenfreisetzung: synaptische Bahnung und posttetanische Potenzierung. Die Bahnung ist eine Grundlage des Kurzzeitgedächtnisses.
- Hochfrequente Serien von Depolarisationen können die Transmitterfreisetzung zunehmend vermindern: Synaptische Depression (z. B. nicht kompensierter Verbrauch von Transmittervesikeln). ◘ Abb. 5.11

5.5 Synaptische Rezeptoren S. 89

Ionotrope Rezeptoren

Die Vereinigung von Rezeptor und Ionenkanal in einem Makromolekül führt zur Entstehung dieser, auch »direkt ligandengekoppelt« genannten Rezeptorkanäle. Der nikotinische ACh-Rezeptor der Endplatte, die Rezeptoren vieler glutamaterger sowie hemmender Synapsen mit Glycin/GABA als Transmitter sind Beispiele. Ein besonderes Merkmal vieler Rezeptorkanäle ist die als Schutzmechanismus dienende Desensitisierung. ◘ Abb. 5.12

Indirekt ligandengekoppelte Rezeptoren

- Transmitterbindung an Rezeptoren der Zelloberfläche führen zur G-Proteinaktivierung an der Membraninnenseite, die entweder selbst (z. B. beim muskarinischen ACh-Rezeptor, ◘ Abb. 5.15) oder über *second messenger* wie cAMP Kanäle öffnet.
- Ligandenwirkungen auf intrazelluläre Funktionen werden als metabotrop bezeichnet.

5.6 Synaptische Plastizität S. 93

Langzeitpotenzierung (LTP)

Wird der synaptische Eingang von z. B. hippokampalen Pyramidenzellen durch hochfrequente AP-Serien stark aktiviert, ist die synaptische Übertragung dort teils tagelang erhöht. Diese als LTP bezeichnete Effizienzzunahme wird durch prä-und postsynaptische Mechanismen ausgelöst. ◘ Abb. 5.16, Abb. 5.17

Langzeitdepression (LTD)

Der gegenteilige Effekt, die LTD, ist z. B. an Purkinje-Zellen des Kleinhirns zu beobachten und wird durch die gleichzeitige Aktivierung zweier glutamaterger Rezeptorkanaltypen ausgelöst. Synapsen des ZNS können durch LTP und LTD »lernen«, ihre Effizienz zu steigern oder herabzusetzen. ◘ Abb. 5.18

5.7 Elektrische synaptische Übertragung S. 95

Elektrische Synapsen

Zwischen elektrisch gekoppelten Zellen bestehen Nexus (*gap junctions*) mit Konnexonen, die Kanalproteine darstellen und

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

den Kopplungsstrom leiten. Im Gegensatz zur chemischen Synapse, bei der Stromfluss durch Kanalöffnungen der postsynaptischen Zelle entsteht, liegt diese Stromquelle hier in der präsynaptischen Membran. ◘ Abb. 5.20. Elektrisch übertragene Depolarisation ist meist unterschwellig.

Kopplung außerhalb des Nervensystems

- Axone können durch pathologische Zustände degenerieren oder demyelinisieren, sie regenerieren nur langsam.
- Ephaptische Übertragung, das Überspringen von Erregung zwischen benachbarten Axonen, entsteht aufgrund von mangelnder Isolation (durch Demyelinisierung) oder durch axonale Übererregbarkeit → Parästhesien.

6 Kontraktionsmechanismen

6.1 Muskelarten und Feinbau der Muskelfasern S. 99

Die Muskulatur – ein hoch spezialisiertes kontraktiles Gewebe

Das zur Kraftentwicklung und Bewegung befähigte Muskelgewebe unterteilt man in:

- quergestreifte (Skelettmuskeln und Herz) und
- glatte Muskulatur (in Hohlorganen, Gefäßen).

Organisationsschema und kontraktile Einheiten des quergestreiften Muskels

Skelettmuskeln sind hierarchisch aufgebaut: Muskel > Faszikel > Muskelfaser (Durchmesser 10–80 µm) > Myofibrille (1 µm). Myofibrillen bestehen aus Sarkomeren, den kleinsten kontraktilen Einheiten. Die Sarkomerstruktur bedingt die charakteristische Bänderung quergestreifter Muskeln (◘ Abb. 6.1):

- I-Band mit Z-Scheibe sowie
- A-Band mit M-Linie und H-Zone

Proteinzusammensetzung des kontraktilen Apparats

Ein **Sarkomer** besteht aus kontraktilen und regulatorischen Stütz- und Signalproteinen; die häufigsten sind:

- **Myosin** (2 schwere Ketten, 4 leichte Ketten je Molekül), dessen Kopfregion den molekularen Motor enthält; Myosine bilden das dicke Myofilament.
- **Aktin**, das als Polymer-Doppelstrang zusammen mit regulatorischen Proteinen das dünne Myofilament bildet.
- **Titin**, ein riesiges filamentöses Protein (reicht von Z- bis M-Linie), das im I-Band als elastische Feder wirkt.

Sarkomere sind mit Zytoskelett und Sarkolemm eng verknüpft (u. a. durch das Protein Dystrophin) ◘ Abb. 6.1, Abb. 6.2, Duchenne- und Becker-Muskeldystrophien S. 102

6.2 Molekulare Mechanismen der Kontraktion quergestreifter Muskeln S. 102

Gleitfilamentmechanismus

- Dicke Myosin- und dünne Aktinfilamente gleiten bei der Muskelverkürzung aneinander vorbei und schieben sich teleskopartig ineinander.
- Die A-Band-Breite bleibt konstant, das I-Band sowie die H-Zone werden schmäler.

◘ Abb. 6.1

Molekularer Kontraktionsprozess

- ATP-getrieben greifen Myosinköpfchen wiederholt (10- bis 100-mal pro Sekunde) am Aktinfilament an. In jedem »Querbrückenzyklus« wird durch Hebelarm-Bewegung am Myosinkopf ein Ruderschlag von 5–10 nm Schrittlänge und 4 pN Kraft durchgeführt (bewegt Aktinfilament in Richtung M-Linie).
- Kräfte/Bewegungen unzähliger Querbrücken werden aufsummiert → makroskopische Verkürzung.
- Bei Kraftentwicklung ohne Muskelverkürzung greifen die Myosinköpfe wiederholt an derselben Stelle am Aktinfilament an; der Querbrückenzyklus wird nach wie vor durchlaufen.

◘ Abb. 6.3

Regulation der Aktin-Myosin-Interaktion

Der Querbrückenzyklus wird durch »Ca^{2+}-Schalter« reguliert. Im quergestreiften Muskel bindet Ca^{2+} bei einer Konzentration im Sarkoplasma von $>10^{-7}$ mol/l verstärkt an das Regulatorprotein Troponin C; dieses durchläuft zusammen mit Troponin I und Troponin T Konformationsänderungen, wodurch Tropomyosin von der Myosinbindestelle am Aktin weggeschoben wird. Der Myosinkopf kann Aktin binden → Kontraktion. Absinken der Sarkoplasma-Ca^{2+}-Konzentration auf 10^{-7} mol/l → Blockade der Myosinbindestelle am Aktin, der Querbrückenzyklus stoppt → Relaxation. ◘ Abb. 6.4

6.3 Kontraktionsaktivierung im quergestreiften Muskel S. 104

Membransysteme der Muskelzelle

Das Sarkolemm besitzt die typischen Ionenkanäle erregbarer Zellen. Die Repolarisation zum Ruhemembranpotenzial (–80 mV) wird vorwiegend durch einen Cl^--Einwärtsstrom bewerkstelligt. Einstülpungen der Plasmamembran [transversales Tubulus-(T-)System] leiten Aktionspotenziale in die Tiefe der Myozyte. Senkrecht zum T-System und diesem eng anliegend verläuft das longitudinale (L-)System oder sarkoplasmatische Retikulum (SR). Die terminalen Zisternen des SR speichern Ca^{2+}-Ionen, die über eine ATP-getriebene Pumpe (Ca^{2+}-ATPase) aus dem Sarkoplasma dorthin gelangen. ◘ Abb. 6.5, Myotonieerkrankungen S. 105

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Elektromechanische Kopplung

- Von der Erregung der Muskelzellmembran bis zum Einsetzen der Kontraktion vergehen 10–15 ms (**Latenzzeit**).
- Über das Sarkolemm fortgeleitete Aktionspotenziale werden in den T-Tubuli von Dihydropyridin-(DHP-) Rezeptoren (modifizierte Ca^{2+}-Kanäle) registriert.
- Durch Konformationsänderung im DHP-Rezeptor wird über direkten mechanischen Kontakt ein Ca^{2+}-Kanalprotein in der SR-Membran, der Ryanodinrezeptor (RyR1), aktiviert.
- Durch den RyR1 strömen Ca^{2+}-Ionen ins Sarkoplasma, wo ihre Konzentration auf 10-5 mol/l ansteigt.
- Die Ca^{2+}-Ionen binden an TnC → Kontraktion.
- Bei Absinken der Ca^{2+}-Konzentration im Sarkoplasma auf 10^{-7} mol/l (Ca^{2+}-Pumpe der SR-Membran!) → Muskelerschlaffung.
- Im Herzmuskel ist der DHP-Rezeptor ein echter Ca^{2+}-Kanal (L-Typ-Ca^{2+}-Kanal).

Abb. 6.6, Abb. 6.7, Maligne Hyperthermie S. 106

6.4 Zentralnervöse Kontrolle der Skelettmuskelkraft S. 107

Aktionspotenzialfrequenz und tetanische Kontraktion

- Höhere Aktionspotenzialfrequenzen (>10 Hz) führen durch Summation der einzelnen Zuckungen (Superposition) zu stark erhöhter Kraftentwicklung in einer Dauerkontraktion, dem (physiologisch i. d. R. unvollständigen) Tetanus.
- Ursache: dauerhaft erhöhte zytoplasmatische Ca^{2+}-Konzentration (Ca^{2+}-Pumpe in der SR-Membran ist relativ langsam).

Abb. 6.8

Abstufung der Kontraktionskraft in den motorischen Einheiten

Bei **Willkürkontraktionen** kontrolliert das ZNS die Höhe der Kraft, die der angesteuerte Skelettmuskel entwickeln soll:

- Durch Variation der Erregungsrate der Motoneurone; schnellere Aktionspotenzialfolge → erhöhte Kraft.
- Durch Rekrutierung von motorischen Einheiten; im relaxierten Muskel feuern (fast) keine, bei schwacher Anspannung wenige und bei starker Anspannung viele Einheiten. Die Muskelfaserzahl je motorischer Einheit ist umso kleiner, je feiner der Muskel reguliert ist.

Abb. 6.8, Abb. 6.9

Diagnostik mittels Elektromyographie

Elektromyographie misst die elektrische Aktivität motorischer Einheiten. Diagnostisches Hilfsmittel bei Verdacht auf neuromuskuläre Erkrankungen. Abb. 6.9, Myotonieerkrankungen S. 105

Muskelhypertrophie und -atrophie

Bei Muskelhypertrophie (z. B. durch Muskeltraining) nimmt die Dicke der Muskelfasern zu, nicht deren Anzahl (vgl. aber Hyperplasie!), da mehr Proteine synthetisiert als abgebaut werden. Gegenteil: Atrophie (z. B. bei Muskeldenervierung).

6.5 Skelettmuskelmechanik S. 110

Parametrisierung von Muskelkontraktionen und Muskelkräften

- Aus den Variablen Kraft, Länge und Zeit können Muskelarbeit, -leistung und Verkürzungsgeschwindigkeit abgeleitet werden.
- Der Muskel kann modellmäßig als System aus drei aktiven bzw. passiven Elementen aufgefasst werden: aus kontraktilen, serienelastischen und parallelelastischen Elementen.

Abb. 6.10

Kraft-Längen-Diagramm

Der Dehnungsgrad des Muskels bestimmt passive und aktive Kraftentwicklung. Abb. 6.10, Abb. 6.11

- Passive Kräfte werden in der Ruhedehnungskurve beschrieben; sie steigt exponentiell an (nichtlineare Dehnbarkeit von Titin, Bindegewebe).
- Aktive (durch Aktin-Myosin-Interaktion entstehende) Kräfte variieren mit dem Überlappungsgrad der dünnen und dicken Filamente in den Sarkomeren; sie sind bei mittleren Muskellängen am größten (physiologischer Arbeitsbereich).

Kontraktionsformen und Muskelarbeit

Grundformen der Kontraktion:

- Isometrische Kontraktion (Muskellänge konstant)
- Isotonische Kontraktion (Muskelkraft konstant)

Mischformen:

- Anschlagszuckung (erst isotonisch, dann isometrisch)
- Auxotone Kontraktion (Kraftentwicklung und Muskelverkürzung gleichzeitig)
- Unterstützungszuckung (erst isometrisch, dann isotonisch)

Muskelarbeit ist das Produkt aus Muskelverkürzung und Last (Kraft); bei mittlerer Belastung kann die größte Arbeit verrichtet werden. Abb. 6.12

Verkürzungsgeschwindigkeit und Muskelleistung

- Die Verkürzungsgeschwindigkeit ist unbelastet am höchsten (V_{max}) und nimmt mit zunehmender Last ab (→ Hill-Hyperbel).
- Wird der kontrahierte Muskel gedehnt (negative Verkürzung), liegt eine exzentrische Kontraktion vor, die ungeübte Muskeln schädigen kann.
- Das Produkt aus Verkürzungsgeschwindigkeit und Last (Kraft) ist die Leistung; maximal ist sie bei einer Belastung, die ca. 1/3 der maximalen isometrischen Kraft bzw. ca. 1/3 V_{max} entspricht.

Abb. 6.13, Muskelkater S. 113

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

6.6 Energetik der Skelettmuskelkontraktion S. 114

Energiequellen der Muskelaktivität

Die ATP-Vorräte im Muskel reichen für wenige Zuckungen. ATP wird daher ständig regeneriert durch:

- Direkte ADP-Phosphorylierung in der Kreatinphosphat-Reaktion: KP + ADP → ATP + K (K = Kreatinin, Leistungsdauer bis 20 s)
- Anaerobe ATP-Gewinnung aus Glukose in der Glykolyse (20–30 s nach Beginn der Muskeltätigkeit maximal)
- Aerobe ATP-Bildung mittels oxidativer Phosphorylierung in den Mitochondrien (Beginn ca. 1 min nach Einsetzen der Muskeltätigkeit, dann Dauerleistung (»*steady state*«)). Energielieferanten: Kohlenhydrate (Glykogen), Fettsäuren

ATPase-Aktivität und Muskelfasertypen

- Das Kontraktionsverhalten wird durch die ATPase-Aktivität des Myosins bestimmt; in langsamen Muskeln überwiegen Typ-I-Myosinisoformen, in schnellen Muskeln Typ-IIA- oder Typ-IIX-Isoformen.
- Die Myosin-Isoformen sind Namensgeber der Muskelfasertypen; diese unterscheiden sich aber auch in anderer funktioneller, struktureller und biochemischer Hinsicht (u. a. Stoffwechsel, Myoglobingehalt, Farbe). Typ-I-Muskelfasertypen ermüden kaum, Typ-IIA-Fasern etwas schneller, Typ-IIX-Fasern am schnellsten.

Muskelwärme und Energieumsatz

- Der größte Teil der zur Muskelkontraktion eingesetzten Energie wird in Wärme umgewandelt. Wirkungsgrad des gesamten Muskels: 20–30%; der des kontraktilen Apparats: 40–50%.
- Muskelarbeit dient auch der Temperaturregulation.

6.7 Bau, Funktion und Kontraktion der glatten Muskulatur S. 116

Aufgaben der glatten Muskulatur

Die glatte Muskulatur ist Bestandteil der Wände der Blutgefäße und inneren Hohlorgane mit Ausnahme des Herzens. Aufgaben:

- Blutdruckregulation
- Regelrechte Funktion der inneren Hohlorgane (z. B. Magen, Darm, Uterus, Harnblase, Bronchien)
- Essenziell für die Aufrechterhaltung der Kontinenz

Struktur der glatten Muskulatur

Spindelförmige Zellen, keine Querstreifung, Myosin- und Aktinfilamente sind an sog. *dense plaques* an der Zellmembran und *dense bodies* im Zellinnern angeheftet und bilden Minisarkomere; der Ca^{2+}-Sensor ist Calmodulin, Troponin fehlt. Haupttypen der glatten Muskulatur:

- *Multi unit*-Typ: Muskelzellen durch *gap junctions* verbunden, Erregung myogen, d. h. innervationsunabhängig durch Schrittmacherzellen
- *Single unit*-Typ: Erregung neurogen

Kontraktionsprozess

Grundlage ist wie in der Skelettmuskulatur der Querbrückenzyklus, der aber viel langsamer und damit ökonomischer abläuft, da die ATPase-Aktivität des Myosins in der glatten Muskulatur sehr niedrig ist. ◘ Abb. 6.14

6.8 Regulation der Kontraktion der glatten Muskulatur S. 118

Erregungs-Kontraktions-Kopplung

Die glatte Muskulatur ist selten völlig erschlafft oder maximal kontrahiert, da auf sie eine Vielzahl an kontrahierenden und relaxierenden Stimuli einwirkt, wie:

- myogen ausgelöste Depolarisation bzw. Aktionspotenziale,
- Neurotransmitter des vegetativen Nervensystems,
- zirkulierende Hormone und Gewebehormone oder
- mechanische Dehnung.

Diese Eingangssignale werden in der glatten Muskelzelle durch ein intrazelluläres Signalnetzwerk, bestehend aus Ca^{2+}, cAMP, cGMP und verschiedenen Proteinkinasen verrechnet. Überwiegt die Aktivität kontrahierender Signalkaskaden (v. a. Ca^{2+}), so steigt der Tonus, während er beim Überwiegen relaxierender Signalkaskaden (v. a. cAMP und cGMP) abnimmt.

Aktivierung der Kontraktion

- Steigt die myoplasmatische Ca^{2+}-Konzentration als Folge o. g. Stimuli auf etwa 10^{-6} mol/l, bindet es an Calmodulin → Aktivierung der Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MLCK).
- Diese phosphoryliert die leichten Ketten des Myosins (MLC), der Querbrückenzyklus wird angeschaltet.
- Die MLC werden durch die Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase (MLCP) dephosphoryliert.
- Der Grad der MLC-Phosphorylierung und damit die Amplitude der Kontraktion hängen von den relativen Aktivitäten dieser beiden gegenläufigen Enzyme ab.

◘ Abb. 6.15

Modulation der Ca^{2+}-Sensitivität der Myofilamente

- **Ca^{2+}-Sensitivierung**: Kontraktil wirkende Hormone erhöhen nicht nur die Ca^{2+}-Konzentration im Myoplasma, sondern auch die Ca^{2+}-Sensitivität durch Hemmung der MLCP, vermittelt durch PKC und/oder die Rho/Rho-Kinase-Signalkaskade.
- **Ca^{2+}-Desensitivierung**: Relaxierend wirkende Neurotransmitter und Hormone, die zu einem Anstieg von cAMP oder cGMP im Myoplasma führen, senken die Ca^{2+}-Sensitivität durch Disinhibition der MLCP.

◘ Abb. 6.16, Spastische Kontraktionen von Koronargefäßen S. 120

Ca^{2+}-Haushalt der glatten Muskelzelle

Die Ca^{2+}-Konzentration im Myoplasma wird durch den Einstrom über Ca^{2+}-Kanäle der Zellmembran und des sarkoplasma-

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Notizen

tischen Retikulums (SR) erhöht und über die Kalziumpumpen der Plasmamembran und des SR erniedrigt. ◘ Abb. 6.17

Pharmakomechanische und elektromechanische Kopplung

- **Pharmakomechanische Kopplung**: Kontraktionsauslösung ohne Depolarisation durch Öffnen von rezeptorgesteuerten Ca^{2+}-Kanälen und Bildung von IP_3, das aus dem SR Ca^{2+} freisetzt.
- **Elektromechanische Kopplung**: Treibende Kraft für den Ca^{2+}-Anstieg sind Aktionspotenziale und der Ca^{2+}-Einstrom durch spannungsgesteuerte Ca^{2+}-Kanäle. Die Lage des Membranpotenzials und damit die Öffnungswahrscheinlichkeit spannungsabhängiger Ca^{2+}-Kanäle wird durch K^+-Kanäle beeinflusst. ◘ Abb. 6.17

Relaxation der glatten Muskulatur

- Sinkt die Ca^{2+}-Konzentration auf Werte $<10^{-7}$ mol/l, wird die MLCK inaktiviert, und die MLCP dephosphoryliert die leichten Ketten des Myosins. Die Myosinquerbrücken sind inaktiviert.
- Bei der sog. aktiven Relaxation erhöhen relaxierende Agonisten bzw. Stickstoffmonoxid (NO) die cAMP- bzw. cGMP-Konzentration. cAMP und cGMP lösen eine Relaxation aus, indem sie die myoplasmatische Ca^{2+}-Konzentration senken und/oder die Ca^{2+}-Sensitivität der Myofilamente erniedrigen.
- ◘ Abb. 6.16, Abb. 6.17

Myogene Erregung

In glatten Muskeln vom *single unit*-Typ entstehen die Aktionspotenziale myogen in Schrittmacherzellen. Sie werden über *gap junctions* elektrotonisch auf benachbarte Zellen übertragen. ◘ Abb. 6.18

Myogener Tonus und myogene Rhythmen

- Spontane Aktivitätsänderungen der Schrittmacherzellen (sog. *slow waves*) lösen Aktionspotenzialsalven aus, wenn sie das Schwellenpotenzial erreichen → rhythmische Schwankungen des myogenen Tonus.
- Die Frequenz dieser myogenen Rhythmen ist organspezifisch.

◘ Abb. 6.18 , Colon irritabile S. 123

Mechanische Beeinflussung des Tonus

Mechanische Dehnung erhöht den Tonus der glatten Muskulatur (z. B. Bayliss-Effekt).

7 Motorische Systeme

7.1 Spinale Reflexe S. 128

Aufgaben und Anteile einfacher Reflexe

Reflexe dienen der Stabilisierung eines Zustands oder Vorgangs. Unterschieden werden bedingte und unbedingte Reflexe sowie Eigenreflexe (Sensor und Effektor im gleichen Organ) und Fremdreflexe oder nach Anzahl der Synapsen mono-, di- und polysynaptische Reflexe.

Der segmental organisierte **Reflexbogen** setzt sich zusammen aus:

- Sensor (Muskelspindeln und Sehnenorgane)
- Afferenz (Ia- und II-Fasern der Muskelspindeln und Ib-Fasern der Sehnenorgane)
- Reflexzentrum (spinale Interneurone und Motoneurone)
- Efferenz (α-Motoaxone zur extra- und γ-Motoaxone zur intrafusalen Muskulatur)
- Effektor (Skelettmuskelfasern)

Funktionell gesehen messen die **Muskelspindeln** Länge und Längenänderung der Muskeln, die **Sehnenorgane** dagegen die Muskelspannung bzw. Muskelkraft. Die Muskelspindeln können auf zwei Wegen aktiviert werden, durch Dehnung des Muskels und durch intrafusale Kontraktion. ◘ Abb. 7.1, Abb. 7.2

Muskeldehnungsreflexe zur Lagestabilisierung

- Phasisch
- Tonisch

Die synchrone Aktivierung der Ia-Afferenzen bewirkt monosynaptisch die reflektorische Verkürzung des Muskels. Aktivierung der II-Afferenzen unterstützt disynaptisch die Aktivität der Antischwerkraftmuskeln.

Das γ-System und die α-γ-Koaktivierung

- Die γ-Motoneurone passen den Arbeitsbereich der Muskelspindeln der jeweiligen Aufgabe an.
- Die α-γ-Kopplung ermöglicht durch funktionelle Ausschaltung des Dehnungsreflexes eine willkürliche Änderung der Muskellänge.
- Die Reflexantwort wird von übergeordneten motorischen Zentren moduliert.
- Die klinische Bedeutung insbesondere des phasischen Dehnungsreflexes liegt im Nachweis und in der Lokalisierbarkeit pathologischer Veränderungen.

Fremdreflexe: polysynaptische Schutz- und Fluchtreflexe und spinale Automatismen

- Habituation
- Variabilität

Flexorreflex als Beispiel eines klinisch bedeutsamen Fremdreflexes samt positivem Babinski-Phänomen bei Störung absteigender motorischer Bahnen ◘ Abb. 7.6

7.2 Spinale postsynaptische Hemm-Mechanismen S. 136

- **Reziproke antagonistische Hemmung**: Ia-Faser-Aktivität im Agonisten hemmt den Antagonisten
- **Autogene Hemmung**: negative Rückkoppelung auf Ursprungsmuskel und Agonisten durch Interneurone, die α-Motoneurone hemmen

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- **Renshaw-Hemmung (rekurrente Hemmung)**: Limitierung der über Ia-Afferenzen ausgelösten exzitatorischen Reflexe. Reflexweg: rückläufige Axonkollateralen der α-Motoneurone erregen Renshaw-Interneurone, die die homonymen Motoneurone hemmen.

Strychninvergiftung S. 138

7.3 Propriospinaler Apparat des Rückenmarks S. 139

- Binnenzellen (Interneurone, propriospinale Neurone, Projektionsneurone)
- Motoneurone

Die **Binnenzellen** ermöglichen spinale Reflexe und die Rhythmusgeneration für die Lokomotion. Die **Motoneurone** erhalten zahlreiche erregende und hemmende Einflüsse, die durch Konvergenz aufsummiert werden. Bei überschwelliger Erregung erfolgt die Kontraktion aller Muskelfasern der motorischen Einheit. Plateau-Potenziale der Motoneuronensomata führen zu repetitiven Entladungen (Aps), die eine tonische Halteinnervation ermöglichen. Querschnittslähmung S. 139

7.4 Reflektorische Kontrolle der Körperhaltung im Raum S. 140

Zu den **motorischen Zentren** des Hirnstamms gehören insbesondere Anteile von

- Formatio reticularis in der Medulla oblongata
- Nucleus vestibularis lateralis (Deiters)
- Formatio reticularis in der Pons
- Nucleus ruber

Je zwei der von diesen Kernregionen ausgehenden Bahnen wirken synergistisch:

- Tr. rubrospinalis und reticulospinalis lat. erregend auf Flexoren und hemmend auf Extensoren
- Tr. vestibulospinalis und reticulospinalis med. erregend auf Extensoren und hemmend auf Flexoren

Regelkreise, die den Hirnstamm einbeziehen, sichern die aufrechte Körperhaltung gegen die Schwerkraft und ermöglichen auf der Grundlage von Halte- und Stellreflexen Bewegungsabläufe, die die Muskulatur des gesamten Körpers zu gemeinschaftlicher Leistung koordinieren. Dabei sind **Haltereflexe**, **Halsreflexe** und **Stellreflexe** zu unterscheiden.

7.5 Optimierung von Stützmotorik und Zielbewegungen durch das Kleinhirn S. 142

Funktion der Kleinhirnstrukturen

Wichtig für Stütz- und Zielmotorik. Funktionelle Gliederung in:

- **Vestibulozerebellum**: Regelkreise für Okulomotorik und Gleichgewicht
- **Spinozerebellum**: Regelkreis für Stützmotorik (Abgleich Efferenz- und Afferenzkopie)
- **Pontozerebellum**: Programmierung der ballistischen Zielmotorik und der schnellen Feinmotorik über die kortiko-zerebello-thalamo-kortikale Schleife

Abb. 7.11, Schädigungen des Kleinhirns S. 145

Verschaltung der Kleinhirnrinde

Haupteingänge zur Kleinhirnrinde:

- **Moosfaser-Parallelfaser-System**
- **Kletterfasersystem**: Aktivierung eines Bündels von Parallelfasern durch die Moosfasern erzeugt kleine Erregungsstreifen, die längs zum Folium angeordnet sind. Hemmende Interneurone erzeugen durch ihre Kontrastwirkung scharf begrenzte Erregungsherde in der Purkinje-Zellschicht.

Die Ausgangsneurone der Kleinhirnrinde sind:

- **Purkinje-Zellen**: Die Erregung einer Kletterfaser wird auf mehrere Purkinje-Zellen übertragen, aber eine Purkinje-Zelle wird nur von einer Kletterfaser erreicht. Dennoch kommt es zu einer plastischen Modellierung der Sensitivität der Purkinje-Zellen (effektivste Synapse des Nervensystems). Sie projizieren über den hemmenden Transmitter GABA auf die im Mark liegenden Ausgangskerne des Kleinhirns:
- **Kleinhirnkerne**: Die Efferenzen der Kleinhirnkerne erregen motorische Hirnstammkerne.

Abb. 7.16, Abb. 7.17

7.6 Optimierung von Zielbewegungen durch die Basalganglien S. 148

Die **Basalganglien** erhalten Information über den Erregungszustand fast des gesamten Kortex und steuern ihrerseits wiederum die Erregungszustände des Kortex über selektive Hemmung der thalamischen Kerne. Durch Integration kortikaler und subkortikaler Informationen wird die Handlungsschwelle herabgesetzt. Die Basalganglien dienen der Anpassung der Bewegung durch Erfahrung und sind wichtig für

- Selbstinitiierung von Bewegungen
- Kontrolle langsamer Zielbewegungen
- motorische Verhaltensmuster (Mimik, Gestik, Körpersprache)

Die Funktionskreise für die Körpermotorik und die Blickmotorik laufen über unterschiedliche Basalganglienkerne mit dem Globus pallidus internus bzw. der Pars reticulata der Substantia nigra als Ausgangskerne.

Der Transmitter der exzitatorischen kortikostriatalen Bahnen ist **Glutamat**; die weitere Übertragung bis hin zum nachgeschalteten motorischen Thalamus geschieht inhibitorisch mit **GABA**. Dopaminerge Neurone der Pars compacta der Substantia nigra beeinflussen die Übertragung wesentlich. Abb. 7.18, M. Parkinson S. 150, Schädigungen anderer Basalganglienkerne S. 151

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

7.7 Funktionelle Organisation der motorischen Rindenfelder S. 152

Funktionelle Organisation der motorischen Rindenfelder

Der **Motorkortex** besitzt eine typische Zytoarchitektur mit Aufbau in funktionellen Säulen, die nicht Muskeln, sondern Bewegungen repräsentieren. Unterschieden werden:

- Primär-motorischer Kortex (Area 4) für die Feinabstimmung von Bewegungen bzw. Stabilisierung von Gelenken; der primär-motorische Kortex weist eine ausgeprägte Somatotopie auf (Homunculus)
- Prämotorischer Kortex (laterale Area 6) für sensorisch geführte Bewegungen
- Supplementär-motorische Area (mediale Area 6) für selbst initiierte Bewegungen

Der Motorkortex erhält Zuflüsse aus dem Parietallappen und aus aufsteigenden, extrathalamischen Fasersystemen mit modulierender Wirkung von Noradrenalin und Dopamin. Der Motorkortex entsendet:

- Kortikokortikale Fasern zu sensorischen und sekundär-motorischen Rindenarealen; sowohl ipsilateral als auch über den Balken zur kontralateralen Hemisphäre
- Absteigende Bahnen zum ipsilateralen Striatum der Basalganglien und zum Thalamus
- Absteigende Bahnen zu pontinen Kernen und weiter zum Zerebellum sowie Bahnen zur unteren Olive; beide Systeme können als strukturelle Basis für Efferenzkopien der Befehlssignale aufgefasst werden
- Absteigende Bahnen, die nach Umschaltung in den motorischen Hirnstammzentren und Kreuzung zur Gegenseite außerhalb der Pyramide zum Rückenmark ziehen
- Kortikonukleäre Bahn zu den kontralateralen Hirnnervenkernen
- Kortikospinale Bahn (Pyramidenbahn), deren Fasern vorwiegend in der Pyramide zur Gegenseite kreuzen und meist oligo- oder polysynaptisch erregend auf Flexor-Motoneurone und hemmend auf Extensor-Motoneurone wirken; ein kleiner Teil der Pyramidenbahn wirkt monosynaptisch auf Motoneurone und ermöglicht die Handgeschicklichkeit. ◘ Abb. 7.25

7.8 Bereitschaft und Einstellung zum Handeln S. 157

Desynchronisation im EEG und Bereitschaftspotenziale gehen den selbst initiierten Bewegungen um 1–1,5 s voraus. Auch die Erregbarkeit des Rückenmarks nimmt vor selbst initiierten Bewegungen zu (Bahnung des H-Reflexes, variable Reflexübertragung).

Bereitschaft zum Handeln ist an bestimmte Hirnregionen gebunden:

- Läsionen im Präfrontalkortex: Perseverationen
- Mediofrontale Läsionen: Bewegungsantrieb reduziert
- Läsionen im parietalen Assoziationskortex: Bewegungsplan gestört (Apraxie)
- Läsionen des limbischen Systems: motivationsbedingte Defizite

Steigerung der motorischen Leistung durch mentales Training, Aufmerksamkeit, Motivation und Belohnung. Reaktionszeitparadigma: verkürzte Latenzzeit bei Vorwarnung oder Vorgaben durch Bereitstellung eines motorischen Programms. ◘ Abb. 7.26

7.9 Kontrolle von Haltung und Bewegung im zusammenfassenden Überblick S. 160

Plan, Programmierung und Ausführung von Bewegungen

Die hierarchisch aufgebauten motorischen Zentren teilen sich ihre Hauptaufgaben unter Einbeziehung der Sinnesmeldungen:

- Bewegungsplan ist Aufgabe des motorischen Assoziationskortex
- Bewegungsprogramm wird vom Motorkortex aus dem Bewegungsplan umgesetzt
- Basalganglien und Kleinhirn tragen zur Bewegungsausführung bei
- Hirnstammkerne mit absteigenden Bahnen tragen die Ausführungssignale zum propriospinalen Apparat und weiter zur Muskulatur

Motorische Zentren für die Ziel- und Stützmotorik

- An der Ausführung von langsamen (rampenförmigen) und schnellen (ballistischen) Bewegungen sind supraspinale Strukturen (Kleinhirn, Basalganglien, motorischer Thalamus, Motorkortex) beteiligt.
- Alle zielgerichteten Bewegungen setzen geeignete Ausgangspositionen voraus. Diese Positionen werden durch die Stützmotorik bereitgestellt und durch Regelkreise stabilisiert. Diese Regelkreise schließen das Vestibulo- und Spinozerebellum sowie die motorischen Hirnstammzentren ein, die sich wiederum des propriospinalen Apparats und spinaler Reflexe bedienen.

8 Allgemeine Physiologie der Großhirnrinde

8.1 Aufbau der Großhirnrinde S. 164

Makroskopische Gliederung des Kortex

Der Kortex lässt sich in motorischen, sensorischen und Assoziationskortex unterscheiden:

- Primär sensorischer Kortex (reagiert nur auf eine Sinnesmodalität)
- Primär motorischer Kortex (direkte Steuerung der Willkürmotorik)
- Sekundäre sensorische bzw. motorische Kortexareale

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Polymodale Assoziationsareale (nehmen die bei weitem größte Kortexoberfläche ein).

Abb. 8.1

Kortexschichten

Der Kortex ist in **6 Schichten** aufgebaut, die von außen nach innen numeriert sind:

- Schichten I–IV empfangen primär Afferenzen.
- Schichten V und VI sind als Ausgangsschichten (Efferenzen) anzusehen.

Neuronal unterscheidet man 2 Hauptzelltypen:

- **Pyramidenzellen** (erregend, 80% aller Neurone)
- **Sternzellen** (überwiegend hemmend)

Die Pyramidenzellaxone geben Axonkollaterale zu Nachbarneuronen ab, verlaufen aber überwiegend

- zum ipsilateralem Kortex = **Assoziationsfasern**,
- nach kontralateral = **Kommissurenfasern** (über den Balken zu den gegenüberliegenden Kortizes),
- als **Projektionsfasern** zu subkortikalen Hirnarealen, z. B. zu den motorischen Hirnstammzentren.

Abb. 8.2

Membranpotenziale und Transmitter

Die biophysikalischen Eigenschaften der Pyramiden- und Sternzellen sind mit denen anderer Neurone des ZNS weitgehend identisch. Festzuhalten ist:

- Die Pyramidenzellen entladen mit sehr hohen Frequenzen (bis 100 Hz).
- Die kortikalen postsynaptischen Potenziale (EPSP) können von wenigen Millisekunden bis Sekunden dauern. Im Durchschnitt dauern sie länger als die spinalen EPSP.
- Glutamat und GABA sind die wichtigsten erregenden bzw. hemmenden Transmitter.

Dynamik von Neuronenensembles

Synchronisation und Oszillation von kortikalen Neuronenverbänden gruppieren die Erregungsabläufe und verschlüsseln die Bedeutung und Gestalt von Wahrnehmungsinhalten und Verhaltensweisen:

- Repräsentation eines bedeutungsvollen Inhalts (z. B. Verhaltensweise, Gedanke, Gefühl): Eine Gruppe von Neuronen wird durch synchrone, synaptische Verbindung gleichzeitig oszillierend aktiv. Diese Gruppe wird **Zellensemble** genannt. Ein Gedanke oder ein Gefühl bildet sich also in einem spezifischen Zellensemble ab.
- Kohärent aktive Zellensembles: Jedes kortikale Neuron kann zu verschiedenen Zeiten an unterschiedlichen Ensembles mitwirken.

Abb. 8.3

8.2 Analyse der elektrischen und magnetischen Großhirnaktivität S. 168

Definition und Registrierung des Elektroenzephalogramms (EEG) und des Elektrokortikogramms (ECoG)

Die kollektive elektrische Aktivität der Kortexneurone kann mithilfe von Elektroden auf der Kopfhaut bzw. der Hirnoberfläche registriert werden.

- **Elektroenzephalogramm**, EEG: Ableitung mit Knopfelektroden von der Kopfhaut
- **Elektrokortikogramm, ECoG**: Ableitung von der Hirnoberfläche (während Neurochirurgie oder im Tierexperiment)

Bei beiden Verfahren wird von einer sehr großen Zahl von Neuronen gleichzeitig abgeleitet. Diese müssen synchron rhythmisch aktiv sein, um messbare Potenziale zu erzeugen. Abb. 8.4

Definition und Registrierung des Magnetenzephalogramms (MEG)

Durch die elektrische Hirnaktivität werden magnetische Felder hervorgerufen. Die Schwankungen dieser magnetischen Felder lassen sich als MEG registrieren.

- **Vorteil** MEG gegenüber EEG: bessere räumliche Auflösung der Entstehungsorte kortikaler Aktivität
- **Nachteil**: apparativer Aufwand sehr hoch

Abb. 8.5

Aktivitätszustände und ihre Korrelate in EEG und MEG

EEG und MEG spiegeln in den Frequenzen und Amplituden (Oszillationen) ihrer Potenziale den Aktivitätszustand und die Informationsverarbeitungsprozesse der Hirnrinde wider:

- EEG und MEG im **Ruhezustand**: Alpha-Wellen (α-Wellen), 8–13 Hz, durchschnittlich 10 Hz, ausgeprägte Amplituden, synchronisiert
- EEG und MEG bei **Aufmerksamkeit** und **Lernen**: teils Beta-Wellen (β-Wellen), 13–30 Hz, durchschnittlich 20 Hz, kleine Amplituden, desynchronisiert, teils Gamma-Wellen (γ-Wellen), > 30 Hz, desynchronisiert oder synchronisiert
- EEG und MEG im **Schlaf**: Theta-Wellen (θ-Wellen), 4-7 Hz, und Delta-Wellen (δ-Wellen), 0,1–4 Hz), beide mit großer Amplitude

Abb. 8.6

Klinische und psychophysiologische Anwendungen des EEG

Die Aufzeichnung von EEG und MEG gibt Auskünfte

- zur Diagnose und Lokalisation von Anfallsleiden,
- zur Bestimmung des zerebralen Todes,
- zur Bestimmung der verschiedenen Schlafstadien,
- zur Diagnose von Aufmerksamkeits- und Schlafstörungen.

Epilepsie S. 171, Fetale Magnetoenzephalografie S. 173

Entstehung von EEG und MEG

Elektrische und magnetische Felder stehen senkrecht zueinander. Im **EEG** spiegeln sich im Wesentlichen erregende synaptische Po-

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Notizen

tenziale (EPSP) derjenigen Pyramidenzellen wider, die senkrecht zur Kortexoberfläche stehen (Zellen der Gyri). Im **MEG** werden die senkrecht zu den elektrischen Feldern stehenden magnetischen Felder der horizontal (tangential) zur Kortexoberfläche in den Sulci liegenden Pyramidenzellen registriert. ◘ Abb. 8.6

8.3 Analyse der Großhirntätigkeit mit ereigniskorrelierten Hirnpotenzialen (EKP) S. 174

Definition und Registrierung der EKP

Vor, während und nach sensorischen, motorischen und psychischen Ereignissen sind in EEG und MEG spezifische Potenziale messbar. Diese bezeichnet man als **ereigniskorrelierte Hirnpotenziale (EKP)** oder **ereigniskorrelierte Magnetfelder**. Sie müssen mit Summationstechniken (Mittelungstechniken) sichtbar gemacht werden. Diejenigen EKP, die auf einen Reiz (z. B. einen Lichtblitz) entstehen, werden als **evozierte Potenziale** (EP) bezeichnet. ◘ Abb. 8.7

Entstehung und klinische Anwendung der EKP

- EKP entstehen durch die synchrone synaptische Aktivität der Pyramidenzellen und deren Dendriten.
- Zu diagnostischen Zwecken werden evozierte Potenziale v. a. durch Schall- und Lichtreize ausgelöst (akustisch bzw. visuell evozierte Potenziale, AEP bzw. VEP). Sie erlauben die Prüfung der Intaktheit eines spezifischen Informationsverarbeitungssystems.

Bestandspotenziale und langsame Hirnpotenziale

- Die Hirnoberfläche ist gegenüber einer indifferenten Umgebung (z. B. Ohr) um einige mV negativ = **Bestandspotenzial** (kortikales Gleichspannungspotenzial). Dieses wird im Schlaf positiver.
- Langsame negative Potenzialänderungen (> 200 ms bis mehrere Sekunden) spiegeln Depolarisation und Mobilisierung des unter der Elektrode liegenden Rindenfeldes wider.
- Positivierungen hängen mit dem Nachlassen des Erregungszustandes des neuronalen Gewebes zusammen.

Hirnaktivität bei Bewusstlosigkeit und Lähmungen S. 175

8.4 Analyse der Großhirntätigkeit mit bildgebenden Verfahren S. 176

Physiologische Grundlagen

Bei Zunahme der Neuronenaktivität im ZNS steigert sich der hohe Ruhestoffwechsel weiter, was unmittelbar zu einer Zunahme der regionalen Hirndurchblutung führt; deren Messung ergibt eine enge Verknüpfung zwischen psychischer und neuronaler Tätigkeit.

Messung der Hirndurchblutung mittels Radioisotopen

- Wird ein schwach radioaktiver Stoff in die Blutbahn gebracht, kann die Hirndurchblutung in den verschiedenen Regionen an Hand der gemessenen Strahlungsaktivität gemessen werden.
- Eine analoge Methode, bei der aus Radioisotopen freigesetzte Positronen erfasst werden, ist die Positronenemissionstomographie (PET). Auflösungsvermögen der PET: 4–8 mm, Zeitauflösung: 1 s. ◘ Abb. 8.8

Magnetresonanztomographie (MRT) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

MRT (auch **Kernspintomographie**) dient der Darstellung von Körperstrukturen, auch denen des Gehirns. Die funktionelle MRT erlaubt die Beobachtung des zeitlichen Ablaufs der Aktivierung einzelner Hirnareale.

- **Vorteil** von MRT und fMRT gegenüber EEG und MEG: gesamtes Gehirn wird mit einer Genauigkeit von 1–3 mm sichtbar gemacht.
- **Nachteil:** Zeitliche Auflösung ist sehr schlecht, die Hirnprozesse werden erst nach 2–6 s sichtbar.

◘ Abb. 8.9

Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

- TMS erlaubt lokale, nichtinvasive Reizung des Kortex und Beobachtung der dadurch ausgelösten **Funktionsänderungen**.
- Transkranielle Gleichstromstimulation, tDCS, verändert den Mobilisierungszustand des darunter liegenden Hirngewebes; sie kann daher zur Auslösung von **Verhaltensänderungen** eingesetzt werden. ◘ Abb. 8.10

9 Wach-Schlaf-Rhythmus und Aufmerksamkeit

9.1 Zirkadiane Periodik als Grundlage des Schlaf-Wach-Rhythmus S. 182

Zirkadiane Uhren

Der zirkadiane Wach-Schlaf-Rhythmus wird von endogenen Oszillatoren (inneren Uhren) im ZNS gesteuert und von äußeren (v. a. helles Licht) und inneren Reizen, den **Zeitgebern**, auf die 24 h-Periodik der Außenwelt synchronisiert. ◘ Abb. 9.1, Schichtarbeit S. 183

Nucleus suprachiasmaticus (SCN)

Dieser hypothalamische Kern enthält die oberste Steuereinheit (**master clock**) des zirkadianen Systems. Ihm wird Lichtinformation aus der Retina zugespielt. Die master clock synchronisiert »Sklavenoszillatoren« in Gehirn und Körperperipherie teils neuronal, teils neuroendokrin.

Molekulare Uhren

Die master clock im SCN wird von molekularen Uhren unter Beteiligung weniger Gene gesteuert. Dabei kommt es zur rhythmischen Transkription der Uhrgene *per* und *cry*. Zeitverzögerungen im Auf- und Abbau dieser Gene und ihrer Proteinprodukte bestimmen den Rhythmus der endogenen Oszillatoren. ◘ Abb. 9.2

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

9.2 Wach-Schlaf-Verhalten des Menschen S. 185

Schlafstadien

Mit Hilfe des EEG und des EOG können, ohne den Schlaf zu stören, **5 Schlafstadien** gemessen und voneinander abgegrenzt werden. ◘ Abb. 9.3

Schlafstadien eines Schlafzyklus

- Schlafstadium 1 (S1): dösender Übergang zwischen Wachen und Schlafen
- Schlafstadium 2 (S2): leichter Schlaf (Schlaflatenz bis zu 15 min)
- Schlafstadium 3 (S3): leichter Tiefschlaf (θ-Wellen)
- Schlafstadium 4 (S4): ausgeprägter Tiefschlaf. S3 und S4 werden als **Delta-** bzw. **SWS-Schlaf** zusammengefasst (SWS = slow-wave-sleep auf Grund des EEG)
- **REM-Stadium** oder paradoxer Schlaf: EEG ähnelt Wachzustand, Schläfer ist regungslos, Augen geschlossen, aber rapid-eye-movements (REM)

Schlafzyklen im Verlauf einer Nacht

- Abfolge von **Nicht-REM-Schlaf** (NREM-Schlaf, S1–S4) und **REM-Schlaf** = *basic rest activity cyle*, **BRAC**
- Nachtschlaf = 4–5 BRAC mit einer Dauer von jeweils 1,5 h
- Die REM-Phasen-Dauer nimmt im Laufe der Nacht zu (von 5–10 bis auf 20–30 min).
- Während des REM-Schlafs sind die spinalen Motoneurone komplett gehemmt, die Muskeln damit gelähmt (Atonie, Paralyse). ◘ Abb. 9.4

Altern und Schlaf

- Im Lauf des Lebens sinkt die Gesamtschlafzeit ab. Von den NREM-Stadien wird besonders der Delta-Schlaf kürzer.
- Der Anteil von REM-Schlaf sinkt mit der Hirnentwicklung von 50% auf 20% ab und bleibt nach Hirnreifung konstant. ◘ Abb. 9.4

Schlafstörungen

- **Idiopathische Insomnia:** subjektiv erlebte und objektivierbare Ein- und/oder Durchschlafstörung
- **Pseudoinsomnia:** subjektive Ein- und Durchschlafstörungen bei objektiv altersgerechtem Schlafprofil
- **Chronischer Schlafmittelmissbrauch:** sowohl die Langzeiteinnahme als auch das Absetzen führen zu Schlafstörungen
- **Hypersomnia:** Narkolepsie, Kataplexie, Schlaflähmungen, hypnagoge Halluzinationen und die Schlafapnoe
- **Schlafstadiengebundene Störungen:** u. a. Bettnässen, Schlafwandeln, Pavor nocturnus

Schlafapnoe S. 188

Neuronale Schlafsteuerung

- **SWS-Schlaf:** Wird durch die Akkumulation von »Schlafsubstanzen« (z. B. Adenosin) angestoßen und gesteuert, zuständige neuronale Strukturen liegen in präoptischen Regionen des Hypothalamus und basalem Vorderhirn.
- **REM-Schlaf:** Wird von cholinergen Kernen des Mittelhirns und basalen Vorderhirns erzeugt; hängt von zirkadianen und ultradianen Oszillatoren ab.

9.3 Physiologische Aufgaben der Schlafstadien S. 189

Träumen

Mentale Prozesse in NREM-Phasen sind abstrakt, gedankenartig, während typisches Traumerleben v. a. in REM-Phasen vorkommt. Während des »NREM-Träumens« und des REM-Träumens sind unterschiedliche Hirnstrukturen aktiv bzw. gehemmt. ◘ Abb. 9.6

Kernschlaf und Optionalschlaf

- **Kernschlaf:** 2–3 Delta-REM-Phasen sind überlebenswichtig, allerdings bleiben einige Tage kompletten Schlafentzugs meist folgenlos; Erholung nach wenigen Stunden Schlaf.
- **Optional-(Füll-)schlaf:** Schlafphasen nach dem Kernschlaf. Ihr Entzug (durch Aufwecken) hat keinerlei physiologische Folgen.

Aufgaben des Delta-Schlafs (SWS)

- Energiekonservierende Funktion
- Vermehrt nach körperlicher Anstrengung, krankheitsbedingter Erhöhung des Grundumsatzes und nach Schlafentzug
- Das Wachstumshormon wird während Delta-Schlaf ausgeschüttet, die Immunabwehr gestärkt.

Aufgaben des REM-Schlafs

- Untergewicht verkürzt den REM-Schlaf, macht also mehr Nahrungssuche möglich; Übergewicht verlängert ihn. Dies wird über das Orexinsystem geregelt.
- REM (aber auch SWS) fördert Lern- und Gedächtnisprozesse, wahrscheinlich über Wachstum und Aktivitätsteigerung plastischer Synapsen.

9.4 Neurobiologie der Aufmerksamkeit S. 192

Automatisierte und kontrollierte Aufmerksamkeit

- **Automatisiert:** ohne Bewusstsein, z. B. gut geübte Tätigkeiten, *bottom up*-Aufmerksamkeit
- **Kontrolliert:** mit Bewusstsein, bei neuen, wichtigen Reizen, *top down*-Aufmerksamkeit. Benötigt ein **limitiertes Kapazitäts-Kontroll-System** (LCCS)

Läsionen im LCCS

Je nach Region unterschiedliche Bewusstseinsstörung:

- **Koma**: retikuläres System, basales Vorderhirn
- **Vegetativer Zustand:** einzelne Kortexregionen und retikuläres System intakt, Rest gestört
- **Neglekt:** meist rechte, parietale Region
- **Akinetischer Mutismus**: vorderes Zingulum

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Bewusstes Erleben
- Bewusstes Erleben entsteht durch reziproke Interkonvektivität weit auseinander liegender Kortexareale und des LCCS.
- Kreisende Erregungen und Oszillationen werden verstärkt synchronisiert.

Bewusstseinsarten
Je nach aktivierten Hirnarealen:
- Syntaktisch-verbales Bewusstsein: links anterior
- Räumlich-gestalthaft: rechte Hemisphäre
- Motorisches Bewusstsein: prämotorisch und präfrontal

Kortikale Mechanismen der Aufmerksamkeit
Langsame Hirnpotenziale in EEG/MEG verstärkt negativ bei Aufmerksamkeit und Mobilisierung: synchrone Depolarisation apikaler Dendriten und erhöhte Durchblutung (PET, fMRI). Abb. 9.7, 9.8

Ereigniskorrelierte Hirnpotenziale
- Ab 70 ms Latenz Amplituden der EKP bei Aufmerksamkeit erhöht (P70, N100, P200, P300)
- Ort und Ursprung der EKP-Änderungen im LCCS unterschiedlich

Abb. 9.9

9.5 Subkortikale Aktivierungssysteme S. 197

Retikulärformation (RF)
RF des Mittelhirns erregt unspezifisch viele darüber liegende Hirnareale und **erzeugt Wachheit**: cholinerge RF, noradrenerge RF, histaminerge RF, glutaminerge RF. Abb. 9.10

Thalamus
- Nucleus reticularis des Thalamus ist für selektive Aufmerksamkeit verantwortlich.
- Die spezifischen thalamischen Kerne werden selektiv vom N. reticularis gehemmt.
- Der präfrontale Kortex und vorderes Zingulum bestimmen, welche thalamischen Kerne enthemmt werden.

Abb. 9.11

Regulation von Erregungsschwellen
- Kortiko-thalamische und kortiko-striäre Rückmeldeschleifen und Oszillationen bestimmen Erregungszustand und Aufmerksamkeit im Kortex
- Umgekehrte U-Funktion zwischen Aktivierung und Leistung
- Bei Störungen: Schizophrenie und Aufmerksamkeitsstörungen

Abb. 5.7, Schizophrenie und Aufmerksamkeit S. 198

Neurochemie des Bewusstseins
- **Noradrenerge** Kerne: Signal-Rausch-Verhältnis von Kortexerregung
- **Serotonerge** Kerne: vegetativ-emotionale Erregung
- **Cholinerge** Kerne: Schlaf, Lernen
- **Dopaminerge** Kerne: motivationale Erregung

Abb. 5.7, Familiäre hemiplegische Migräne S. 78

10 Lernen und Gedächtnis

10.1 Formen von Lernen und Gedächtnis S. 202

Nichtassoziatives Lernen
Die einfachste Form von nichtassoziativem Lernen besteht aus:
- **Orientierungsreaktion**: körperliche Reaktionen auf einen neuen Reiz, z. B. Hinblicken, Herzfrequenzänderung
- **Habituation**: Ausbleiben der Orientierungsreaktion, wenn derselbe Reiz immer wieder auftritt; einfachste und verbreiteste Form des Lernens
- **Sensitivierung**: Gegenteil von Habituation, Anstiegen der Reaktionsintensität bei intensiven, evtl. »bedrohenden« Reizen

Prozedurales und deklaratives Gedächtnis
Prozedurales und deklaratives Gedächtnis sind in unterschiedlichen Hirnarealen lokalisiert.
- **Prozedurales Gedächtnis** = Verhaltensgedächtnis = implizites Gedächtnis. Speicherung von: nichtassoziativem Lernen, klassischer und operanter Konditionierung, Priming, *skill*-Lernen (unbewusste Nutzung)
- **Deklaratives Gedächtnis** = Wissensgedächtnis = explizites Gedächtnis: Speicherung von Fakten und Ereignissen zur bewussten Wiedergabe

Abb. 10.1, Alzheimer Demenz S. 203

Lernen durch Konditionierung
Zwei wichtige Wege des assoziativen Lernens:
Klassische Konditionierung
- Von Pawlow beschrieben
- Ablauf: Zunächst wird über einen unbedingten Stimulus US (z. B. Vorzeigen von Nahrung) ein unbedingter Reflex UR (hier: Speichelfluss) ausgelöst. Dann wird vor dem US ein neutraler Reiz gesetzt (hier: Glockenton, konditionierter Reiz (*conditioned stimulus,* CS). Nach kurzem Training löst auch CS alleine die UR als CR (konditionierte Reaktion) aus.
- Spielt v. a. eine Rolle bei der Ausbildung vegetativer und emotionaler Reaktionen.

Operante oder instrumentelle Konditionierung
- Von Skinner beschrieben
- Ablauf: Wird ein gewünschtes (unerwünschtes) Verhalten (eine gewünschte Reaktion) spontan gezeigt, so folgt ein belohnender (bestrafender) Reiz. Diese Belohnung resp. Bestrafung führt zu positiver oder negativer Verstärkung des Verhaltens.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Operante Konditionierung spielt v. a. eine Rolle bei der Ausbildung »willentlicher« (motorischer) Reaktionen.

Abb. 10.2, Lernen durch Biofeedback S. 204

Sensorisches Gedächtnis

Ort der **kurzen, unbewussten Speicherung** aller ankommenden Information:

- Im sensorischen Gedächtnis wird die Information kodiert und ihre wichtigsten Merkmale extrahiert
- Die dort gespeicherte Information kann auch ausgelöscht oder durch kurz danach aufgenommene Information überschrieben werden
- Übertragung in dauerhafteres Gedächtnis erfolgt entweder **verbal oder nichtverbal** kodiert.

Der nichtverbale Weg wird von Tieren und kleinen Kindern eingeschlagen, oder auch bei verbal nicht zu fassenden räumlich-zeitlichen Beziehungen zwischen Reizen. Abb. 10.3

Kognitives Lernen

Im Wissensgedächtnis wird Gedächtnismaterial zunächst in einem Kurz-, dann in einem Langzeitgedächtnis gespeichert:

- **Aufenthaltsdauer im Kurzzeitgedächtnis:** einige Sekunden bis maximal Minuten
- **Vergessen** erfolgt durch Ersetzen der gespeicherten Information durch neue.
- Die **Übertragung in das Langzeitgedächtnis** wird durch Üben und Wiedergabe erleichtert.
- Die im Langzeitgedächtnis geformte Gedächtnisspur wird **Engramm** genannt, sie verstärkt sich mit jeder Wiedergabe.

Abb. 10.3

10.2 Plastizität des Gehirns und Lernen S. 206

Entwicklung und Lernen

- **Lernen:** Erwerb neuen Verhaltens.
- **Reifung**: Genetisch programmierter Wachstumsprozess, der die Voraussetzungen für Lernen schafft.
- **Kritische Entwicklungsperiode**: bei Reifung des ZNS werden sehr viele Synapsen angelegt, ein Großteil wird im ersten Lebensjahr wieder ab- und umgebaut; Umweltreize sind für den optimalen Ab- und Umbau unabdingbar. **Sensorische Deprivation** während dieser Zeit bedingt irreversible Entwicklungsschäden

Abb. 10.4

Hebb-Synapsen

Hebb-Synapsen sind Synapsen, bei denen die Aktivität des einen präsynaptischen Neurons auch zu einer Verstärkung der synaptischen Potenz des anderen, postsynaptischen Neurons führt und zwar besonders, wenn beide Synapsen **in zeitlicher Paarung** aktiviert werden. Das Lernen beim klassischen Konditionieren scheint auf dieser Stärkung der synaptischen Übertragung von Hebb-Synapsen zu beruhen.

Einfluss der Umgebung

- Lernen und Erfahrung führen im Gehirn zu einer Vielzahl histologischer und zellbiologischer Änderungen.
- Diese Änderungen sind umso ausgeprägter, je anregender die Umgebung ist, in der der Organismus aufwächst.
- Als Orte dieser Veränderungen kommen v. a. **die apikalen Dendriten und *spines*** in Frage.
- Die Änderungen bestehen eher in einem **»Aufwecken«** von »stummen« Synapsen als in Neubildungen. Umgekehrt »verkümmern« nicht gebrauchte Synapsen.

Abb. 10.5

Kortikale Karten

- Durch Lernprozesse kommt es zur Ausbreitung oder Reduktion kortikaler Repräsentationen und Karten.
- Beim **Phantomschmerz** sind eindrucksvolle Änderungen der kortikalen Areale im primären somatosensorischen Kortex nachweisbar.

Abb. 10.6

10.3 Zelluläre und molekulare Mechanismen von Lernen und Gedächtnis S. 210

Klassische Konditionierung auf zellulärer Ebene

- Assoziatives Lernen lässt sich durch Änderungen der Membraneigenschaften prä- und postsynaptischer Verbindungen erklären.
- Dabei wird vermehrt Transmitter ausgeschüttet.
- Die vermehrte Ausschüttung von Transmitter wird durch vermehrten Ca^{2+}-Einstrom verursacht.

Abb. 10.7

Molekulare Koinzidenzen

- Zeitliche Paarung von zwei Reizen oder hochfrequente tetanische Reizung (Langzeitpotenzierung, LTP) lösen die anhaltenden intrazellulären Kaskaden des Lernens aus.
- Bei zeitlicher Paarung werden in der postsynaptischen Zelle die Adenylatzyklase und dann u. a. über cAMP Proteinkinasen aktiviert.
- Proteinkinasen phosphorylieren Proteine, die letzlich einen K^+-Kanal in der Membran schließen → Verlängerung des Aktionspotenzials, vermehrte Ausschüttung von Transmitter

Abb. 10.7

Proteinbiosynthese und Langzeitgedächtnis

- Konsolidierung und Langzeitgedächtnis sind mit Änderungen der Genexpression und Proteinsynthese verbunden.
- Nach Training erfolgt einige Zeit Konsolidierung und nach Wiedergabe Rekonsolidierung.
- Dabei wird durch stabile Änderung der Membraneigenschaften in der Proteinbiosynthese die synaptische Transmission erhöht.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Intrazelluläre Kaskaden der Proteinexpression

- Die Expression neuer Proteine nach simultaner Erregung hängt von der Aktivierung von cAMP-Reaktions-Element-Bindungsproteinen (CREB) ab
- CREB reguliert die Vorläufergene von Transmittern und der Membranmoleküle, die durch Lernen verändert werden

Abb. 10.8

10.4 Neuropsychologie von Lernen und Gedächtnis S. 213

Lernen von Fakten und Ereignissen

- Das Gedächtnissystem des medialen Temporallappens ist für die Herstellung von assoziativen Verbindungen bei deklarativem (expliziten) Lernen verantwortlich.
- Nach beidseitiger Zerstörung der Hippokampi und der parahippokampalen Kortizes kommt es zur dauerhaften anterograden Amnesie, es werden keine neuen Fakten und Ereignisse mehr gespeichert.
- **Korsakow-Syndrom:** Nach exzessivem Alkoholmissbrauch werden Hirnregionen, die in das mediale Temporallappensystem und den Hippokamus projizieren, zerstört.

Korsakow-Syndrom S. 214

Kontextlernen

- Das hippokampale System verbindet im Kortex isolierte Gedächtnisinhalte zu größeren Einheiten (Kontext).
- In den Anfangsphasen des Lernens benötigt Kontextlernen den Hippokampus zur assoziativen Bindung von Einzelelementen.
- In den Spätphasen des Lernens und der Wiedergabe reichen die vom Hippokampus im Kortex geknüpften assoziativen Verbindungen aus.

Abb. 10.9, Londons Taxifahrer haben einen größeren Hippokampus S. 215

Lernen von Fertikeiten (implizites Lernen)

- **Prozedurales (implizites) Lernen** ist von der Funktionstüchtigkeit motorischer System und der Basalganglien abhängig.
- **Arbeitsgedächtnis** für die Bedeutung **visueller Objekte** wird im rechten dorsolateralen Präfrontalkortex, **Arbeitsgedächtnis für semantisches Material und Vorstellungen** im linken ventralen inferioren frontalen Gyrus erzeugt.

Abb. 10.10

11 Motivation und Emotion

11.1 Emotionen als physiologische Anpassungsreaktionen S. 219

Psychische Kräfte und psychische Funktionen

- Motivation (Trieb) und Emotion (Gefühl) bestimmen Auftreten, Intensität und Richtung von Verhalten und psychischen Funktionen.
- Homöostatische Triebe (z. B. Nahrungsaufnahme) orientieren sich an körperinternen Sollwerten.
- Nichthomöostatische Triebe (z. B. Sexualität) sind mehr von Lern- und Umgebungseinflüssen abhängig.
- Positive Verstärker (z. B. Belohnungsreize) begünstigen Verhaltensweisen; negative Verstärker (z. B. Schmerzreize) hemmen Verhaltensweisen.

Annäherung und Vermeidung

- Primäre Emotionen (Basisemotionen) sind Angst (unbestimmt), Furcht (gerichtet), Trauer, Abscheu, Freude und Überraschung.
- Sekundäre (soziale) Emotionen bauen auf den primären auf und werden durch Kultur und Erziehung moduliert. Emotionen dauern Sekunden bis Minuten.
- Stimmungen (Hintergrundemotionen) halten Stunden bis Tage an; sie machen das Auftreten einer bestimmten Emotion wahrscheinlicher.
- Emotionen haben Signalcharakter nach innen (Selektion von Verhalten) und nach außen (Kommunikation mit, Annäherung an oder Vermeidung von Artgenossen; intra- und interpersonelle Funktionen von Emotionen).

Ausdruck von Emotionen

- Die Basisemotionen zeichnen sich aus durch: spezifische vegetative Anpassungsreaktionen, somatomotorischen Reaktionen, endokrine Reaktionen und emotionale subjektive Empfindungen.
- Die Entwicklung und Aufrechterhaltung von Emotionen benötigt afferente (neuronale, hormonelle und humorale) Rückmeldungen vom Körper.
- Nach der Emotionstheorie von James und Lange erzeugen diese Rückmeldungen erst die Emotionen (»Wir sind traurig, weil wir weinen«).

Abb. 11.1, 11.2, 11.5

11.2 Zentrale Repräsentationen von Emotionen S. 222

Emotionen (Gefühle) und Hirnaktivität

- Bei jeder spezifischen Emotion ist die Aktivität spezifischer kortikaler und subkortikaler Hirnbereiche (»Emotionsareale«) verändert, gleichgültig ob das Gefühl durch Vorstellung (Imagination) oder externe Reize ausgelöst wurde.
- Die kortikalen Hirnareale sind an der Erzeugung von Gefühlen und über den Hypothalamus und Hirnstamm an der Erzeugung der somatischen, vegetativen und endokrinen motorischen Reaktionen beteiligt.

Abb. 11.3

Furchtverhalten und Amygdala

- Furcht und Angst und die assoziierten motorischen, vegetativen und endokrinen Anpassungsreaktionen werden durch die Amygdala organisiert.

Notizen

- Furcht ist konditionierte Angst, die lebensnotwendig ist und deswegen in der Entwicklung erworben werden muss.

Abb. 11.4, Abb. 11.5, Mangel an Angst; Neurobiologie des Bösen, S. 223

Veränderungen der Emotion Furcht nach zentralen Läsionen

Läsionen in der Amygdala, im Präfrontalkortex, der vorderen Inselregion oder des vorderen Gyrus cinguli führen zu charakteristischen psychopathologischen Verhaltensstörungen:

- Nach bilateraler Zerstörung der Amygdala können soziale Reize, welche Gefahren signalisieren, nicht mehr korrekt interpretiert werden.
- Bei zerstörtem orbitofrontalen Kortex geht die Fähigkeit verloren, vorausschauend Furcht zu erlernen

Abb. 11.6

11.3 Freude und Sucht S. 225

Positive Verstärkung im Gehirn

- Belohnungssysteme im Hirnstamm und im limbischen System erzeugen Gefühle der Freude; wichtig für eine positive Verstärkung.
- Chemische oder anderweitige Aktivierung dieser Belohnungssysteme erzeugt Gefühle der Freude.

Abb. 11.7, Die Entdeckung des »Zentrums der Freude« S. 225

Mesolimbisches Dopaminsystem

- Für die positive Verstärkung von Verhalten wird das mesolimbischen Dopaminsystem und der Ncl. accumbens verantwortlich gemacht.
- Pharmaka, die das dopaminerge System aktivieren, fördern die positive Verstärkung und führen dadurch zu Suchtverhalten.
- Blockade der dopaminergen Übertragung durch Dopaminantagonisten führt zur Anhedonie (Lustlosigkeit); die therapeutische Wirkung der Neuroleptika bei Psychosen wird darauf zurückgeführt.
- Negative Verstärkersysteme sind im periventrikulären Mesenzephalon repräsentiert und können durch Pharmaka beeinflusst werden.

Abb. 11.8, Tab. 11.1

Sucht

- Sucht ist eine extreme Form positiv motivierten Verhaltens; sie äußert sich in einem Verhaltensmuster, bei dem die Aufnahme der Droge Priorität gegenüber anderen Verhaltensweisen erlangt, die früher einen höheren Stellenwert hatten.
- Sucht kann entstehen, wenn das positive Verstärkersystem in kurzen zeitlichen Abständen direkt (chemisch) gereizt wird.
- Bei Entzug (Wegfall der süchtig machenden Substanz) starke psychische und/oder körperliche Reaktionen

Abb. 11.8

Sucht und mesolimbisches Dopaminsystem

- In der Erzeugung von Sucht spielt das mesolimbischen Systems eine zentrale Rolle.
- Bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Sucht ist die synaptische Übertragung im mesolimbischen Dopaminsystem verstärkt.

Abb. 11.8

Neuroadaptation des mesolimbischen Systems

- Im Verlaufe von Sucht verändern sich die Neurone des mesolimbischen Systems plastisch.
- Die molekularen Mechanismen im mesolimbischen System sind verschieden in der Kurz- und Langzeitwirkung von süchtig machenden Substanzen.

Abb. 11.9, 11.10

11.4 Sexualverhalten S. 230

Entwicklung des Sexualverhaltens

Das Sexualverhalten des Erwachsenen ist eine Funktion der Genetik, der prä- und postnatalen Entwicklung des Gehirns, der Androgene und des Lernverhaltens. Dieses schließt bi- und homosexuelles Verhalten ein.

- Die neuronalen Mechanismen der Defeminisierung und Maskulinisierung sind abhängig von der Wirkung von Androgenen auf das Gehirn.
- Weibliche Homosexualität wird gefördert durch Androgenisierung des weiblichen Fetus und männliche Homosexualität durch reduzierte Defeminisierung und reduzierte Maskulinisierung.

Kongenitale adrenale Hyperplasie S. 231

Integration neuronaler und hormonaler Mechanismen

Sexualverhalten ist an die Integration von neuronalen und hormonalen Mechanismen im Rückenmark und Hypothalamus gebunden. Dabei spielt die mediale präoptische Region des Hypothalamus eine besondere Rolle. Abb. 11.11

11.5 Hunger S. 232

Hunger, Sattheit und homöostatische Regulationen

Hunger und Sattheit (und damit die Nahrungsaufnahme) sind Funktionen der homöostatischen Langzeitregulation der Energiereserven des Körpers und der homöostatischen Kurzzeitregulation der Nahrungsaufnahme.

- Die Regulation des Fettgewebes ist eine langsame und genaue Langzeitregulation, die an Adipositassignale (Leptin, Insulin) gebunden ist.
- Die Regulation der Nahrungsaufnahme ist eine schnelle und ungenaue Kurzzeitregulation, die gebunden ist an Sättigungssignale (afferente und hormonelle Signale vom Magen-Darm-Trakt).

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Die Kontrollzentren der Lang- und Kurzzeitregulation liegen im unteren Hirnstamm und Hypothalamus und stehen unter kortikaler Kontrolle.
- Die Zentren der Lang- und Kurzzeitregulation im Hypothalamus und in der Medulla oblongata bestehen aus mehreren Kerngebieten, die über mehrere Neuropeptide/Neurotransmitter erregend und hemmend miteinander interagieren und die die anabole oder katabole Stoffwechsellage des Körpers bestimmen.
- Die anabole oder katabole Stoffwechsellage des Körpers stehen im Gleichgewicht in der Regulation des Energiehaushaltes

Abb. 11.12, Abb. 11.13

Zentrale Repräsentationen der Empfindungen von Hunger und Sattheit

- Die Empfindungen von Hunger und Sattheit und spezifische Geschmacks- und Geruchsempfindungen sind im viszeralen sensorischen Kortex (Inselkortex) repräsentiert.
- Die Übertragung der afferenten Signale vom Magen-Darm-Trakt, vom Oropharynx und von den Geschmacksrezeptoren zum Kortex geschieht über verschiedene Kerngebiete in Hirnstamm, Hypothalamus und Thalamus.

Abb. 11.14

Mesolimbisches System und homöostatische Regulationen der Körperenergien und Nahrungsaufnahme

- Die homöostatische Regulation von Energiereserven des Körpers und der Nahrungsaufnahme wird durch gelernte Anreize zur Nahrungssuche und -aufnahme moduliert.
- Die Interaktion zwischen homöostatischen und nicht-homöostatischen Regulationen geschieht über den Ncl. accumbens und den lateralen Hypothalamus und steht unter kortikaler Kontrolle.

Abb. 11.15

Präresorptive und resorptive Sättigung

Die präresorptive und resorptive Sättigung hängen von neuronalen (z. B. Aktivität in vagalen Afferenzen vom oberen Magen-Darm-Trakt und in Geschmacksafferenzen) und hormonellen (z. B. gastrointestinalen Hormonen) Komponenten ab.

Entgleisung der Regulation von Hunger und Sattheit

- Der Körpermasseindex ist proportional zur Menge des Fettgewebes und ein Maß für Untergewicht, Normalgewicht Übergewicht und Fettsucht.
- Fettsucht (Obesitas) und Magersucht (Anorexia nervosa) haben biologische und psychologische Ursachen.

Übergewicht und Fettsucht als medizinisches und gesundheitspolitisches Problem S. 235

12 Kognitive Funktionen und Denken

12.1 Zerebrale Asymmetrie S. 238

Gestalthafte und sequenzielle Verarbeitung

Denken und Sprache benötigen die Intaktheit beider Großhirnhälften und deren Zusammenarbeit mit subkortikalen Strukturen. Bei **Rechtshändern** ist

- die **linke Hemisphäre** dominant für Buchstaben, Laute und sprachbezogene Wörter ebenso wie für Sprechen, Lesen, Schreiben und Rechnen. Sie denkt in Ursache-Wirkungs-Beziehungen und konzentriert sich auf den Ausgleich logischer Widersprüche = **sequenzielle Informationsverarbeitung**;
- die **rechte Hemisphäre** dominant für komplexe geometrische Muster, für Gesichter und nicht sprachbezogene Geräusche ebenso wie für Geometrie, Richtungssinn und die mentale Rotation von Formen. Sie denkt in Ähnlichkeitsbeziehungen und versucht Strukturen »gestalthaft« zu erfassen = **analog-gestalthafte Informationsverarbeitung.**

Abb. 12.1

Evolution der zerebralen Asymmetrie

Die zerebrale Asymmetrie entwickelt sich wahrscheinlich bereits in utero, denn die Sprachdominanz der linken Hemisphäre und die Rechtshändigkeit sind bei der Geburt bereits vorhanden.

- Sprachdominanz links tritt meist, aber nicht immer mit Rechtshändigkeit auf.
- Sprachdominanz rechts kommt nur bei wenigen Personen vor und ist nicht mit Linkshändigkeit korreliert.
- Die Lateralisierung von Sprache und Händigkeit ist möglicherweise durch den **aufrechten Gang des Menschen** verursacht, der bedingt, dass das rechte, »außen« liegende Ohr des Fetus (das in die linke Hemisphäre projiziert) viel stärker Sprachreizen ausgesetzt ist als das »innen« liegende linke Ohr.

Begabungsunterschiede und zerebrale Asymmetrie

Frauen sind in verbalen Fähigkeiten leicht überlegen, **Männer** bei räumlich geometrischen Aufgaben. Diese und andere Geschlechtsunterschiede der Lateralisierung für mentale, motorische und sensorische Tätigkeiten bestimmen die Ausprägung von Talenten mit.

12.2 Neuronale Grundlagen von Kommunikation und Sprache S. 240

Sprachentwicklung

Wann und warum menschliche Sprache entstand, ist noch nicht entschieden. Diskutiert wird:

- Sprache entstand, als die Gestik zur Kommunikation nicht mehr ausreichte (**Gestiktheorie** der Sprache). Gestik und Sprache werden von denselben Hirnstrukturen gesteuert.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Sprache entstand in enger zeitlicher Kopplung mit der Benutzung von Werkzeugen. Dafür spricht: die linke Hemisphäre erfährt bei Kindern den größten Wachstumsschub im Alter von 2–7 Jahren; das ist auch die Zeit der Sprach- und Werkzeuggebrauchentwicklung.

Ansätze von Sprache finden sich auch bei sozial lebenden Tieren. Abb. 12.2

Sprachkortizes

An Lokalisation, Organisation und Produktion von Sprache sind insbesondere die folgenden linkshemisphärischen Hirnareale beteiligt:

- **Broca-Region** (Brodmann Areae 44 und 45): motorische Sprachregion (präfrontales Sprachzentrum)
- **Wernicke-Region** (Brodmann Area 22): sensorische Sprachregion (parietotemporales Sprachzentrum)

Abb. 12.3

Multimodale Sprachregionen

- Das motorische Sprachzentrum (Broca) wird auch für die Perzeption von Sprache benötigt, das sensorische (Wernicke) auch für deren Produktion.
- Darüberhinaus wird bei allen Sprachleistungen der gesamte linke posteriore ventrobasale Temporalkortex aktiviert.
- Auch Anteile der rechten Hemisphäre sind an der Sprachverarbeitung beteiligt.

Der **Dyslexie**, also der angeborenen Schwierigkeit, Lesen zu lernen, liegt eine Unterentwicklung von Teilen des linken posterioren ventrobasalen Temporalkortex zugrunde (präventives Training möglich). Abb. 12.5, Klinisch häufige Aphasieformen S. 243

12.3 Assoziationsareale des Neokortex: Höhere geistige Funktionen und Sozialverhalten S. 243

Exekutive Funktionen

Der **präfrontale Assoziationskortex** steuert die **zielorientierte Planung** des Verhaltens. Er hat sich in der menschlichen Evolution besonders stark entwickelt. Umschriebene Läsionen einzelner seiner Anteile führen zu spezifischen Funktionsausfällen. Einige Schizophrenieformen sind eng mit einer Dysfunktion präfrontaler Areale korreliert. Abb. 12.6. Schizophrenie als genetisch bedingte Entwicklungsstörung S. 246

Selbstkontrolle

Selbstkontrolle (v. a. bei Sozialverhalten) ist an präfrontale Hirnstrukturen gebunden. Um Selbstkontrolle zu erzielen

- muss Information aus dem Langzeitgedächtnis zur Verfügung stehen,
- muss ein Handlungsplan unter Abwägung seiner Konsequenzen entwickelt und dieser in Handlungsziele und -abfolgen umgesetzt werden.

Auch die **Empathie**, also die Fähigkeit, sich in andere hineinzuversetzen, ist an präfrontale Regionen gebunden und geht bei präfrontalen Läsionen evtl. verloren.

Intelligenz, Erblichkeit und präfrontales Hirnvolumen

Etwa 40–50% der allgemeinen Intelligenz (Problemlösen) ist genetischen Faktoren zuzuschreiben (Zwillingsforschung). Genetische Faktoren steuern das Wachstum der Frontalregion Abb. 12.5

Perzeptive Funktionen

Linker und rechter parietaler Assoziationskortex sind Integrationsareale für somatosensorische, optische, akustische und vestibuläre Informationen sowie links parietal v. a. für die sensorischen Sprachregionen (Wernicke) und rechts für visuell-räumliche Fähigkeiten. Läsionsfolgen sind u. a.

- rechts: **kontralateraler Neglekt** links, d. h. völliges Ignorieren des linken Körper- und Außenraums;
- rechts und/oder links: taktile und/oder visuelle **Agnosien** (Seelenblindheiten), d. h. Nichterfassenkönnen der Bedeutung einer Wahrnehmung (z. B. **Prosopagnosie**: Nichterkennen von Gesichtern).

Abb. 12.6

13 Allgemeine Sinnesphysiologie

13.1 Sinnesphysiologie und Wahrnehmungspsychologie S. 252

Objektive und subjektive Sinnesphysiolgie

- Umweltreize werden in neuronale Reize übersetzt und im zentralen Nervensystem integriert.
- Individuum mit Bewusstsein formt aus neuronalem Erregungsmuster Sinneseindrücke, die je nach Erfahrung zu unterschiedlicher Wahrnehmung führen.

Es ist unklar, wie genau aus dem neuronalen Erregungsmuster Bewusstsein und Wahrnehmung entstehen. Abb. 13.2

13.2 Sinnesmodalitäten und Selektivität der Sinnesorgane für adäquate Reizformen S. 254

Sinnesmodalitäten und Sinnesqualitäten

Innerhalb der verschiedenen Sinnesmodalitäten Hören, Sehen, Schmecken, Riechen und Fühlen (incl. Schmerz) lassen sich Sinnesqualitäten unterscheiden.

Adäquate Reize

Die Reizwahrnehmung wird vom aktivierten Sinnesorgan, nicht von der Reizart bestimmt (spezifische Sinnesenergie), wobei Sinnerorgane besonders niedrige Schwellen für ausgewählte Reizarten haben (adäquater Reiz). Allodynie S. 255

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

13.3 Informationsübermittlung in Sensoren und afferenten Neuronen S. 256

Transduktion und Transformation

- Die Stärke von physikalischen und chemischen Reizen wird von Sensoren in Membranpotenzialänderungen übersetzt (**Transduktion**).
- Die Amplitude dieses Sensorpotenzials bildet die Reizstärke »analog« ab.
- Das Sensorpotenzial löst am initialen Axon eine Abfolge von Aktionspotenzialen aus (**Transformation**).
- Die Frequenz dieser Aktionspotenziale bildet die Reizstärke für die Weiterleitung ins zentrale Nervensystem »als Frequenzänderung« ab.

Abb. 13.4

Geschwindigkeitsabhängiges und reizproportionales Antwortverhalten

Proportionalsensoren codieren primär die Reizintensität, Differenzialsensoren die Änderung der Reizintensität. Die meisten Sensoren haben eine gemischte Charakteristik (»PD«) Die Reizantwort eines Sensors kann bei andauerndem Reiz sinken (**Adaptation**) oder bei Reizwiedholung abnehmen (**Tachyphylaxie**).
Abb. 13.4

13.4 Molekulare Mechanismen der Transduktion S. 259

Transduktion chemischer, thermischer und mechanischer Reize

- **Chemische Reize** bestimmen das Sensorpotenzial durch spezifische Bindung an ionotrope (z. B. 5-HT3 für Serotonin) oder metabotrope (z. B. H1 für Histamin) Rezeptoren auf der Sensormembran.
- **Thermische Reize** werden insbesondere durch Aktivierung von inotropen Rezeptoren der TRP-Familie vermittelt.
- Für die **mechanische Transduktion** sind dehnungsaktivierte Ionenkanäle verantwortlich.

Die Empfindlichkeit von sensorischen Endigungen kann durch Sensibilisierung der Rezeptoren gesteigert, und durch extraneuronale Strukturen verändert werden. Abb. 13.5, Abb. 13.6, Abb. 13.7

13.5 Informationsverarbeitung im neuronalen Netz S. 261

Periphere (primäre) und zentrale (sekundäre) rezeptive Felder

- Die Ausbreitung von Sensoren eines afferenten Neurons bildet sein anatomisch festgelegtes primäres rezeptives Feld.
- Die sekundären rezeptiven Felder zentraler Neurone enstehen durch Konvergenz vieler primär afferenter Neurone, die mit diesem Neuron Synapsen bilden und deren rezeptive Felder teilweise überlappen. Die Stärke der synaptischen Übertragung kann somit die Größe der sekundären rezeptiven Felder verändern.

Abb. 13.8

Hemmende Synapsen im neuronalen Netz

Sie dienen:

- Der Erregungsbegrenzung, verhindern unkontrollierte Erregungsausbreitung mit Krämpfen etc.;
- der Anpassung von Verstärkungfaktoren, z. B. negatives *feedback*;
- dem Ausblenden unwesentlicher Information durch Hemmung der Verarbeitung (deszendierende Hemmung);
- der Kontrastverstärkung (laterale Hemmung).

Abb. 13.9, Strychnin S. 263

13.6 Sensorische Schwellen S. 264

Entwicklung des Schwellenkonzeptes

- **Sensorische Reizschwelle**: kleinste Reizintensität, die eine Empfindung hervorruft
- **Unterschiedsschwelle**: kleinste Reizveränderung, die eine Empfindungsänderung bewirkt (Weber-Quotient).

Die Messung sensorischer Schwellen wird klinisch zur Funktionsüberprüfung eingesetzt (z. B. Schwellenaudiometrie).
Hörverlust S. 267

13.7 Psychophysische Beziehungen S. 267

Psychophysische Beziehungen

- **Fechner**: logarithmische Reizsteigerung bewirkt linearen Zuwachs der Empfindung (Unterscheidbarkeit auf Ordinalskala)
- **Stevens**: Reizsteigerung und Empfindungsstärke sind durch eine Potenzfunktion verknüpft (Rationalskala der Empfindungsstärke).

13.8 Integrierende Sinnesphysiologie S. 269

Übertragunssicherheit von Sinnessystemen

Je mehr Neurone im neuronalen Netz, desto höher die Redundanz und Übertragungssicherheit. Abb. 5.7, Familiäre hemiplegische Migräne S. 78

14 Das somatosensorische System

14.1 Submodalitäten und Bahnsysteme der Somatosensorik S. 273

Das somatosensorische System dient

- der bewussten **Wahrnehmung** von Sinneseindrücken aus Haut, Bewegungsapparat und Eingeweiden,
- der Aufrechterhaltung des **Wachzustandes** des Gehirns,
- motorischen und vegetativen **Regelkreisen**.

Es besteht aus zwei parallel angeordneten Bahnsystemen, die auf allen Ebenen der synaptischen Verschaltung durch deszendierende Bahnen in ihrer Empfindlichkeit reguliert werden:

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- **lemniskales System** (vermittelt neben der Mechanorezeption der Haut auch die Propriozeption, d. h. Sinneswahrnehmungen der Position des eigenen Körpers und der Muskelkraft) und
- **spinothalamisches System** (vermittelt neben Thermorezeption und Nozizeption auch die Viszerozeption, d. h. Sinneswahrnehmungen aus den Eingeweideorganen)

Sowohl das lemniskale System als auch das spinothalamische System bestehen aus vier **Neuronenpopulationen**. ◘ Abb. 14.1, Abb. 14.2, Tab. 14.1

14.2 Funktionelle Eigenschaften somatosensorischer Neurone S. 275

Das 1. Neuron: Spinalganglion

Das 1. Neuron hat als primäre Sinneszelle folgende Funktionen:

- Transduktion der somatosensorischen Reize in Generatorpotenziale
- Transformation in Aktionspotenzialfolgen und Erregungsleitung zum ZNS
- Präsynaptische Transmitterfreisetzung, reguliert durch präsynaptische Hemmung

Das Soma des 1. Neurons befindet sich im ipsilateralen Spinalganglion bzw. Ganglion Gasseri. Die peripheren Axone sind entweder dicke myelinisierte Fasern der Gruppen I und II mit korpuskulären Endigungen (lemniskales System) oder dünne myelinisierte bzw. nicht myelinisierte Fasern der Gruppen III und IV mit freien Nervenendigungen (spinothalamisches System). ◘ Abb. 14.3

Das 2. Neuron: Hinterstrangkerne und Hinterhorn des Rückenmarks

Das 2. Neuron hat folgende Funktionen:

- Projektion zu lokalen Reflexbögen (motorisch und vegetativ)
- Integration der synaptischen Eingänge aus der Peripherie und von deszendierenden Bahnen, motorischen und vegetativen Regelkreisen.
- Projektion zu Reflexzentren im Hirnstamm,
- Projektion zum aszendierenden retikulären aktivierenden System **(unspezifisches sensorisches System)**
- Erregungsleitung zum 3. Neuron im Thalamus (**spezifisches sensorisches System**)

Das Soma des 2. Neurons liegt ipsilateral, entweder in den Hinterstrangkernen (lemniskales System) oder im Hinterhorn des Rückenmarks (spinothalamisches System). Die Axone des 2. Neurons kreuzen auf die zum Reiz kontralaterale Seite. ◘ Abb. 14.4

Somatotopie und Dermatome

Die Repräsentation der Haut, der Muskeln und der Eingeweide im somatosensorischen System zeigt eine präzise räumliche Ordnung (Dermatome, Myotome, Viszerotome). ◘ Abb. 14.5

Spinale Reflexwege

Motorische Reflexe werden im Vorderhorn des Rückenmarks verschaltet, vegetative Reflexe im Seitenhorn. ◘ Abb. 14.4

Hirnstamm

Die somatosensorische Signalverarbeitung im Hirnstamm dient der Aufrechterhaltung des Wachzustands, der Verschaltung weiterer motorischer und vegetativer Reflexe und ist Ausgangspunkt einer deszendierenden Kontrolle des Rückenmarks.

Das 3. Neuron: Somatosensorischer Thalamus

Das 3. Neuron hat folgende Funktionen:

- Erregungsleitung zu den somatosensorischen Kortexarealen
- Blockade der Weiterleitung im Schlaf
- Kontrastverstärkung durch Umfeldhemmung über den retikulären Thalamuskern

Das Soma des 3. Neurons befindet sich sowohl für das lemniskale System als auch für das spinothalamische System im kontralateralen somatosensorischen Thalamus (ventrobasale Kerne). ◘ Abb. 14.6

Das 4. Neuron: Somatosensorischer Kortex

Das 4. Neuron hat folgende Funktionen:

- Multiple Schritte der **Mustererkennung** (Kantenorientierung, Bewegungsrichtung)
- Erregungsleitung zu anderen Kortexarealen
- Taktile Objekterkennung im sekundären somatosensorischen Kortex
- Reizlokalisation im posterioren parietalen Kortex
- Reizwahrnehmung durch verteilte Aktivität im somatosensorischen Netzwerk
- Deszendierende Kontrolle der Erregbarkeit des Thalamus, der Hinterstrangkerne, des Rückenmarks

Das Soma des 4. Neurons liegt in den kontralateralen somatosensorischen Kortexarealen (primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex, posteriorer parietaler Kortex, Inselrinde). ◘ Abb. 14.5B, Abb. 14.7, Abb. 14.8, Fokale sensorische Anfälle S. 280

Besonderheiten des trigeminalen Systems

Trigeminuskerne und ihre Funktionen sind:

- Nucleus mesencephalicus: 1. Neuron der Propriozeption
- Nucleus principalis: 2. Neuron der Mechanorezeption
- Subnucleus caudalis: 2. Neuron der Thermorezeption, Nozizeption und Viszerozeption (Hirnhäute)

Im Bereich des Kopfes (Ausnahme: obere zervikale Dermatome am Hinterkopf) werden die Funktionen der Somatosensorik durch den V. Hirnnerven vermittelt (N. trigeminus).

14.3 Mechanorezeption S. 282

Sinnesleistungen der Mechanorezeption

- Erkennung räumlicher Details von **Tastobjekten**, insbesondere mit Mund und Fingerspitzen (Orte besonders niedriger räumlicher Unterschiedsschwelle), Stereognosie;

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Lokalisation von **Berührungsreizen** und deren **Richtung**;
- Detektion von **Vibrationen**.

Mit den Fingerspitzen, den Lippen und der Zunge erkennen wir Gegenstände durch Befühlen mit hoher räumlicher Auflösung (0,5–1 mm). An der gesamten Körperoberfläche können wir leichte Berührungen und deren Richtung orten. Handflächen und Fußsohlen sind besonders empfindlich für Vibration bei 100–200 Hz; dabei genügen schon Schwingungsamplituden von weniger als 1 µm. Abb. 14.8

Neuronale Basis der Mechanorezeption

- SA1-Rezeptoren adaptieren langsam und besitzen kleine rezeptive Felder; sie ermöglichen die Erkennung räumlicher Details von Tastobjekten.
- SA2-Rezeptoren adaptieren langsam und besitzen große rezeptive Felder; sie reagieren besonders auf tangentiale Zugspannungen innerhalb der Haut und tragen zum Gelenkstellungssinn bei.
- RA-Rezeptoren adaptieren schnell und besitzen kleine rezeptive Felder; sie antworten nur bei bewegten Reizen.
- PC-Rezeptoren adaptieren noch schneller und besitzen große rezeptive Felder; sie sprechen besonders auf Beschleunigung an wie z. B. bei Vibration mit 100–200 Hz.

In der Haut gibt es vier Typen von **Mechanorezeptoren**, die jeweils einem histologischen Typ einer korpuskulären Nervenendigung zugeordnet sind. Im primären somatosensorischen Kortex wird die Form taktiler Objekte in Area 3b repräsentiert, bewegte Reize in Area 1. Die weitere Signalverarbeitung der Objekterkennung erfolgt im sekundären somatosensorischen Kortex (ventraler Pfad). Die weitere Signalverarbeitung der Reizlokalisation erfolgt im posterioren parietalen Kortex (dorsaler Pfad). Abb. 14.9 bis 14.13

14.4 Propriozeption S. 286

Sinnesleistungen der Propriozeption

Auch mit geschlossenen Augen wissen wir stets, in welcher Position sich unsere Extremitäten befinden, und wir können die Kraft, mit der wir einen Gegenstand halten, genau dosieren. Die Leistungen dieser somatosensorischen Submodalität sind essenziell für die gesamte Stütz- und Zielmotorik. Abb. 14.14

Neuronale Basis der Propriorezeption

- Der **Lagesinn** (Wahrnehmung der Gelenkstellung) basiert auf statischen Antworten von Muskelspindeln.
- Der **Bewegungssinn** beruht auf dynamischen Antworten der Muskelspindeln.
- Aufgrund der höheren Empfindlichkeit der Golgi-Sehnenorgane für aktive Kontraktionskräfte als für Kräfte bei passiver Dehnung ist der **Kraftsinn** empfindlicher bei Durchführung einer Bewegung als bei statischer Haltearbeit.
- Bei Ausfall des lemniskalen Systems bleibt nach Verlust der normalen Propriozeption ein grober Kraftsinn erhalten (**Ergorezeption**).

Die Funktionen der Propriozeption beruhen hauptsächlich auf den Leistungen der Muskelspindeln (Längensensor) und der Golgi-Sehnenorgane (Kraftsensor). SA2-Rezeptoren (Ruffini-Rezeptoren) in den Gelenkkapseln und in der Haut leisten nur einen geringen Beitrag. Die propriozeptiven Signale erreichen über das lemniskale System hautpsächlich Area 3a und 2 im primären somatosensorischen Kortex sowie den primären motorischen Kortex und das Zerebellum. Abb. 14.7, Abb. 14.15, Ein Leben ohne Propriozeption S. 287

14.5 Thermorezeption S. 288

Sinnesleistungen der Thermorezeption

- Geringe Veränderungen der Hauttemperatur werden uns bewusst, wenn sie schnell erfolgen. Aber innerhalb kurzer Zeit adaptiert unser Temperatursinn.
- Außerhalb des Bereichs 30–35°C kommt es auch bei langer Reizdauer zu einer dauerhaften Kalt- bzw. Warmempfindung.
- Die periphere Thermorezeption steuert zusammen mit den Temperaturfühlern innerhalb des ZNS unser thermoregulatorisches Verhalten.
- In Abhängigkeit von der Körperkerntemperatur kann die Temperaturwahrnehmung emotional gefärbt sein und einen starken Handlungsantrieb liefern.

Abb. 14.16

Neuronale Basis der Thermorezeption

- **Kälterezeptoren** (freie Nervenendigungen von Gruppe-III-Afferenzen) werden durch Abkühlung aktiviert.
- **Wärmerezeptoren** (freie Nervenendigungen von Gruppe-IV-Afferenzen) werden durch Erwärmung aktiviert.
- **Paradoxe Kälteempfindung** bei starken Hitzereizen beruht auf inadäquater Reizung der Kälterezeptoren.
- **Paradoxe Hitzeempfindung** bei Kältereizen beruht auf zentraler Disinhibition.

Freie Nervenendigungen in der Haut fungieren als Kälte- oder Wärmesensoren. Beide sind Proportional-Differenzial-Fühler mit statischen Antworten im thermischen Indifferenzbereich (30–35°C) und hoher Empfindlichkeit für kleine Temperaturänderungen. Die Temperaturempfindung wird im ZNS aus der Differenz der Aktivität beider Rezeptoren berechnet. Somit kommt es in der thermischen Indifferenzzone (30–35°C) zur vollständigen Adaptation der Empfindung, obwohl beide Rezeptortypen dort statische Antworten aufweisen. Abb. 14.17, Abb. 14.18

14.6 Nozizeption S. 291

- Die Nozizeption vermittelt einige **sensorisch-diskriminative Funktionen** (Schmerzqualitäten und Juckreiz, Schmerzstärke,

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Intensität des scharfen Geschmacks, Lokalisation spitzer Reize).
- Die peripheren Sensoren der Nozizeption sind freie Nervenendigungen von Gruppe-III- und Gruppe-IV-Afferenzen.
- Periphere Nozizeptoren sind **polymodal** und reagieren mit relativ hoher Schwelle auf mechanische, thermische und chemische Reize. Ihr adäquater Reiz ist die tatsächliche oder potenzielle Gewebeschädigung.

14.7 Viszerozeption S. 292

- Konsistenz und Temperatur der Speisen im Ösophagus sowie der Füllungszustand von Rektum und Harnblase werden bewusst wahrgenommen.
- Andere Signale der Viszerozeption entziehen sich weitgehend unserem Bewusstsein, sind aber an Regelkreisen des vegetativen Nervensystems und an viszerosomatischen Reflexen beteiligt.
- Viszerale Schmerzen werden überwiegend durch spinale Afferenzen vermittelt (thorakolumbal: mit sympathischen Nerven, sakral: mit parasympathischen Nerven).
- Signale für andere Empfindungen und für Regelprozesse verlaufen über den Nervus vagus.
- Die kortikale Repräsentation erfolgt in der Inselrinde.

Die Funktionszustände der Eingeweideorgane werden ständig durch vagale und spinale viszerale Afferenzen an das ZNS gemeldet (i. d. R. nicht bewusst). Potenzielle oder aktuelle Gewebeläsionen der Eingeweideorgane lösen den viszeralen Schmerz aus, der meist in die Haut fehllokalisiert wird (übertragener Schmerz in den *Head*-Zonen). Andere aus den Eingeweiden kommende Empfindungen sind nicht lokalisierte Gefühle wie Hunger, Durst oder Atemnot. Abb. 14.19, Viszeraler Schmerz ohne periphere Nozizeption S. 293

14.8 Funktionsprüfungen des somatosensorischen Systems in der Klinik S. 294

- Bei der klinischen Sensibilitätsprüfung muss mindestens eine lemniskale Funktion (Mechanorezeption, Propriozeption) und mindestens eine spinothalamische Funktion (Thermorezeption, Nozizeption) geprüft werden.
- Man unterscheidet Funktionsverlust (Negativzeichen: Hypästhesie, Hypalgesie) und Funktionssteigerung (Positivzeichen: Hyperalgesie, Allodynie).
- Das räumliche Muster von Funktionsverlust und Funktionssteigerung zeigt an, welche Teile des somatosensorischen Systems erkrankt sind.
- Die klinische Sensibilitätsprüfung kann durch psychophysische (QST: quantitative sensorische Testung) oder elektrophysiologische Labortests (SEP: somatosensorisch evozierte Potenziale, LEP: Laser-evozierte Potenziale) unterstützt werden.

Morbus Fabry S. 295

14.9 Entwicklung und adulte Plastizität S. 295

Prä- und postnatale Entwicklung des somatosensorischen Systems

- Bei der Geburt sind die durch das somatosensorische System vermittelten Reflexe stärker als im Erwachsenenalter, während die kortikalen Antworten noch vermindert sind. Dies ändert sich im Laufe des ersten Lebensjahrs.
- Die Myelinisierung der zentralen somatosensorischen Bahnen wird erst im Grundschulalter abgeschlossen.

Klinische Relevanz

- Die somatotope Zuordnung bleibt bis ins Erwachsenenalter plastisch modulierbar (kortikale Reorganisation durch Lernen oder durch Deafferenzierung).
- Während der Regeneration nach peripheren oder zentralen Läsionen des Nervensystems werden die embryonalen Entwicklungsprogramme teilweise wieder durchlaufen.

15 Nozizeption und Schmerz

15.1 Subjektive Empfindung Schmerz und nozizeptives System S. 299

Schmerzempfindung und Nozizeption

- **Schmerz** ist die elementare Sinnesempfindung, die spezifisch durch noxische Reize ausgelöst wird.
- **Nozizeption** ist die Aufnahme und Verarbeitung noxischer Reize durch das Nervensystem.
- Noxisch sind mechanische, thermische oder chemische Reize, die das Gewebe schädigen (können).
- Das nozizeptive System besteht aus den Nervenzellen, die an der Nozizeption beteiligt sind.

Abb. 15.2

Schmerzklassifikation nach Art der Schmerzentstehung

- Physiologischer Nozizeptorschmerz durch noxische Reizung normalen Gewebes
- Pathophysiologischer Nozizeptorschmerz bei Gewebeschädigungen
- Neuropathischer Schmerz durch Schädigung von Nervenfasern

Schmerzklassifikation nach dem Entstehungsort

- **Somatischer Oberflächenschmerz** bei noxischer Hautreizung: »hell« und gut lokalisierbar
- **Somatischer Tiefenschmerz** im Bewegungsapparat: eher dumpf und schlecht lokalisiert
- **Viszeraler Tiefenschmerz** bei Erkrankung innerer Organe: dumpf, schlecht lokalisiert oder kolikartig

Schmerzkomponenten

- **Sensorische:** Analyse des noxischen Reizes nach Ort, Intensität, Art und Dauer

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- **Affektive:** unlustbetontes Gefühlserlebnis bei der Schmerzempfindung
- **Vegetative:** Reaktionen des vegetativen Nervensystems auf Schmerzreize (z. B. Blutdruckanstieg)
- **Motorische:** Schutzreflexe und Schonhaltungen
- **Kognitive:** Bewertung des Schmerzes

Abb. 15.1

15.2 Peripheres nozizeptives System S. 301

Struktur und Antworteigenschaften der Nozizeptoren

- In den freien Nervenendigungen im Gewebe finden die **Transduktion** (Umwandlung von noxischen Reizen in elektrische Potenziale) und die **Transformation** (Auslösung des Aktionspotenzials) statt.
- Axone der Nozizeptoren sind C- oder Aδ-Fasern.
- Polymodale Nozizeptoren antworten auf noxische mechanische, thermische und chemische Reize.
- Stumme Nozizeptoren sind im gesunden Organ durch noxische Reize nicht erregbar.

Abb. 15.4

Transduktionsmechanismen in Nozizeptoren

Die Transduktion noxischer Reize erfolgt über spezifische Ionenkanäle und Rezeptoren der Nozizeptormembran.

- **Mechanisch:** nicht identifizierter Kationenkanal
- **Hitzereize:** z. B. der TRPV1-Rezeptor (Kationenkanal, wird auch durch Capsaicin geöffnet).
- **Chemisch:** Rezeptoren für Gewebsmediatoren
- **Säure:** *acid sensing ion channels* (ACID)

Abb. 15.5

Efferente Funktion von Nozizeptoren

- Nozizeptoren setzen im Gewebe Substanz P und *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) frei.
- Erzeugung einer **neurogenen Entzündung** und Beeinflussung von Mastzellen und Immunzellen.

15.3 Spinales nozizeptives System S. 304

Funktionen nozizeptiver Spinalneurone

- Projektion zum thalamokortikalen System (v. a. in Vorderseitenstrangbahn)
- Auslösung motorischer und vegetativer Reflexe

Abb. 15.2

Subsysteme nozizeptiver Spinalneurone

- Nozizeptoren aus verschiedenen Organen können auf gemeinsame spinale Neurone konvergieren.
- Durch Konvergenz entsteht Schmerzübertragung.

Abb. 15.6, Abb. 15.7

Transmitter und Rezeptoren der nozizeptiven synaptischen Übertragungim Rückenmark

- Nozizeptoren: Haupttransmitter ist Glutamat, Substanz P und CGRP sind Kotransmitter.
- Inhibitorische Interneurone hemmen durch GABA, Glyzin und hemmende Neuropeptide (z. B. Opioidpeptide) erregende nozizeptive Vorgänge.
- Aminerge Transmitter (Serotonin, Noradrenalin): vermitteln die tonische deszendierende Hemmung.

Abb. 15.8

15.4 Thalamokortikales nozizeptives System und endogene Schmerzkontrollsysteme S. 307

Thalamokortikales System und bewusste Schmerzempfindung

- In Narkose ist die bewusste Schmerzwahrnehmung aufgehoben, jedoch nicht die Nozizeption im Organ.
- Das laterale thalamokortikale System in den Kortexarealen S1 und S2 erzeugt die sensorische Schmerzkomponente.
- Das mediale thalamokortikale System (Insula, Gyrus cinguli anterior, präfrontaler Kortex) erzeugt die affektive Schmerzkomponente, Antwortselektion und Gedächtnisbildung bei Schmerzen.

Abb. 15.1

Endogene Schmerzkontrollsysteme

- Im dorsolateralen Funikulus absteigende Bahnen vermitteln deszendierende Hemmung und Bahnung.
- Beteiligte Hirnstammkerne: Periaquäduktales Grau (PAG), Nucleus raphe magnus, Locus coeruleus.
- Deszendierende Bahnen und segmentale inhibitorische Interneurone bilden ein **endogenes antinozizeptives System**.
- Mediatoren sind **endogene Opioide** (Endorphine, Endomorphine, Enkephaline, Dynorphine).

Abb. 15.2

15.5 Klinisch bedeutsame Schmerzen S. 309

Erscheinungsformen klinischer Schmerzen

- **Hyperalgesie** = stärkere Schmerzempfindung als normal bei schmerzhafter Reizung; primär (am Erkrankungsort) oder sekundär (im angrenzenden gesunden Gewebe)
- **Allodynie** = Schmerzen durch Berührungsreize
- **Ruheschmerz** (keine willkürliche Reizung)

Periphere Mechanismen von Entzündungsschmerzen

- Sensibilisierung polymodaler und stummer Nozizeptoren durch Entzündungsmediatoren und dadurch aktivierte *second-messenger*-Systeme
- Durch Sensibilisierung für mechanische und thermische Reize Entstehung primärer Hyperalgesie

Abb. 15.5, Abb. 15.9

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Periphere Mechanismen neuropathischer Schmerzen

- Verletzte oder erkrankte Nervenfasern zeigen **ektopische Erregungsbildung**.
- Grundlage dafür: Proteine bzw. Ionenkanäle, die die Depolarisation des Neurons begünstigen, direkte Depolarisation durch Entzündungsmediatoren, pathologische Erregbarkeit durch den Sympathikus.

Zentrale Mechanismen klinischer Schmerzen

- Periphere Sensibilisierung und ektopische Impulsaktivität erzeugen eine **zentrale Sensibilisierung** → Grundlage der sekundären Hyperalgesie
- Mechanismen: vermehrte Freisetzung von Glutamat und Neuropeptiden, gesteigerte postsynaptische Erregbarkeit (z. B. durch NMDA-Rezeptoren)
- Bei neuropathischen Schmerzen u. U. kortikale Reorganisation (Grundlage von Phantomschmerz)

Abb. 15.8, Abb. 15.10

Schmerzchronifizierung durch Lernprozesse

Durch klassische und operante Konditionierung Assoziation des Schmerzes mit anderen Erlebnisinhalten → Verlust der Warnfunktion des Schmerzes

15.6 Grundlagen der Schmerztherapie S. 312

Pharmakologische Schmerztherapie

- **Nichtsteroidale Analgetika (NSAID)** sind Zyklooxygenasehemmer: Reduktion der Prostaglandinsynthese.
- **Lokalanästhetika** blockieren die Fortleitung der Aktionspotenziale in Nozizeptoren.
- **Opiate** hemmen die Freisetzung von Transmittern und hyperpolarisieren postsynaptische Neurone.
- **Antikonvulsiva** und **Antidepressiva** hemmen generell die Erregbarkeit von Nervenzellen bzw. verstärken die endogene Schmerzhemmung.

16 Hören und Sprechen

16.1 Ohr und Schall S. 316

Das Ohr

- Adäquater Reiz: Schall
- Trommelfell: Vibrationen im Mittelohr, Wanderwelle im Innenohr, mechanoelektrische Transduktion der Haarzellen, Aktivierung des Hörnerven Cholesteatom S. 316

Schallwellen

Schallwellen sind Druckschwankungen der Luft.

- **Ton** = Sinusschwingung, die nur aus einer einzigen Frequenz besteht
- **Klang** = Grundton mit mehreren Obertönen
- **Geräusch** = Schallereignis des täglichen Lebens, alle Frequenzen des Hörbereichs können enthalten sein
- **Schalldruck** = Amplitude der Schallschwankung

Eine Frequenzzunahme führt zur Zunahme der Tonhöhenempfindung. Abb. 16.1

Dezibel

- Schalldruckumfang: etwa 1 : 1 Million
- Logarithmisches Maß: Schalldruckpegel, 0 (= Hörschwelle) bis etwa 120 dB

Schalldruck und Lautstärke

- Das Ohr hört am besten zwischen 2000 und 5000 Hz. Die subjektive Lautstärke ist frequenzabhängig.
- Kurven gleicher Lautstärkepegel (Isophone) verlaufen gekrümmt. Phonskala = dB-Skala bei 1000 Hz.
- Der menschliche Hörbereich umfasst Frequenzen von 20–16.000 Hz und Lautstärkepegel zwischen 4 und 130 Phon.

Abb. 16.2

Audiometrie

In der Klinik wird meist die Hörschwelle bstimmt, also derjenige Schalldruckpegel, bei dem ein Ton gerade wahrgenommen wird.

Abb. 16.3

16.2 Die Schallleitung zum Innenohr S. 319

Aufgabe des Mittelohrs

- Schwingungen (Vibrationen) des Trommelfells und Gehörknöchelchenkette
- Verringerung der Reflexion von Schall: Impedanzanpassung
- Gehörknöchelchen als Hebel
- Absenkung der Geschwindigkeit und Druckerhöhung

Abb. 16.4, 16.5; Schallleitungsschwerhörigkeit S. 319

Knochenleitung

- Rinne-Versuch
- Weber-Versuch
- Tonschwellenaudiometrie

16.3 Schalltransduktion im Innenohr S. 321

Hörsinnesorgan Innenohr

- Wellenförmige Auf- und Abwärtsbewegungen: Wanderwelle hat frequenzabhängig an einem Ort des Corti-Organs ihr Maximum = Tonotopie.
- Scherbewegung (Relativbewegung) zwischen Tektorialmembran und Corti-Organ: Auslenkung der Stereozilien der Haarzellen

Abb. 16.6, 16.7, 16.14, Hörsturz S. 322

Transduktionsprozess

- Transduktionsionenkanäle in den Stereozilien
- K^+-Ionen aus der Endolymphe in die Haarzellen: Rezeptorpotenzial

Abb. 16.8 bis 16.12

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

16.4 Signaltransformation von der Sinneszelle zum Hörnerven S. 325

Innere Haarzellen

- Am unteren Ende der inneren Haarzellen Freisetzung von Glutamat in den synaptischen Spalt
- Glutamat bindet an die Glutamatrezeptoren der Hörnervzellmembran: Aktionspotenziale

16.5 Frequenzselektivität: Grundlage des Sprachverständnisse S. 326

Ortsprinzip

- Frequenzselektivität: Grundlage des menschlichen Sprachverständnisses
- Ortsprinzip (Tonotopie) der Wanderwelle

Abb. 16.14

Motilität der äußeren Haarzellen

- Grundlage für die Frequenzselektivität: Motilität der äußeren Haarzellen
- Ortspezifische Reizung innerer Haarzellen

Abb. 16.15, Lärm- und Altersschwerhörigkeit S. 328

16.6 Informationsübertragung und Verarbeitung im ZNS S. 328

Vom Hörnerven zum Gehirn

- Impulsserien bis zum auditorischen Kortex im Temporallappen
- Mindestens 5–6 hintereinandergeschaltete, durch Synapsen verbundene Neurone
- Zahlreiche komplexe neuronale Netzwerke mit Billionen neuronaler Konnektionen mit fast allen anderen Teilen des Gehirns
- *Evoked response auditometry* (ERA), synonym: akustisch evozierte Potenziale (AEP): Überprüfung der Erregungsübertragung in den einzelnen Stationen der Hörbahn

Abb. 16.16, 16.18, Akustikusneurinom S. 329

Informationsverarbeitung

- Spezialisierung auf hochkomplexe Schallmuster (z. B. Muster der Sprache) spezialisiert
- Auditorischer Mustervergleich mit im Gedächtnis abgespeicherten Vorerfahrungen (z. B. erlernte Sprache)
- Enge Verknüpfung mit Emotionen
- Filterung einlaufender Stimuli

Abb. 16.17

Räumliches Hören

- Laufzeit- und Intensitätsunterschiede des an den beiden Ohren ankommenden Schallreizes
- Schallmodulation durch die äußeren Ohrmuscheln
- Bessere Schallanalyse in verrauschter Umgebung (z. B. Sprachverstehen bei Hintergrundlärm)

Abb. 16.19

16.7 Stimme und Sprache S. 332

Die menschliche Sprache

Vier erforderliche Systeme:

- Der Kehlkopf erzeugt Schall = Stimme (**Phonation**).
- Der Mund-Rachen-Raum formt aus dem vom Kehlkopf angebotenen Schall verständliche Vokale und Konsonanten (**Artikulation**).
- Phonation und Artikulation werden zentral durch das motorische Sprachzentrum des Gehirns gesteuert.
- Zur Sprachentwicklung und zu ihrer ständigen Kontrolle ist die physiologische Hörfunktion notwendig (Hör-Sprach-Kreis).

Abb. 16.20 bis 16.22

Der Hör-Sprach-Kreis

- Ungestörte Funktion des Ohrs, der Hörbahn, der Sprachwahrnehmung im sensorischen Sprachzentrum (Wernicke)
- Integration von Psyche und Intelligenz
- Motorische Steuerung der Phonation des Kehlkopfs und der Artikulation des Mund-Rachen-Raums

Recurrenslähmung S. 334

17 Der Gleichgewichtssinn und die Bewegungs- und Lageempfindungen des Menschen

17.1 Gleichgewichtsorgane im Innenohr S. 337

Der Gleichgewichtssinn befindet sich im Innenohr

- Endorgane des Bewegungs- und Raumorientierungssinnes im Labyrinth des Innenohres (= Vestibularorgan)
- Dessen Informationen ermöglichen Bewegungs- und Lageempfindungen sowie den aufrechten Gang und werden durch visuelle und propriozeptive Informationen ergänzt. Abb. 17.1

Makula- und Bogengangsorgane

Der Vestibularapparat im Innenohr besteht aus 5 Organen, deren Sinneszellen als Haarzellen bezeichnet werden:

- Zwei **Makulaorgane** (Macula utriculi und Macula sacculi): Sie messen Translationsbeschleunigungen (z. B. Beschleunigung oder Bremsen von Auto, im Lift oder bei Sprung).
- Drei **Bogengangsorgane** (horizontaler, hinterer sowie vorderer Bogengang): Sie erlauben die Wahrnehmung von Drehbeschleunigungen (Winkelbeschleunigungen).

Abb. 17.2, Abb. 17.5, Cupulolithiasis S. 338

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

17.2 Gleichgewichtssinn durch Beschleunigungsmessung S. 338

Reizung der Haarzellen

Deflektion der Stereozilien der Haarzellen → Änderung des elektrischen Potenzials der Haarzelle (Rezeptorpotenzial) → Freisetzung des Transmitters Glutamat am unteren Ende der Haarzelle → biochemische Weiterleitung des Signals zur afferenten Nervenfaser. ◘ Abb. 17.3, Abb. 17.4

17.3 Zentrales vestibuläres System S. 341

Muskelreflexe und Körpergleichgewicht

- Berechnung und Korrektur der Haltung des gesamten Körpers durch die Informationen, die im zentralen vestibulären System eingehen
- Verschiedene Muskelreflexe (Steh-, Stell- und statokinetische Reflexe) zur Erhaltung des Gleichgewichts des Körpers

Statische und statokinetische Muskelreflexe

- **Stehreflexe** (tonische Reflexe) zur Beibehaltung der jeweiligen Körperhaltung
- **Stellreflexe** zur Rückkehr des Körpers aus einer ungewöhnlichen Lage in die normale Körperhaltung
- Steh- und Stellreflexe = statische Reflexe
- **Statokinetischen Reflexe** zum Halten des Gleichgewichts bei Bewegungen
- Auslösung der Reflexe durch Nervenbahnen zu Skelett- und Augenmuskeln sowie Kleinhirn

Kopf- und Körperhaltung

- Erfassung der Haltung des Kopfes gegenüber dem Rumpf und der Gesamtkörperhaltung durch Somatosensoren
- Diagnostik von **Gleichgewichtsstörungen** durch Untersuchungen des Nystagmus: Drehstuhlprüfung (postrotatorischer Nystagmus) oder kalorische Labyrinthreizung. ◘ Abb. 17.6, Ménière-Krankheit S. 344
- **Bewegungskrankheiten** (Kinetosen) bei Eintreffen von ungewöhnlichen (sich widersprechenden) optischen und vestibulären Reizkonstellationen im ZNS

18 Sehen und Augenbewegungen

18.1 Licht S. 346

Der adäquate Reiz

- Elektromagnetische Strahlung
- Wellenlängenbereich von 400–750 nm
- Leuchtdichtebereich von etwa 10^{-4}–10^{7} cd/m² (1:10^{11})

◘ Abb. 18.1

Ultraviolette und infrarote Strahlung

- Unsichtbare elektromagnetische Strahlung
- Ultraviolett < 400 nm
- Infrarot > 750 nm
- Schädigung von Hornhaut und Linse des Auges

18.2 Auge und dioptrischer Apparat S. 347

Bau des Auges, Kammerwasser und Augeninnendruck

Hauptbestandteile des Auges (◘ Abb. 18.2):

- Bulbus oculi
- Abbildender, dioptrischer Apparat
- Netzhaut und Gefäßversorgung

Augeninnendruck (Glaukom [grüner Star] S. 348):

- Stabilisierung des Bulbus
- Grundlage: Balance von produziertem und abfließendem Kammerwasser
- Druckmessung durch Tonometrie
- Normalwert 16–20 mmHg

Tränen

- Kontinuierlich je 1 ml pro Auge und Tag
- Hyperton, mehr Kalium, weniger Natrium als Blutplasma
- Schützen die empfindliche und für die optische Abbildung wichtige Hornhaut.
- Der Tränenreflex wird über Trigeminusreiz ausgelöst, verläuftüber pontinen Hirnstamm und efferente parasympathsische Fasern.

Optische Abbildung

- Dioptrischer Apparat mit 58,8 Dioptrien Gesamtbrechkraft
- Umgekehrtes und verkleinertes Bild auf der Netzhaut
- Scharfe Abbildung im normalsichtigen Auge
- Bildgröße beträgt 0,3 mm × Grad Sehwinkel

◘ Abb. 18.2

Abbildungsfehler

Die Abbildungsgüte des Auges wird durch physiologische und pathologische Abbildungsfehler begrenzt.

Physiologische Abbildungsfehler:

- Sphärische Aberration, bei der Randstrahlen stärker als zentrale Strahlen gebrochen werden
- Chromatische Aberration, bei der blaue Lichtstrahlen stärker als rote gebrochen werden
- Streulicht durch im Glaskörper enthaltene makromolekuare Substanzen
- Kleine Glaskörpertrübungen, die »fliegenden Mücken«

Pathologische Abbildungsfehler entstehen z. B. durch Linsentrübungen. Katarakt (grauer Star) S. 350

Refraktionsanomalien

Refraktionsanomalien sind Abweichungen zwischen Bulbusgröße und Brechkraft des Auges.

- Bei **Kurzsichtigkeit** (Myopie) ist der Bulbus zu lang, sie wird durch Zerstreuungslinsen korrigiert.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Bei **Weitsichtigkeit** (Hypermetropie) ist der Bulbus zu kurz, sie wird durch Sammellinsen korrigiert.
- Beim pathologischen **Astigmatismus** (»Stabsichtigkeit«) ist die Brechkraft in einer Ebene über 0,5 dpt größer als in der dazu senkrechten Ebene, er wird durch zylindrische Linsen korrigiert.

Abb. 18.3

18.3 Reflektorische Einstellung von Sehschärfe und Pupillenweite S. 351

Nah- und Fernakkommodation

Die Einstellung der Sehschärfe beim Sehen naher und ferner Objekte erfolgt durch Änderung der Linsenform.

Nahakkommodation:

- Aktivierung der parasympathischen Innervation
- Kontraktion des Ziliarmuskels
- Zug der Zonulafasern am Linsenrand verringert
- Erhöhte Krümmung der Linsenvorderfläche
- Brechkraft der Linse nimmt zu
- Akkommodationsbreite (maximal 12–14 dpt)
- Abnahme der Akkommodationsbreite mit dem Lebensalter
- Altersichtigkeit (Presbyopie) bei Akkommodationsbreiten unter 3 dpt

Fernakkommodation:

- Aktivierung der sympathischen Innervation
- Hemmung der parasympathischen Innervation
- Ziliarmuskel erschlafft
- Zug der Zonulafasern am Linsenrand erhöht
- Verringerte Krümmung der Linsenvorder
- Abnahme der Linsenbrechkraft
- Brechkraft der fernakkommodierten Linse etwa 19 dpt

Abb. 18.4

Reflexbogen der Akkomodation

- Kortikale Ermittlung der unscharfen Abbildung
- Edinger-Westphal-Kern im Hirnstamm ist Ausgangspunkt für die präganglionären Fasern der Nahakkommodation, deren Endstrecke vom Ganglion ciliare mit muskarinergen Synapsen am Ziliarmuskel endet.
- Die sympathische Innervation für die Fernakkommodation kommt aus dem Ganglion ciliare superius.

Pupillenreflex und Konvergenzreaktion der Pupillen

Der Lichtreflex der Pupille reguliert das einfallende Licht. Die Pupillenweite wird durch die Irismuskulatur eingestellt.

- Durch Kontraktion des ringförmigen M. sphincter pupillae, der parasympathisch innerviert ist, wird die Pupille enger (**Miosis**).
- Eine Kontraktion des radial zur Pupille angeordneten M. dilatator pupillae (sympathisch innerviert) erweitert die Pupille (**Mydriasis**).

Die wichtigsten Formen der Pupillenreaktion: Abb. 18.5

18.4 Augenbewegungen S. 353

Koordination von Augenbewegungen

Sechs Augenmuskeln steuern die Augenbewegungen. Sie sind konjugiert, vergent oder torsional.

Augenbewegungsklassen

- Fixationsperioden dauern im Mittel 0,2–0,6 s.
- Sakkaden springen bis zu 90° und über 500°/s.
- Augenfolgebewegungen erreichen bei großflächigen Reizen bis zu 100°/s.

Optokinetischer Nystagmus

- Regelhafte Folge von Augenfolgebewegungen und Rückstellsakkaden
- Richtung des OKN über die Sakkaden definiert

Abb. 18.6

Neuronale Kontrolle von Augenbewegungen

- Steuerung der horizontalen Sakkaden über die paramediane pontine Formatio reticularis (PPRF)
- Steuerung der vertikalen und torsionalen Sakkaden über die rostrale mesenzephale retikuläre Formation (MRF) und den interstitiellen Kern von Cajal
- Neuronale Kontrolle der Folgebewegungen durch die kortikalen Areale MT und MST, pontine Kerne, das Kleinhirn und die Vestibulariskerne

Abb. 18.8

18.5 Netzhaut – Aufbau, Signalaufnahme und Signalverarbeitung S. 358

Augenhintergrund

- Betrachtung von Netzhaut und Netzhautgefäßen mit einem Augenspiegel
- Diagnose pathologischer Veränderungen (z. B. Netzhauttumoren und -degenerationen, Stauungspapille)

Abb. 18.9, Ausfälle retinaler Funktion bei Durchblutungsstörungen S. 359

Anteile und Schichten der Netzhaut

Die Netzhaut ist ein vielschichtiges Netzwerk; sie enthält zwei unterschiedliche Klassen von Photorezeptoren:

- **Zapfensystem** für das Sehen im Licht der Sonne
- **Stäbchensystem** für das Sehen bei Sternenlicht

Es gibt eine Klasse von Stäbchen und drei Klassen von Zapfen mit unterschiedlichen spektralen Absorptionskurven. In der Fovea centralis, der Stelle des schärfsten Sehens, gibt es nur Zapfen.

Abb. 18.10

Signaltransduktion in der Netzhaut

Transduktionsprozess bei Lichteinwirkung

- Lichtabsorption durch Sehfarbstoffmoleküle
- Stereoisomerisation des Sehfarbstoffes von 11-cis-Retinal zu All-trans-Retinal

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Eine hochverstärkende Signalkaskade führt zur Schließung der Na^+-Kanäle in der Membran der Rezeptoraußenglieder
- Hyperpolarisation der Photorezeptoren
- Abnahme der Transmitterfreisetzung (Glutamat) an den Photorezeptorsynapsen

Abb. 18.11 bis 18.13

Rezeptive Felder der Netzhaut

Die rezeptiven Felder retinaler Neurone sind antagonistisch organisiert:

- **On-Neurone** werden durch Zunahme der Leuchtdichte aktiviert.
- **Off-Neurone** antworten auf Abnahme der Leuchtdichte mit Erregung.

Abb. 18.14

Klassen retinaler Ganglienzellen

Drei unterschiedliche Klassen retinaler Ganglienzellen sind der Ursprung einer Parallelverarbeitung in drei afferenten Systemen der primären Sehbahn:

- M, magnozelluläres System: große Zellen, großes Dendritenfeld, phasisch, kontrastempfindlich, achromatisch
- P, parvozelluläres System: kleine Zellen, kleines Dendritenfeld, tonisch, farbempfindlich und hochauflösend
- K, koniozelluläres System: kleine Zellen, großes Dendritenfeld, blauempfindlich

18.6 Psychophysik der Hell-Dunkel-Wahrnehmung S. 364

Helligkeitswahrnehmung

- Helligkeits- und Farbkonstanz kompensieren Veränderungen der Beleuchtung und führen zu konstanter sujektiver Wahrnehmung.
- Hell und Dunkel wird von On- und Off-Neuronen signalisiert (Abb. 18.14).
- Der Simultankontrast beruht nicht nur auf lateraler Hemmung, sondern auch auf dem jeweiligen Kontext. Abb. 18.15

Hell- und Dunkeladaptation

Durch verschiedene Anpassungsprozesse verändert sich die Lichtempfindlichkeit der Netzhaut:

- Photochemische Komponente: Veränderung des Gleichgewichts zwischen 11-cis- und all-trans-Retinal
- Umschaltung zwischen Zapfen- und Stäbchensehen
- Veränderung der Größe der rezeptiven Felder
- Pupillenreaktion

Abb. 18.16

Zeitliche Übertragungseigenschaften

- Flimmerfusionsfrequenz nimmt mit der Leuchtdichte zu.
- Frequenzmaximum in der Netzhaut liegt bei maximal 90 Hz.

18.7 Signalverarbeitung im visuellen System des Gehirns S. 367

Primäre Sehbahn

- Etwa eine Million Axone in jedem Sehnerv
- Corpus geniculatum laterale (CGL): erste Schaltstation

Abb. 18.17

Spezielle subkortikale Projektionen und extrastriäre Sehbahn

- Colliculi superiores: Koordination der Sakkaden
- Hypothalamus: zirkadianer Rhythmus
- Prätektale Region: Pupillenreaktion und Augenbewegungen

Retinotopie

Die subkortikalen und kortikalen visuellen Projektionen sind retinotop organisiert (Nachbarschaftsregeln bleiben erhalten, doch Vergrößerungsfaktoren bedingen Verzerrungen).

Rezeptive Feldeigenschaften der primären Sehrinde

- Einfache, komplexe und hyperkomplexe rezeptive Felder
- Orientierungs-, Richtungs-, Farbspezifität

Abb. 18.18

Funktionelle Anatomie der primären Sehrinde

- Orientierungssäulen
- Okuläre Dominanzsäulen
- Zytochromoxidasereiche Bereiche
- Projektionen zu den okzipitalen Arealen V2, V3, V4

Abb. 18.19

Höhere okzipitale visuelle Areale

Extrastriäre okzipitale Areale und ihre Hauptfunktionen sind:

- Area V2: Gestalterkennung stationärer Reizmuster. Spezifische, funktionelle Subsysteme analysieren Farbe, Form, Bewegung und Tiefe
- Area V3: Gestalterkennung kohärent bewegter Objekte: Bewegung, Tiefe
- Area V4: Objekterkennung aufgrund charakteristischer Oberflächenfarben und Farbkontraste: farbspezifische Neurone

Abb. 18.20

18.8 Klinisch-diagnostische Anwendung der elementaren Sehphysiologie S. 371

Visus

Visus = Sehschärfe im Bereich der Fovea. Er wird berechnet aus $V = 1/\alpha$ [Winkelminuten^{-1}] und beträgt im Normalfall 1. Die Sehschärfe ist bei Tageslicht (photopisches Sehen) in der Fovea am höchsten und nimmt zur Peripherie hin ab, für das skotopische Sehen ist sie parafoveal am höchsten. Abb. 18.21

Gesichtsfeld

Mit der statischen und kinetischen Perimetrie bestimmt man äußere Gesichtsfeldgrenzen und Gesichtsfeldausfälle (Skotome); aus der Art der Skotome kann der Ort einer Läsion in der Sehbahn bestimmt werden. Abb. 18.22

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Visuelle evozierte Potenziale

Die Ableitung visueller kortikaler Summenpotenziale ermöglicht die objektive Messung der Funktion der primären Sehbahn. Form und Latenz der frühen P100-Welle werden für die Diagnostik der afferenten Sehbahn verwendet. Die durch komplexe visuelle Reizmuster ausgelöste späte P300-Welle stellt eine »kognitive« Komponente der VEP dar. Abb. 18.23, Schädigungen des Nervus opticus S. 373

18.9 Tiefensehen S. 374

Mechanismen der Tiefenwahrnehmung

Der räumliche Tiefeneindruck ist einerseits durch das binokulare stereoskopische Sehen bedingt, andererseits durch die Verrechnung der Konvergenzstellung der Augen im Gehirn und durch monokulare visuelle Signale:

- **Monokulare Tiefenwahrnehmung** wird ermöglicht durch Verdeckung, Bewegungsparallaxe, Akkommodation, Größenunterschiede, Perspektive, Schatten, Farbsättigung und Konturunschärfe
- **Binokulare Tiefenwahrnehmung** beruht auf seitlich versetzter Abbildung auf den Netzhäuten beider Augen (Querdisparation) bei gleichzeitiger binokularer Fusion. Nervenzellen in den Areae V1 und V2 sind auf gegensätzliche Querdisparationen abgestimmt (Nah- und Fernzellen).

Abb. 18.24

Schielen

Beim Schielen weicht die Sehachse eines Auges vom Fixationspunkt ab:

- Exophorie: Abweichung nach außen
- Esophorie: Abweichung nach innen

Bei akutem Schielen im Erwachsenenalter treten Doppelbilder auf. Bei frühkindlichem Schielen besteht die Gefahr einer Amblyopie.

18.10 Farbensehen S. 375

Grundlagen der Farbwahrnehmung

Farbwahrnehmung lässt sich nicht rein physikalisch durch Messung von Wellenlängen erklären. Die Farbwahrnehmung entsteht durch neuronale Prozesse im Zentralnervensystem.

Gesetze des Farbensehens

Etwa 2–7 Mio. Farbvalenzen sind unterscheidbar. Sie lassen sich durch 3 Größen kennzeichnen:

- Farbtöne (200–400)
- Sättigungsstufen (20–25)
- Helligkeitsstufen (500–700)

Physikalische und physiologische Farbmischung

Physikalische Farbmischung ist subtraktiv, physiologische Farbmischung ist additiv. Abb. 18.25

Sinnesphysiologische Farbmischungsregeln

Durch additive Farbmischung von zwei oder drei Farbtönen können alle Farbarten erzeugt werden, »Weiß« entsteht durch additive Mischung von Komplementärfarben Abb. 18.26

Physiologie des Farbensehens

- Die trichromatische Theorie des Farbensehens gilt für die Signalaufnahme in den Photorezeptoren der Netzhaut.
- Die Gegenfarbentheorie gilt für Folgezellen der Retina, Sehbahn und V1, V2.

In Area V4 werden die Farbvalenzen des Farbenraumes in unterschiedlichen Nervenzellsystemen repräsentiert. Abb. 18.26

Farbsinnesstörungen

Es gibt verschiedene »periphere« Störungen des Farbensinnes, die meist X-chromosomal vererbt sind, weshalb Männer wesentlich häufiger als Frauen »farbenblind« sind

- Farbanomalien (trichromatisch), z. B. Protanomalie
- Farbenblindheiten (dichromatisch), z. B. Protanopie
- Stäbchenmonochromaten sind total farbenblind und besonders lichtempfindlich (extrem selten).

18.11 Hirnphysiologische Grundlagen kognitiver visueller Leistungen S. 379

Bedeutung höherer visueller Areale

- 60% der Hirnoberfläche wird von visuellen und visuomotorischen Arealen eingenommen.
- Höhere visuelle Areale liegen im parietalen und inferotemporalen Kortex.
- Massive Parallelverarbeitung von Raum-, Bewegungs- und Objekterkennung in spezialisierten Arealen.

»Was« und »wo«, »wohin« und »wozu«?

Objekterkennung und Lokalisation erfolgen parallel in ventralen und dorsalen Hirnrindenarealen.

Die Repräsentation des extrapersonalen Raumes erfolgt im Parietallappen (Areae 7, 39, 40). Hier findet man eine auf die Koordinaten des Kopfes bezogene Repräsentation der Welt. Abb. 18.2, Hemineglekt S. 380

Analyse von Bewegungen

Bewegungswahrnehmung erfolgt in der okzipitoparietalen Hirnrinde (Areae MT, MST, FST). Abb. 18.29, Akinetopsie, Bewegungsagnosie S. 381

Objekterkennung

- Beim Menschen und anderen höheren Primaten dienen das okzipitotemporale Übergangsgebiet und der inferiore Temporallappen der **Objekterkennung**.
- **Gesichtererkennung** erfolgt im inferioren Temporallappen (Gyrus fusiformis, Gyrus parahippocampalis) und in limbischen Hirnregionen.

Notizen

- Die Zuordnung abstrakter **visueller Zeichen** beim Lesen benötigt den Gyrus angularis.

Abb. 18.30, Objektagnosie S. 382, Prosopagnosie S. 382, Lesestörungen S. 383

Farbwahrnehmung

Die Zuordnung von Farben zu Objekten benötigt die Verbindungen der Area V4 (beim Menschen im Gyrus fusiformis) mit dem Gyrus angularis im parietotemporalen Übergangsbereich. Zentrale Störungen der Farbwahrnehmung S. 384

Emotionale Komponenten des Sehens

Bestimmte visuelle Objekte lösen Emotionen aus (z. B. »Kindchen Schema«). Neurophysiologisch kommen diese emotionalen Komponenten der visuellen Wahrnehmung durch die neuronalen Verknüpfungen zwischen den visuellen Assoziations- und Integrationsregionen und den Strukturen des limbischen Systems zustande. Abb. 18.28

19 Geschmack und Geruch

19.1 Bau der Geschmacksorgane und ihre Verschaltung S. 387

Aufbau der Geschmacksorgane

Drei Typen von **Geschmackspapillen** auf der Zunge:

- Pilzpapillen
- Blätterpapillen
- Wallpapillen

In ihren Wänden liegen die sog. **Geschmacksknospen**. Neben Stütz- und Basalzellen enthält jede Geschmacksknospe etwa 10 **Geschmackssinneszellen**.

Verschaltung der Geschmackssinneszellen

Geschmackssinneszellen sind sekundäre Sinneszellen, die durch afferente Fasern von einem der 3 die Zunge innervierenden Hirnnerven (VII, IX und X) über chemische Synapsen innerviert werden. Die Geschmacksnervenfasern aller beteiligten Gehirnnerven enden im Nucleus solitarius der Medulla oblongata. Von dort ziehen Fasern zum Gyrus postcentralis, zum Hypothalamus und der Amygdala. Abb. 19.1, 19.2

19.2 Geschmacksqualitäten und Signalverarbeitung S. 389

Geschmacksqualitäten und ihre Topographie

- Vier primäre Geschmacksempfindungen: süß, sauer, salzig und bitter. Daneben wird noch »Umami« diskutiert.
- Zuordnung bestimmter Areale auf der Zunge zu einer Geschmacksqualität entgegen bisheriger Lehrbuchmeinung nicht möglich.

Abb. 19.1

Periphere Signalverarbeitung

- Einzelne Geschmackszellen können durch eine oder mehrere Geschmacksqualitäten erregt (depolarisiert) werden → Transmitterfreisetzung, die an der afferenten Hirnnervenfaser in eine Aktionspotenzialfrequenz umgewandelt wird.
- Die unterschiedlichen Reaktionsspektren (Geschmacksprofile) enthalten die Information über die Geschmacksqualität, die Gesamterregung aller Fasern über die Reizintensität. Abb. 19.3

Molekulare Mechanismen der Geschmackserkennung

Den Grundqualitäten lassen sich spezifische Rezeptorproteine zuordnen, die durch Reizsubstanzen definierter molekularer Struktur aktiviert werden.

- **Sauer** und **salzig** werden durch einen Kationenkanal geregelt.
- Für **süß** und **bitter** existieren spezifische G-Protein-gekoppelte Rezeptorproteine, die über zweite Botenstoffe einen Kationenkanal in der Sinneszellmembran öffnen → Depolarisation mit nachfolgender Überträgerstoffausschüttung.

Abb. 19.4

19.3 Eigenschaften des Geschmacks S. 391

Modulation der Geschmacksempfindung

Der Geschmackssinn ist am empfindlichsten für Bitterstoffe, gefolgt von sauer, süß und salzig. Bei konstanter Reizung nimmt die Geschmacksintensität nach wenigen Sekunden deutlich ab (Adaptation).

Biologische Bedeutung des Geschmackssinns

- Schutz vor giftigen, ungenießbaren Lebensmitteln
- Reflektorische Beeinflussung der Speichel- und Magensaftsekretion
- Bereits Neugeborene reagieren positiv auf süß und abwehrend auf bitter (gustofazialer Reflex).

19.4 Aufbau des Riechsystems und seine zentralen Verschaltungen S. 393

Morphologie

Aufbau des Riechepithels:

- Stützzellen
- Basalzellen
- Riechzellen

Riechzellen sind primäre und bipolare Sinneszellen, die am apikalen Ende feine Sinneshaare (Zilien) in den Nasenschleim senden und am anderen Ende einen langen dünnen Nervenfortsatz direkt zum Gehirn tragen. Abb. 19.5

Zentrale Verschaltung

Die Nervenfortsätze (Axone) der Riechzellen bilden den **Nervus olfactorius** und formen synaptische Kontakte mit den Dendriten der Mitralzellen und periglomerulären Zellen in den Glomeruli des **Bulbus olfactorius**. Die Signale werden zum Neokortex so-

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

wie direkt ins limbische System und weiter zum vegetativen Kern des Hypothalamus und der Formatio reticularis weitergeleitet. ◘ Abb. 19.6

19.5 Geruchsdiskriminierung und deren neurophysiologische Grundlagen S. 394

Duftklassen

- 7 Duftklassen: blumig, ätherisch, moschusartig, kampferartig, faulig, schweißig, stechend
- Partielle oder vollkommene Geruchsblindheit (**Anosmie**)

Riechstörungen S. 395

Signaltransduktion

- Etwa 350 **Riechrezeptorproteine**, die sich in ihrer molekularen Struktur sehr ähnlich sind und zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren mit 7 Transmembrandomänen gehören. Jede Riechzelle stellt nur einen Rezeptortyp her. ◘ Abb. 19.7
- Der Kontakt zwischen einem Duftmolekül und dem Rezeptorprotein in der Zilienmembran der Riechsinneszelle löst G-Protein-gesteuert die Aktivierung des Enzyms Adenylatzyklase aus → Anstieg der Konzentration von **cAMP** in der Zelle.
- cAMP ist in der Lage, direkt einen unspezifisch für Kationen permeablen Ionenkanal zu öffnen. Das einströmende Natrium und Kalzium bewirkt eine Depolarisation der Riechsinneszelle, die durch zusätzliche Öffnung eines Ca^{2+}-aktivierten Chloridkanals verstärkt wird. ◘ Abb. 19.8
- Das analoge Riechrezeptorpotenzial wird am Nervenfortsatz in eine Aktionspotenzialfrequenz umgesetzt. Die ausgelösten Aktionspotenziale werden entlang der Axone in den olfaktorischen Bulbus geleitet.

19.6 Funktional wichtige Eigenschaften des Geruchssinns S. 398

Duftempfindlichkeit

- Bei der Duftempfindlichkeit unterscheidet man zwischen Wahrnehmungs-, Erkennungs- und Unterschiedsschwelle, die sich oft um den Faktor 100 in der Konzentration unterscheiden können.
- **Hedonik**: subjektive Bewertung eines Duftes als angenehm oder unangenehm, durch Erziehung, Kulturkreis und eigene Erfahrungen geprägt.
- Freie Nervenendigung des N. trigeminus innervieren die Nasen-, Mund- und Rachenschleimhaut ebenso wie die Gesichtshaut. Die trigeminalen Fasern reagieren auf nahezu alle Riechstoffe, allerdings erst in sehr hohen Konzentrationen mit Empfindungen wie stechend, beißend oder scharf und brennend.

Biologische Bedeutung

- Die Duftkommunikation wird v. a. von den Schweißdrüsen im Axel- und Genitalbereich getragen. Spezifische Duftmischungen der Haut und Mutterbrust dienen zur Selbst- und Fremderkennung.
- Pheromone beim Menschen noch nicht gesichert nachgewiesen, jedoch Hinweise aus Verhaltensexperimenten.
- Auch außerhalb der Nase werden Riechrezeptorproteine gefunden, so leiten sie Spermien zur Eizelle, detektieren Riechstoffe im Magen-Darm-Trakt und spielen bei Prostatakarzinomzellen eine wesentliche Rolle (therapeutische Option!).

20 Vegetatives Nervensystem

20.1 Peripheres vegetatives Nervensystem: Sympathikus und Parasympathikus S. 404

Einteilung des peripheren vegetativen Nervensystems

- Sympathikus (thorakolumbales System)
- Parasympathikus (kraniosakrales System)
- Darmnervensystem

Sympathikus und Parasympathikus bestehen in der Peripherie aus zwei Populationen hintereinander geschalteter Neurone. ◘ Abb. 20.2

Sympathikus

- Die sympathischen **präganglionären** Neurone liegen in der intermediären Zone des Brust- und oberen Lendenmarks.
- Die sympathischen **postganglionären** Neurone liegen in den paravertebralen Ganglien der Grenzstränge oder in den prävertebralen Ganglien.
- Die **Effektoren** sind die glatte Muskulatur, Drüsenzellen, Fettgewebe und einige andere Gewebe.

◘ Abb. 20.1

Parasympathikus

- Die Zellkörper der **präganglionären** parasympathischen Neurone liegen im Kreuzmark und im Hirnstamm.
- Die Zellkörper der **postganglionären** parasympathischen Neurone liegen in organnahen Ganglien.
- Die **Effektoren** sind Herz, nichtvaskuläre glatte Muskelzellen, einige glatte Gefäßmuskelzellen und Drüsen.

◘ Abb. 20.1

Viszerale Afferenzen

- Viszerale primär afferente Neurone sind spinal oder vagal.
- Sie sind mechano- und/oder chemosensibel und eingebunden in Organregulationen, nicht schmerzhafte viszerale Empfindungen und viszerale Schmerzen.

Wirkungen von Sympathikus und Parasympathikus

- Peripherer Sympathikus und Parasympathikus bilden vegetative motorische Endstrecken, die die zentralen Signale auf die Effektorzellen übertragen. Sie sind nach diesen Effektoren definiert.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Die meisten Effektorantworten bestehen aus Kontraktion, Sekretion oder Stoffwechselwirkungen.
- Funktionell ergänzen sich Sympathikus und Parasympathikus in der Regulation der Effektororgane.

20.2 Transmitter und ihre Rezeptoren in Sympathikus und Parasympathikus S. 406

Klassische Transmitter im peripheren vegetativen Nervensystem

- Signalübertragung im peripheren vegetativen Nervensystem v. a. über Azetylcholin und Noradrenalin.
- **Alle präganglionären** Neurone sind **cholinerg**. Die Signalübertragung in vegetativen Ganglien erfolgt über **nikotinische** Rezeptoren.
- **Alle postganglionären parasympathischen** und wenige postganglionäre sympathische Neurone sind **cholinerg**. Die cholinerge Wirkung wird durch **muskarinische** Rezeptoren in den Effektorzellen vermittelt.
- Die meisten **sympathischen postganglionären** Neurone sind **adrenerg**. Sie benutzen Noradrenalin als Transmitter.
- Die Wirkungen von Noradrenalin werden durch **α- oder β-Adrenozeptoren** in den Membranen der Effektorzellen vermittelt. Beide Familien von Adrenozeptoren sind in Untertypen eingeteilt.

Abb. 20.2, Fehlen der Dopamin-β-Hydroxylase (DBH) in noradrenergen Neuronen S. 409

Kolokalisierte nichtklassische Transmitter

- In vielen cholinergen oder noradrenergen vegetativen Neuronen sind Neuropeptide mit den klassischen Transmittern kolokalisiert. Diese Neuropeptide können in einigen Neuronen auch Neurotransmitterfunktion haben.
- Adenosintriphosphat (ATP) hat in einigen postganglionären Neuronen Transmitterfunktion.
- Cholinerge postganglionäre Vasodilatatorneurone können als vasodilatatorisch wirkende Transmitter das Peptid VIP und das Gas (Radikal) Stickoxid (NO) freisetzen.
- ATP wird von einigen postganglionären Neuronen als Transmitter zusammen mit Noradrenalin oder Azetylcholin freigesetzt und reagiert mit Purinozeptoren.

Nebennierenmark

- Das Nebennierenmark setzt bei Erregung präganglionärer Neurone zu **80% Adrenalin** und zu **20% Noradrenalin** ins Blut frei.
- Adrenalin ist ein Stoffwechselhormon.

20.3 Signalübertragung im peripheren Sympathikus und Parasympathikus S. 411

Prinzip der neuroeffektorischen Übertragung

- Die Effektorzellen des vegetativen Nervensystems (glatte Muskelzellen, sekretorische Zellen) bilden funktionelle Synzytien aus.
- Die Aktivität der postganglionären Axone wird auf die Effektorzellen durch neuroeffektorische Synapsen übertragen.
- Die Antworten der Effektorzellen hängen auch von nicht-neuronalen Einflüssen ab.

Abb. 20.3 bis 20.5

Denervationssupersensibilität

Vegetative Effektoren reagieren einige Zeit nach Denervierung überempfindlich auf Überträgerstoffe.

Präsynaptische Kontrolle der Transmitterfreisetzung

Freisetzung von Transmitter aus den postganglionären Axonen wird durch präsynaptische Wirkung des Transmitters gehemmt (z. B. Noradrenalinfreisetzung durch präsynaptische α_2-Adrenozeptoren). Abb. 20.6

Impulsübertragung in vegetativen Ganglien

- In den paravertebralen sympathischen und parasympathischen Ganglien wird die Aktivität nach Art einer Relaisstation übertragen. Die Aktivität wird von wenigen präganglionären Neuronen auf viele postganglionäre Neurone übertragen (Divergenz, Verteilerfunktion).
- Viele postganglionäre Nichtvasokonstriktor-Neurone in prävertebralen Ganglien integrieren präganglionäre und periphere synaptische Eingänge.

Abb. 20.7

20.4 Darmnervensystem S. 415

Komponenten und globale Funktionen des Darmnervensystems

- Das Darmnervensystem besteht aus afferenten Neuronen, Motoneuronen und Interneuronen, die Reflexkreise bilden. Es funktioniert wie ein intelligentes Computerterminal.
- Das Darmnervensystem regelt Motilität, Sekretionsvorgänge und lokale Durchblutung im Magen-Darm-Trakt und ihre Koordination.

Abb. 20.8, Kongenitales Megakolon S. 416

Propulsive Peristaltik

Die propulsive Peristaltik wird durch die Koordination von drei Reflexkreisen des Darmnervensystems ausgelöst, die erregend oder hemmend auf die glatte Muskulatur wirken. Abb. 20.9

Wirkungen von Sympathikus und Parasympathikus auf das Darmnervensystem

Parasympathikus und Sympathikus greifen modulierend in die Tätigkeiten des Darmnervensystems ein. Abb. 20.9

20.5 Organisation des vegetativen Nervensystems im Rückenmark S. 417

Spontanaktivität in vegetativen Neuronen

Viele Typen peripherer vegetativer Neurone sind spontan aktiv; die Antworten der Effektorzellen werden durch Erhöhung oder Erniedrigung dieser Aktivität beeinflusst. Abb. 20.10

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Spinale Reflexe
Das Rückenmark enthält viele vegetative organ- oder gewebespezifische Reflexkreise. Diese spinalen Reflexkreise sind di- oder polysynaptisch und in die supraspinalen vegetativen Regulationen integriert. ◘ Abb. 20.11

Isoliertes Rückenmark
Die spinalen vegetativen Reflexe sind nach Durchtrennung des Rückenmarks meist nur vorübergehend beeinträchtigt. Kardiovaskuläre Reflexe beim querschnittsgelähmten Patienten S. 419

20.6 Organisation des vegetativen Nervensystems im unteren Hirnstamm S. 419

Parasympathische präganglionäre Neurone und sympathische Prämotorneurone in der Medulla oblongata
- Präganglionäre parasympathische Neurone zu viszeralen Organen und sympathische kardiovaskuläre Prämotorneurone liegen viszerotop angeordnet in der Medulla oblongata.
- Vagale viszerale afferente Neurone projizieren viszerotop zum Nucleus tractus solitarii.

◘ Abb. 20.12

Pressorezeptorreflexe und Blutdruckregulation
Schnelle Änderungen des arteriellen Blutdrucks werden über die Pressorezeptorreflexe gedämpft. ◘ Abb. 20.13

Neuronale Regulation der Funktionen des oberen Magen-Darm-Trakts
Die neuronale Regulation der Funktionen des Magen-Darm-Trakts geschieht über spezifische Reflexwege in der Medulla oblongata, die von übergeordneten Zentren an das Verhalten des Organismus angepasst werden. ◘ Abb. 20.14

20.7 Miktion und Defäkation S. 422

Regulation der Harnblase
Die Harnblase ist ein glatter Hohlmuskel zur Speicherung (**Kontinenz**) und periodischen Entleerung (**Miktion**) von Urin; Regulation über die sakrale afferente und efferente Innervation. ◘ Abb. 20.15

Blasenentleerungsreflexe
Regulation von Blasenentleerung und -füllung über spinale und pontine Reflexe. ◘ Abb. 20.16, Störungen der Blasenentleerung S. 423

Regulation des Enddarmes
Speicherfunktion und Entleerung des Enddarms werden neuronal kontrolliert; hieran sind sakrale Afferenzen, parasympathische und somatische Efferenzen und besonders spinale Reflexkreise beteiligt. ◘ Abb. 20.17

20.8 Genitalreflexe S. 425

Erektionsreflexe beim Mann
Erektion, Emission und Ejakulation werden reflektorisch über spinale sakrale Reflexe, spinale sakrolumbale Reflexe und supraspinale Zentren, ausgelöst. ◘ Abb. 20.18, Genitalreflexe nach Rückenmarksläsion beim Mann S. 426

Veränderungen der äußeren und inneren Geschlechtsorgane bei der Frau
Die Veränderungen der Geschlechtsorgane im sexuellen Reaktionszyklus der Frau werden reflektorisch durch das vegetative Nervensystem erzeugt. ◘ Abb. 20.19

Sexueller Reaktionszyklus
Vier Phasen, genitale und extragenitale Reaktionen. ◘ Abb. 20.20

20.9 Hypothalamus S. 429

Regulation des inneren Milieus und Homöostase
Der Hypothalamus ist das Integrationszentrum homöostatischer vegetativer und neuroendokriner Regulationen.

Funktionelle Anatomie des Hypothalamus
Lage und Topographie der hypothalamischen Kerngebiete spiegeln sich in den hypothalamischen Teilfunktionen wider. ◘ Abb. 20.21

Afferente und efferente Verbindungen des Hypothalamus
Der Hypothalamus ist mit fast allen Gebieten des ZNS reziprok verbunden und integriert somatische, endokrine und vegetative Funktionen. ◘ Abb. 20.22

Hypothalamohypophysäres System
Die Neurone des hypothalamohypophysären Systems bilden die Kopplung zwischen Gehirn und endokrinen Drüsen. ◘ Abb. 20.23, 20.24

Rolle des Hypothalamus in der Regulation von Kreislauf und Atmung
Die neuronale Servokontrolle des kardiovaskulären Systems und der Atmung in der Medulla oblongata ist in alle hypothalamischen Regulationen eingebunden.

Organisation hypothalamischer Funktionen
Im Hypothalamus werden vegetative, neuroendokrine und somatomotorische Regulationen zu komplexen Funktionen organisiert. ◘ Abb. 20.25

Integrative Funktionen des Hypothalamus
Der Hypothalamus enthält zahlreiche neuronale Verhaltensprogramme, die durch neuronale und humorale Signale aus der Körperperipherie und vom Endhirn aktiviert werden können. ◘ Abb. 20.26

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

21 Hormone

21.1 Allgemeine Aspekte endokriner Regulation S. 436

Hormone als Signalstoffe

Hormone werden innerhalb und außerhalb spezialisierter Hormondrüsen gebildet. Sie wirken

- endokrin,
- parakrin oder
- autokrin.

Man unterscheidet nach der Wirkungsweise:

- **Proteohormone** wirken über Rezeptoren in der Zellmembran, die über intrazelluläre Signalkaskaden die Funktion der Zielzellen beeinflussen.
- **Steroide** und die **Schilddrüsenhormone** T_3/T_4 wirken vorwiegend über intrazelluläre Rezeptoren, welche die Genexpression der Zellen regulieren.

Hormone als Elemente von Regelkreisen

Hormone sind meist Teil von Regelkreisen mit negativer Rückkopplung, die Hormonausschüttung und häufig auch Wachstum der Hormondrüse an die Erfordernisse anpassen. Wichtige Eigenschaften hormoneller Regelkreise:

- **Regelbreite**: Fähigkeit, maximale Störgrößen zu kompensieren
- **Ansprechzeit**: Geschwindigkeit, mit der eine Abweichung des kontrollierten Parameters wieder ausgeglichen wird)

Störungen der Hormonausschüttung

- Störungen der Hormondrüse (primäre Störung)
- Vermaschung von Regelkreisen und/oder herabgesetzte Empfindlichkeit von Zielorganen (sekundäre Störung)
- Hypertrophie einer Hormondrüse bei anhaltender Stimulation oder die Atrophie bei anhaltend fehlender Stimulation (tertiäre Störung)

Therapeutischer Einsatz von Hormonen

- **Hormonsubstitution** bei Ausfall der Hormondrüse (v. a. Schilddrüsenhormone, Insulin)
- Hormone als **Medikamente**: Behandlung von nicht-endokrinen Erkrankungen (v. a. Glukokortikoide zur Immunsuppression). Dabei müssen i. d. R. unerwünschte Nebenwirkungen in Kauf genommen werden.

Abb. 2.1, Tumorendokrinologie S. 439

21.2 Hypothalamus und Hypophyse S. 441

Regulation der Hormonausschüttung durch Hypothalamus und Hypophyse

Der Hypothalamus steuert das endokrine System über das vegetative Nervensystem und glandotrope Hormone der Hypophyse, und zwar über:

- GnRH und Gonadotropine (LH und FSH) die Sexualhormone Östrogene, Gestagene und Testosteron;
- CRH und Kortikotropin (ACTH) die Glukokortikoide der Nebennierenrinde;
- TRH und Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH) die Schilddrüsenhormone;
- GHRH, Somatostatin und Somatotropin (GH) die *insulin-like growth factors* (IGF, Somatomedine).

Ferner bildet die Hypophyse mit Prolaktin sowie der Hypothalamus mit ADH und Oxytozin direkt peripher wirkende Hormone.

Somatotropin

Peptidhormon aus dem Hypophysenvorderlappen. Seine Ausschüttung wird durch Aminosäuren, Hypoglykämie und NREM-Schlaf stimuliert.

Somatotropin stimuliert:

- Wachstum von Knochen, Muskeln und Eingeweiden
- Lipolyse
- Ausschüttung von Insulin
- Renale Elektrolytretention
- Zellproliferation vor allem von Knorpelzellen (Knochenwachstum) und Blutstammzellen (Erythropoese)
- Stimulation von T-Lymphozyten und Makrophagen (Immunabwehr)

Somatotropin hemmt:

- Glukoneogenese aus Aminosäuren
- Glukoseverbrauch
- Glukoseaufnahme und Glykolyse in Fett- und Muskelzellen

Somatotropinmangel führt beim Kind zu Kleinwuchs. Kleinwuchs S. 443

Somatotropinüberschuss führt beim Kind zu Riesenwuchs, beim Erwachsenen zu apositionellem Knochenwachstum (Akromegalie) mit Größenzunahme der Eingeweide.

Prolaktin

Peptidhormon aus dem Hypophysenvorderlappen. **Wirkungen**:

- Stimulation von Wachstum, Differenzierung und Tätigkeit der Brustdrüse
- Hemmung der Ausschüttung von Gonadotropinen (LH, FSH)
- Beeinflussung der Immunabwehr

Oxytozin

Hypothalamisches Nonapeptid, wird im Hypophysenhinterlappen ausgeschüttet.

- **Stimulatoren der Ausschüttung**: mechanische Reizung von Vagina, Uterus und Brustwarze
- **Wirkungen**: Kontraktion der glatten Muskulatur von Uterus, Milchdrüsen und Samenkanälchen

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Adiuretin
Hypothalamisches Nonapeptid, wird aus dem Hypophysenhinterlappen ausgeschüttet.
- **Stimulatoren der Ausschüttung**: Hyperosmolarität, Hypovolämie, Stress
- **Wirkungen**: Stimulation der renalen Wasserresorption, Vasokonstriktion
- **ADH-Mangel** oder fehlende ADH-Wirkung: Diabetes insipidus mit hypertoner Dehydratation
- **Adiuretinüberschuss**: hypotone Hyperhydratation

Hypophyseninsuffizienz S. 445

21.3 Schilddrüsenhormone S. 446

Bildung und Regulation von Thyroxin und Trijodthyronin
Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) sind in Follikeln der Schilddrüse gebildete jodierte Tyrosinderivate.
- **Stimulatoren der Ausschüttung**: TSH

Wirkungen der Schilddrüsenhormone
T_3,T_4 stimulieren bzw. fördern:
- Synthese einer Vielzahl von Enzymen, Signal-, Transport- und Strukturproteinen
- Geistige und körperliche Entwicklung
- Glykolyse
- Enterale Glukoseabsorption
- hepatische Glykogenolyse und Glukoneogenese
- Lipolyse
- Umbau von Cholesterin in Gallensäuren
- Umsatz von Bindegewebsgrundsubstanz (Glykosaminoglykanen)
- Umwandlung von Karotin in Vitamin A
- Periphere Vasodilatation
- Herzfrequenz und Herzkraft
- Renaler Blutfluss, glomeruläre Filtrationsrate, tubuläre Transportkapazität in der Niere
- Aktivität von Schweiß- und Talgdrüsen der Haut
- Darmmotilität
- Neuromuskuläre Erregbarkeit
- Energieverbrauch und damit Grundumsatz

Störungen der Schilddrüsenhormone
Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen (**Hypothyreose**) führt:
- beim Kind zu irreversiblerMinderung von Intelligenz, Längenwachstum und Hörvermögen (Kretinismus),
- beim Erwachsenen zu herabgesetzter neuromuskulärer Erregbarkeit, Hyporeflexie, Antriebslosigkeit, Depressionen, Hypercholesterinämie, Absinken des Grundumsatzes, Hypoglykämie, Myxödem, Obstipation.
- T3/T4-Mangel führt über gesteigerte Thyrotropinausschüttung zur Struma.

Überschuss an Schilddrüsenhormonen (**Hyperthyreose**) steigert:
- Herzfrequenz (bis zum Vorhofflimmern)
- Schlagvolumen des Herzens
- Blutdruckamplitude
- neuromuskuläre Erregbarkeit
- Darmmotorik
- Grundumsatz

Kalzitonin
Peptidhormon aus den C-Zellen der Schilddrüse
- **Stimulatoren der Ausschüttung**: Anstieg der Plasma-Ca^{2+}-Konzentration
- **Wirkungen**: Senkung des Plasmakalziumspiegels v. a. durch Stimulation der Einlagerung von Kalziumphosphat in den Knochen

21.4 Pankreashormone S. 449

Insulin
Peptidhormon aus den B-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas.
- **Stimulatoren der Ausschüttung**: Glukose, Aminosäuren (v. a. Arginin) und Azetazetat, Azetylcholin, einige gastrointestinale Hormone (u. a. *glucagon-like peptide*, GLP)
- **Hemmer der Ausschüttung**: Somatotropin, Glukagon, Sympathikus

Wirkungen von Insulin
- Stimulation der zellulären Aufnahme (v. a. in Muskel- und Fettzellen) von Glukose, Aminosäuren und Fettsäuren, K^+, Phosphat und Mg^{2+}
- Stimulation des Abbaus von Triglyzeriden in Chylomikronen und der Speicherung von Triglyzeriden im Fettgewebe
- Hemmung der Lipolyse, Glykogenolyse, Proteolyse und Glukoneogenese, und Stimulation der Glykolyse
- Steigerung der renalen Na^+-Resorption und der Herzkraft
- Förderung von Zellproliferation und Längenwachstum

Abb. 21.10

Diabetes mellitus
- Absoluter Insulinmangel (Typ 1)
- Relativer Insulinmangel (Typ 2)

Auswirkungen des Diabetes mellitus
- Einschmelzen von Glykogen, Fett, Proteinen
- Anstieg der Plasmakonzentrationen von Glukose, Aminosäuren, Fettsäuren
- Azidose (→ Kussmaul-Atmung)
- Wasser und Elektrolytverluste über die Niere (→ Dehydratation)
- Letztlich Coma diabeticum

Hyperinsulinismus
- Führt zu Hypoglykämie. Hypoglykämie S. 453
- Bei Insulingabe und Realimentation nach längerem Fasten drohen ferner Hypokaliämie und Hypophosphatämie.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Glukagon

- Peptidhormon aus A-Zellen des Pankreas und im Darm.
- **Stimulatoren des Ausschüttung**: Hypoglykämie, Anstieg der Aminosäurenkonzentration, Abfall der Konzentration an freien Fettsäuren
- **Wirkungen**: Fördert Glykogenolyse, Lipolyse, Bildung von Ketonkörpern aus Fettsäuren, Abbau von Proteinen und Glukoneogenese aus Aminosäuren.
- **Glukagonmangel** begünstigt Auftreten von Hypoglykämie.
- **Glukagonüberschuss** begünstigt Auftreten von Diabetes mellitus.

Diabetes nach Virusinfektionen S. 451, Hypoglykämie S. 453

21.5 Nebennierenrindenhormone S. 454

Ausschüttung von Glukokortikosteroiden

Steroidhormone (wichtigster Vertreter Kortisol) werden in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet.

- **Stimulatoren der Ausschüttung:** ACTH, Stress. Ausschüttung ist in den frühen Morgenstunden am höchsten

Wirkungen von Glukokortikoiden

Kortisol stimuliert bzw. steigert:

- Lipolyse
- Bildung von Azetazetat und β-Hydroxybutyrat
- Abbau von Proteinen in der Peripherie (Bindegewebe, Muskel und Knochengrundsubstanz)
- Synthese von Plasmaproteinen
- Glukoneogenese
- Bildung von neutrophilen Granulozyten
- Knochenabbau
- Sekretion von Salzsäure im Magen
- Herzkraft
- Peripheren Widerstand und Blutdruck
- Renale Kochsalzresorption (mineralokortikoide Wirkung)

Kortisol hemmt:

- Zelluläre Aufnahme von Glukose
- Lipogenese in Fettzellen
- Bildung von eosinophilen und basophilen Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten,
- Ausschüttung von Prostaglandinen, Interleukinen, Lymphokinen, Histamin und Serotonin
- Zellteilung und Wachstum
- Kollagensynthese und Gewebereparation nach Verletzungen

Glukokortikoidüberschuss

- **Kortisolüberschuss** (Morbus Cushing): Lipolyse und Proteinabbau in der Peripherie, Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Stiernacken, Hyperglykämie, Hyperlipoproteinämie, Blutdruckanstieg, Magenulzera, Zunahme der Zahl an neutrophilen Granulozyten, gesteigerte Infektanfälligkeit, eingeschränkte Wundheilung, herabgesetzte Gewebsfestigkeit (u. a. Striae distensae), Kleinwuchs und Osteoporose Metabolisches Syndrom S. 457
- **Kortisolmangel** (Morbus Addison): Hypoglykämie und Blutdruckabfall, folgende Sympathikusaktivierung mit Glykogenolyse, Lipolyse und Proteinabbau, Muskelschwund und Gewichtsverlust. Die Zahl an neutrophilen Granulozyten ist vermindert, die Zahl an Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten erhöht. Gesteigerte Ausschüttung von Melanotropin → auffällige Braunfärbung der Haut. Adrenogenitales Syndrom S. 458

Mineralokortikoide

Steroidhormone (v. a. Aldosteron) aus der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde

- **Stimulatoren der Ausschüttung**: Angiotensin II, Hyperkaliämie

Aldosteron stimuliert:

- Resorption von Na^+ in Niere, Darm u. a. Epithelien
- Sekretion von K^+, H^+ und Mg^{2+}
- Salzappetit

Störungen der Aldosteronausschüttung

- **Hyperaldosteronismus** führt zu Retention von Na^+ und Wasser (→ Hypertonie) sowie zur Eliminierung von K^+ und H+ (→ Hypokaliämie, Alkalose).
- **Hypoaldosteronismus** führt zu renalen Verlusten von Na^+ und Wasser (→ Hypotonie) sowie zur Retention von K^+ und H^+ (→ Hyperkaliämie, Azidose).

22 Reproduktion

22.1 Keimbahn und Stammzellen S. 463

Keimbahn

- In der Embryogenese wandern Primordialkeimzellen als Vorläufer aller Keimzellen in Gonadenanlage ein.
- Keimbahnzellen durchlaufen die Meiose.
- In der Gonade differenzieren sie in Eizellen oder Samenzellen.

Abb. 22.1

Entwicklung des Embryos

- Der Embryo entwickelt sich aus drei Keimblättern:
- Entoderm: Verdauungstrakt
- Mesoderm: Bewegungsapparat sowie Zellen von Blut und Immunabwehr
- Ektoderm: Nervensystem und Haut

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

22.2 Endokrine Steuerung der Reproduktionsorgane: Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse S. 465

Regulation von Gonadenfunktionen durch Sexualhormone

Stimuliert durch pulsatile Freisetzung von hypothalamischem GnRH (Gonadotropin-releasing-Hormon) werden im Hypophysenvorderlappen Gonadotropine LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) ausgeschüttet.

Wirkungen von Sexualhormonen

Testosteron (v. a. beim Mann), Östrogene und Gestagene (v. a. bei der Frau) wirken in beiden Geschlechtern. Sie sind für die Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale verantwortlich. Negativer Feedback regelt Gonadotropine und Sexualsteroide.

Prolaktin und Oxytozin

- Oxytozin aus Hypophysenhinterlappen stimuliert Wehentätigkeit während Geburt.
- Prolaktin aus Hypophysenvorderlappen fördert Bildung von Milch in weiblicher Brust.
- Mechanischer Reiz beim Saugen bewirkt Anstieg von Oxytozin, das die Milchejektion fördert, hemmt die Dopaminausschüttung und fördert so die Prolaktinausschüttung.

22.3 Reproduktive Funktionen des Mannes S. 467

Spermatogenese

- Durch Spermatogenese entwickeln sich diploide Spermatogonien zu haploiden Spermatiden im Hoden.
- Spermien reifen im Nebenhoden.
- Ein Spermium besteht aus Kopf, Mittelstück und Schwanz.

Sexuelle Erregung des Mannes und Ejakulation

- Sexuelle Erregung des Mannes wird über parasympathische und sympathische Fasern ausgelöst. ◘ Abb. 22.3
- Bei Erektion füllen sich Schwellkörper des Penis mit Blut. Gesteigerter Blutstrom bewirkt Drosselung des venösen Abflusses, wodurch sich der Penis aufrichtet.
- Ejakulat enthält ca. 20–250 Millionen Spermien/ml.

22.4 Reproduktive Funktionen der Frau S. 469

Oogenese

Ein Primärfollikel entwickelt sich über den Sekundärfollikel zum Graaf-Follikel, der bei der Ovulation springt und von der Tube aufgenommen wird.

Der weibliche Zyklus

- Normale Zyklusdauer 28 Tage; Beginn 1. Tag der Regelblutung, Ende letzter Tag vor der nächsten Menstruation.
- Follikelphase: Im Eierstock reifen mehrere Primärfollikel zu Sekundärfollikeln. Nur ein Follikel wird dominanter Graaf-Follikel. Durch Follikelreifung steigt Östradiolkonzentration im Blut und bewirkt Erhöhung von LH und FSH. Massive LH-Ausschüttung führt zum Eisprung der Graaf-Follikel am 14. Zyklustag.
- Luteinisierte Granulosazellen proliferieren weiter und bilden Progesteron-produzierenden Gelbkörper (Corpus luteum).
- Östrogene stimulieren in erster Zyklushälfte (Proliferationsphase) den Endometriumaufbau.
- In der Gelbkörper- oder Sekretionsphase sezerniert das Corpus luteum Progesteron.
- Über eine negative Rückkopplung wird die Gonadotropin-Ausschüttung gehemmt. Gleichzeitig bewirkt das Progesteron einen Anstieg der basalen Körperkerntemperatur um ca. 0,5°C.
- Tritt keine Schwangerschaft ein, erfolgt am Ende der zweiten Zyklushälfte eine zunehmende Atresie des Gelbkörpers. Dieser wird durch Bindegewebszellen ersetzt und vernarbt zum Corpus albicans. Durch die sinkende Progesteronkonzentration setzt die Regelblutung ein.

◘ Abb. 22.4

Sexuelle Erregung der Frau

- Erregungsphase
- Plateauphase
- Orgasmusphase
- Rückbildungsphase

Anders als beim Mann gibt es bei der Frau keine deutliche Refraktärzeit.

Schwangerschaft, Geburt und Laktation

- Bei Befruchtung nistet sich der Embryo in der Gebärmutterschleimhaut ein. ◘ Abb. 22.5
- Der Trophoblast produziert vermehrt hCG (humanes Choriogonadotropin), das dem LH funktionell und strukturell ähnlich ist, und hält somit die Progesteronproduktion im Corpus luteum aufrecht.
- Ab der 8. bis 10. Schwangerschaftswoche wird die Progesteronbildung von der Plazenta übernommen. Die Progesteron- und Östrogenkonzentrationen steigen im Verlauf der Schwangerschaft kontinuierlich an.
- Mit Anstieg des im Hypophysenhinterlappen sezernierten Oxytozins beginnt die Geburt nach 40 Schwangerschaftswochen mit der Wehentätigkeit.
- Nach der Geburt und dem Absinken der Progesteron- und Östrogenspiegel beginnt die Laktation. Der Hypophysenvorderlappen sezerniert vermehrt Prolaktin zur Bildung von Milch in der weiblichen Brust. Der mechanische Reiz beim Saugen an der mütterlichen Brust bewirkt einen Anstieg von Oxytozin, das die Milchejektion fördert. ◘ Abb. 22.6

22.5 Reproduktionsfunktionen im Lebenszyklus S. 473

Infantile Phase und Pubertät

Schon vor der Geburt sind Primordialfollikel angelegt.

- Mann: weitere Reifung der Keimzellen mit Eintritt in Pubertät
- Frau: Abnahme der Zahl an Primordialfollikeln durch Degeneration während Kindheit

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Der Eintritt in Pubertät wird durch die Gonadotropine LH und FSH induziert. Sie bewirken Aktivierung von Geschlechtsorganen mit Reifung der Eizellen bzw. Spermien.

Aktive Phase

Die aktive Phase der Gonaden beim Menschen ist nur gering durch äußere Einflüsse regulierbar.

Gonadenfunktion im Alter

- Frau: mit dem 45.–55. Lebensjahr erlischt ovarielle Reserve. Eizellen reifen nicht mehr heran, Regelblutung bleibt aus. In den Wechseljahren steigen LH bzw. FSH und sinken Sexualsteroide.
- Mann: keine der Menopause vergleichbare hormonelle Veränderung im Alter. Es werden zeitlebens Spermien und Testosteron gebildet.

Abb. 22.7

23 Blut

23.1 Aufgaben und Zusammensetzung des Blutes S. 478

Funktionen des Blutes

- Blut ist ein flüssiges Organ. Es dient dem Transport von Zellen, Atemgasen (O_2 und CO_2), gelösten Stoffen (**Nährstoffe, Metabolite,** Hormone, Vitamine und Mineralstoffe) und Wärme.
- Blutkomponenten (Blutplättchen und Plasmaproteine) dichten bei der **Hämostase** Gefäßdefekte ab und verhindern so Blutungen.
- Weiße Blutzellen spielen eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Krankheitserregern.

Volumen und Bestandteile

- Blutvolumen des erwachsenen Menschen: ca. 7% des Körpergewichtes (4–6 l; Normovolämie)
- Bestandteile: Plasma (ohne Fibrinogen = Serum) und Zellen (volumenmäßig >99% Erythrozyten)
- Plasma: ca. 910 g Wasser, 70 g Protein und 20 g kleinmolekulare Substanzen pro Liter
- **Hämatokrit** (Hkt): Anteil der Erythrozyten am Blutvolumen, bei Frauen im Mittel 0,42, bei Männern 0,47; mit zunehmendem Hkt steigt die Blutviskosität.

23.2 Blutplasma S. 479

Plasmaelektrolyte

- Die Konzentration von Na^+- und Cl^- bestimmt die Verteilung des Wassers im Organismus.
- Die extrazelluläre K^+-Konzentration beeinflusst das Ruhemembranpotenzial erregbarer Zellen.
- Die Kalziumfraktion besteht zu ca. 50% aus freiem Ca^{2+}, 45% ist an Proteine gebunden.
- Die Osmolalität beträgt ca. 290 mosmol × kg^{-1} Plasmawasser. Der osmotische Druck bestimmt den Wasseraustausch zwischen den Zellen und dem interstitiellen Raum.

Eigenschaften der Plasmaproteine

- Plasmaproteine erzeugen den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck (KOD 25 mmHg = 3,3 kPa),
- binden unspezifisch (z. B. Ca^{2+} an Albumin) oder spezifisch (Fe^{3+} an Transferrin) kleinmolekulare Stoffe,
- haben Pufferfunktion,
- sind bei der Gerinnung beteiligt,
- dienen der spezifischen oder unspezifischen Erkennung und Zerstörung von Krankheitserregern (Antikörper, Komplementfaktoren, Akute-Phase-Proteine).

Plasmaproteinfraktionen

Elektrophoretisch werden unterschieden:

- Albumin: erzeugt 80% des KOD, Transportvehikel
- α_1-Globuline: Transportvehikel
- α_2-Globuline: Transportvehikel
- β-Globuline: Transportvehikel
- γ-Globuline: spezifische Abwehrfunktionen

Die Leber ist Hauptbildungsort der Plasmaproteine mit Ausnahme der γ-Globuline. Veränderungen der Plasmaproteinfraktionen können elektrophoretisch und an der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) erkannt werden.

23.3 Erythrozyten S. 482

Hämatopoiese

- Blutzellen haben eine begrenzte Lebenszeit: wenige Stunden (neutrophile Granulozyten), mehrere Monate (Erythrozyten) oder viele Jahre (lymphozytäre Gedächtniszellen).
- Gealterte Blutzellen werden durch junge ersetzt, die Nachkommen hämatopoietischer **Stammzellen** ($CD34^+$-Zellen) sind. Abb. 23.2
- Den myeloischen und lymphatischen Stammzellen folgen spezialisiertere Vorläuferzellen (*colony-forming units*; CFU). Die Proliferation und Differenzierung der Stamm- und Vorläuferzellen wird durch verschiedene Wachstumsfaktoren gesteuert (Hormone und Zytokine). Hämatopoietische Stammzelltransplantation S. 483

Zahl, Form und Größe der Erythrozyten

- Kernlose bikonkave Scheibchen (7,5 µm Ø)
- Zirkulieren ca. 120 Tage, bevor sie phagozytiert werden.
- Frauen: im Mittel 4,8, Männer 5,3 × 10^{12} pro Liter Blut
- Neben Wasser ist der O_2-bindende rote Blutfarbstoff Hämoglobin (Hb) Hauptinhaltsstoff der Erythrozyten.
- Die Biegsamkeit nimmt bei gealterten Erythrozyten ab. Sie ist auch bei anomal geformten Erythrozyten (Elliptozyten, Sphä-

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

rozyten oder Sichelzellen) vermindert → vermehrter Abbau in der Milz.
- Mittleres Erythrozytenvolumen (**MCV**):85 fl (Normozyt)
- Anomal große Erythrozyten = Makrozyten (z. B. bei perniziöser Anämie), anomal kleine = Mikrozyten (z. B. bei Eisenmangel)
- **MCH** = mittlere Hb-Masse des einzelnen Erythrozyten (30 pg = normochrom), **MCHC** = mittlere Hb-Konzentration der Erythrozyten (330 g × l^{-1})

Erythropoiese
- Die Erythrozytenbildung wird durch das Glykoproteinhormon **Erythropoietin** geregelt, das nach der Geburt in den Nieren produziert wird und im Knochenmark die Proliferation der erythrozytären Vorläufer (CFU-E) steigert.
- Die Erythropoietin-Genexpression steigt bei Gewebshypoxie an (nicht-renale Anämie, Höhenaufenthalt). ◘ Abb. 23.4
- Junge Erythrozyten verlassen das Knochenmark als Retikulozyten (20–130 × 10^9/Blut).

Anämie
Anämien entstehen bei unzureichender Neubildung oder vermehrtem Verlust von Erythrozyten. **Eisenmangel** ist die häufigste Ursache von Anämien **(hypochrom mikrozytär)**. Er wird verursacht durch (◘ Abb. 23.5)
- unzureichenden Eisengehalt der Nahrung,
- verminderte Eisenabsorption aus dem Verdauungstrakt,
- chronische Blutverluste,
- Entzündungen mit gesteigerter Hepcidin-Produktion (bei gefüllten Eisenspeichern!)

Andere Ursachen von Erythrozytenbildungsstörungen sind Vitamin-B_{12}- oder Folsäure- (hyperchrom makrozytär) und Erythropoietinmangel (normochrom normozytär).

Bei Blutungen sind akute und chronische zu unterscheiden. Hämolytische Anämien haben i. d. R. hereditäre Ursachen (Enzym- oder Membrandefekte). Anämien S. 487

Biophysikalische Eigenschaften
Genetisch bedingter Mangel an Membran- (Spektrin, Aktin und Protein 4.1) und Brückenproteinen (Protein 4.2 und Ankyrin) der Erythrozyten kann zur gesteigerten intra- oder extravasalen Hämolyse führen, wie z. B. bei hereditärer Elliptozytose oder Sphärozytose.

23.4 Leukozyten S. 489

Normwerte und allgemeine Eigenschaften
- Gesunde Erwachsene: im Mittel 7 × 10^9 Leukozyten/l Blut
- Abnormale Vermehrungen (stimuliert durch GM-CSF und G-CSF) = **Leukozytose**, Verminderungen = **Leukopenie**
- Leukozyten (Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten) sind kernhaltig, amöboid beweglich und wandern in entzündete Gewebe. Sie durchdringen die Wände der Blutgefäße (Leukodiapedese), wenn sie durch chemotaktische Stoffe angelockt werden.
- Bestimmte Leukozyten können Fremdkörper phagozytieren.

Granulozyten
- Rund 60% der Blutleukozyten sind Granulozyten, wobei **polymorphkernige neutrophile (PMN) überwiegen.** Zu Beginn akuter Infektionen nimmt deren Zahl rasch zu, es kann zur »**Linksverschiebung« kommen**. PMN haben wichtige Funktionen im angeborenen unspezifischen Abwehrsystem. Sie phagozytieren und produzieren reaktive O_2-Spezies und Eikosanoide. Die Granula von PMN enthalten Lysozym, antimikrobielle Peptide, Laktoferrin und **PMN-Elastase**. Entzündung S. 490
- Eosinophile Granulozyten enthalten Granula mit Lipiden und Proteinen, die Parasiten zerstören können.
- **Basophile Granulozyten** enthalten Granula mit Heparin und Histamin, das allergische Reaktionen fördert.

Monozyten
Die großen Monozyten (ca. 7% der Leukozyten) produzieren zusammen mit Gewebemakrophagen als mononukleäres Phagozytensystem zahlreiche Entzündungsmediatoren (u. a. Leukotriene und Zytokine).

Lymphozyten
- Ca. 20–50% der Blutleukozyten des Erwachsenen
- B-Lymphozyten (15% der Blutlymphozyten) bewirken als Plasmazellen die **spezifische humorale Immunreaktion.**
- T-Lymphozyten (70–80% der Blutlymphozyten) sind für die **spezifische zelluläre** Immunreaktion verantwortlich.

23.5 Thrombozyten S. 491

Bildung und Struktur
- Thrombozyten (ca. 250 × 10^9/l) sind kleine kernlose Plättchen, die durch die Sequestrierung von Megakaryozyten entstehen; Megakaryopoiese und Thrombopoiese werden durch das hepatische Glykoproteinhormon **Thrombopoietin** geregelt. ◘ Abb. 23.2
- Thrombozyten zirkulieren **5–11 Tage**. Dann werden sie in Leber, Lunge und Milz abgebaut.
- Sie enthalten α-Granula und elektronendichte Granula, deren Inhaltsstoffe für die Plättchenaggregation und die Blutgerinnung wichtig sind, und sie können aggregationsfördernde Thromboxane produzieren.

Pathophysiologie der Thrombozyten
- Plättchenmangel (**Thrombozytopenie**) oder -funktionsuntüchtigkeit (**Thrombozytopathie**) verursachen hämorrhagische **Diathesen** → spontane petechiale Blutungen (**thrombozytopenische Purpura**).

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Die primäre Hämostase lässt sich durch die Bestimmung der Blutungszeit überprüfen (= Zeit bis zum Ende der Blutung aus einer Stichverletzung, Normalwert < 6 min).

23.6 Blutstillung und -gerinnung S. 492

Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase kommt durch Vasokonstriktion und den mechanischen Verschluss kleiner Gefäße durch den Thrombozytenpfropf zustande (Abb. 23.6):

- Adhäsion: von-Willebrand-Faktor (vWF) bildet Brücken zwischen Kollagen und Glykoprotein Ib/IX der Thrombozyten.
- Reversible Thrombozytenaggregation: Fibrinogen bindet an Glykoproteine IIb und IIIa der Thrombozyten.
- Freisetzung der Inhaltsstoffe der Thrombozytengranula
- Thromboxan-A_2-Produktion
- Irreversible **Aggregation:** Thrombospondin verfestigt die Fibrinogenbrücken.

Sekundäre Hämostase

- Gerinnungsfaktoren (F) werden mit römischen Ziffern, die aktive Form durch »a« gekennzeichnet.
- Im **extrinsisches System** aktiviert der Komplex aus tissue factor und Phospholipiden (Gewebethromboplastin) mit Gerinnungsfaktor **FVII** und Ca^{2+}-Ionen den **FX**.
- Im **intrinsisches System** werden nacheinander **FXII, FXI** und **FIX** aktiviert. FIX_a aktiviert im Komplex mit Phospholipiden (Plättchenfaktor 3), **$FVIII_a$** und Ca^{2+}-Ionen den **FX**.
- Der Prothrombinaktivator (Komplex aus FX_a, FV_a, Ca^{2+} und Phospholipid) spaltet proteolytisch aus **Prothrombin** (FII) Thrombin ab. Thrombin spaltet **Fibrinogen (FI)** in Monomere, die sich locker zu Polymeren verbinden. **Faktor $XIII_a$** verfestigt Fibrin kovalent. Abb. 23.8 und 23.9

Fibrinolyse

Das aus Plasminogen abgespaltene Plasmin löst Fibringerinnsel auf. t-PA, Urokinase und Streptokinase sind direkte Plasminogenaktivatoren. Abb. 23.10

Serinproteaseinhibitoren

Die wichtigsten plasmatischen Inhibitoren fibrinbildender Enzyme sind **Antithrombin III**, Protein C, **α_2-Makroglobulin, α_1-Antitrypsin** und der **C1-Inaktivator**. **α_2-Antiplasmin** hemmt die Fibrinolyse. Abb. 23.10

Gerinnungsstörungen

- Ein erworbener Mangel an – meist mehreren – plasmatischen Gerinnungsfaktoren kann nach starken Blutungen (Verbrauchskoagulopathie), Leber- und Infektionskrankheiten sowie **Vitamin-K-Mangel** (Mangel an FII, VII, IX und X) auftreten.
- Ererbte Gerinnungsstörungen sind **Hämophilie A** und **B** (Mangel an FVIII bzw. FIX). Hämophilie A S. 497

Hemmstoffe der Gerinnung

- Ca^{2+}-Komplexbildner (Zitrat, EDTA in vitro)
- Heparin (parenteral bei thrombosegefährdeten Patienten; aktiviert Antithrombin III)
- Kumarine (oral; hemmen in der Leber Vitamin-K-Epoxid-Reduktase)

Gerinnungsfunktionsprüfungen

- Diagnostik von Gerinnungsstörungen: Rekalzifizierungs-, Thromboplastin- (Quick-Wert, INR), partielle Thromboplastin- und Thrombinzeit
- Überprüfung einer Kumarinbehandlung: Thromboplastinzeit (Quick-Test)

23.7 Blutgruppen des Menschen S. 498

Blutgruppenunverträglichkeiten

Bei einer Mischung inkompatibler Blutsorten ballen sich die Erythrozyten zusammen (Agglutination = Antigen-Antikörper-Reaktion).

AB0-System

- Im AB0-System werden gegen die Agglutinogene A und B (membranäre Glykolipide) Agglutinine gebildet.
- Die Antikörper sind IgM (komplette Antikörper), die postnatal gegen heterophile Antigene entstehen.
- Bei Blutgruppe 0 sind Anti-A und Anti-B, bei Blutgruppe A Anti-B, bei Blutgruppe B Anti-A und bei Blutgruppe AB keine Antikörper vorhanden.

Rhesus-System

- Die 2 Rhesus-Gene (RHD und RHCE) kodieren 5 Rh-Proteine (D, C, E, c und e).
- Erythrozyten mit dem D-Protein werden als Rh-positiv (Rh) bezeichnet, solche ohne (»d«) als rh-negativ (rh). Anti-D-Antikörper werden nur nach Sensibilisierung mit dem D-Antigen gebildet. Anti-D-Antikörper sind IgG und können die Plazentaschranke passieren.
- rh-negative Schwangere bilden Antikörper gegen Rh-positive Erythrozyten ihrer Feten (Erythroblastosis fetalis).

Bluttransfusion und Blutgruppenbestimmung

Bluttransfusionen dürfen nur mit kompatiblem Blut durchgeführt werden; dazu sind Blutgruppenbestimmungen in AB0- und Rhesus-System sowie die Kreuzprobe erforderlich.

- Zur Blutgruppenbestimmung im AB0-System werden Erythrozyten der Person mit Antiseren gegen die Agglutinogene A und B gemischt und auf Agglutination geprüft. Bei der Gegenprobe wird Serum der Person mit Testerythrozyten bekannter Blutgruppenzugehörigkeit zusammengebracht. Abb. 23.11
- Die Rh-Eigenschaft wird durch Inkubation der Erythrozyten mit Anti-D-Antikörper und Anti-Human-γ-Globulin geprüft. Abb. 23.12
- Die Kreuzprobe umfasst Major-Test und Minor-Test.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

24 Immunsystem

24.1 Angeborene Immunität S. 504

Abwehr des Eindringens von Krankheitserregern

- Intakte Hautoberfläche
- Salzsäuresekretion im Magen
- Schleim in den Atemwegen
- Saurer und ungestört abfliesender Harn
- Produktion von Milchsäure durch Glykogen-spaltende Bakterien in der Vagina

Allgemeine Prinzipien der angeborenen Immunität

Durch Krankheitserreger werden u. a. gewebsständige Makrophagen, Mastzellen, Fibroblasten Epithelzellen aktiviert, die Entzündungsmediatoren freisetzen.

Zellen des unspezifischen Immunsystems:

- Neutrophile Granulozyten
- Basophile Granulozyten, Mastzellen
- Eosinophile Granulozyten
- Makrophagen

Zum humoralen unspezifischen System gehören u. a.:

- Zytokine
- Interferone
- Komplementsystem

Effektormechanismen des angeborenen Immunsystems:

- Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Leukotriene, Prostaglandine
- Sekretion von Zytokinen
- Phagozytose von Krankheitserregern
- Freisetzung von Sauerstoffradikalen
- Aktivierung des Komplementsystems

Makrophagen und Granulozyten

- **Makrophagen**, **Monozyten** und **neutrophile Granulozyten** phagozytieren und verdauen in Phagolysosomen Krankheitserreger. Dendritische Zellen phagozytieren im Gewebe Fremdproteine, wandern in nächstgelegene Lymphknoten und präsentieren dort Antigene geeigneten T-Zellen.
- **Neutrophile Granulozyten** zerstören Erreger durch Lysozym, saure Phosphatasen, saure Proteasen, Kollagenasen und Sauerstoffradikale. Trümmer neutrophiler Granulozyten, Bakterien und infizierten Gewebes bilden Eiter.
- **Eosinophile Granulozyten** schädigen Parasiten (v. a. Würmer) durch eosinophiles kationisches Protein, *major basic protein* und eosinophiles Protein X. Sie bilden u. a. Leukotrien C4 und D4.
- **Basophile Granulozyten** und Mastzellen setzen Histamin und Serotonin frei.

Zytokine

- Virale doppelsträngige RNA stimuliert Bildung von **Interferon** α, β (in fast jeder Zelle), Interferon γ (NK-Zellen, T-Zellen). Sie hemmen Virusreplikation und stimulieren die Expression von MHC-I-Molekülen, wodurch virusinfizierte Zellen besser von CD8-T-Zellen erkannt werden.
- **Histamin, Prostaglandine** und **Leukotriene** steigern Endotheldurchlässigkeit für Entzündungszellen und wirken chemotaktisch.
- **Interleukin 1** aus Monozyten steigert Expression von Adhäsionsproteinen auf Endothelzellen.
- **Tumor-Nekrose-Faktor** (TNF) aus Makrophagen stimuliert Proliferation von B-Zellen, Expression von Adäsionsmolekülen auf Endothelzellen, Synthese von IL-1 und IL-6) und erzeugt Fieber.

Komplementsystem

Wird durch eine Kaskade aktiviert (klassisch und alternativ) und führt zur Lyse von Erregern, Anaphylaxie und Immunadhärenz.

Abb. 24.1

24.2 Spezifisches Immunsystem S. 507

Bestandteile des spezifischen Immunsystems

- T-Lymphozyten (T-Helferzellen und T-Killerzellen)
- B-Lymphozyten
- Natürliche Killerzellen

T-Lymphozyten

- T-Helferzellen regulieren durch Sekretion von Zytokinen alle anderen Zellen des spezifischen Immunsystems.
- T-Killerzellen können vor allem virusbefallene Zellen direkt töten.

Antikörper

- **IgM** sind die wichtigsten Antikörper beim ersten Kontakt mit einem Krankheitserreger.
- **IgG** sind die wichtigsten Antikörper der Sekundärantwort, also nach Stimulation der spezifischen Immunabwehr. Sie sind plazentagängig.
- **IgA** schützen die Schleimhautoberfläche gegen Erreger.
- **IgE** binden an Mastzellen und lösen allergische Reaktionen aus.
- **IgD** sind auf der Oberfläche von reifen B-Zellen

B-Lymphozyten

B-Lymphozyten bilden nach Aktivierung Antikörper, die gegen Bakterien, Parasiten, aber auch Viren wirken.

Natürliche Killerzellen

- Natürliche Killerzellen töten Zellen unabhängig von MHC I.
- Alle Zellen des spezifischen Immunsystems werden durch die Bindung von Antigenen an spezifische Rezeptoren, sog. antigene Rezeptoren, aktiviert.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Immunologisches Gedächtnis

Im Thymus und Knochenmark reifen T- und B-Zellen aus. Dabei werden Zellen, die potenziell körpereigene Strukturen oder keine Antigene erkennen würden, eliminiert.

Gedächtniszellen

Aktivierung von T- und B-Zellen führt zu einer massiven Proliferation der Zellen, Reifung von T-Zellen in T-Helfer und T-Killerzellen und zur Antikörpersynthese. Nach Verschwinden der Erreger überlebt ein Teil dieser Zellen und steht bei folgender Infektion mit dem gleichen Erreger zur Verfügung.

Die Immunabwehr kann durch aktive oder passive **Impfung** unterstützt werden. Von der Erstinfektion zur erfolgreichen Immunantwort bei Warzen S. 511

24.3 Pathophysiologie des Immunsystems S. 512

Autoimmunerkrankungen

Das Immunsystem kann sich gegen Zellen und Strukturen des eigenen Körpers richten. Vitiligo S. 513

Hypersensitivitätsreaktionen (Allergien)

Man unterscheidet 4 Typen der Hypersensitivität:

- Bei der Hypersensitivitätsreaktion Typ I werden Mastzellen aktiviert und eine allergische Sofortreaktion ausgelöst.
- Hypersensitivitätsreaktionen des Typs II werden durch Immunglobuline vermittelt.
- Hypersensitivitätsreaktionen des Typs III werden durch Immunkomplexe ausgelöst.
- Hypersensitivitätsreaktionen des Typs IV werden durch T-Zellen vermittelt.

Immunschwäche

Bei Immundefizienzen ist die Empfindlichkeit gegenüber Krankheitserregern erhöht. HIV S. 514

25 Herzerregung

25.1 Ruhe und Erregung in der Arbeitsmyokardzelle S. 518

Ruhepotenzial

Die Arbeitsmyokardzellen haben unerregt ein Membranpotenzial von –90 mV (Gleichgewichtspotenzial für K^+).

Aktionspotenzial

Durch Depolarisation wird an den Arbeitsmyokardzellen ein Aktionspotenzial ausgelöst. Das Aktionspotenzial

- wird eingeleitet durch einen schnellen Na^+-Einstrom in die Zellen;
- hat eine lange Plateauphase der Depolarisation (200–400 ms);
- wird während der Plateauphase von einem langsamen Ca^{2+}-Einstrom bestimmt;
- ist während der Plateauphase von elektrischer Refraktärität begleitet;
- wird beendet durch Repolarisation, getragen durch K^+-Ausstrom aus den Zellen.

Abb. 25.1 bis 25.3

Elektromechanische Koppelung

- Die Kontraktion der Arbeitsmyokardzelle wird ausgelöst durch einen Anstieg des Ca^{2+} im Zytosol.
- Während der Plateauphase des Aktionpotenzials triggert der Ca^{2+}-Einstrom über das Sarkolemm eine Freisetzung von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum.
- Die Relaxation der Arbeitsmyokardzelle wird ausgelöst durch einen Abfall des Ca^{2+} im Zytosol.
- Das Absinken des zytosolischen Ca^{2+} beruht auf aktiver Rückspeicherung von Ca^{2+} in das sarkoplasmatische Retikulum und Auswärtstransport über das Sarkolemm.

Abb. 25.4

25.2 Erregungsbildungs- und -leitungssystem des Herzens S. 522

Strukturen

Zur Erregungsbildung und -leitung im Herzen sind befähigt besondere Gruppen oder Stränge von Muskelzellen im

- Sinusknoten des rechten Vorhofs (primärer Schrittmacher),
- Atrioventrikularknoten zwischen Vorhöfen und Kammern (sekundärer Schrittmacher),
- His-Bündel, Kammerschenkel und Purkinjefasern in den Kammern (tertiäre Schrittmacher).

Abb. 25.5

Die gerichtete Erregungsleitung wird bestimmt durch *gap junctions* zwischen benachbarten Zellen. Die darin enthaltenden Kanalproteine heißen Connexine.

Hierarchie der Erregungsbildung

- Normalerweise geht die Erregung vom Sinusknoten aus, dem primären Schrittmacher mit der höchsten Eigenfrequenz.
- Atrioventrikularknoten und ventrikuläres Erregungsleitungssystem können als sekundäre oder tertiäre Schrittmacher selbst Taktgeber werden, wenn der jeweils übergeordnete Schrittmacher ausfällt.

Die Eigenfrequenzen liegen, ohne Einfluss von Innervation,

- im Sinusknoten bei 60–80/min.
- beim Atrioventrikularknoten bei 40–50/min.
- bei His-Bündel und Kammerschenkeln bei 30–40/min.

Erregung von Schrittmacherzellen

- Ein spezieller Kationeneinstrom (»Schrittmacherstrom«) depolarisiert die Zellen jeweils nach Ablauf eines Aktionspotentials spontan erneut.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Die Geschwindigkeit der Spontandepolarisation zwischen den Aktionspotentialen bestimmt die Frequenz des Schrittmachers.

Abb. 25.7, 25.8

Nervale Kontrolle von Erregungsbildung und Erregungsleitung

Das Herz wird innerviert durch
- sympathische Herznerven und
- den N. vagus.

Sympathische Innervation steigert
- die Herzfrequenz (positive Chronotropie) durch Wirkung auf den Sinusknoten;
- die Erregungsüberleitung von Vorhöfen auf Ventrikel (positive Dromotropie) durch Wirkung auf den Atrioventrikularknoten;
- die Herzkraft (positive Inotropie) durch Wirkung auf das Arbeitsmyokard.

Innervation durch die parasymphatischen Fasern im **N. vagus** steigert
- die Herzfrequenz (negative Chronotropie) durch Wirkung auf den Sinusknoten;
- die Erregungsüberleitung von Vorhöfen auf Ventrikel (negative Dromotropie) durch Wirkung auf den Atrioventrikularknoten.

Abb. 25.6, Abb. 25.9

25.3 Elektrokardiogramm (EKG) S. 529

Ursprung des EKG

Die Ausbreitung der elektrischen Erregungsfront im Herzen führt zu
- einem zeitlich veränderlichen elektrischen Feld im Extrazellularraum und an der Körperoberfläche;
- Projektionen des Summenvektors der elektrischen Feldstärke auf die Körperoberfläche, die mit EKG-Ableitungselektroden registriert werden können.

Abb. 25.11

EKG-Signal

Im EKG-Signal unterscheidet man:
- Ausschläge von der Nulllinie in Form von »Wellen« und »Zacken«
- Abschnitte der Nulllinie zwischen Wellen und Zacken (= »Strecken«)
- Abschnitte der Nulllinie, die Wellen, Zacken und Strecken zusammenfassen (= »Intervalle«)
- Die Erregung der Vorhöfe wird im EKG als P-Welle sichtbar.
- Die Erregung der Kammern wird als QRS-Komplex (Kammerkomplex) sichtbar.
- Die Erregungsrückbildung wird als T-Welle sichtbar.

Abb. 25.13

EKG-Ableitungen
- **Extremitätenableitungen** nach Einthoven und Goldberger zeigen Projektionen des Summationsvektors der elektrischen Feldstärke auf Geraden in der Frontalebene.
- **Brustwandableitungen** nach Wilson zeigen Projektionen auf Geraden in der Horizontalebene.
- Die Richtungsachse des maximalen elektrischen Summationsvektors im Raum nennt man »elektrische Herzachse«.
- Nach Lage der elektrischen Herzachse in der Frontalebene definiert man »Lagetypen« des Herzens.

Abb. 25.16

Rhythmusanalyse im EKG

Störungen des Herzrhythmus (Arrhythmien) unterteilt man in
- supraventrikuläre Arrhythmien,
- ventrikuläre Arrhythmien,
- schnelle Herzfrequenzen über 100/min, d. h. Tachykardien,
- langsame Herzfrequenzen unter 50/min, d. h. Bradykardien.

Elektrotherapie von Herzrhythmusstörungen S. 525, Sick-Sinus-Syndrom S. 527, Karotissinussyndrom S. 528

Erregungsleitungsstörungen im EKG

Störungen in der **atrioventrikulären Überleitung** kann man erkennen an
- Verlängerung des PQ-Intervalls (AV-Block 1. Grades);
- Ausfallen einzelner QRS-Komplexe bei Erhalt regelmäßig auftretender P-Wellen (AV-Block 2. Grades);
- Dissoziation von Rhythmus der P-Wellen und der Kammer-Komplexe (AV-Block 3. Grades).

Störungen der **ventrikulären Erregungsleitung** sind erkennbar an
- Verlängerung und Verformung des Kammerkomplexes (z. B. bei Kammerschenkelblock);
- Hebung oder Senkung der ST-Strecken (z. B. bei Myokardinfarkt)

Abb. 25.17, 25.18, Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW) S. 538

26 Herzmechanik

26.1 Das Herz als muskuläre Pumpe S. 540

Grundlagen der Pumpfunktion des Herzens

Das linke Herz pumpt Blut durch den großen Kreislauf, das rechte Herz durch den kleinen Kreislauf. Beide Pumpen sind funktionell in Serie geschaltet, aber anatomisch zu einem Organ vereint. Sie transportieren in Ruhe ein Herzzeitvolumen (HZV) von ca. 5 l Blut/min; bei maximaler Belastung kann das HZV durch Aktivierung des Sympathikus auf 20–25 l/min ansteigen.

Die Leistungsfähigkeit des Herzens wird hauptsächlich durch drei Faktoren begrenzt:

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- maximal erreichbares Schlagvolumen,
- maximal erreichbare Herzfrequenz,
- maximal erreichbare Durchblutung der Koronargefäße.

Beim gesunden Herzen kontrahieren sich die Herzmuskelzellen annähernd synchron in einer durch das Reizleitungssystem und die Herzgeometrie vorgegebenen Reihenfolge.

Herzzyklus

Der Herzzyklus beschreibt die zeitliche Abfolge von Füllung und Entleerung der Herzkammern. Vier Phasen (Abb. 26.1):

- Anspannungsphase: Der ventrikuläre Druck erhöht sich, das Ventrikelvolumen bleibt jedoch konstant.
- Austreibungsphase: Das Blut wird aus den Ventrikeln in die großen Arterien gepumpt.
- Entspannungsphase: Der Ventrikeldruck nimmt ab, das Ventrikelvolumen bleibt jedoch konstant.
- Füllungsphase: Das Blut fließt aus den Vorhöfen in die Ventrikel.

Anspannungsphase und Austreibungsphase = Systole; Entspannungsphase und Füllungsphase = Diastole. In Ruhe (Herzfrequenz ca. 70 min^{-1}) ist die Diastole etwa doppelt so lang wie die Systole. Bei Herzfrequenzen > 150 min^{-1} sind Systole und Diastole etwa gleich lang.

Kontraktionsformen des Herzmuskels

Die Kontraktion der Herzmuskelzellen wird durch das Aktionspotenzial ausgelöst und dauert je nach Herzfrequenz ca. 200–400 ms. Vier Formen der Kontraktion (Abb. 26.2):

- Lastfreie Kontraktion: Der Muskel verkürzt sich, ohne eine Last zu heben.
- Isometrische Kontraktion: Die Länge des Muskels wird vorgegeben und fixiert, die Kraft erhöht sich.
- Isotone Kontraktion: Der Muskel wird durch eine Last vorgedehnt und hebt diese Last.
- Unterstützungskontraktion: der Muskel wird durch eine kleine Last (Vorlast) vorgedehnt und an einer größeren Last (Nachlast) befestigt, die durch eine Unterlage »unterstützt« wird; er kontrahiert sich zunächst isometrisch, sobald die Kraft groß genug ist, um die Nachlast anzuheben, kontrahiert er sich isoton. Für die bei der Unterstützungskontraktion geleistete Arbeit (W) gilt: W (Nm) = Kraft (N) × Weg (m).

26.2 Frank-Starling-Mechanismus und Laplace-Gesetz S. 543

Frank-Starling-Mechanismus im linearen Herzmuskelpräparat

- Die maximale Kraft des Herzmuskels während eines Aktionspotenzials hängt von seiner Vordehnung ab. Je stärker die Vordehnung, desto größer ist die isometrische Kraft. Abb. 26.3
- Die maximale Kraft wird bei einer Sarkomerlänge von ca. 2,2 µm erreicht (physiologischer Bereich 1,9–2,3 µm).
- Der Frank-Starling-Mechanismus beruht v. a. auf der dehnungsabhängigen Erhöhung der Kalziumsensitivität der kontraktilen Proteine.

Frank-Starling-Mechanismus im isolierten Herzen

- Die Kontraktionsformen isolierter Herzmuskelpräparate lassen sich auf das Herz als Hohlmuskel übertragen; dabei entspricht das Ventrikelvolumen der Länge der Herzmuskelzellen, und der durch die Kontraktion generierte Druck entspricht der von den Zellen generierten Kraft.
- Aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus hängt der während der Systole erzeugte ventrikuläre Druck vom enddiastolischen Volumen ab: je stärker die Füllung, desto größer der Druck.
- Der Unterstützungskontraktion entspricht im isolierten Herzen eine isovolumetrische Kontraktion, der eine isotonische Kontraktion folgt. Abb. 26.4

Laplace-Gesetz

- Das Laplace-Gesetz beschreibt den Zusammenhang zwischen dem Innendruck einer Kugel und ihrer Wandspannung: P = K × (2 d/r) [P = intraventrikulärer Druck (N cm^{-2}), K = tangentiale Wandspannung (N cm^{-2}), d = Dicke der Herzwand (cm) und r = Radius des linken Ventrikels (cm)]. Abb. 26.5
- Bei doppeltem Radius muss die Herzmuskulatur die doppelte Wandspannung aufbringen, um den gleichen Druck zu generieren. Der Ventrikel produziert bei stärkerer Füllung einen wesentlich geringeren Druck als bei schwächerer Füllung. Der Frank-Starling-Mechanismus kompensiert diese funktionell ungünstige Auswirkung des Laplace-Gesetzes.

26.3 Arbeitsdiagramm S. 547

Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels

Das **Druck-Volumen-Diagramm** spiegelt die Aktionsphasen des Herzens wider (Abb. 26.6, Abb. 26.7):

- Anspannungsphase: isovolumetrische Kontraktion
- Austreibungsphase: zunächst Anstieg, dann Abfall des Ventrikeldruckes
- Entspannungsphase: isovolumetrische Relaxation
- Füllungsphase: geringfügiger Anstieg des Ventrikeldruckes

Die **Ruhe-Dehnungs-Kurve** beschreibt die mechanischen Eigenschaften des erschlafften Herzmuskels. Die Compliance der Ventrikelwand während der Diastole ist sehr groß. Die Fläche des **Arbeitsdiagramms** ist ein Maß für die vom Herzen geleistete Arbeit (W). [W (Nm) = Druck (N cm^{-2}) × Volumen (cm^3)]. Die Auswurffraktion (*ejection fraction*, EF) ist der Anteil des Ventrikelvolumens, das während der Systole ausgeworfen wird (EF = Schlagvolumen/enddiastolisches Volumen).

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Rolle von Vorlast, Nachlast und Kontraktilität

Im isolierten Herzen hängt die Pumpleistung des linken Ventrikels (bei konstanter Herzfrequenz) ausschließlich von drei Parametern ab: Vorlast, Nachlast und Kontraktilität. ◘ Abb. 26.8, Abb. 26.9

- **Vorlast** = die Wandspannung (Kraft pro cm^2 Muskelquerschnitt), die am Ende der Diastole im Ventrikel vorliegt. Bei Erhöhung der Vorlast erhöht sich die enddiastolische Füllung und es wird ein größeres Schlagvolumen gegen den gleichen Druck ausgeworfen → die EF steigt.
- **Nachlast** = die Wandspannung, die während der Systole im Ventrikel vorliegt. Bei Erhöhung der Nachlast wird ein kleineres Schlagvolumen gegen einen höheren Druck ausgeworfen → die EF sinkt.
- Erhöhung der **Kontraktilität** des Herzmuskels =Anstieg der Kontraktionskraft, der unabhängig von Vordehnung und Herzfrequenz eintritt. Bei einer Erhöhung der Kontraktilität wird ebenfalls ein größeres Schlagvolumen gegen den gleichen Druck ausgeworfen; der Ventrikel entleert sich stärker, obwohl die enddiastolische Füllung konstant bleibt → die EF steigt.

Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels im intakten Herz-Kreislauf-System

Im intakten Herz-Kreislauf-System bestimmt der arterielle Blutdruck die Nachlast des linken Ventrikels, und der zentrale Venendruck (ZVD), der in etwa dem Druck im rechten Vorhof entspricht, bestimmt die Vorlast des rechten Ventrikels. Bei einem Anstieg des ZVD, des arteriellen Drucks oder der Kontraktilität ändert sich das Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels folgendermaßen (◘ Abb. 26.10):

- **Anstieg des ZVD**: Es erhöhen sich sowohl die enddiastolische Füllung des rechten Ventrikels als auch, vermittelt durch den kleinen Kreislauf, die enddiastolische Füllung des linken Ventrikels; dieser wirft ein größeres Schlagvolumen gegen den gleichen Druck aus → die EF steigt.
- **Anstieg des arteriellen Drucks**: Der linke Ventrikel wirft ein kleineres Schlagvolumen gegen einen höheren Druck aus → die EF sinkt.
- Gleichzeitiger **Anstieg des arteriellen Drucks und der Kontraktilität** (z. B. bei Hypertonie): Der linke Ventrikel wirft in etwa das gleiche Schlagvolumen gegen einen höheren Druck aus → die EF bleibt annähernd konstant.

26.4 Zusammenspiel von Herz und Kreislauf S. 550

Herzfunktionskurve und Gefäßfunktionskurve

Im intakten Herz-Kreislauf-System beeiflussen sich ZVD, arterieller Blutdruck und Kontraktilität des Herzmuskels gegenseitig:

- **Herzfunktionskurve** = Abhängigkeit des HZV vom ZVD. Ein Anstieg des ZVD bewirkt eine Erhöhung der Pumpleistung des rechten Herzens und damit indirekt auch eine Erhöhung der Pumpleistung des linken Herzens. Bei einer Erhöhung des ZVD nimmt daher das HZV zu.
- **Gefäßfunktionskurve** = Abhängigkeit des ZVD vom HZV. Umgekehrt beeinflusst die Pumpleistung des Herzens auch die Drücke in den Blutgefäßen. Wenn sich das HZV erhöht, steigt der arterielle Druck und der ZVD sinkt. ◘ Abb. 26.11, Abb. 26.12

Herz-Kreislauf-Diagramm

Stellt man Herz- und Gefäßfunktionskurve in einem Koordinatensystem dar, ergibt sich das Herz-Kreislauf-Diagramm ◘ Abb. 26.13. Die wichtigsten Parameter, die die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems beeinflussen, sind:

- Kontraktilität des Herzmuskels,
- Blutvolumen,
- Venentonus,
- totaler peripherer Widerstand (TPR),
- Herzfrequenz.

Veränderungen im Herz-Kreislauf-System bei erhöhter Belastung

Bei erhöhter Belastung wird der Sympathikus aktiviert und es ändern sich gleichzeitig Kontraktilität, arterieller Blutdruck, ZVD, Venentonus und TPR → Zunahme der Fläche des Arbeitsdiagramms. ◘ Abb. 26.14

26.5 Regulation der Kontraktionskraft des Herzens S. 554

Positiv-inotrop wirkende Substanzen

Steigerung der Kontraktilität unabhängig von Vordehnung und Herzfrequenz = positiv-inotrope Wirkung. Positiv-inotrop wirken z. B.:

- **Herzglykoside**: Sie hemmen die Natriumpumpe (Na^+/K^+-ATPase) → zunächst Anstieg der freien intrazellulären Na^+-Konzentration, sekundär verstärkte Ca^{2+}-Aufnahme in die Herzmuskelzelle → vermehrte Ca^{2+}-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) während der Systole und damit Zunahme der Kontraktionskraft. ◘ Abb. 26.15
- **Adrenalin und Noradrenalin**: Sie binden an die adrenergen β-Rezeptoren → Aktivierung der Proteinkinase A. Diese phosphoryliert zahlreiche Proteine in der Herzmuskelzelle und moduliert dadurch deren Funktion. Am Ende der Signaltransduktionskaskade stehen u. a. ein Anstieg des Ca^{2+}-Einstroms über spannungsabhängige Ca^{2+}-Kanäle und eine Beschleunigung des Ca^{2+}-Transports in das SR → Verstärkung und Verkürzung der Kontraktion der Herzmuskelzellen.

Abhängigkeit der Kontraktionskraft von der Herzfrequenz

- Positive Frequenzinotropie: Erhöhung der Herzfrequenz führt zu einer Verstärkung der Kontraktionskraft. ◘ Abb. 26.16

Notizen

- Erhöhte Aktionspotenzialfrequenz → vermehrte Aufnahme von Na^+- und Ca^{2+}-Ionen in die Herzmuskelzelle und sekundär, bedingt durch eine verstärkte Ca^{2+}-Aufnahme ins SR, verstärkte Ca^{2+}-Freisetzung während der Systole

Mechanosensorische Rückkopplungsmechanismen

- Neurale Volumen- bzw. Drucksensoren in den Vorhöfen bzw. im linken Ventrikel
- Dehnungsabhängige Freisetzung der natriuretischen Peptide ANP (*atrial natriuretic peptide*) und BNP (*brain natriuretic peptide*) aus atrialen Myozyten
- Mechanoelektrisches Feedback

26.6 Herzinsuffizienz S. 557

Ursachen der Herzinsuffizienz

- Systolische Pumpfunktionsstörung: unzureichende Entleerung eines Ventrikels (z. B. bei arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit)
- Diastolische Pumpfunktionsstörung: unzureichende Füllung eines Ventrikels (z. B. bei Fibrose, Ischämie oder Mitralstenose)

Kompensatorische Mechanismen

Mechanische und neuroendokrine Anpassungsvorgänge, die den arteriellen Blutdruck und das HZV imNormbereich halten (kompensierte Herzinsuffizienz):

- Aktivierung des Sympathikus → Zunahme der Herzfrequenz und der Kontraktilität
- Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) → Flüssigkeitsretention.

Abb. 26.17, Symptome der Herzinsuffizienz S. 558

Remodelling

- Remodelling: struktureller und funktioneller Umbau des Herzens bei Herzinsuffizienz durch die Wirkungen verschiedener Hormone und Peptide (Adrenalin, Noradrenalin, Angiotensin II, Aldosteron, Endothelin, ANP und BNP), die eine Änderung der Expression zahlreicher Gene im Herzen bewirken.
- Langfristig wirkt sich das Remodelling ungünstig aus (Verminderung der Kontraktilität, Begünstigung von Arrythmien). Oft führt Herzinsuffizienz zu einer dilatativen Kardiomyopathie.

26.7 Untersuchung der Herzmechanik am Patienten S. 560

Auskultation

- **Auskultation**: Erkennen von Herzrhythmusstörungen und Herzklappenschädigungen Abb. 26.18
- **Echokardiographie**: Analyse der Bewegungen der Herzklappen und der Herzwand
- **Doppler-Echokardiographie**: Erkennung von Undichtigkeiten der Herzklappen
- **Kardiale Computertomographie**: Beurteilung von koronaren Kalkablagerungen und lokalen koronaren Stenosen bei koronarer Herzkrankheit
- **Magnetresonanztomographie**: Erfassung lokaler Wandbewegungsstörungen, lokaler Narbenbildung und des Ventrikelvolumens
- **Herzkatheteruntersuchung**: Bestimmung der Drücke in den Vorhöfen, in den Ventrikeln und in den großen Blutgefäßen; Bestimmung der Volumina der Ventrikel und Darstellung der Koronargefäße durch lokale Kontrastmittelinjektion; Beseitigung von Stenosen der Koronararterien.

27 Herzstoffwechsel und Koronardurchblutung

27.1 Energieumsatz des Myokards S. 566

Herzarbeit

- Die kontinuierliche Pumpfunktion des Herzens erfordert eine ausreichende aerobe Energiegewinnung.
- Die kontinuierliche Energiebereitstellung ist Voraussetzung für die Druck-Volumenarbeit und die Beschleunigung der Pulswelle.
- Der Energieumsatz des linksventrikulären übertrifft den des rechtsventrikulären Myokards ca. 7-fach.
- Auf zellulärer Ebene erfolgt der Energieumsatz durch ATP-Spaltung im Rahmen des Querbrückenzyklus, aktive Ionentransporte (v. a. Ca^{2+}) sowie weitere Syntheseleistungen und die Wärmebildung.

Myokardfunktion und Sauerstoffverbrauch

- Die vom Herzen verrichtete Arbeit bezieht sich auf den Energieumsatz pro Herzzyklus. Hier ist insbesondere die Druck-Volumenarbeit maßgeblich (75%).
- Die vom Herzen erbrachte Leistung (Arbeit/Zeit) berücksichtigt außerdem die Herzfrequenz. Zur Abschätzung der Herzleistung dient insbesondere das Druck-Frequenz-Produkt.

27.2 Substrate und Stoffwechsel S. 567

Substrate des Herzstoffwechsels

Wichtige Substrate sind Fettsäuren, Laktat und Glukose. Abb. 27.1, Abb. 27.2

Energiereserven und Durchblutung des Herzmuskels

- Ein nicht ausreichender Sauerstoffantransport über die Koronardurchblutung führt zum Kontraktionsverlust innerhalb weniger Sekunden.
- Die Zeitreserve bis zum Auftreten irreversibler Myokardschäden bei Ischämie ist ca. 20 min.

Ischämiesyndrome S. 568

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

27.3 Koronardurchblutung S. 569

Sauerstoffverbrauch und Koronardurchblutung

- Für die Koronardurchblutung ist eine kontinuierlich hohe Sauerstoffextraktion typisch (60–70%).
- Steigerung der Koronardurchblutung ist Voraussetzung für Steigerung des Sauerstoffverbrauchs bei körperlicher Arbeit.
- Insbesondere im Subendokard des linksventrikulären Myokards stoppt die Durchblutung während der Systole.
- Abnahme der Diastolendauer (hohe Herzfrequenz) kann die Koronardurchblutung einschränken.
- Nicht ausreichende Steigerung der Koronardurchblutung während körperlicher Arbeit → Angina-pectoris-Symptomatik
- Typische Ursache für einen Herzinfarkt (Myokardnekrose): Koronarthrombose

Tonusregulation an Koronargefäßen

- An der basalen Tonuseinstellung der Koronargefäße sind insbesondere neuronale und humorale Mechanismen beteiligt.
- Die lokale Anpassung von Koronardurchblutung und Energiebedarf erfolgt über die Interaktion von metabolischen und endothelialen Faktoren.
- Die glattmuskuläre Autoregulation stabilisiert die Koronardurchblutung über einen arteriellen Druckbereich von 60–140 mmHg.

Koronare Herzkrankheit S. 571

28 Kreislauf

28.1 Einführung und Strömungsmechanik S. 573

Transportsystem Kreislauf

Transport per Konvektion verkürzt den Diffusionsweg auf ca. 0,5 µm in der Lunge und 10 µm in den Organen. Verteilung des Herzzeitvolumens auf die Organe (Abb. 28.2):

- Lunge 100%
- Nieren und Muskel 20%
- Gehirn 15%
- Koronarsystem 5%

Grundlagen der Flüssigkeitsströmung in Gefäßen

- **Ohm-Gesetz** der Hämodynamik: $I = \Delta P/R$ [I = Stromstärke, ΔP = Druckdifferenz, R = Widerstand]. Die Stromstärke ist dabei das Produkt aus mittlerer Blutströmungsgeschwindigkeit und dem Gefäßquerschnitt.
- Bei Reihenschaltungen von Gefäßwiderständen werden diese addiert, bei Parallelschaltung addiert man die Leitwerte (Kehrwerte).

Strömungsgesetze

- **Newton-Reibungsgesetz** für homogene Flüssigkeiten: $\tau = \eta \times \gamma$ [τ = Schubspannung, η = Schubspannung, γ = Geschwindigkeitsgradient] Abb. 28.3
- **Hagen-Poiseuille-Gesetz** für laminare Strömungen homogener Flüssigkeiten: $I = (r^4\pi\Delta P)/(8\,\eta l)$ [I = Stromstärke, r = Innenradius, ΔP = Druckdifferenz, η = Viskosität, l = Länge]
- **Reynolds-Zahl**: zwischen 2.000 und 2.200 Übergang laminarer in turbulente Strömungen
- **Viskosität**: Die Viskosität ist abhängig von der Blutzusammensetzung und der Strömungsgeschwindigkeit (reversible Aggregation der Erythrozyten bei niedrigem Fluss). Bei Abnahme des Gefäßradius unter 300 µm drehen die Erythrozyten in den Zentralstrom (Axialmigration). Die Blutviskosität nimmt bis zu einem Kapillardurchmesser von 5–10 µm ab (Fahraeus-Lindqvist-Effekt). Abb. 28.5

28.2 Eigenschaften der Gefäßwand und arterielle Hämodynamik S. 577

Wandspannung in der Gefäßwand

- Der transmurale Druck P dehnt die Gefäßwand und erzeugt dabei eine tangentiale Wandspannung σ ($\sigma = P \times r_i/h$ [r_i = Innenradius, h = Wanddicke]
- Für die elastische Weitbarkeit (Compliance C) gilt $C = \Delta V/\Delta P$.
- Der Volumenelastizitätskoeffizient E‘ ist der Kehrwehrt der Compliance.

Gefäßaneurysmen S. 578

Pulswellen

Der Auswurf des Blutes in die Aorta erzeugt einen lokalen Druckanstieg, der sich als Pulswelle fortpflanzt. Abzweigungen und Querschnittsänderungen reflektieren die Pulswelle. Bei entgegengesetzten Wellen werden die Drücke addiert, die Stromstärken subtrahiert, weshalb Druckpuls, Strompuls und Querschnittspuls im arteriellen System nicht identisch sind.

Strompulse

- Maximale Stromstärke in der Aorta ascendens: 500–600 ml/s (120 cm/s bei 5°cm² Aortenquerschnitt); die mittlere Strömungsgeschwindigkeit beträgt dagegen nur 15–20 cm/s. Abb. 28.6
- Im peripheren Strompuls findet sich durch die Wellenreflektion eine frühdiastolische Rückstromphase.

Druckpulse

- Die Druckpulsamplitude beträgt in der Aorta ca. 40 mmHg und steigt nach peripher an.
- Der mittlere arterielle Blutdruck Pm beträgt ca. P_{diast} + 1/3 Druckpulsamplitude.
- Der systolische Blutdruck ist das Maximum, der diastolische Blutdruck das Minimum der Druckpulskurve.
- Die Inzisur in der Aortendruckkurve entspricht dem Schluss der Aortenklappe und somit dem Ende der Systole.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Die Dikrotie (Doppelgipfeligkeit) der peripheren Druckpulswelle entsteht durch Wellenreflektion.
- Die Druckpulswellengeschwindigkeit in der Aorta ist 4–6 m/s und nimmt nach peripher zu.

Abb. 28.7

Verteilung von Druck und Strömung im Gefäßsystem

- **Terminale Arterien und Arteriolen** erzeugen den größten Strömungswiderstand (45–55% des totalen peripheren Widerstands). Ihre Durchmesseränderung reguliert die Organdurchblutung. Der Blutdruck fällt in diesen Widerstandsgefäßen steil ab und beträgt am Beginn der Kapillaren im Mittel nur noch ca. 25 mmHg. Abb. 28.8
- Aufgrund der Zunahme des Gesamtquerschnitts durch vielfache Verzweigungen tragen die **Kapillaren** nur 20–25% zum totalen peripheren Widerstand bei. Der größte Gesamtquerschnitt findet sich in den **Venolen**, weshalb hier die mittlere Strömungsgeschwindigkeit das Minimum erreicht (ca. 0,03 cm/s). Abb. 28.8

28.3 Niederdrucksystem S. 582

Charakterisierung des Niederdrucksystems

Das Niederdrucksystem enthält ca. 85% des Blutvolumens, hat eine 200-fach größere Compliance als das arterielle System und dient als Volumenspeicher.

- Es beinhaltet alle Körpervenen, rechtes Herz, Lungengefäße, linken Vorhof und während der Diastole den linken Ventrikel
- Füllungszustand und Tonus der glatten Muskulatur bestimmen die venöse Compliance. Bei transmuralen Drücken unter 0 mmHg kollabieren die Venen.

Einfluss der Herzaktion

- Statischer Blutdruck (ca. 6–7 mmHg) = mittlerer Füllungsdruck des Gesamtgefäßsystems
- Zentraler Venendruck (3–5 mmHg) = mittlerer Druck in den herznahen Körpervenen; beeinflusst über den Frank-Starling-Mechanismus die kardiale Auswurfleistung

Der Venenpuls ist ein Abbild des Druckverlaufs im rechten Vorhof (Abb. 28.10).

- a-Welle: Vorhofkontraktion
- c-Welle: Druckanstieg im Ventrikel
- x-Minimum: Sog durch Verschiebung der Ventilebene
- y-Senkung: Öffnung der Segelklappen

Einfluss der Schwerkraft auf die Drücke im Gefäßsystem

- Die hydrostatischen Drücke der Erdgravitation addieren sich auf die hydrodynamischen Drücke. In den Fußvenen werden bei Orthostase Werte bis 90 mmHg venös und 180 mmHg arteriell erreicht.
- In der hydrostatischen Indifferenzebene (5–10 cm unterhalb des Diaphragmas) ändert sich der Blutdruck bei Lagewechsel nicht. Abb. 28.12
- Durch den intrathorakalen Unterdruck bleibt der transmurale Druck der herznahen Venen positiv (kein Kollaps!).

Venöser Rückstrom: Muskelpumpe

- Der venöse Rückstrom wird durch das vom Herzen erzeugte Druckgefälle bedingt.
- Der Ventilebenenmechanismus und die durch Atemtätigkeit ausgelösten Druckschwankungen fördern den Rückstrom.
- In der Orthostase leistet die Muskelpumpe einen wichtigen Beitrag zum Rückstrom aus der unteren Extremität, da die Muskelanspannung die Venen komprimiert. Venenklappen richten den Blutstrom herzwärts und leiten das Blut in tiefe Venen.

Abb. 28.13, Chronisch-venöse Insuffizienz und Varikosis S. 585, Thrombose S. 586

28.4 Mikrozirkulation S. 587

Aufbau der terminalen Strombahn

Die Mikrozirkulation umfasst (Abb. 28.14);

- Durchblutungssteuernde Arteriolen (Ø 40–80 µm) und Metarteriolen (Ø 8–20 µm)
- Venolen (Ø 8–50 µm)
- Kapillaren (Ø 4–8 µm)
- Terminale Lymphgefäße

Die Austauschfläche der Kapillaren und postkapillären Venolen beträgt 300–1000 m^2; der Stoffaustausch erfolgt per Diffusion. Abb. 28.15

Stoffaustausch

- Lipidlösliche Stoffe diffundieren transzellulär, daher ist der Austausch nur durchblutungslimitiert.
- Wasserlösliche Stoffe müssen über kapilläre Poren diffundieren, daher ist der Austausch diffusionslimitiert und von der Porengröße und -zahl abhängig. Abb. 28.16
- Die **Kapillarfiltration** ist abhängig vom effektiven Filtrationsdruck (P_{eff}), der der Differenz der hydrostatischen (ΔP) und kolloidosmotischen Drücke ($\Delta\pi$) entspricht, und dem Filtrationskoeffizienten K_f. K_f ist das Produkt aus hydraulischer Leitfähigkeit und Austauschfläche. Die **Starling-Gleichung** beschreibt den Volumenstrom (J_v) $J_v = K_f \times P_{eff} = K_f (\Delta P - \Delta\pi)$.
- In Kapillaren herrscht ein Filtrationsgleichgewicht zwischen initialem Ausstrom ins Interstitium (ca. 20 l/Tag) und terminalem Wiedereinstrom. Ca. 2 l/Tag des Filtrats werden über Lymphgefäße abtransportiert.
- Abb. 28.17, Diabetische Mikroangiopathie S. 588

Ödeme

Ödeme: Flüssigkeitsansammlungen im Interstitium bedingt durch:

- Erhöhter Filtrationsdruck
- Erniedrigter kolloidosmotischer Druck
- Erhöhte Kapillarpermeabilität
- Behinderung des Lymphabflusses

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Lymphgefäßsystem

- Lymphgefäße transportieren Gewebeflüssigkeit, Eiweiß und andere Stoffe, die über Spalten an den Lymphkapillaren eintreten.
- Lymphgefäße kontrahieren sich rhythmisch und werden durch Kompressionskräfte ausgedrückt, Klappen richten dabei den Lymphfluss. ◘ Abb. 28.18

28.5 Nerval vermittelte Durchblutungsregulation S. 593

Gefäßtonus

- Die Organdurchblutung ist abhängig von der lokalen Gefäßarchitektur und dem Tonus der Blutgefäße. Dieser entspricht dem basalen Tonus, der durch lokale Einflüsse und nervale Stimuli moduliert wird.
- Je höher der Ruhetonus, desto höher ist die Durchblutungsreserve (besonders hoch in Haut und Skelettmuskel).
- Die Durchblutung von Gehirn und Koronararterien nimmt bei Vasokonstriktion nur geringfügig ab. ◘ Abb. 28.19

Sympathisch-adrenerge vasokonstriktorische Fasern

- Die Nervenfasern des sympathischen Nervensystems setzen an Varikositäten Noradrenalin frei ◘ Abb. 28.21
- Die tonische Aktivität sympathischer Fasern bestimmt wesentlich den peripheren Widerstand. Sympathikusblockade führt zur massiven Abnahme des totalen peripheren Widerstands mit deutlicher Hypotonie.
- Die Vasodilatation im Rahmen des Barorezeptorenreflexes und der Thermoregulation sind durch Hemmung des Sympathikus vermittelt.
- Die Noradrenalinwirkung wird durch Wiederaufnahme (80%) oder Diffusion ins Blut und Abbau über Katechol-O-methyl-Transferase und Monoaminoxidase beendet. Plasma-Noradrenalinspiegel korrelieren mit daher mit der Sympathikusaktivität.
- Die Vasokonstriktion wird über α_1-Adrenozeptoren vermittelt. Präsynaptische α_2-Adrenozeptoren, H^+, K^+, Adenosin, Azetylcholin, Histamin und Serotonin hemmen die Noradrenalinfreisetzung, Angiotensin II fördert sie.

◘ Abb. 28.20

Nerval vermittelte Vasodilatationen

- Parasympathisch-cholinerge Neurone vermitteln über die Freisetzung von NO eine Vasodilatation in Koronararterien, Piaarterien und Genitalorganen.
- Die Erektion wird durch eine NO-vermittelte Vasodilatation bedingt.
- Der Axonreflex, der über afferente nozizeptive C-Fasern und die Neuropeptide Substanz P und *calcitonin-gene related peptide* vermittelt wird, steigert die Hautdurchblutung nach mechanischer oder chemischer Reizung.

28.6 Komponenten des lokalen Gefäßtonus S. 596

Myogener Tonus

Der basale Gefäßtonus entsteht durch das Zusammenspiel von myogenem Tonus und von lokalen Metaboliten. Der myogene Tonus ist Folge einer dehnungsinduzierten Kontraktion der glatten Muskulatur. Besonders ausgeprägt ist er in Niere und Gehirn. Die Lunge zeigt keine myogene Antwort.

Gewebemetabolite

Stoffwechselprodukte (besonders H^+ und K^+, aber auch Adenosin), die u. a. im Rahmen von Muskelarbeit gebildet werden, lösen direkt an der glatten Muskulatur eine metabolische Vasodilatation aus.

Autakoide

Diese Gewebehormone (u. a. Histamin, Serotonin, Bradykinin) sind vasoaktive Substanzen mit autokriner und parakriner Wirkung, die v. a. bei Entzündungen von Bedeutung sind.

- Das aus Mastzellen freigesetzte **Histamin** steigert u. a. die vaskuläre Permeabilität.
- **Serotonin** (5-HT), das u. a. aus Thrombozyten freigesetzt wird, ist ein wichtiger Mediator der Vasokonstriktion im Rahmen der primären Hämostase.
- **Eikosanoide** sind Derivate der Arachidonsäure. Thromboxan A_2 ist ein potenter Vasokonstriktor, der aus Plättchen freigesetzt wird. Prostaglandin I_2 ist ein potenter endothelialer Vasodilatator.

28.7 Modulation des Gefäßtonus durch zirkulierende Hormone und vasoaktive Peptide S. 598

Katecholamine

- Nordadrenalin: grundsätzlich vasokonstriktorisch
- Adrenalin: Rezeptorbesatz-abhängige Reaktion – Vasodilatation über β-Adrenozeptoren, Vasokonstriktion über α_1-Rezeptoren, da Affinität zu $\beta > \alpha$; in niedrigen Konzentrationen häufig Vasodilatation

Angiotensin II und Adiuretin

- **Angiotensin II** steigert den Blutdruck über Sympathikus-Sensitisierung, renale Wasser- und Salzretention und Stimulation von Durst und Salzappetit. Direkte vasokonstriktorische Effekte von Angiotensin II treten außerhalb der Niere v. a. in hohen pharmakologischen Konzentrationen auf. ◘ Abb. 28.22
- **Adiuretin** wirkt ebenfalls vornehmlich renal. Der vasokonstriktorische Effekt von Adiuretin, der über V1-Rezeptoren vermittelt wird, kommt erst bei sehr hohen Plasmakonzentrationen, z. B. bei starkem Blutverlust, zum Tragen.

Natriuretische Peptide

- Natriuretische Peptide (u. a. ANP und BNP) werden nach Dehnung der Herzvorhöfe freigesetzt.

Notizen

- Sie erhöhen über die partikuläre Guanylylzyklase die zelluläre cGMP-Konzentration → Senkung des zentralen Venendrucks über Dilatation von Venen, Natriurese und Diurese.

28.8 Das Endothel: zentraler Modulator vaskulärer Funktionen S. 600

Endothelvermittelte Tonusmodulation

- Das Endothel transportiert und metabolisiert biogene Amine und Adeninnukleotide. Das *angiotensin-converting enzyme* (ACE) wird auf seiner Oberfläche exprimiert.
- Endothelial gebildete Vasodilatatoren sind Stickstoffmonoxid (NO), Prostazyklin (PGI_2) und der *endothelium-derived hyperpolarizing factor* (EDHF). Die NO-Produktion wird über die vaskuläre Schubspannung und Gewebehormone wie Serotonin und Azetylcholin stimuliert.
- Wichtige endothelial gebildete Vasokonstriktoren sind Endothelin und Urotensin II

Abb. 28.23

Wirkungsmechanismen und Effekte von NO

- Die Aktivierung der löslichen Guanylylzyklase steigert die zelluläre cGMP-Konzentration. Die folgende Vasodilatation dämpft vasokonstriktorische Effekte und passt den Durchmesser von vorgeschalteten Arterien bei metabolischer Blutflusssteigerung an. Die schubspannungsabhängige Freisetzung von NO in vorgeschalteten Arterien ist somit eine stromaufwärts gerichtete Fortsetzung der metabolischen Vasodilatation. Abb. 28.24
- NO wirkt anti-atherosklerotisch, da es die Proliferation glatter Muskelzellen, die Adhäsion von Leukozyten und die Aggregation von Thrombozyten hemmt. Abb. 28.25
- Sauerstoffradikale reagieren mit NO und limitieren so seine biologischen Effekte. Eine gesteigerte Radikalproduktion bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren führt hierüber zur endothelialen Dysfunktion. Abb. 28.26, Endotheliale Dysfunktion S. 604, Atherosklerose S. 604

Angiogenese

- **Angiogenese**: Gefäßneubildung durch Aussprossen von Endothelzellen. Der Prozess wird maßgeblich durch den endothelialen Wachstumsfaktor VEGF reguliert, der bei Hypoxie im Gewebe gebildet wird. Dort fördert dieser Migration, Proliferation und Permeabilität. Abb. 28.27
- Bei der **Vaskulogenese** entstehen Blutgefäße während der Embryonalentwicklung aus Vorläuferzellen.
- **Arteriogenese**: Reifung größerer Gefäße aus vorbestehenden Kapillaren

28.9 Synopsis der lokalen und systemischen Durchblutungsregulation S. 607

Lokale Mechanismen

- Regulation der Organdurchblutung durch neurogene, myogene, humorale, lokal-chemische und endotheliale Mechanismen (Abb. 28.28)
- Charakteristische Druck-Stromstärke-Beziehungen für die verschiedenen Organe (Abb. 28.29). Die Lunge zeigt dabei ein druckpassives, dehnbares Verhalten. Die Nierenstrombahn ist der Prototyp des autoregulierten Gefäßsystems.
- **Funktionelle (metabolische) Hyperämie**: Zusammenhang zwischen Stoffwechselaktivität und Blutung. Lokale Metabolite wirken dabei dilatierend und hemmen die Noradrenalinfreisetzung.
- **Reaktive Hyperämie**: bei Reperfusion nach Unterbrechung der Blutzufuhr. Bei kurzen Ischämien (<30 s) ist diese durch den Abfall des myogenen Tonus bei reduziertem Perfusionsdruck bedingt. Bei längerer Ischämie spielt die Freisetzung von lokalen Vasodilatatoren (H^+, K^+, NO) eine zunehmende Rolle.

Pressorezeptorenreflex und seine funktionelle Bedeutung

- Die systemische Kreislaufregulation dient der Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks, um eine suffiziente Perfusion der Organsysteme sicherzustellen. Der Pressorezeptorenreflex ist dabei für die kurzfristige Blutdruckregulation verantwortlich. Mittelfristig desensibilisieren die Rezeptoren bei Hypertonie (Baroreflex-Reset).
- Die in den großen thorakalen und zervikalen Arterien gelegenen Pressorezeptoren zeigen ein Proportional-Differenzial-Verhalten und erfassen somit Blutdruck, Blutdruckamplitude und die Herzfrequenz. Abb. 28.30, Abb. 28.31
- Die afferenten Impulse der Pressorezeptoren hemmen in der ventrolateralen Medulla oblongata kontinuierlich die Sympathikusaktivität. Diese negative Rückkopplung senkt die Herzfrequenz und den peripheren Widerstand und somit den arteriellen Blutdruck. Über die Weiterleitung des Signals zum Nucl. ambiguus steigern Pressorezeptoren die Aktivität des Parasympathikus. Abb. 28.32
- Kardiopulmonale Afferenzen vermitteln zusätzlich eine tonische Hemmung der Sympathikusaktivität.
- Die kombinierte Ausschaltung kardiopulmonaler Afferenzen und der Pressorezeptoren an den großen Arterien führt zur dauerhaften Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks. Abb. 28.33

Einfluss kardialer Dehnungsrezeptoren und arterieller Chemorezeptoren

- In den Vorhöfen liegende Dehnungsrezeptoren reagieren auf die Vorhofkontraktion (A-Rezeptoren) oder auf den Druckanstieg im Vorhof während der Ventrikelsystole (B-Rezeptoren). Aktivierung von Typ-A-Rezeptoren führt zur Tachykardie

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

ohne Suppression des Parasympathikus. Über afferente Fasern im N. vagus vermitteln B-Rezeptoren ähnliche Effekte wie die Pressorezeptoren und steigern die Diurese. ◘ Abb. 28.34
- Ventrikelrezeptoren haben ebenfalls negativ chronotrope Effekte.
- Aktivierung arterieller Chemorezeptoren bedingt neben einer Steigerung des Atemantriebs einen Anstieg der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens.
- Die Ischämiereaktion des ZNS besteht in einer ausgeprägten Steigerung des totalen peripheren Widerstands.

28.10 Langfristige Regulationsmechanismen S. 612

Grundmechnismen der Volumenregulation

- Die langfristige Regulation des arteriellen Blutdrucks erfolgt v. a. durch Anpassung des Blutvolumens. Ein Anstieg des Blutdrucks führt über Druckdiurese zur Senkung des Blutvolumens. Druckdiurese bezeichnet eine blutdruckabhängige Steigerung der Durchblutung des Nierenmarks aufgrund einer fehlenden Autoregulation der juxtamedullären Glomeruli.
- Ein Abfall des Blutdrucks aktiviert das Renin-Angiotensin-System, was zur Salz- und Wasserretention und zur Steigerung der Flüssigkeitsaufnahme führt.
- Die Steigerung des Plasmavolumens hemmt über Vorhofrezeptoren die Freisetzung von Adiuretin und stimuliert die Sekretion von natriuretischen Peptiden. Beide Mechanismen reduzieren den zentralen Venendruck und das Plasmavolumen. Der Abfall des Plasmavolumens führt zur Steigerung der Sympathikusaktivität und somit über die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zur Salz- und Wasserretention.

◘ Abb. 28.35

Zentralnervöse Steuerung

- Das primäre Kreislaufzentrum liegt in der Formatio reticularis von Medulla oblongata und bulbären Abschnitten der Pons; die übergeordnete Steuerung erfolgt durch den Hypothalamus. ◘ Abb. 28.36
- Der hintere Hypothalamus aktiviert das sympathisch-adrenerge System und erzeugt damit einen allgemeinen Alarmzustand. Der vordere Hypothalamus hat dagegen dämpfende Effekte.
- Kortikale Einflüsse aktivieren das Kreislaufzentrum. Dieses kann im Sinne einer Mitinnervation bei Reizung der motorischen Rindenfelder oder bei der Erwartungs- und Startreaktion erfolgen.

28.11 Anpassung des Kreislaufs an wechselnde Bedingungen S. 615

Physiologie des Blutdrucks

- Normalwerte: systolischer Druck um 120 mmHg, diastolischer Druck um 80 mmHg
- **Hypertonie**: wiederholte Werte > 140 mmHg systolisch und 90 mmHg diastolisch
- Der systolische Druck steigt im Laufe des Lebens aufgrund der Abnahme der Compliance der Arterien an. ◘ Abb. 28.37
- Ätiologisch unterscheidet man die **primär essenzielle Hypertonie** (90–95% aller Fälle) von der **sekundären Hypertonie**. Sekundäre Formen beruhen zu 25% auf renalen Ursachen. Die essenzielle Hypertonie ist eine multifaktorielle Erkrankung. Genetische Ursachen der arteriellen Hypertonie S. 616
- **Erwartungshochdruck:** akuter, psychogener Anstieg des Blutdrucks im Rahmen einer Alarmreaktion

Orthostase

- Bei Übergang vom Liegen zum Stehen (Orthostase) nimmt das Blutvolumen der Beine um ca. 500 ml zu. Venöser Rückstrom, zentraler Venendruck (–3 mmHg), Schlagvolumen (–40%) und systolischer Blutdruck nehmen ab.
- Über die Abnahme der Aktivität von Presso- und Dehnungsrezeptoren wird der Sympathikus enthemmt, der periphere Widerstand (+30%) und die Herzfrequenz (+30%) steigen.

Abb. 28.38, Hypotonie S. 617

Kreislauffunktionen bei körperlicher Arbeit

- Die O_2-Aufnahme korreliert bei dynamischer körperlicher Arbeit mit Herzfrequenz und Herzminutenvolumen (bis ca. 25 l/min).
- Der Anstieg des Sympathikotonus ist neben der rezeptorvermittelten Enthemmung Folge der zentralen Mitinnervation. Eine gesteigerte neurogene Vasokonstriktion und die Produktion lokaler Metabolite führen zur Umverteilung des Blutes vom Splanchnikusbereich und der nicht arbeitenden Muskulatur weg. Initial ist die Hautdurchblutung reduziert, wird aber bei fortdauernder Belastung für die Thermoregulation gesteigert. ◘ Abb. 28.39
- Bei dynamischer körperlicher Arbeit verändert sich der diastolische Blutdruck aufgrund der Reduktion des peripheren Widerstandes nicht wesentlich, während der systolische Druck massiv ansteigt.
- Bei statischer Haltearbeit steigen der periphere Widerstand und somit auch der diastolische Blutdruck an.

Thermische Belastung

- Thermische Belastungen führen zu einer Steigerung der Hautdurchblutung bis auf das ca. 20-fache (6–7 l/min). Es kommt zur Abnahme des diastolischen Blutdrucks und des zentralen Venendrucks. Kompensatorisch wird der Widerstand der Stromgebiete des Magen-Darm-Trakts, der Niere und der Skelettmuskulatur gesteigert.
- Bei Kältebelastung kommt es zur teilweise überschießenden Vasokonstriktion in der Peripherie.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Kreislaufschock

Schock: Zustand, bei dem das vorhandene Herzzeitvolumen nicht ausreicht, um alle Organe suffizient mit Blut zu versorgen. Unterschieden werden:

- Volumenmangelschock
- Kardiogener Schock
- Septischer Schock
- Anaphylaktischer Schock
- Neurogener Schock

28.12 Lungenkreislauf S. 620

Anatomische und funktionelle Charakteristika der Lungenstrombahn

- Der Gesamtwiderstand der Lunge beträgt nur 10% des Widerstands des Körperkreislaufs. Richtwerte für die Drücke sind (in mmHg): A. pulmonalis systolischer Druck 20–25, Mitteldruck ca. 14, diastolischer Druck 9–12; Lungenvenen 7, linker Vorhof 6.
- Aktivierung von sympathischen Fasern hat an der Lunge aufgrund des geringen Tonus nur geringe Einflüsse auf den Gefäßwiderstand, mobilisiert aber durch die große Kapazität erhebliche Volumina.
- Bei der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (**Euler-Liljestrand-Mechanismus**) kommt es zur Umverteilung des Blutflusses von hypoxischen in ventilierte Bereiche der Lunge. Somit dient dieser Effekt der Anpassung der Perfusion an die Ventilation.

Lageabhängigkeit der Lungenperfusion

- Hydrostatische Einflüsse spielen bei den niedrigen intravasalen Drücken der Lunge eine große Rolle, weshalb die Durchblutung der apikalen Regionen nur 10% der in der Lungenbasis vorkommenden Perfusion beträgt. In Ruhe kommt es dabei zum diastolischen Kollaps der apikalen Strombereiche.
- Eine Zunahme des Herzminutenvolumens führt in der A. pulmonalis zu keiner wesentlichen Zunahme des Mitteldrucks. Über Rekrutierung kollabierter Bereiche und die ausgeprägte elastische Weitbarkeit der Strombahn nimmt der totale Widerstand der Lungengefäße bei Steigerung der Durchblutung passiv erheblich ab.
- Die Lungengefäße dienen als wichtiger Blutspeicher. Aus diesem Depot des zentralen Blutvolumens von 650–700 ml können rund 300 ml schnell mobilisiert werden.

28.13 Spezielle Kreislaufabschnitte S. 622

Gehirn

- Die zerebrale Zirkulation reagiert besonders empfindlich auf den P_{CO_2} und den pH-Wert. Hyperventilation führt hier über die Reduktion des P_{CO_2} und die Alkalose zur Abnahme der Durchblutung. Neuronale Aktivität steigert im Gegenzug u. a. über K^+- und Adenosin-Freisetzung die lokale Durchblutung.
- Die starke Autoregulation stellt bei Lageänderungen eine konstante Durchblutung des Gehirns sicher.

Skelettmuskel

- Die Skelettmuskulatur besitzt einen hohen Grundtonus, der bei körperlicher Arbeit durch lokale Metabolite reduziert wird, die Durchblutung kann um das 15- bis 20-fache gesteigert werden.
- Statische Haltearbeit reduziert die Muskeldurchblutung aufgrund des konstant hohen Gewebetonus. Dieser Umstand limitiert die Muskelleistung bei statischen Belastungen erheblich.

Haut

- Eine starke sympathische vasokonstriktorische Innervation sichert bei thermoindifferenten Bedingungen eine hohe tonische Aktivität. Hemmung des Sympathikus führt zur Dilatation. Am Körperstamm wird die Dilatation durch cholinerge Fasern ausgelöst.
- Bei thermischer Belastung steigt die Hautdurchblutung auf über 3 l/min an. In den Akren kann die Durchblutung um das 150-fache zunehmen. Dieses wird z. T. über Eröffnung arteriovenöser Anastomosen erreicht.
- In den Plexus der Haut können bis zu 1500 ml Blut gespeichert werden.

Fetaler Kreislauf

- Im Fetalkreislauf sind die Ventrikel parallel geschaltet und die Lungendurchblutung stark reduziert. Das sauerstoffreiche venöse Blut aus der Plazenta wird über den Ductus venosus Arantii über die V. cava inferior vornehmlich über das Foramen ovale in den linken Ventrikel geleitet. Das sauerstoffärmere Blut der oberen Körperhälfte fließt über die V. cava superior vorzugsweise in den rechten Ventrikel und von dort über die A. pulmonalis und den Ductus arteriosus Botalli in die Aorta. Da sich die Einmündung des Ductus arteriosus hinter dem Abgang der gehirnversorgenden Arterien befindet, wird in der A. carotis eine Sauerstoffsättigung von 60–65% erreicht. ◘ Abb. 28.41
- Aufgrund des Lungenkollapses ist der pulmonale Gefäßwiderstand stark erhöht, daher fließen nur 25% des Blutes in der A. pulmonalis durch die Lunge.
- Die Pumpleistung der Ventrikel ist ähnlich (rechts 45%, links 55%). Von den 200–300 ml kg^{-1} min^{-1} Blut, die gepumpt werden, fließen 60% durch die Plazenta, 40% durch den Körper.
- Der Blutdruck des Feten am Ende der Schwangerschaft beträgt ca. 55 mmHg, die Herzfrequenz 140–160/min.

Transitorischer Kreislauf des Neugeborenen

- Der Anstieg des P_{CO_2} nach der Geburt führt zum Einsetzen der Atmung, wobei der Gefäßwiderstand der Lunge massiv abnimmt. Hierdurch kommt es zur Strömungsumkehr im

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Ductus arteriosus. Der Druck im rechten Vorhof überschreitet den des linken, das Foramen ovale wird zugedrückt.
- Ductus venosus und Ductus arteriosus kontrahieren nach der Geburt aufgrund hämodynamischer Änderungen und obliterieren.

28.14 Messung von Kreislaufgrößen S. 624

Direkte und indirekte Blutdruckmessung
- Die direkte Messung des Blutdrucks erfolgt über Manometer, die mit dem Blut in offener Verbindung stehen, wie Katheterspitzenmanometer oder über Schläuche verbundene Druckaufnehmer.
- Die indirekte Messung nach Riva-Rocci verwendet eine auf Herzhöhe angelegte Manschette und die Auskultation der Korotkow-Geräusche. ◘ Abb. 28.42
- Manschettenbreite: ca. ½ Armumfang (ca. 12 cm). Bei zu dünner Manschette wird der Druck zu hoch gemessen.

Bestimmung des Herzzeitvolumens
- Die Methode nach Fick zur Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) beruht auf der Tatsache, dass die im Organ aufgenommene Stoffmenge gleich der Differenz zwischen zugeleiteter und abgeführter Menge ist.
- Bei der Anwendung dieser Überlegung für Sauerstoff gilt: HZV = Sauerstoffaufnahme/arteriovenöse Sauerstoffkonzentrationsdifferenz.

29 Niere

29.1 Aufgaben und Bau der Niere S. 630

Aufgaben der Niere
- Elimination harnpflichtiger Substanzen (u. a. Harnstoff, Harnsäure, Xenobiotika, Urämietoxine)
- Kontrolle von Volumen und Elektrolytzusammensetzung (v. a. Na^+, K^+, Cl^-, Mg^{2+}, Ca^{2+}, HPO_4^{2-}) des Extrazellulärraumes
- Regulation des Säure-Basen-Haushalts (über H^+- oder HCO_3^--Ausscheidung oder -Bildung).
- Beeinflussung von Blutdruck (über Reninbildung und Volumenregulation) und Knochenmineralisierung (über den Mineralhaushalt)
- Glukoneogenese (v. a. aus Glutamin während Fastenperioden)
- Beeinflussung über Erythropoietin der Erythropoese, über $1,25(OH)_2D_3$ des Mineralhaushaltes und der Immunabwehr sowie über Klotho der $1,25(OH)_2D_3$ Bildung und des Altern
- Bildung von Prostaglandinen, Kininen und Urodilatin

Bau der Niere

Eine Niere enthält etwa 1 Mio. **Nephrone** (kortikal und juxtamedullär) bestehend aus:
- Zu- und abführenden Gefäßen
- Glomerulum
- Tubulussystem

Glomeruläre Filter:
- Endothelzellfenster
- Basalmembran
- Podozytenausläufer

Am Glomerulum liegt der **juxtaglomeruläre Apparat**, der die Reninausschüttung reguliert und das tubuloglomeruläre Feedback vermittelt.

Tubulussystem:
- Proximaler Tubulus
- Henle-Schleife
- Distaler Tubulus
- Verbindungsstück
- Sammelrohr

Funktionelle Organisation der Nephrone

Am Tag werden etwa **150 l Plasmawasser** in den Glomerula filtriert und damit der Kontrolle durch die Niere unterworfen. Die Tubuli nehmen den weitaus größten Teil filtrierter Flüssigkeit durch Resorption zurück. H^+, z. T. K^+ sowie einige organische Säuren und Basen werden sezerniert. ◘ Abb. 29.1 bis 29.3

29.2 Durchblutung und glomeruläre Filtration S. 633

Gefäßabschnitte der Niere

A. renalis → Aa. interlobares → Aa. arcuatae → Aa. interlobulares → Vasa afferentia → Glomerulumkapillarschlingen → Vasa efferentia → peritubuläre Kapillaren (oberflächliche Nephrone), Vasa recta (juxtamedulläre Nephrone) → Vv. interlobulares → Vv. arcuatae → Vv. interlobares → V. renalis

Renaler Blutfluss und Durchblutungsverteilung
- Die renale Durchblutung erreicht 20% des Herzminutenvolumens; Nierenrinde hervorragend, Nierenmark sehr schlecht durchblutet.
- Der Blutdruck fällt v. a. an den Vasa afferentia und efferentia ab.

Schockniere S. 634

Permselektivität des glomerulären Filters

Der glomeruläre Filter verhindert die Filtration der negativ geladenen größeren Plasmaproteine. Bei Entzündungen des Glomerulums (Glomerulonephritis) geht die Permselektivität des Filters verloren. ◘ Abb. 29.5, Proteinurie S. 635, Glomerulonephritis S. 636

Glomeruläre Filtrationsrate

GFR ist eine Funktion von hydrostatischem ($\Delta p = p_K - p_B$) und onkotischem ($\Delta\pi = \pi_K - \pi_B$) Druckgradienten, wobei p_K, p_B und

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

π_K, π_B hydrostatischer (p_K, p_B) und onkotischer (π_K, π_B) Druck in Glomerulumkapillare (p_K, π_K) und Bowman-Kapselraum (p_B, $\pi_B \approx 0$) sind: GFR = Lp × F (Δp – Δπ) [Lp = hydraulische Leitfähigkeit, F = Fläche des Filters]

Regulation von glomerulärer Filtration und Durchblutung

Renale Durchblutung und glomeruläre Filtration sind in einem Blutdruckbereich von 80–180 mmHg autoreguliert. Viele Hormone und Mediatoren beeinflussen die renale Durchblutung und glomeruläre Filtration. ◘ Abb. 29.7, 29.8

29.3 Transportprozesse im proximalen Tubulus S. 639

Proximal-tubulärer Transport von Na^+ und von HCO_3^-

- Der proximale Tubulus hat eine hohe Transportkapazität, kann aber keine hohen Gradienten aufbauen.
- Die proximal-tubuläre Na^+- und HCO_3^--Resorption erfordert luminal und zellulär wirksame Carboanhydrase, apikale Na^+/H^+-Antiporter, basolateralen Na^+,$3HCO_3^-$-Symport, basolaterale Na^+/K^+-ATPase und basolaterale K^+-Kanäle.
- Über die Hälfte des Na^+ wird proximal durch *tight junctions* resorbiert (*solvent drag*, Lumen-positives Potenzial [ca. 2 mV] in der zweiten Hälfte des proximalen Tubulus).

Proximal-tubulärer Transport weiterer Elektrolyte

- Na^+-gekoppelt werden Phosphat und Sulfat resorbiert.
- NH_4^+ wird proximal gebildet und als NH_3 sezerniert.
- Ca^{2+}, Mg^{2+} und K^+ werden weitgehend passiv resorbiert (v. a. *tight junctions*).

Proximal-tubulärer Transport von Kohlehydraten

- Glukoseresorption erfolgt durch apikale Na^+-gekoppelte Symporter für Glukose (SGLT1, SGLT2) und Galaktose (SGLT1).
- Glukosurie ist Folge von Transportdefekten (renale Glukosurie) oder Hyperglykämie (Überlaufglukosurie).
- Fruktose wird passiv durch einen Uniporter (GLUT5) resorbiert.

Proximal-tubulärer Transport von Aminosäuren, Proteinen und Harnstoff

- Na^+-gekoppelt werden anionische (Glutamat, Aspartat) und neutrale Aminosäuren (z. B. Alanin, Phenylalanin), Prolin und Taurin, über Austauscher kationische (Arginin, Lysin, Ornithin) und neutrale (v. a. Zystin) Aminosäuren transportiert. Ein Defekt des Austauschers führt zur **Zystinurie**.
- **Aminoazidurie** ist Folge von Transportdefekten oder Anstieg der Plasmakonzentrationen auf Werte über der Nierenschwelle.
- Peptide und Proteine können an der luminalen Membran in resorbierbare Aminosäuren gespalten oder im Kotransport mit H^+ (Peptide) oder Endozytose (Proteine) aufgenommen und intrazellulär in Lysosomen abgebaut werden.
- **Proteinurie** ist Folge einer defekten Resorption normalerweise filtrierter Proteine (tubuläre Proteinurie) oder einer Überforderung des tubulären Transportes durch massiv gesteigerte Filtration von Proteinen bei glomerulärer Schädigung (glomeruläre Proteinurie).
- Harnstoff wird passiv durch Uniporter resorbiert.

Proximal-tubulärer Transport organischer Säuren und Basen

Organische Säuren und Basen werden Na^+-gekoppelt (z. B. Laktat), durch Austauscher (u. a. Harnsäure, Oxalat) und durch Uniporter transportiert. Hyperurikämie und Gicht S. 644

Proximal-tubulärer Transport von Xenobiotika, Nephrotoxizität

Xenobiotika werden Na^+-gekoppelt durch H^+-Kotransporter, Austauscher und Uniporter transportiert. Xenobiotika können durch Aufnahme in proximale Tubuluszellen toxische Konzentrationen erreichen.

29.4 Transportprozesse der Henle-Schleife und Harnkonzentrierung S. 645

Mechanismen der Harnkonzentrierung

Die Niere kann hochkonzentrierten (≤1200 mosmol/l) oder stark verdünnten (≥50 mosmol/l) Harn ausscheiden. Beteiligte Mechanismen:

- In der H_2O-impermeablen dicken aufsteigenden Henle-Schleife wird NaCl resorbiert, ohne dass H_2O folgen kann.
- Das in der aufsteigenden Henle-Schleife resorbierte NaCl entzieht dem absteigenden Teil der Henle-Schleife Wasser und steigert so die Osmolalität der Tubulusflüssigkeit im absteigenden Teil der Henle-Schleife.
- Durch Anordnung in Form einer Schleife entsteht das Gegenstromsystem bzw. die Gegenstrommultiplikation, die zum Aufbau hoher Osmolaritäten im Nierenmark führen, obgleich die Epithelzellen nur mäßige Gradienten aufbauen können.
- Harnstoff wird bis zum medullären Sammelrohr konzentriert (500 mM), diffundiert von dort in das Nierenmark und entzieht der absteigenden dünnen Henle-Schleife Wasser, wodurch die luminale NaCl-Konzentration ansteigt. In der Wasser-impermeablen aufsteigenden dünnen Schleife verlässt NaCl dem Konzentrationsgradienten folgend das Lumen, ohne dass Wasser folgen kann. Dadurch wird das Nierenmark wiederum hyperosmolar.
- Die hohe Osmolalität des Nierenmarks schafft den osmotischen Gradienten für die Wasserresorption über Wasserkanäle, die unter dem Einfluss von antidiuretischem Hormon in die luminale Membran von distalem Tubulus und Sammelrohr eingebaut werden.

◘ Abb. 29.13

Regulation der Harnkonzentrierung

Die Harnkonzentrierung wird durch ADH reguliert, das über cAMP den Einbau von Wasserkanälen (AQ2) in die apikale Membran des distalen Nephron stimuliert.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Störungen der Harnkonzentrierung

Die Harnkonzentrierung ist eingeschränkt bei

- Hemmung oder (selten) genetischem Defekt des Na^+,K^+,$2Cl^-$-Kotransporters,
- genetischem Defekt des apikalen K^+-Kanals oder basolateralen Cl^--Kanals (selten),
- K^+-Mangel (eingeschränkte K^+-Rezirkulation),
- Hyperkalziämie,
- osmotischer Diurese,
- Harnstoffmangel (proteinarme Ernährung),
- gesteigerter Perfusion der Vasa recta (Nierenentzündungen, Blutdruckanstieg),
- ADH-Mangel oder fehlender Wirksamkeit von ADH.

29.5 Transportprozesse im distalen Nephron S. 648

Feineinstellung der Urinzusammensetzung

Distaler Tubulus, Verbindungsstück und Sammelrohr ermöglichen die Feineinstellung der Urinzusammensetzung.

Transportprozesse im distalen Nephron

- Apikale **Na^+-Resorption** in den frühdistalen Tubuluszellen, v. a. über einen NaCl-Symport
- Für die **K^+-Ausscheidung** ist die distal-tubuläre Sekretion in Hauptzellen entscheidend, die v. a. bei erhöhter Na^+-Resorption in diesem Segment gesteigert wird.
- Für die **Ca^{2+}-Ausscheidung** ist die Ca^{2+}-Resorption in dicker Henle-Schleife und frühdistalem Tubulus entscheidend.
- **H^+-Ionen** werden distal durch H^+-ATPase und K^+/H^+-ATPase sezerniert, **Bikarbonat** durch Cl^-/HCO_3^--Austauscher.

Abb. 29.15, Abb. 29.16

29.6 Transportdefekte, Wirkung von Diuretika, Urolithiasis S. 650

Transportdefekte

Transportdefekte können die renale Na^+-, HCO_3^--, Glukose- und Aminosäureresorption sowie die renale H^+-Sekretion beeinträchtigen. Folgen:

- Renale Kochsalzverluste mit Hypotonie (z. B. Bartter-, Gitelman-Syndrom)
- Kochsalzüberschuss und Hypertonie (z. B. Liddle Syndrom)
- Glukosurie (durch Defekt des Na^+,Glukose-Symporters)
- Aminoazidurien (z. B. Zystinurie)
- Renal-tubuläre Azidosen

Diuretika

Diuretika steigern renale NaCl- und H_2O-Ausscheidung durch:

- Hemmung der Karboanhydrase (v. a. proximal-tubulär wirksam, Ausscheidung v. a. von Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-)
- Hemmung des Na^+,K^+,$2Cl^-$-Kotransports (hoch wirksame Schleifendiuretika, Ausscheidung v. a. von Na^+, K^+, Cl^-)
- Hemmung des NaCl-Kotransports (hoch wirksame Thiaziddiuretika, Ausscheidung v. a. von Na^+, K^+, Cl^-)
- Hemmung der Na^+-Kanäle (schwach wirksam, Ausscheidung von Na^+, Cl^-, Konservierung von K^+)
- Osmotische Hemmung der Wasser- und damit indirekt der NaCl-Resorption (osmotische Diuretika, wirksam entlang des gesamten Nephrons)

Osmotische Diurese entsteht auch bei herabgesetztem oder überfordertem Transport von Glukose oder HCO_3^-.

Nieren- und Harnsteinbildung

Eine gestörte Ausscheidung von Wasser und/oder schlecht löslichen Substanzen kann zum Ausfallen dieser Substanzen (**Urolithiasis**) führen. Dies geschieht bei Übersättigung des Urins. Häufigste Bestandteile von Harnsteinen sind:

- Kalziumoxalat
- Kalziumphosphat (v. a. bei alkalischem Urin)
- Harnsäure (v. a. bei saurem Urin pH)
- Zystein (bei genetisch defekter renaler Zystinresorption)

Bei Alkalose scheidet die normale Niere Zitrat aus, das gut lösliche Komplexe mit Ca^{2+} bildet und damit das Ausfallen von Kalziumphosphat in alkalischem Harn verhindern soll.

Harnsteine werden durch Antidiurese und Abflussbehinderungen des Harns begünstigt.

29.7 Stoffwechsel und biochemische Leistungen der Niere S. 652

Stoffwechsel der Niere

- Aufgrund ihrer weit überdurchschnittlichen Durchblutung verbraucht die Niere nur einen Bruchteil des angebotenen O_2. Der größte Teil davon wird für die tubuläre Na^+-Resorption eingesetzt.
- Der proximale Tubulus verbrennt für die Energiegewinnung vorwiegend Fettsäuren.
- Aminosäuren und Laktat werden für die Glukoneogenese verwendet.
- Die Niere baut filtrierte Proteine ab.
- Inaktivierung von Peptidhormonen
- Entgiftung von Xenobiotika

29.8 Regulation der Nierenfunktion S. 653

Regulation der Nierenfunktion durch homöostatische Mechanismen

Glomeruläre Filtration und tubulärer Transport werden durch verschiedene intrarenale Mechanismen reguliert:

- Glomerulotubuläre Balance
- Tubuloglomeruläre Rückkopplung
- Autoregulation
- Nierenschwelle

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Ca^{2+}-Rezeptor
- Hemmung der parazellulären Resorption (durch Ca^{2+})
- Regulation intrazellulärer Konzentrationen (H^+, K^+ und Phosphat)

Extrarenale Regulation der Nierenfunktion
- Blutdruck (Na^+-Ausscheidung)
- Sympathische Nerven
- Hormone und Mediatoren (ADH, Aldosteron, Kortisol, Ouabain, Adrenalin, Atriopeptin, Parathormon, $1,25(OH)_2D_3$, Kalzitonin, Schilddrüsenhormone, PGE_2, Bradykinin, Glukagon, Insulin)

Regulation distal-tubulärer Na^+-Resorption

Die distale Na^+- und K^+-Sekretion wird v. a. durch Aldosteron stimuliert. Anhaltender Aldosteronüberschuss führt über Stimulation der Ausschüttung natriuretischer Faktoren zum *mineralocorticoid escape*.

29.9 Renale Hormone S. 656

Erythropoietin und Thrombopoietin
- Erythropoietin: Stimulation der Erythropoese
- Thrombopoietin: Stimulation der Thrombopoese

Renin-Angiotensin-System

Bei eingeschränkter Durchblutung bildet die Niere Renin, das aus Angiotensinogen (aus der Leber) Angiotensin I abspaltet, aus dem durch *angiotensin converting enzyme* (ACE) Angiotensin II gebildet wird. Angiotensin II wirkt vasokonstriktorisch, stimuliert die Ausschüttung von ADH und Aldosteron und löst Durst aus. Schwangerschaftsnephropathie S. 658

Kalzitriol, Urodilatin, Kinine, Prostaglandine und Klotho
- Kalzitriol bzw. $1,25(OH)_2D_3$: Retention von Ca^{2+} und Phosphat, Immunsuppression
- Klotho: Stimulation der renalen Kalziumresorption, Hemmung der Bildung von Kalzitriol, Verzögerung von Alterungsprozessen
- Urodilatin: Steigerung der renalen Na^+-Ausscheidung
- Prostaglandin E_2: Vasodilatation, Hemmung der Na^+ Resorption, Stimulation der Renin-Ausschüttung
- Kinine: Vasodilatation

29.10 Messgrößen der Nierenfunktion S. 660

Glomeruläre Filtrationsrate

$GFR = U \times V_U/P$

[V_U = Harnstromstärke, U = Urinkonzentration, P = Plasmakonzentration einer Substanz, die filtriert, aber weder resorbiert noch sezerniert wird (z. B. Inulin, Kreatinin)] Chronische Niereninsuffizienz S. 660, Nierenersatztherapie S. 661

Clearance transportierter Solute
- Clearance: $C = U \times \dot{V}_U/P$
- Osmotische Clearance: $C_{osm} = \dot{V}_U \times U_{osm}/P_{osm}$
- Freie Wasserclearance: $C_{H_2O} = \dot{V}_U\,(1 - U_{osm}/P_{osm})$
- Fraktionelle Ausscheidung: FE = C/GFR

[$\dot{V}_U$ = Harnstromstärke, U = Urinkonzentration, P = Plasmakonzentration einer beliebigen Substanz, U_{osm} = Urinosmolarität, P_{osm} = Plasmaosmolarität] Abb. 29.19

Sättigbare Transportprozesse
- Pro Zeiteinheit transportierte Menge: $M_t = C \times T_m / (C + C_{½})$ [c = Substratkonzentration, T_m = maximale Transportrate, $c_{½}$ = Substratkonzentration bei halbmaximaler Transportrate]
- **Nierenschwelle**: Plasmakonzentration hochaffin resorbierter Substanzen, bei der gerade noch vollständig resorbiert wird.

Abb. 29.21

Bestimmung des renalen Blutflusses
- Renaler Plasmafluss: $RPF = U \times \dot{V}_U/P$ [$\dot{V}_U$ = Harnstromstärke, U = Urinkonzentration, P = Plasmakonzentration einer Substanz, die filtriert und vollständig sezerniert wird (z. B. PAH)]
- Renaler Blutfluss: RBF = RPF / (1 – Hkt) [RPF = renaler Plasmafluss, Hkt = Hämatokrit]

30 Wasser- und Elektrolythaushalt

30.1 Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz S. 665

Wasserbilanz
- Flüssigkeitsaufnahme über Trinken, Nahrung und Oxidationswasser
- Flüssigkeitsabgabe über Verdunstung, Stuhl und Urin
- **Perspiratio insensiblis**: Verdunsten von Wasser an der Körperoberfläche ohne Schwitzen (900 ml/Tag incl. 500 ml/Tag abgeatmetes Wasser

Über die Nieren sollen mindestens 1,5 l/Tag ausgeschieden werden. Abb. 30.1

Elektrolytbilanz
- Elektrolytaufnahme: große Schwankungen, i. d. R. deutlich höher als erforderlich
- Elektrolytausscheidung: v. a. über die Nieren

30.2 Flüssigkeitsräume S. 666

Wasseranteil des Organismus
- Flüssigkeitsanteil des Körpers: etwa 50% beim Greis, bis zu über 75% beim Säugling Abb. 30.2
- Fettgewebe enthält wenig Wasser → Anteil des Wassers bei fettleibigen Personen und bei Frauen mit einem physiologisch höheren Körperfettanteil geringer

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Flüssigkeitsräume

- Extrazellulärraum (≈ 17 l): interstitielle Flüssigkeit (12 l), Plasma (3 l) und Transzellularflüssigkeit (2 l)
- Intrazellulärraum (≈ 25 l)

Bestimmung der Flüssigkeitsräume und Elektrolytpools

- Antipyrin: Bestimmung des Gesamtkörperwassers
- Inulin: Bestimmung des Extrazellulärvolumens
- Evans blue: Bestimmung des Plasmavolumens ◘ Abb. 30.3
- Bestimmung des Blutvolumens: $V_B = V_P/(1–Hkt)$ [V_B = Blutvolumen, Hkt = Hämatokrit]

Volumenbewegungen zwischen Flüssigkeitsräumen

- Zelleiweiße und andere große Moleküle sind osmotisch wirksam und ziehen Wasser aus dem Interstitium in das Zellinnere.
- Ein Gleichgewicht der Flüssigkeitsbewegungen wird über Ionentransportsysteme gewährleistet, dabei ist die Na^+/K^+-ATPase quantitativ am wichtigsten.
- Fällt die Na^+/K^+-ATPase aus, schwillt die Zelle an (Hypoxiezeichen).
- Erhöhtes Zellvolumen wird durch einen KCl-Symport ausgeglichen. Dabei folgt Wasser über Aquaporine nach.
- Einer Schrumpfung der Zelle wird über Aktivierung des $Na^+,K^+,2Cl^-$-Symporters sowie des Na^+/H^+-Antiporters und Cl^-/HCO_3^--Antiporters entgegengewirkt.
- Bei Schrumpfung können zusätzlich über Proteinabbau osmotisch wirksame Aminosäuren entstehen.
- Nach Aufnahme von Glukose kann osmotisch wirksames Sorbitol bereitgestellt werden.

Zusammensetzung der Flüssigkeitsräume

Intrazellulär: hohe K^+- (140 mmol/l) und hohe Phosphatkonzentration (60 mmol/l); pH-Wert 7,1

Plasma: besonders hohe Konzentration von Na^+ (140 mmol/l), Cl^- (103 mmol/l) und HCO_3^- (25 mmol/l); pH-Wert 7,4.

Zustandekommen der Blutplasmazusammensetzung

- Im Plasma ist die Proteinkonzentration höher als in der interstitiellen Flüssigkeit → Ionenungleichgewicht aufgrund der negativen Ladung der Eiweiße.
- Das Plasma-negative Potenzial (–1 mV) hält Kationen im Plasmaraum zurück.
- Die Konzentration von K^+ und Na^+ ist im Plasma 5% höher als im Interstitium, die Cl^-- und HCO_3^--Konzentration entsprechend geringer (Gibbs-Donnan-Gleichgewicht).

Osmolarität, Osmolalität und onkotischer Druck

- **Osmolarität** = Konzentration der osmotisch wirksamen Teile im Plasma (ca. 270 mosm/l)
- Die **Osmolalität** = Konzentration osmotisch wirksamer Teile/kg H_2O
- **Onkotischer Druck** = osmotischer Druck in einer kolloidalen Lösung (im Blut v. a. durch Proteine bestimmt), schwankt gewebeabhängig aufgrund der unterschiedlichen Durchlässigkeit der Kapillaren in den verschiedenen Geweben

Gehirn, Knochen und transzelluläre Flüssigkeiten

- Die Blut-Hirn-Schranke hindert polare Teilchen am Eintritt ins Gehirn und hält somit K^+-Schwankungen in engen Grenzen.
- Praktisch der gesamte Ca^{2+}-Vorrat des Körpers befindet sich im Knochen.
- Die transzelluläre Flüssigkeit von Gallen-, Pankreas- und Darmsaft ist reich an HCO_3^-.
- Schweiß enthält eine hohe Konzentration von NaCl.

30.3 Regelung der Wasser- und Kochsalzausscheidung S. 671

Erfassung von Osmolalität und Volumen

- **Osmolalitätsmessung** über Neurone im Hypothalamus, die mit den Nuclei supraopticus und paraventricularis verknüft sind, die antidiuretisches Hormon (ADH) bilden. Osmolalitätsveränderung → deutliche Veränderung des ADH-Spiegels
- **Volumenmessung** über Dehnungsrezeptoren, v. a. in den Veneneinmündungen zum rechten und linken Vorhof sowie in der Leber. Dehnung der Rezeptoren hemmt ADH-Abgabe und erhöht somit die Diurese (Gauer-Henry-Reflex).
- Pressorezeptoren im Karotissinus und Aortenbogen sind ebenso volumensensibel.

◘ Abb. 30.5

Volumenausscheidung

- Ausscheidung zwischen 0,5 und knapp 20 l/Tag
- Großteil der Ausscheidung über die Nieren unter ADH-Kontrolle
- Urinosmolalität zwischen 50 und 1400 mosmol/kg H_2O

Renin-Angiotensin-System

- Eine verringerte Kochsalzaufnahme sowie ein vermindertes Plasmavolumen stimulieren die Reninfreisetzung.
- Renin führt zu höheren Angiotensin-II-Spiegeln → tubuläre Rückresorption von Kochsalz, Auslösung von Durst.
- Angiotensin II stimuliert die Aldosteronfreisetzung → Förderung der Na^+-Aufnahme in den distalen Abschnitten der Niere.
- Im Herzen werden atriale natriuretische Peptide bei Dehnung der Vorhöfe freigesetzt → Na^+-Ausscheidung.

◘ Abb. 30.6

30.4 Regelung der Wasser- und Kochsalzaufnahme S. 674

Durst

- **Osmotischer Durst** bei Anstieg der Plasmaosmolalität
- **Hypovolämischer Durst** bei Verringerung des Extrazellulärvolumens, des zentralvenösen Drucks oder des arteriellen Blutdrucks

Notizen

- **Hypovolämischer Durst** bei Aktivitätsminderung von vagalen Afferenzen aus dem rechten Vorhof und den großen Venen sowie Barorezeptorafferenzen und bei Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems

Salzappetit

- Durst und Salzappetit werden unabhängig voneinander über Aldosteron und Angiotensin II geregelt.
- Oxytozin hemmt die Neurone, die für Salzappetit verantwortlich sind, und erhöht die Natriurese.

Trinkverhalten

- **Präresorptive Durststillung** bevor die Aufnahme von Wasser den Wassermangel beseitigt hat (Verhinderung einer übermäßigen Hydrierung). Sensoren im Zungen-Rachen-Raum, Magen, Duodenum und Leber geben früh groben Aufschluss über die aufgenommene Wassermenge.
- **Resorptive Durststillung** nach Beseitigung des Wasserdefizits
- **Sekundäres Trinken**: übliche Form der Flüssigkeitszufuhr ohne Wasserverlust
- **Primäres Trinken** bei Wassermangel

Abb. 30.8

30.5 Entgleisung des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes S. 676

Abweichungen vom Sollwert

- **Hypohydration** v. a. bei eingeschränktem Durstempfinden (alte Menschen) und Mobilitätseinschränkung
- Hypotone Hypohydration bei verminderter Salzzufuhr oder -retention (Aldosteronmangel)
- Hypertone Hypohydration, wenn das Trinken Volumenverluste nicht ausgleicht (Hitze, Fieber)
- **Hyperhydration** bei verminderter Wasserelimination (Nierenversagen) oder durch vermehrte Retention (Hyperaldosteronismus)

Abb. 30.9

Ödembildung

- Ödem = Flüssigkeitsansammlung im interstitiellen Raum
- Entstehung wird begünstigt durch erhöhte Kapillarpermeabilität (z. B. entzündlich über Histamin), durch gesteigerten Kapillardruck (z. B. erhöhten Venendruck), Abnahme der Plasmaproteinkonzentration (z. B. nephrotisches Syndrom) und Störung des Lymphabflusses.
- Bauchödem bei der Leberzirrhose (Aszites). Abb. 30.10, Nykturie bei Ödem S. 677
- Hirnödeme vermindern die zerebrale Durchblutung, da eine Ausdehnung des Gehirns im Schädel nicht möglich ist.

30.6 Kaliumhaushalt S. 678

Kaliumbilanz

- Kurzfristige Schwankungen werden von den Zellen gemindert (Austausch gegen Na^+ oder H^+).
- Langfristig regelt die Niere das Kaliumgleichgewicht.
- Die entscheidende Schaltstelle für die renale K^+-Ausscheidung sind die distalen Nephronabschnitte (unter Wirkung von Aldosteron).

Hyperkaliämie

- Die extrazelluläre K^+-Konzentration bestimmt im Wesentlichen das Zellmembranpotenzial (Nernst-Gleichung). Abb. 30.11
- Kardioplege Lösung: Eine K^+-reiche Lösung erhöht die K^+-Leitfähigkeit der Zellmembran, wenn die K^+-Plasmakonzentration 6 mmol/l übersteigt → dauerhafte Depolarisation → Herz kann nicht mehr erregt werden.

Hypokaliämische Störungen

- Klinische Zeichen ähnlich einer Hyperkaliämie: Extrasystolen. Ursache ist die Abnahme der K^+-Leitfähigkeit bei gleichzeitiger Hyperpolarisation durch Hypokaliämie.
- K^+-Verluste entstehen häufig bei Diuretikagabe sowie bei Durchfall.

Wechselwirkung mit dem Säure-Basen-Haushalt

- Zelluläre K^+-Aufnahme ist pH-empfindlich. Eine Zunahme von H^+-Ionen im Extrazellulärraum steigert den Ausstrom von K^+ aus der Zelle. Azidosen gehen daher oft mit einer Hyperkaliämie einher.
- Eine erhöhte H^+-Konzentration im Zellinneren führt zum Austausch gegen Na^+. Das Na^+ wird dann über die Na^+/K^+-ATPase wieder aus der Zelle hinausbefördert; somit werden K^+ gegen H^+-Ionen ausgetauscht.

Hormone und Kalium

- **Insulin** aktiviert den $Na^+,K^+,2Cl^-$-Symporter sowie den Na^+/H^+-Antiporter. Auch die Na^+/K^+-ATPase wird aktiviert. Zusammen führen diese Mechanismen zur vermehrten K^+-Aufnahme in der Zelle.
- **Glukagon** fördert die K^+-Abgabe durch die Leber.

31 Kalzium-, Magnesium- und Phosphathaushalt

31.1 Physiologische Bedeutung von Kalziumphosphat S. 683

Gegenseitige Beeinflussung von Kalzium und Phosphat

- Kalzium und Phosphat beeinflussen sich wegen der eingeschränkten Löslichkeit von Kalziumphosphatsalzen gegenseitig.
- Die begrenzte Löslichkeit der Kalziumphosphatsalze ist Voraussetzung für die Mineralisierung der Knochen.

Physiologische Bedeutung von Kalzium

- Intrazellulärer Transmitter in der Regulation von Muskelkontraktion, Transport, Ausschüttung von Hormonen und Trans-

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

mittern, Stoffwechsel, Genexpression, Migration, Zellproliferation und Zelltod
- Stimulierung des Ca^{2+}-Rezeptors
- Blutgerinnung
- Abdichtung von Endothelien und Epithelien
- Minderung der neuromuskuläre Erregbarkeit

Physiologische Bedeutung von Phosphat
- Membranaufbau
- Zellulärer Energiestoffwechsel
- Regulation von Proteinfunktionen
- Puffer

31.2 Regulation des Kalziumphosphathaushaltes S. 684

Verteilung und Bilanz von Kalziumphosphat
- Für die Kalziumphosphatbilanz sind enterale Absorption und renale Ausscheidung maßgebend.
- Eine positive Bilanz ist Voraussetzung für die Mineralisierung des Knochens.
- An der Aufrechterhaltung einer ausgeglichenen Ca^{2+}-Phosphat-Bilanz sind verschiedene Hormone beteiligt. Abb. 31.3

Parathormon
- Ausschüttung bei Absinken der Ca^{2+}-Konzentration im Blut
- Mobilisiert Kalziumphosphat aus dem Knochen
- Steigerung der renalen Ca^{2+}-Resorption und der renalen Ausscheidung von Phosphat, Bikarbonat und Na^+
- Stimulation der renalen Bildung von Kalzitriol

Kalzitriol
- Entsteht aus Dehydrocholesterin unter UV-Strahlung in der Haut, 25-Hydroxylierung in der Leber und 1α-Hydroxylierung in der Niere
- Stimulation des enteralen und renalen Kalziumphosphatransportes (Voraussetzung für die Remineralisierung des Knochens) Rachitis, Osteomalazie S. 687

Kalzitonin
- Ausschüttung bei Hyperkalziämie
- Senkung der Kalziumphosphatkonzentration im Blut, v. a. durch Förderung der Mineralisierung des Knochens

31.3 Knochen S. 688

Zusammensetzung, Bildung und Abbau des Knochens
- Die Proteine der **Knochenmatrix** zu ca. 90% Kollagen, außerdem Osteokalzin, Sialoproteine, Proteoglykane und Osteonektin
- **Knochenmineralien**: vorwiegend schwer lösliche Salze von Ca^{2+} mit Phosphat, wie Hydroxyapatit, Bruschit und Oktokalziumphosphat
- Osteoblasten: Knochenaufbau
- Osteoklasten: Knochenabbau

Regulation von Knochenbildung und -mineralisierung
- Aufbau von Matrix und Mineralisierung der Knochen wird durch Kalzium-, Phosphat- und H^+-Konzentrationen, durch Hormone und lokale Mediatoren reguliert.
- Mechanische Beanspruchung hat entscheidenden Einfluss auf den Knochenbau.

Abb. 31.3, Osteoporose S. 688, Morbus Paget S. 689

31.4 Störungen des $CaHPO_4$-Haushaltes S. 689

Störungen der Parathormonausschüttung
- **Primärer Hyperparathyreoidismus** (Parathormon produzierende Tumoren): Entmineralisierung des Knochens (Knochenbrüche), Übersättigung des Urins mit Ca^{2+}-Salzen (Nierensteine)
- **Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus** (gesteigerte Ausschüttung von Parathormon bei Niereninsuffizienz): Entmineralisierung der Knochen, Ausfall von $CaHPO_4$ in verschiedenen Geweben (u. a. Gelenken) und toxische Wirkung von Parathormon auf Herz, Leber, Schilddrüse, B-Zellen des Pankreas etc.
- **Hypoparathyreoidismus** (meist durch versehentliche Entfernung der Nebenschilddrüsen) und **Pseudohypoparathyreoidismus** (seltener genetischer Defekt mit herabgesetzter Empfindlichkeit der Zielorgane): Hypokalziämie und Störungen des Knochenaufbaus

Hypokalziämie
- Folge u. a. von verstärkter Bindung von Ca^{2+} im Blut, eingeschränktem renalem oder intestinalem Ca^{2+}-Transport oder gesteigerter Aufnahme in Knochen.
- Führt v. a. zu gesteigerter neuromuskulärer Erregbarkeit, verzögerter Repolarisierung des Herzens und ggf. Entmineralisierung des Knochens.

Hyperkalziämie
- Meist Folge von Hyperparathyreoidismus, Kalzitriolüberschuss oder Demineralisierung des Knochens durch Tumore oder Inaktivität.
- Führt zu Störungen der Erregung des Herzens und der gastrointestinalen Sekretion, Polyurie und Nierensteinen.

Hypophosphatämie
- Folge von negativer Phosphatbilanz, gesteigerter Knochenmineralisierung oder zellulärer Aufnahme von Phosphat.
- Führt u. a. zu Demineralisierung des Knochens und Zusammenbrechen des zellulären Energiehaushaltes (u. a. Untergang von Erythrozyten und Anämie).

Hyperphosphatämie
- Meist Folge von gestörter renaler Ausscheidung bei Niereninsuffizienz.
- Führt zur Ausfällung von $CaHPO_4$-Salzen in Gelenken, Haut, Muskeln und Gefäßen.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Senkt die Konzentration von freiem Ca^{2+} im Blut und führt so zur Parathormonausschüttung, zur Mobilisierung von $CaHPO_4$ aus dem Knochen und damit zur Einleitung eines Circulus vitiosus.

31.5 Magnesiumstoffwechsel S. 692

Physiologische Bedeutung von Mg^{2+}

- Mg^{2+} hemmt K^+-Kanäle, Ca^{2+}-Kanäle und NMDA-Kanäle, beeinflusst Vielzahl von Enzymen (v. a. Kinasen, ATPasen), hemmt die Ausschüttung von Neurotransmittern.
- Insulin, Schilddrüsenhormone und Alkalose stimulieren die zelluläre Mg^{2+}-Aufnahme.

Regulation des Mg^{2+}-Haushaltes

- Die intestinale Mg^{2+}-Absorption wird durch Kalzitriol, Parathormon und Somatotropin stimuliert, durch Aldosteron, Kalzitonin, Ca^{2+} und Komplexierung gehemmt.
- Die renale Ausscheidung wird durch Hypermagnesiämie, Hyperkalziämie, Hypokaliämie und Schleifendiuretika gehemmt, durch Parathormon, Glukagon und Kalzitonin stimuliert.

Störungen des Mg^{2+}-Haushaltes

- Mg^{2+}-Mangel steigert neuromuskuläre Erregbarkeit.
- Mg^{2+}-Überschuss mindert neuromuskuläre Erregbarkeit.

32 Lungenatmung

32.1 Grundlagen der Atmungsfunktion S. 698

Prozesse des Atemgastransports

Der Atemgastransport besteht aus einer Folge von konvektiven und diffusiven Teilprozessen.

Änderung des Thoraxvolumens

Die inspiratorische Thoraxvergrößerung entsteht durch

- Rippenhebung (Mm. intercostales externi),
- Absenkung der Zwerchfellkuppel, Entfaltung der Recessus phrenicocostales,
- Atemhilfsmuskulatur (Fixierung des Schultergürtels).

Die Exspiration erfolgt in Ruhe passiv (Eigenelastizität der Lunge), bei forcierter Atmung aktiv unter Zuhilfenahme der Mm. intercostales interni. ◘ Abb. 32.4

Aufbau und Funktion der Atemwege

Bronchialbaum mit 23 Teilungsgenerationen. Funktionen der Atemwege:

- Luftleitung zu den Alveolen (Atemwege werden durch Knorpelspangen oder durch Zugspannung des umgebenden Gewebes offen gehalten.)
- Erwärmung der Atemluft auf 37°C
- Befeuchtung der Atemluft (100% Wasserdampfsättigung)
- Reinigung der Atemluft (Schleim und Flimmerepithel der Atemwege fangen Verunreinigungen ab und transportieren sie oralwärts. Der Hustenreflex beseitigt größere Fremdkörper.)

Sympathikus (β_2-Rezeptor) bewirkt eine Bronchodilatation, Parasympathikus eine Bronchokonstriktion. Lungenemphysem S. 705

Aufbau und Funktion der Alveolen

In den Alveolen (Gesamtoberfläche 100 m^2) findet der diffusive Gasaustausch statt. Die alveolokapilläre Membran (Dicke <1 µm) besteht aus:

- Alveolarepithel (Typ-I-Epithelzellen)
- Basalmembran
- Kapillarendothel

Die Oberflächenspannung der Alveolen wird durch Surfactant (Phospholipide aus Typ-II-Epithelzellen) herabgesetzt.

32.2 Ventilation S. 702

Atemvolumina und Kapazitäten

Lungenvolumina beschreiben die Luftmenge bei definierten Atemexkursionen (◘ Abb. 32.6):

- Atemzugvolumen: In- bzw. Exspirationsvolumen
- In- bzw. exspiratorisches Reservevolumen: Volumen, das nach normaler In- bzw. Exspiration noch zusätzlich ein- bzw. ausgeatmet werden kann
- Residualvolumen: Volumen, das nach maximaler Ausatmung in der Lunge verbleibt.

Vitalkapazität

Vitalkapazität = größte Ausdehnungsfähigkeit von Lunge und Thorax (bei jungen Männern ca. 5 l). Einschränkungen der Dehnungsfähigkeit vermindern die Vitalkapazität.

Funktionelle Residualkapazität

FRC = Luftmenge am Ende einer normalen Exspiration (Atemruhelage). Da die FRC deutlich größer ist (ca. 3 l) als das Atemzugvolumen (ca. 0,5 l), herrschen in den Alveolen während der Ventilation annähernd konstante Atemgaspartialdrücke.

Messung der Lungenvolumina

- Spirometrie: druckkonstante Aufnahme des geatmeten Gasvolumens in einen Messbehälter
- Pneumotachographie: Bestimmung der Atemstromstärke
- Funktionelle Residualkapazität: Ein- bzw. Auswaschmethode eines Fremdgases (z. B. Helium).
- Ganzkörperplethysmographie: Messung des intrathorakalen Gasvolumens

◘ Abb. 32.8

Totraum

Belüftete Lungenabschnitte, die nicht am Gasaustausch teilnehmen:

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Kapitel 32 · Lungenatmung Buch S. 697–723

- Anatomischer Totraum: Volumen der zuleitenden Atemwege (ca. 150 ml)
- Funktioneller Totraum: zusätzlich noch alle nicht durchbluteten Alveolen

Atemzeitvolumen

Pro Zeiteinheit ventiliertes Gasvolumen. Ergibt sich aus
- Atemfrequenz (Norm: 14/min, bei Kindern höher) und
- exspiratorischem Atemzugvolumen (Norm: 0,5 l).

Bei Belastung steigerbar bis zu 120 l/min. Die Gesamtventilation teilt sich auf in
- Totraumventilation: Belüftung der Atemwege
- Alveoläre Ventilation: Belüftung der Alveolen (Norm: 5 l/min)

32.3 Atmungsmechanik S. 707

Elastische Atmungswiderstände

Elastische Atmungswiderstände wirken der Dehnung bei Inspiration entgegen. Elastische Retraktion der Lunge durch:
- Oberflächenspannung an der Alveolaroberfläche
- Eigenelastizität des Lungengewebes

Im Pleuraspalt entsteht ein subatmosphärischer Druck (Inspiration: –8 cm H_2O, Exspiration: –5 cm H_2O). Abb. 32.9, 32.3 Pneumothorax S. 708

Messung der elastischen Atmungswiderstände

Messung durch die Druck-Volumen-Beziehung von Lunge und/oder Thorax bei sehr langsamer Atmung (Ruhedehnungskurve, Abb. 32.10). Steilheit der Kurve beschreibt die elastischen Widerstände.

Compliance von Lunge und Thorax
- Compliance (Volumendehnbarkeit) = Kehrwert der elastischen Widerstände ($\Delta V/\Delta P$; Norm für Lunge + Thorax: 1 l/kPa).
- Die Messung des intrapulmonalen bzw. des intrapleuralen Drucks erlaubt die getrennte Bestimmung der Compliance für Lunge und Thorax.

Viskose Atmungswiderstände

Die nicht-elastischen Widerstände treten bei dynamischer Atmung auf. Sie setzen sich zusammen aus
- Strömungswiderstand der leitenden Atemwege = Resistance $R = \Delta P/\dot{V}$ (90%)
- Gewebewiderstände durch Reibung (10%)

Nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz hängt der Strömungswiderstand entscheidend vom Querschnitt ab. Der Hauptströmungswiderstand liegt in den großen Bronchien. Normwert: 0,2 kPa/l × s

Messung der Resistance mittels Ganzkörperplethysmographie. Abb. 32.11

Druck- und Volumenänderungen bei dynamischer Atmung

Intrapulmonaler und intrpleuraler Druck ändern sich während des Atemzyklus. Aufgrund des Strömungswiderstands folgt bei forcierter Atmung die Volumenänderung dem Druck verzögert, sodass verstärkte Druckschwankungen entstehen (Negativierung in der Inspiration, Positivierung in der Exspiration). Abb. 32.12

Atmungsarbeit
- Atemschleife: gefördertes Atemvolumen in Abhängigkeit des intrapleuralen Drucks (Druck-Volumen-Kurve) während eines Atemzyklus
- Bei langsamer Atmung müssen praktisch nur elastische Widerstände überwunden werden. Hierbei ist die Atmungsarbeit ($\int P\,dV$) kleiner als die gespeicherte elastische Arbeit → Exspiration kann passiv erfolgen.
- Bei forcierter Atmung muss für die Exspiration aktiv Arbeit geleistet werden.

Ventilationsstörungen
- Restriktive Ventilationsstörungen: Zunahme der elastischen Atmungswiderstände = Abnahme der Dehnbarkeit (Compliance) von Lunge und/oder Thorax; Vitalkapazität und intrathorakales Gasvolumen vermindert
- Obstruktive Ventilationsstörungen: Zunahme des Strömungswiderstands (Resistance) durch Verminderung des Bronchialdurchmessers

Asthma bronchiale S. 712, Restriktive Ventilationsstörungen S. 714

Lungenfunktionsprüfung

Zur Differenzierung von Funktionsstörungen werden gemessen:
- Compliance
- Resistance
- Vitalkapazität
- Intrathorakales Gasvolumen
- Relative Sekundenkapazität
- Maximale Atemstromstärke

Bestimmung des Atemwegswiderstands
- Relative Sekundenkapazität: Gasvolumen, das bei maximal forcierter Exspiration in einer Sekunde ausgeatmet werden kann, bezogen auf die Vitalkapzität (Norm: 70–80%)
- Maximale Atemstromstärke (Norm: 10 l/s) und Verlauf der Fluss-Volumen-Kurve
- Resistance-Messung im Ganzkörperplethysmographen

Abb. 32.11, Abb. 32.14

32.4 Pulmonaler Gasaustausch S. 716

Zusammensetzung des alveolären Gasgemischs

Berechnung der alveolären Gaszusammensetzung aus der O_2-Aufnahme bzw. der CO_2-Abgabe und der alveolären Ventilation (Alveolarformel)

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Gaspartialdrücke im alveolären Gasgemisch

- Alveoläre O_2-Fraktion: 14%, $p_{A_{O_2}}$ = 100 mm Hg
- Alveoläre CO_2-Fraktion: 5,6%, $p_{A_{O_2}}$ = 40 mm Hg

Mit zunehmender Ventilation steigt der alveoläre pO_2 und fällt der alveoläre pCO_2. ◘ Abb. 32.15

Die Gaszusammensetzung hängt ebenfalls von der Lungenperfusion ($\dot{Q}$) und somit vom Ventilations-Perfusions-Verhältnis ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) ab. ◘ Abb. 32.19

Veränderte Ventilationsformen

- Normoventilation: $p_{A_{O_2}} \approx$ 40 mm Hg
- Hyperventilation: Ventilationserhöhung mit Abnahme des $p_{A_{O_2}}$ < 40 mm Hg
- Hypoventilation: Ventilationsminderung mit Zunahme des $p_{A_{O_2}}$ > 40 mm Hg
- Tachypnoe, Bradypnoe, Apnoe
- Dyspnoe, Asphyxie

Künstliche Beatmung S. 715

Diffusiver Gasaustausch in der Lunge

Der Diffusionsstrom der Atemgase durch die alveolo-kapilläre Membran hängt ab von (1. Fick-Diffusionsgesetz):

- Austauschfläche
- Diffusionsweg (Dicke der Membran)
- Partialdruckgefälle
- Diffusionskoeffizient (Gaslöslichkeit: $CO_2 > O_2$)

Lungenödem S. 701, Lungenemphysem S. 705

Bestimmung der Diffusionskapazität

- Die Kontaktzeit des Blutes an der Alveole beträgt 0,3–0,7 s.
- Es kommt zu einem vollständigen Partialdruckangleich zwischen Blut und Alveole.
- Die Diffusionsverhältnisse der gesamten Lunge werden mit der O_2-Diffusionskapazität beschrieben.

32.5 Lungenperfusion und Arterialisierung des Blutes S. 720

Verteilung der Lungendurchblutung

- Gesamtlungenperfusion: 5–6 l/min (Maximum: 20 l/min).
- Pulmonalarterieller Druck: 8 mmHg
- Druckpassive Erweiterung der Lungengefäße
- Lungenperfusion heterogen verteilt (Lungenbasis>Lungenspitze)

Pulmonale Hypertonie S. 721

Regionale Veränderungen der Lungenperfusion

Regionale Regulation der Durchblutung durch hypoxische Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus). Abnahme des alveolären pO_2 → Vasokonstriktion → Umleitung des Blutes in gut belüftete Lungenareale

Arterialisierung des Blutes

Der pulmonale Gasaustausch hängt ab von:

- Ventilation
- Perfusion
- Diffusion
- Distribution (regionale Verteilung) dieser Größen

Beim stehenden Menschen ist das Verhältnis von Ventilation und Perfusion in der Lungenspitze > 1, in der Lungenbasis < 1. Daher ist der arterielle pO_2 geringer als der aveoläre.

Die Arterialisierung wird zusätzlich verschlechtert durch Shunt-Perfusion (Lungendurchblutung, die nicht am alvelären Gasaustausch teilnimmt) und Totraumventilation. ◘ Abb. 32.19

Gaspartialdrücke im arteriellen Blut

- Der O_2-Partialdruck nimmt mit dem Alter von 90 auf 70 mmHg ab.
- Der CO_2-Partialdruck beträgt ca. 40 mmHg.
- Messung der Partialdrücke im Blut mit gassensitiven Elektroden (Blutgasanalysator).

33 Atemregulation

33.1 Atemrhythmus S. 725

Atemphasen

Die »äußere« Atmung dient dem Gasaustausch in der Lunge. Sie erfolgt in drei Atemphasen:

- Einatmung (Inspiration)
- Postinspiratorische Ausatmung (erste Ausatmung)
- Aktive Ausatmung

Atembewegungen

- Alle Atemphasen werden »aktiv« kontrolliert.
- Wichtigster inspiratorischer Muskel ist das Zwerchfell. Wenn die Kontraktion des Zwerchfells nachlässt, beginnt die Ausatmung.
- Die inspiratorischen Muskeln sind auch in der Postinspiration aktiv.
- Die exspiratorischen Bauchmuskeln werden in Ruhe praktisch nicht aktiviert.

◘ Abb. 33.1, Abb. 33.2

Postinspiration

- Durch die abnehmende postinspiratorische Haltefunktion inspiratorischer Muskeln strömt die Luft nur langsam aus der Lunge.
- Synchron mit der Atmung werden auch die Kehlkopfmuskeln aktiviert. Dies ermöglicht die Phonation.

◘ Abb. 33.1, Abb 33.2

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

33.2 Atemzentrum S. 728

Hirnstammareale

- Das bilateral angelegte Netzwerk verteilt sich auf verschiedene Gebiete in der Medulla oblongata und der Pons.
- In der Medulla oblongata sind dies Neuronengruppen in der ventrolateralen Medulla oblongata (VRG) und in den dorsomedial gelegenen Nuclei tractus solitarius (DRG).
- In der Pons sind es der Nucl. Kölliker-Fuse und Nucl. parabrachialis medialis.
- Der Atemrhythmus entsteht im Prä-Bötzinger-Komplex, der ventrolateral des Nucl. ambiguus liegt.

Abb. 33.3

Respiratorische Neuronenklassen

Man unterscheidet verschiedene Neuronenklassen:

- Früh- oder spät entladende inspiratorische Neurone
- Postinspiratorische Neurone
- Exspiratorische Neurone

Abb. 33.4

Netzwerkverschaltung

- Die Neuronen des respiratorischen Netzwerks produzieren ein variables rhythmisches Aktivitätsmuster.
- Die charakteristischen Entladungsaktivitäten der verschiedenen Neuronenklassen werden durch ihre zellspezifischen, biophysikalischen Charakteristika und durch die Integration von erregenden und hemmenden synaptischen Signalen bestimmt.

Rhythmogenese

- Grundlage der Rhythmogenese ist ein Wechselspiel zwischen synaptisch ausgelösten Membranpotenzialänderungen und spannungsgesteuerten Membranleitfähigkeiten.
- Die synaptischen Aktivitäten wirken über Glutamatrezeptoren (AMPA, NMDA) und Glyzin- sowie auch GABA-A-Rezeptoren.
- Diese synaptischen Membranleitfähigkeiten bestimmen, ob spannungsgesteuerte Membranleitfähigkeiten (z. B. K_{ir}-, Na_P-, Ca_T-Ionenkanäle) evtl. sogar »endogen« aktiv werden können.

Abb. 33.4

Rhythmusstörungen

Der Atemrhythmus kann durch nervöse und metabolische Störungen beeinträchtigt werden. Klinisch relevant sind:

- Hyperventilationen, z. B. bei Panikstörungen und Hyperventilationssydrom in der Psychiatrie
- Verlängertes Atemhalten (Apneusis oder inspiratorische Apnoe; z. B. obstruktive Schlafapnoe
- Zentrale Apnoen, z. B. Schlafapnoen bei Kleinkindern, hypoxische Apnoe, Opiatvergiftung
- Kussmaul-Atmung bei metabolischer Azidose
- Biot-Atmung bei Meningitis
- Unregelmäßige Cheyne-Stokes-Atmung bei chronischer Hypoxie

Abb. 33.5

33.3 Chemische Kontrolle der Atmung S. 733

Die O_2- bzw. CO_2-pH-Antwortkurven beschreiben die Empfindlichkeit der reflektorischen Anpassung der Atmung.

- Die Ventilationsantwort auf Änderungen des arteriellen P_{O_2}-Druckes (Hypoxie) zeigt eine P_{O_2}-Schwelle von 110 mmHg an. Schon bei Normoxie besteht also ein dauernder Atemanreiz.
- Der effektivste Atmungsantrieb ist ein Anstieg des P_{CO_2} (Hyperkapnie). Schon ein kleiner Anstieg des arteriellen P_{CO_2} führt zur Atemnot (*Dyspnoe*).

Abb. 33.8

Periphere (arterielle) Chemorezeptoren

Die peripheren Chemorezeptoren liegen in den Glomera carotica und aortica. Sie sind Sauerstoffsensoren. Abb. 33.6, Abb. 33.7

Zentrale Chemorezeption

Zentrale chemosensible Neurone an der Ventralseite der Medulla oblongata und im Nucl. parafacialis messen jede Veränderung des P_{CO_2}- und der H^+-Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit bzw. im Liquor cerebrospinalis.

33.4 Reflektorische Kontrolle der Atmung S. 737

- **Schutzreflexe**: Werden von mechano- und chemosensiblen Nervenfasern des Respirationstraktes und der Lunge ausgelöst. Abb. 33.7
- **Lungendehnungsreflex** (Hering-Breuer-Reflex): Lungendehnungsrezeptoren lösen bei starker Einatmung reflektorisch eine Hemmung der Inspiration aus.
- **Laryngeale und tracheale Reflexe**: Freie, mechano- und chemosensible Nervenendigungen im subepithelialen Gewebe des Kehlkopf- und Trachealbereichs lösen starke inspirations- und exspirationsfördernde Reflexe aus.
- **Deflationsreflex** (Head-Reflex): Beendet eine forcierte Exspiration, indem er zur Hemmung der Exspiration und Aktivierung der Inspiration und Postinspiration führt.
- **Juxtakapillärer Reflex**: Freie Nervenendigungen im juxtakapillären Raum werden schon bei geringen Volumenveränderungen (Lungenödem) aktiviert. Dies führt zu einer massiven Hemmung der Inspiration sowie zu einer starken Bradykardie.
- **Kollaterale Mitinnervation**: Für die Anpassung von Atmung und Kreislauf ist das respiratorische Netzwerk eng mit dem kardiovaskulären Netzwerk in der rostroventrolateralen Medulla oblongata (RVLM) gekoppelt (gemeinsame kardiorespiratorische Regulation).

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

34 Atemgastransport

34.1 Biophysikalische Grundlagen S. 741

Aufnahme der Atemgase ins Blut

Die Konzentration der gelösten Gase (C_G) hängt von Partialdruck (P) und Löslichkeitskoeffizienten (Bunsen-Absorptions- oder Löslichkeitskoeffizient) ab: $C_G = P_G \times \alpha_G$ (Henry-Gesetz).

Diffusion der Atemgase

Der Gasaustausch in den Geweben erfolgt durch Diffusion. Partialdruckdifferenzen (ΔP) und Diffusionskonstanten (D) von O_2 und CO_2 sowie Diffusionsfläche (F) und Schichtdicke (d) bestimmen den Diffusionsstrom ($M = D \times \Delta P \times F/d$); die Diffusionskonstante von CO_2 ist etwa 20-mal größer als die von O_2.

34.2 Hämoglobin S. 742

Aufgaben und Aufbau des Hämoglobins

Der in den Erythrozyten enthaltene rote Blutfarbstoff Hämoglobin (Hb)

- dient als Vehikel für O_2,
- trägt zur Pufferung und
- zum CO_2-Transport bei.

Hb ist ein tetrameres Protein von 64,5 kDa. Jede Untereinheit besteht aus einer Globinkette und einer Hämgruppe. Jeweils zwei Globinketten sind identisch. Häm besteht aus einem Porphyrinring mit einem zentralen Fe^{2+}, an das sich reversibel O_2 anlagern kann (Oxygenation). Die Oxygenation geht mit einer Konformationsänderung einher. ◘ Abb. 34.2

Hämoglobin-Isoformen

Während der menschlichen Entwicklung werden Globinpaare mit unterschiedlichen Aminosäuren gebildet. Die Erythrozyten des Erwachsenen enthalten überwiegend HbA (α_2, β_2), die des Feten HbF (α_2, γ_2). HbF-haltige Erythrozyten haben eine höhere O_2-Affinität.

34.3 Transport von O_2 im Blut S. 743

O_2-Beladung des Blutes

- Die maximale O_2-Aufnahmefähigkeit (O_2-Kapazität) des Blutes steigt mit der Hb-Konzentration. Ein Hb-Molekül kann maximal vier O_2-Moleküle binden (Hüfner-Zahl: 1,34 ml/g).
- O_2 lagert sich an das Fe^{2+} der Hämgruppe an. Bei der Oxygenation geht das Hb-Molekül von der T- (*tense*) in die R-(*relaxed*) Struktur über.

Abhängigkeit der O_2-Bindung vom O_2-Partialdruck

- Die **O_2-Sättigung** hängt vom PO_2 ab. Die O_2-Sättigung beträgt normalerweise 98% arteriell und 75% gemischt-venös. Die Lage der S-förmigen Hb-O_2-Bindungskurve wird durch den Halbsättigungsdruck ($P_{50} \approx 27$ mmHg) und ihre Steilheit gekennzeichnet.
- Die **O_2-Affinität** wird durch Anstieg der Temperatur, des pCO_2 und der erythrozytären 2,3-BPG-Konzentration sowie durch den pH-Abfall herabgesetzt.

Molekulare Mechanismen der O_2-Bindung

Wenn das Fe^{2+} zu Fe^{3+} oxidiert ist (Methämoglobin) oder CO die Fe^{2+}-Bindungsstelle blockiert, kann sich dort kein O_2 anlagern.
◘ Abb. 34.3, Abb. 34.4, Abb. 34.6

34.4 Transport von CO_2 im Blut S. 748

Transportformen

- CO_2 entsteht als Endprodukt der Oxidation kohlenstoffhaltiger Verbindungen. Der PCO_2 beträgt im gemischt-venösen Blut im Mittel 46 mmHg (6,1 kPa) und im arterialisierten 40 mmHg (5,6 kPa).
- In den Erythrozyten wird CO_2 zu Kohlensäure hydratisiert (katalysiert durch Karboanhydrase), die in HCO^{3-} und H^+ dissoziiert.
- Die meisten HCO_3^--Ionen, die in den Erythrozyten entstehen, diffundieren im Austausch gegen Cl^--Ionen in das Blutplasma.
- Die anfallenden H^+-Ionen werden zum großen Teil durch Hb abgepuffert. Desoxygeniertes Hb puffert stärker als oxygeniertes (**Haldane-Effekt**).
- In geringem Maße wird CO_2 physikalisch gelöst sowie als Karbamino-Hb transportiert.

◘ Abb. 34.7

CO_2-Bindungskurve

- Der CO_2-Gehalt beträgt im arterialisierten Blut etwa 480 ml/l und im gemischt-venösen Blut 530 ml/l.
- Der CO_2-Transport zeigt – im Gegensatz zum O_2-Transport – keine Sättigung. Die CO_2-Bindungskurve ist hyperbol. ◘ Abb. 34.8

34.5 Fetaler Gastransport S. 749

O_2- und CO_2-Transport

- Der Fetus ist auf die diaplazentare Versorgung mit O_2 angewiesen; umgekehrt diffundiert CO_2 aus dem fetalen in das mütterliche Blut.
- Der PO_2 des arterialisierten fetalen Blutes der V. umbilicalis ist sehr niedrig (15–30 mmHg).
- Die O_2-Sättigung beträgt in der V. umbilicalis ca. 50% und im Mischblut der V. cava inferior sogar nur 40%.

Fetales Hämoglobin

- Die fetale O_2-Versorgung wird durch die hohe O_2-Affinität der HbF-haltigen Erythrozyten (fehlende Interaktion mit 2,3-

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

BPG) und eine hohe Hb-Konzentration des Blutes (vor der Geburt ca. 160 g/l) begünstigt.
- Fetales Hämoglobin (HbF) wird ab dem 3. Schwangerschaftsmonat gebildet. HbF-haltige Erythrozyten werden nach der Geburt eliminiert.

35 Säure-Basen-Haushalt

35.1 Bedeutung und Pufferung des pH S. 752

pH-abhängige Funktionen

pH = –log [H^+]

Die H^+-Konzentration beeinflusst:
- Stoffwechsel (v. a. Glykolyse)
- Ionenkanäle (v. a. K^+- und Ca^{2+}-Kanäle)
- Zytosolische und extrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration
- Muskelkontraktion (v. a. Herz)
- Erregungsausbreitung im Herz
- Gefäßwiderstand
- O_2-Affinität des Hämoglobins

Eigenschaften von Puffern

Änderungen der H^+-Konzentration werden durch Puffer gedämpft. Die Dissoziation von Puffern wird durch die Henderson-Hasselbalch-Gleichung beschrieben, z. B. pH = 6,1 + lg [HCO_3^-]/[CO_2]

Puffer im Blut

Die wichtigsten Puffer im Blut sind
- Proteine, insbesondere Hämoglobin
- CO_2/HCO_3^--System (als offenes System besonders effizient)

Bedeutung der Puffer im Harn
- NH_3/NH_4^+ (pK 9; nicht titrierbare Säure, ca. 60%)
- Phosphat (HPO_4^{2-}/$H_2PO_4^-$; pK 6,8, titrierbare Säure, ca. 30%)
- Harnsäure etc. (ca. 10%)

Abb. 35.1

35.2 Regulation des pH S. 755

Zelluläre pH-Regulation

Der zelluläre pH wird u. a. reguliert durch (Abb. 35.3):
- Na^+/H^+-Austauscher
- K^+/H^+-ATPase
- H^+-ATPase
- Cl^-/HCO_3^--Austauscher

Zusammenwirken von Lunge und Niere bei der Regulation des Blut-pH
- Die Lunge atmet CO_2 ab.
- Die Niere scheidet je nach Bedarf H^+ oder HCO_3^- aus.

Zusammenwirken von Leber und Niere bei der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes

Die Leber verwendet Glutamin entweder zur Harnstoffsynthese (bei Alkalose) oder stellt es der Niere zur Bildung von NH_4^+ bereit (bei Azidose). Abb. 35.4, Abb. 35.5

Bildung von H^+ und CO_2 im Stoffwechsel
- Das im Stoffwechsel entstehende CO_2 wird über die Lunge abgeatmet.
- Das H^+ muss durch die Niere ausgeschieden werden.

Gastrointestinaltrakt
- Sekretion von H^+ im Magen
- Sekretion von HCO_3^- in Pankreas und Darmdrüsen

Knochen
- Verbrauch von HCO_3^- bei der Knochenmineralisierung z. B. nach Ca^{2+}-Zufuhr
- Freisetzung von CO_3^{2-} und PO_4^{3-} bei Entmineralisierung des Knochens (z. B. Immobilisierung, Schwerelosigkeit)

Wirkung von Elektrolyten auf den Säure-Basen-Haushalt
- Zelluläre Abgabe von H^+ bei Anstieg der extrazellulären Kaliumkonzentration, zelluläre Aufnahme bei Abfall der extrazellulären Kaliumkonzentration
- Renale HCO_3^--Verluste bei Kochsalzüberschuss, renale HCO_3^--Retention bei Volumenmangel

Volumendepletionsalkalose S. 758

35.3 Störungen des Säure-Basen-Haushaltes S. 759

Ursachen von Säure-Basen-Störungen
- Unzureichende Abatmung von CO_2 (**respiratorische Azidose**)
- Inadäquat gesteigerte Abatmung von CO_2 (**respiratorische Alkalose**)
- Verluste von extrazellulärem HCO_3^- über die Niere, zelluläre HCO_3^--Aufnahme, gesteigerter HCO_3^--Verbrauch durch überschüssiges H^+ (**nichtrespiratorische Azidose**)
- Überschuss an extrazellulärem HCO_3^- bei gestörter Ausscheidung durch die Niere, zellulärer HCO_3^--Abgabe, gesteigerter HCO_3^--Bildung bei H^+-Verlusten (**nichtrespiratorische Alkalose**)

Abb. 35.7, Renal-tubuläre Azidose S. 761

Auswirkungen von Säure-Basen-Störungen

Alkalose:
- Gesteigerte Glykolyse (Hypoglykämie)
- Abnahme der K^+-Konzentration im Blut (Hypokaliämie)
- Vasokonstriktion Hirngefäße (bei respiratorischer Alkalose)
- Gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit
- Herabgesetzter peripherer Gefäßwiderstand

Azidose:
- Gehemmte Glykolyse (Hyperglykämie, Insulinresistenz)
- Zunahme der K^+-Konzentration im Blut (Hyperkaliämie)

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Verlangsamte Erregungsfortleitung und eingeschränkte Kontraktion des Herzens
- Herabgesetzte neuromuskuläre Erregbarkeit
- Gesteigerter peripherer Gefäßwiderstand

Diagnostik von Säure-Basen-Störungen

Diagnose durch Messung von pH, pCO_2 und Pufferbasen im Blut.

36 Der Sauerstoff im Gewebe: Substrat, Signal und Noxe

36.1 Sauerstoffbedarf S. 764

Energiebedarf

- Die für die Gewebefunktion notwendige Energiegewinnung ist nur bei Sauerstoffzufuhr gewährleistet.
- Ein erhöhter Energiebedarf resultiert in einem gesteigerten Sauerstoffbedarf der Gewebe.
- Der Energiebedarf der Zellen kann bei einer länger dauernden Störung der Sauerstoffversorgung nicht gedeckt werden. Lediglich die Muskelgewebe verfügen mit Myoglobin über einen Kurzzeit-O_2-Speicher.
- Sauerstoffmangel aufgrund einer Störung der Atmung oder der Durchblutung resultiert in einer sinkenden Neubildung von ATP.
- Folgen eines Sauerstoffmangels sind Störungen der Kalziumhomöostase der Zellen, Depolarisation des Membranpotenzials mit entsprechenden Störungen der elektrischen Erregbarkeit, Verlust von Resorptions- und Sekretionsleistungen sowie vieler anderer Zellfunktionen.

Sauerstoffverbrauch

- Bei intakter Regulation der Durchblutung entspricht der messbare Sauerstoffverbrauch dem augenblicklichen Sauerstoffbedarf eines Organs bzw. des Körpers.
- Organe mit hohem Sauerstoffverbrauch sind Herzmuskelgewebe, graue Substanz des Gehirns, Leber und Nierenrinde.
- Die Größe des O_2-Verbrauchs lässt sich nach dem Fick-Prinzip aus der Höhe der Durchblutung und der Differenz der O_2-Gehalte im zufließenden arteriellen und abfließenden venösen Blut (avD_{O_2}) ermitteln.
- Bei erhöhter Organleistung, z. B. unter körperlichen Belastungen, nimmt der O_2-Verbrauch zu, z. B. im Herzmuskel um das 3- bis 4-fache und im Skelettmuskel um das 20- bis 50-fache.
- Hormone und Körpertemperatur modulieren die Höhe des Sauerstoffverbrauchs zusätzlich.

36.2 Sauerstoffversorgung der Gewebe S. 766

Sauerstoffabgabe aus dem Blut

- Die weitaus größte Sauerstoffmenge wird in den Kapillaren an das Gewebe abgegeben.
- In den Geweben besteht eine inhomogene O_2-Partialdruckverteilung. Die Partialdrücke sind in Kapillarnähe am höchsten und sinken mit zunehmender Entfernung von den Kapillaren besonders bei hohem Sauerstoffverbrauch.
- Ein besonders dichtes Kapillarnetz und damit günstige Bedingungen für den Atemgaswechsel findet man in Geweben mit hohem Energieumsatz
- Die O_2-Partialdrücke im Gewebe sind durch die Durchblutung und den lokalen O_2-Verbrauch beeinflusst. ◘ Abb. 36.2, Abb. 36.3
- Die Abnahme des Partialdruckgefälles von den Kapillaren zu den Zellen bei arterieller oder anämischer Hypoxie kann Ursache eines lokalen Sauerstoffmangels im Gewebe sein.

Anpassung an wechselnden O_2-Bedarf

Bei Erhöhung des O_2-Bedarfs wird auch das O_2-Angebot durch eine Steigerung der Durchblutung vergrößert. Zusätzlich wird mehr Sauerstoff aus dem Blut entnommen (Ausschöpfung). Diese Reaktionen werden durch lokale Faktoren sowie humoral und neuronal beeinflusste Regelmechanismen gesteuert.

36.3 O_2-Angebot und –utilisation S. 769

O_2-Versorgung

- **O_2-Angebot** = Sauerstoffmenge, die pro Zeiteinheit mit dem Blut zu einem Organ transportiert wird = Produkt von arteriellem O_2-Gehalt (C_{aO_2}) und Größe der Durchblutung
- Eine Erhöhung des O_2-Angebots erfolgt akut über eine Steigerung der Durchblutung; bei lang andauernd bestehendem O_2-Mangel zusätzlich über eine Steigerung der O_2-Kapazität des Blutes infolge verstärkter Erythrozytenbildung und Hämoglobinsynthese.
- **O_2-Utilisation** eines Organs = Verhältnis seines O_2-Verbrauchs zum O_2-Angebot

In Abhängigkeit vom O_2-Bedarf des Gewebes wird das O_2-Angebot in den einzelnen Organen unterschiedlich genutzt. Unter Normalbedingungen beträgt der O_2-Verbrauch der Großhirnrinde, des Myokards und der ruhenden Skelettmuskulatur ca. 40–60% der in der gleichen Zeit angebotenen O_2-Menge. Je höher die O_2-Utilisation bereits unter Ruhebedingungen ist (am höchsten im Myokard), desto wichtiger ist eine Steigerung des O_2-Angebots bei Belastung.

Störungen der Sauerstoffversorgung

- Typische Störungen der Sauerstoffversorgung: Gewebshypoxie (P_{O_2} < normal) oder Gewebsanoxie (P_{O_2} = 0 mmHg)
- Ursachen einer O_2-Mangelversorgung: Einschränkung der Organdurchblutung (Ischämie), Erniedrigung des O_2-Partialdrucks im arteriellen Blut (arterielle Hypoxie) oder Herabsetzung der O_2-Kapazität des Blutes (Anämie)

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- **Lähmungszeit**: Zeitspanne vom Anoxiebeginn bis zum vollständigen Erlöschen der Organfunktion
- **Wiederbelebungszeit**: Zeitspanne, in der die Zellstrukturen erhalten bleiben und die vollständige Wiederbelebung eines Organs möglich ist

36.4 Sauerstoff als Signalmolekül S. 773

Funktionelle Sauerstoffsensoren

Signalfunktionen des Sauerstoffs im Gewebe:

- In Endothel, Erythrozyten und glatter Muskulatur der Blutgefäße kommt es P_{O_2}-abhängig zu Aktivitätsänderungen von Transportproteinen, Membrankanälen und Enzymen, die dadurch als funktionelle Sauerstoffsensoren wirken.
- Im Endothel der Blutgefäße des Körperkreislaufs bewirkt die Senkung des P_{O_2} eine vermehrte Freisetzung vasodilatierender Endothelfaktoren, v. a. von Prostazyklin und NO. Die glatten Muskelzellen der Blutgefäße besitzen außerdem K^+_{ATP}-Kanäle, deren Aktivierung durch ATP-Abfall die Erschlaffung der Gefäßmuskelzellen durch Hyperpolarisation der Zellmembran zur Folge hat.

Anpassung der Gefäßversorgung

- Chronischer Sauerstoffmangel führt zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren und zur Bildung neuer Blutgefäße.
- Der Sauerstoffpartialdruck beeinflusst über den Transkriptionsfaktor HIF1α (hypoxia-inducible factor 1α) zur erhöhten Expression verschiedener Zielgene und zur gesteigerten Bildung von Faktoren wie z. B. **Erythropoietin (Erythrozytenbildung)** und des endothelialen Gefäßwachstumsfaktors **VEGF** (Angiogenese). ◘ Abb. 36.8

36.5 Sauerstoff als Noxe S. 775

Reaktive Sauerstoffspezies

- Reaktive Sauerstoffspezies = Sauerstoffradikale und sehr reaktionsbereite Sauerstoffverbindungen, z. B. Superoxid-Anionen, Wasserstoffperoxid oder Hydroxylradikale
- Reaktive Sauerstoffspezies sind wichtige Signalmoleküle in der Zelle; wenn sie jedoch im Übermaß gebildet werden, schädigen sie Zellstrukturen und Enzyme.
- Antioxidativ wirksame Enzyme und Moleküle reduzieren die Konzentrationen von reaktiven Sauerstoffspezies in den Zellen und im Blutplasma.

Reperfusionsschaden

Bei einer Unterbrechung der Durchblutung tritt im Gewebe innerhalb kurzer Zeit eine Anoxie auf. Nach Wiederherstellung der Durchblutung (Reperfusion) kann das ischämische Gewebe durch den Wiedereintritt von Sauerstoff zusätzlich geschädigt werden (Reperfusionsschaden). Ursache ist eine vermehrte Bildung von Superoxidanionen und Wasserstoffperoxidmolekülen beim Wiederanstieg des P_{O_2} in den Zellen.

37 Ernährung

37.1 Nahrungsmittel S. 782

- **Referenzwert** eines Nährstoffs = die Menge, die ausreicht, bei nahezu allen gesunden Personen der Bevölkerung die lebenswichtigen metabolischen, physischen und psychischen Funktionen sicherzustellen. Referenzwerte beinhalten Empfehlungen, Schätzwerte und Richtwerte.
- **Nährstoffdichte** = Quotient zwischen dem Nährstoffgehalt (in Gewichtseinheiten) und dem Brennwert (1 MJ)

37.2 Makronährstoffe S. 783

Eiweiß

- Nahrungsprotein versorgt den Organismus mit Aminosäuren und weiteren Stickstoffverbindungen, die zum Aufbau körpereigener Proteine und weiterer metabolisch aktiver Verbindungen benötigt werden.
- Mittels der Stickstoffbilanz lässt sich der Eiweißbedarf und -umsatz ermitteln.
- Die Proteinqualität wird im Wesentlichen durch die Anwesenheit essenzieller Aminosäuren bestimmt. Die nichtessenziellen Aminosäuren unterteilt man in eindeutig nichtessenzielle und konditionell-essenzielle.

Fett

- Fett ist Energielieferant für den gesamten Stoffwechsel, Träger fettlöslicher Vitamine und essenzieller Fettsäuren sowie Geschmacks- und Texturstoff.
- Der Mensch besitzt keine Enzyme, um Doppelbindungen in den Positionen 12–13 und 15–16, wie sie in Linolsäure und α-Linolsäure vorkommen, einzufügen. Diese in Pflanzen vorkommenden Fette sind daher für den Menschen essenziell.

Kohlenhydrate

- Kohlenhydrate stellen die Hauptnahrungsquelle für den Menschen dar, sie werden als Energiequelle und Ausgangssubstanzen für Makromoleküle genutzt.
- **Glykämischer Index** = Maß für die Höhe des Blutglukosespiegels und damit für die Insulinausschüttung nach Zufuhr von 50 g Kohlenhydraten mit einem Testlebensmittel. Je höher der Verarbeitungsgrad eines Lebensmittels (z. B. Weißmehl, polierter Reis), desto höher der glykämische Index. ◘ Abb. 37.2

37.3 Vitamine S. 787

Fettlösliche Vitamine

- Die fettlöslichen **Vitamine A** und **D** greifen ähnlich wie Hormone über nukleäre Rezeptoren in die Genexpression ein. In

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

vielen Fällen heterodimerisieren die Retinoid- mit den Vitamin-D-Rezeptoren.
- **Vitamin E** ist essenzielles Antioxidans und hat darüber hinaus Bedeutung für die Genexpression.
- **Vitamin K** unterstützt die Bildung von Osteokalzin durch γ-Karboxylierung.

Wasserlösliche Vitamine
- Wasserlösliche Vitamine haben (mit Ausnahme des Vitamin C) in erster Linie Koenzymfunktionen.
- Besonderheiten sind antioxidative Wirkungen oder Einflüsse auf die Signaltransduktion.

37.4 Spuren- und Mengenelemente S. 790

Spurenelemente

Spurenelemente (Jod, Eisen, Selen, Kupfer) benötigt der Mensch zwar nur in »Spuren«, ohne sie kommt es jedoch zu typischen und klinisch relevanten Mangelerkrankungen. Spurenelemente sind bedeutende Kofaktoren für eine Vielzahl von Enzymen.

Mengenelemente

Zu den Mengenelementen zählen Natrium, Kalium, Chlor, Kalzium, Phosphor und Magnesium.

38 Funktionen des Magen-Darm-Trakts

38.1 Allgemeine Grundlagen der gastrointestinalen Funktionen S. 793

Aufgaben und Funktionseinheiten
- Mechanische Prozesse umfassen die Aufnahme und Zerkleinerung der Nahrung, Bolusbildung, Weitertransport (z. B. Oropharynx und Speiseröhre), Durchmischung, Reservoirfunktionen (Magen, Gallenblase, Zäkum, Rektum) und Defäkation.
- Die hydrolytische Spaltung der Makronährstoffe in niedermolekulare Spaltprodukte (Verdauung) erfolgt durch Zumischung von (Pro-)Enzymen der Verdauungssekrete und durch membranassoziierte Enzyme.
- Endprodukte der Verdauung, Wasser, Elektrolyte und Mikronährstoffe werden aus dem Darmlumen über die Schleimhaut in Blut oder Lymphe aufgenommen (Absorption bzw. Resorption). Hauptort für Verdauung und Absorption ist der Dünndarm.
- Weitere Funktionen: Ausscheidung, Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts, intestinales Immunsystem.

Neuronale Steuerung
- Integrative Steuerung durch das enterische (ENS) und vegetative Nervensystem sowie durch Hormone bzw. hormonähnliche Peptide.
- Die Koordination der Motilität obliegt vom Magen abwärts der Schrittmacher-Automatie (*slow waves*).

38.2 Gastrointestinale Motilität und Sekretion S. 796

Gastrointestinale Motilität
- In der **Verdauungsphase** findet eine Durchmischung durch Segmentation, nichtpropulsive Peristaltik und Pendelbewegungen statt. Der Weitertransport erfolgt durch propulsive Peristaltik.
- In der **interdigestiven Phase** werden Magen und Dünndarm durch Motilin-gesteuerte wandernde myoelektrische Motorkomplexe (MMK) »gereinigt«.
- Sphinkter dienen dem funktionellen Schluss verschiedener Abschnitte, erlauben eine zeitweise Speicherung und eine gerichtete Passage.

Abb. 38.3, Abb. 38.4

Gastrointestinale Sekretion
- Mukosazellen und exokrine Drüsen geben Sekrete ab, die (Pro-)Enzyme, HCl, Emulgatoren, Muzine und Elektrolyte enthalten.
- Hauptantriebe für die Flüssigkeitssekretion sind eine Cl^-- (bzw. HCO_3^--) Sekretion über die apikale Zellmembran.
- Im Mittel werden insgesamt 9 l Flüssigkeit/Tag sezerniert.

Abb. 38.1

38.3 Mundhöhle, Pharynx und Ösophagus S. 799

Mundspeichel
- Durch den Speichel (1 l/Tag) werden u. a. Muzine (Gl. submandibularis, Gl. sublingualis), Verdauungsenzyme (α-Amylase der Gl. parotis, Zungengrundlipase), antibakterielle/antivirale Proteine und Haptocorrine bereitgestellt.
- Der in den Azinuszellen gebildete Primärspeichel wird während der Gangpassage hypoton (pH = 7,0–7,2).
- Die Speichelsekretion wird hauptsächlich durch Parasympathikus-Aktivierung stimuliert.

Abb. 38.5, Abb. 38.6

Schlucken und Ösophaguspassage
- **Orale Phase**: Schlucken wird durch eine willkürliche Zungenbewegung, die den Bissen (Bolus) in den Pharynx verschiebt, eingeleitet.
- **Pharyngeale Phase**: Durch unwillkürlichen Reflex wird der Bolus durch den Rachen transportiert und erreicht den Ösophaguseingang.
- **Ösophageale Phase**: Schluckinduziert passiert der Bissen den reflektorisch geöffneten oberen Sphinkter, wird dann durch Vagus-gesteuerte Primärperistaltik weiter transportiert und gelangt nach etwa 10 s über den geöffneten unteren Sphinkter in den Magen.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- Der untere Ösophagussphinkter verhindert normalerweise einen Reflux von saurem Mageninhalt. Er öffnet sich reflektorisch (NO- bzw. VIP-vermittelt) nur zur Boluspassage. Gelegentlich in die Speiseröhre gelangte Magensäure wird durch Verschlucken von Mundspeichel neutralisiert (**pH-Clearance**).
- Durch ENS-gesteuerte Sekundärperistaltik werden im Ösophagus verbliebene Bissensreste in den Magen befördert bzw. Reflux-bedingter Mageninhalt aus dem unteren Ösophagus entfernt (**Volumen-Clearance**).

Dysphagie S. 802, Achalasie S. 802, Refluxkrankheit S. 803

38.4 Magen S. 803

Magenmotilität

- Im proximalen Magen ermöglichen die rezeptive (vago-vagaler Reflex bereits während des Schluckens) und die adaptive Relaxation (Akkommodation, intramuraler Reflex bei Magendehnung) die Aufnahme und vorübergehende Speicherung der Nahrung ohne Anstieg des Innendrucks.
- Von einer Schrittmacherzone im oberen Korpusbereich gehen bei Dehnung starke peristaltische Wellen aus, die den Chymus bei geschlossenem Pylorus durch Retropulsion durchmischen, homogenisieren, zerkleinern und Fette mechanisch emulgieren.
- Die Magenentleerung erfolgt 1–6 h nach Nahrungsaufnahme portionsweise (ca. 10 ml) durch propulsive Peristaltik bei gleichzeitig geöffnetem Pylorus. Sie läuft reflektorisch ab (N. vagus), ist aber auch vom Volumen, von der Zusammensetzung und Beschaffenheit der Nahrung bzw. des Chymus sowie von intestinalen Einflüssen abhängig. Die nicht-neuronale Steuerung der Magenentleerung erfolgt durch Motilin.
- Interdigestiv wird der Magen durch MMK-Zyklen gereinigt.

Erbrechen S. 804, Dumping-Syndrom S. 805

Magensaftsekretion

Die Magenmukosa produziert täglich 2–3 l Magensaft; wesentliche Bestandteile sind:

- HCl aus den Belegzellen (Pepsinogenaktivierung, tötet Mikroorganismen ab, setzt Eisen, Kalzium und Vitamin B_{12} aus Nahrungsproteinen frei und denaturiert native Nahrungseiweiße);
- Bikarbonat und Muzine aus dem Oberflächenepithel; Muzine entstammen auch den Nebenzellen der Korpusdrüsen sowie den Kardia- und Pylorusdrüsen (protektive Wirkung);
- Pepsinogene aus den Hauptzellen (wirken nach Aktivierung als Endopeptidasen);
- Triacylglycerollipase aus den Hauptzellen (Hydrolyse von Milchfett beim Säugling);
- *Intrinsic*-Faktor aus den Belegzellen (Bindung und Absorption von Vitamin B_{12}).

Die von den Belegzellen (Parietalzellen) gebildeten H^+-Ionen werden mit Hilfe einer H^+/K^+-ATPase (»Protonenpumpe«), Cl^--Ionen über einen Kanal ins Magenlumen sezerniert.

Bei maximaler Stimulation der Belegzellen durch Histamin, Azetylcholin und Gastrin werden im Magenlumen pH-Werte von 0,8–1,5 erreicht. Direkt gehemmt werden Belegzellen durch Somatostatin und Prostaglandin E_2.

Steuerung der Magensaftsekretion

Die nervale und hormonale Steuerung der Magensaftsekretion nach Nahrungsaufnahme erfolgt in drei Phasen:

- **Kephale Phase**: ausgelöst durch Anblick, Geruch, Geschmack, aber auch durch bloße Vorstellung; v. a. durch eine Vagus-induzierte Gastrinfreisetzung vermittelt (40–45% der Gesamtsekretion)
- **Gastrale Phase**: durch Magendehnung (reflektorisch, N. vagus, ENS) und Eiweißabbauprodukte (Gastrin-vermittelt) unterhaltene Sekretion (50–55% der Gesamtsekretion)
- **Intestinale Phase**: Stimulation der Sekretion durch Dehnung der Darmwand und Eiweißabbauprodukte (Gastrin-vermittelt) (5% der Gesamtsekretion)

Abb. 38.9, Abb. 38.11, Peptisches Ulkus S. 808

38.5 Pankreas S. 809

Pankreassaft

- Das exokrine Pankreas produziert täglich etwa 2 l eines alkalischen Sekrets, das eine Vielzahl hydrolytischer Enzyme für alle Nährstoffe enthält (in der Mehrzahl als inaktive Vorstufen). Die Aktivierung der Endo-und Exopeptidasen erfolgt über die Enteropeptidase und Trypsin. Letzteres wirkt autokatalytisch und aktiviert dann alle anderen Zymogene.
- Die Bildung des Cl^--reichen Primärsekrets der Azinuszellen wird vorrangig durch den N. vagus und Cholezystokinin stimuliert.
- In den Gangepithelien entsteht das endgültige Sekret dadurch, dass Cl^- gegen HCO_3^- mit zunehmender Sekretionsrate stöchiometrisch über einen HCO_3^-/Cl^--Antiporter bzw. Cl^--Kanal vom CFTR-Typ Sekretin-gesteuert ausgetauscht wird. Hierdurch wird das duktale Sekret alkalisch, wodurch der saure Chymus neutralisiert und ein pH-Optimum für die Pankreasenzyme geschaffen wird.

Stimulation der Sekretion

Die nervale und hormonale Steuerung der Sekretion nach Nahrungsaufnahme erfolgt wie beim Magensaft in drei Phasen:

- **Kephale Phase**: Vagus-vermittelt ausgelöst durch Vorstellung, Anblick, Geruch, Geschmack, Kauen und Schlucken (ca. 20% der Gesamtsekretion)
- **Gastrale Phase**: beim Eintritt des Bolus in den Magen eingeleitet; Vagus- und Gastrin-vermittelt (ca. 15% der Gesamtsekretion)

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

- **Intestinale Phase**: beginnt mit dem Eintritt des Chymus ins Duodenum; Sekretin- (Gangepithelien) und Cholezystokinin-vermittelt (Azinuszellen) (ca. 65% der Gesamtsekretion)

Abb. 38.8, Abb. 38.13, Pankreatitis S. 811

38.6 Leber und Gallensekretion S. 812

Funktionen der Leber

- Kohlenhydrat-, Aminosäuren- und Protein- sowie Lipidstoffwechsel
- Biotransformation (Entgiftung, Umwandlung und Ausscheidung von körpereigenen und körperfremden Stoffen)
- Abwehrfunktion (u. a. Phagozytose durch Von-Kupffer-Sternzellen)
- Speicherfunktion (z. B. einige Vitamine, Glykogen, Eisen, Kupfer, Lipide)
- Synthese von Hormonen und Mediatoren wie Erythropoietin, Thrombopoietin, Angiotensinogen, Kininogen
- Regulation des Säure-Basen-Haushalts
- Regulation der Eisenhomöostase
- Gallenbildung

Gallenbildung

- In der Leber werden täglich 600–700 ml Galle produziert. Davon entfallen je 40% auf die Gallensäuren-abhängige und Gallensäuren-unabhängige Sekretion der Hepatozyten. 20% entstammen dem Epithel der größeren intrahepatischen Gallengänge (Sekretin-gesteuert, HCO_3^--reich).
- Die Gallensekretion wird durch Choleretika (z. B. hohe GS-Konzentration im Pfortaderblut, Sekretin) stimuliert.

Abb. 38.15

Funktion der Gallenblase

- **Verdauungsruhe**: Lebergalle wird in der Gallenblase auf maximal 10% des Ausgangsvolumens reduziert.
- **Verdauungsphase**: Lebergalle fließt direkt ins Duodenum ab; die Gallenblase wird Vagus- und Cholezystokinin-vermittelt aktiviert und entleert, der Sphincter Oddi relaxiert.

Mizellen, enterohepatischer Kreislauf der Gallensäuren

- Gallensäuren sind amphiphile Moleküle mit Detergenswirkung (Emulgatoren). Im wässrigen Milieu des Darminhalts bilden sie spontan **Mizellen**, in die Fettsäuren, Cholesterol, Phospholipide, fettlösliche Vitamine und Monoacylglycerol inkorporiert werden (Voraussetzung für die Verdauung der Fette und die Absorption der Lipolyseprodukte).
- Die von den Hepatozyten sezernierten primären und sekundären Gallensäuren unterliegen einem **Rezirkulationsprozess**: Sekretion in die Galle, Absorption im unteren Ileum (95%, <5% Ausscheidung mit dem Kot), Transport im Pfortaderblut zurück zur Leber, Aufnahme über die basolaterale Membran der periportalen Hepatozyten durch Na^+-Symporter, erneute kanalikuläre Sekretion. Die Frequenz dieser Rezirkulation schwankt zwischen 4–12 Umläufen/Tag und erlaubt eine effektive Fettverdauung (ca. 70 g/Tag) trotz relativ kleinem Gallensäurenpool (24 g).

Abb. 38.16, Abb. 38.17

Gallenfarbstoffe

Bilirubin (Abbauprodukt der Hämoproteine, effektives Antioxidans) wird von den Hepatozyten durch Anionentransporter aufgenommen, durch Bindung an Glukuronsäure wasserlöslich gemacht, anschließend aktiv in die Gallenkanälchen sezerniert und im unteren Ileum und Dickdarm zu 15–20% resorbiert (**enterohepatischer Kreislauf**). Gallensteine S. 816, Ikterus S. 817

38.7 Dünndarm S. 818

Dünndarmmotilität

Durchmischung des Dünndarminhalts mit Verdauungssekreten durch:

- Segmentationen
- Nicht-propulsive Peristaltik
- Pendelbewegungen
- Stempelartige Zottenbewegungen.

Propulsive Peristaltik verlagert den Darminhalt über größere Strecken in aboraler Richtung. Steuerung v. a. durch das ENS. In Nüchternphasen treten MMK-Zyklen auf. Abb. 38.4, Ileus S. 818

Dünndarmsekretion

- Täglich ca. 2,5 l Sekret
- Aktivierung durch intramurale Reflexe über Efferenzen des ENS zu den Drüsenzellen
- Steuerung durch gastrointestinale Hormone, Neurotransmitter und das vegetative Nervensystem
- Muzine des Sekrets entstammen den Becherzellen und Brunner-Drüsen, HCO_3^- den Kryptenzellen und Brunner-Drüsen, Na^+ und Cl^- den Hauptzellen der Dünndarmkrypten (CFTR-abhängiger Cl^--Kanal).

Abb. 38.19, Diarrhoe S. 819

38.8 Kolon und Rektum S. 820

Dickdarmmotilität

- Die Hauptkomponenten der Kolonmotilität sind nicht-propulsiv und werden überwiegend durch Schrittmacher-Automatie gesteuert. Sie bewirken eine intensive Durchmischung und lange Transitzeiten (20–35 h), erlauben eine Eindickung und führen zur Speicherung des Inhalts im Zäkum und Colon ascendens.
- Propulsive Massenbewegungen treten 3–4-mal/Tag auf und verlagern Darminhalt ins Rektosigmoid, wodurch Stuhldrang her-

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Notizen

vorgerufen werden kann, und u.U. eine willentlich unterstützte Defäkation. Die propulsiven Massenbewegungen werden durch das autonome Nervensystem und ENS ausgelöst. Kontinenz, Stuhldrang und Defäkation werden durch das ENS, autonome Nervensystem und somatische Efferenzen gesteuert.

Obstipation S. 891

Dickdarmsekretion

Die Dickdarmschleimhaut produziert kleine Volumina eines Muzin- und HCO_3^--reichen, alkalischen Sekrets, das u. a. zur Neutralisation der bakteriell gebildeten kurzkettigen Monokarbonsäuren dient.

38.9 Absorption von Elektrolyten, Wasser, Vitaminen und Eisen S. 822

Darmmukosa

Hauptaufgabe des Dünndarms ist die Absorption von Wasser (maximal 20 l/Tag), Elektrolyten (60–100 g/Tag), niedermolekularen Endprodukten der Verdauung, Vitaminen und Spurenelementen. Erleichtert wird die Absorption durch eine große Oberfläche (200 m^2) und eine relativ hohe parazelluläre Permeabilität des Epithels. Abb. 38.20 Abb. 38-21

Absorption von einwertigen Ionen und Wasser

Die treibende Kraft für die meisten Absorptionsvorgänge ist der transepitheliale Na^+-Transport. Wasser folgt parazellulär oder transzellulär über Aquaporine dem osmotischen Gradienten zwischen Darmlumen und Interstitium.

- **Parazelluläre Na^+-Absorption** im oberen Dünndarm durch *solvent drag* bzw. Diffusion. Ihr Anteil beträgt 85% in der interdigestiven Phase, 40% in Verdauungsphasen.
- **Transzelluläre Na^+-Absorption** im Duodenum, Ileum und proximalen Kolon vorrangig durch elektroneutralen Na^+/H^+-Antiport, im Jejunum durch Na^+,Substrat-Symport und im distalen Kolon über Na^+-Kanäle.
- Die **Absorption von K^+, Cl^- und HCO_3^-** (als CO_2) ist im Wesentlichen passiv.

Durchschnittlich werden 9 l Wasser pro Tag im Darm absorbiert (Dünndarm ca. 8 l, Dickdarm etwa 1 l).

Absorption von Kalzium, Magnesium und Phosphat

- Absorption von **Ca^{2+}- und Phosphationen** über luminale, Kalzitriol-stimulierbare Ca^{2+}-Kanäle und Na^+,P_i-Symporter
- Absorption von **Mg^{2+}** über luminale Kanäle

Absorption von Vitaminen und Eisen

- Absorption der meisten **wasserlöslichen Vitamine** im oberen Dünndarm Carrier-vermittelt, Absorption von Vitamin B_{12} im Ileum durch rezeptorvermittelte Endozytose
- Aufnahme der **fettlöslichen Vitamine** durch Diffusion in die Enterozyten
- Bedarfsgesteuerte **Eisenabsorption** im Duodenum durch luminalen Fe^{2+},H^+-Symport bzw. Endozytoseprozesse für Häm und Transferrin-Fe

Abb. 38.22, Abb. 38.23

38.10 Verdauung und Absorption von Nährstoffen S. 826

Kohlenhydrate

- **Stärke** und die Disaccharide **Saccharose** und **Laktose** sind die wichtigsten Kohlenhydrate der Nahrung. Die Stärkeverdauung durch α-Amylase beginnt im Mund, wird im Magen unterbrochen und im Duodenum fortgesetzt. Die dabei entstehenden Oligosaccharide werden – wie die beiden Disaccharide – durch Bürstensaum-Oligosaccharidasen in die Monosaccharide Glukose, Galaktose und Fruktose hydrolysiert.
- **Glukose** und **Galaktose** werden im Na^+-Symport in die Enterozyten des oberen Dünndarms aufgenommen

Abb. 38.24

Proteine

- Die Spaltung der Nahrungsproteine wird im Magen eingeleitet und durch die im Pankreassekret enthaltenen Endo- und Exopeptidasen fortgesetzt. Die dabei entstehenden Oligopeptide werden durch Bürstensaumenzyme (Amino-, Oligopeptidasen) zu 65% in Di- und Tripeptide und zu etwa 35% in Aminosäuren (AS) weiter hydrolysiert.
- Die Absorption der Di- und Tripeptide im oberen Dünndarm erfolgt als H^+-Symport, die der Aminosäuren durch mehrere gruppenspezifische Na^+-Symporter und einen Aminosäuren-Antiporter (Export von neutralen AS, Import von basischen AS und Zystin). Der basolaterale Transport erfolgt durch Antiporter und Uniporter.

Abb. 38.25

Lipide

- Etwa 90% der Nahrungsfette sind Triacylglycerole, der Rest Phospholipide, Cholesterol und Cholesterolester.
- Die Verdauung beginnt im Magen durch mechanische Emulgierung und hydrolytische Spaltung durch die säurestabilen Lipasen der Zungengrunddrüsen und Hauptzellen des Magens (Hydrolyse von 10–15% der Nahrungsfette).
- Im Duodenum mischen sich Chymus, Gallensäuren und lipidspaltende Enzyme des Pankreassekrets (u. a. Pankreaslipase, Colipase, Phospholipase A_2, Cholesterolesterasen).
- Im wässrigen Milieu des Darminhalts bilden die Gallensäuren mit den Lipolyseprodukten (freie Fettsäuren, Glycerol, 2-Monoacylglycerol, Cholesterol und Lysophospholipide) gemischte Mizellen. Beim Kontakt mit den Mikrovilli der Enterozyten geben die Mizellen ihre Inhaltsstoffe frei.

Abb. 38.26

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Absorption der Lipolyseprodukte

- Kurz- und mittelkettige Fettsäuren sowie Glycerol diffundieren in die Enterozyten und gelangen von dort ins Pfortaderblut.
- Langkettige Fettsäuren, 2-Monoacylglycerol, Cholesterol und Lysophospholipide werden Carrier-vermittelt in die Enterozyten des oberen Dünndarms transportiert.
- Gallensäuren werden durch Na^+-Symport im Ileum aufgenommen.
- Die in die Enterozyten über Carrier aufgenommenen Lipolyseprodukte werden zur Triacylglycerol-, Cholesterolester- und Phospholipid-Resynthese verwendet, in Chylomikronen verpackt und durch Exozytose in die Darmlymphe abgegeben.

Abb. 38.26, Malassimilation S. 830

38.11 Intestinale Schutzmechanismen und Darmbakterien S. 831

Intestinale Abwehr

Unspezifische, nicht-immunologische Mechanismen zur Abwehr pathogener Keime:

- Muzin-Schutzfilm
- Abtötung von Mikroorganismen durch Magen-Salzsäure
- Intestinale Enzyme
- Detergenswirkung der Gallensäuren
- Reinigung durch den myoelektrischen Motorkomplex

Spezifische Abwehr durch das Darm-assoziierte Immunsystem (GALT), das mit Hilfe sekretorischer und zellulärer Komponenten Erreger unschädlich machen kann.

Darmbakterien, Gasbildung

Die Mehrzahl der Darmbakterien der sog. Darmflora sind Anaerobier:

- Verhinderung der Ansiedlung und Ausbreitung pathogener Keime,
- Spaltung unverdaulicher bzw. unverdauter Nahrungsbestandteile im Dickdarm
- Produktion von Vitaminen, kurzkettigen Monokarbonsäuren (Substrate für die Kolonmukosa) und Darmgasen (CO_2, H_2, CH_4, Methylsulfide aus der bakteriellen Zersetzung von Kohlenhydraten und Proteinen)

39 Energie- und Wärmehaushalt, Thermoregulation

39.1 Nährstoffbrennwerte S. 835

Brennwertbestimmung und die spezifisch-dynamische Wirkung

Physiologische Brennwerte:

- Fette 38,9 kJ/g
- Kohlenhydrate 17,2 kJ/g
- Eiweiße 17,2 kJ/g (physikalischer Brennwert 23 kJ/g)

Aufgenommene Nahrung regt den Stoffwechsel an (spezifisch-dynamische Wirkung), insbesondere bei der Eiweißverwertung, da hierbei Harnstoff entsteht.

Messung des Energieumsatzes

20 kJ können im Schnitt aus 1 l Sauerstoff gewonnen werden (energetisches Äquivalent). In Abhängigkeit von der verwerteten Nahrung kann das energetische Äquivalent schwanken.

Respiratorischer Quotient

- Respiratorischer Quotient (RQ) = Verhältnis CO_2-Abgabe zu O_2-Aufnahme; Abb. 39.1
- Über den RQ kann das Verhältnis von Kohlenhydrat- zu Fettverbrennung ermittelt werden; reine Fettverwertung: RQ = 0,7, reine Kohlenhydratverbrennung: RQ = 1
- Aus dem RQ lässt sich näherungsweise das jeweilige energetische Äquivalent bestimmen (indirekte Kalorimetrie).

39.2 Energieumsatz S. 838

Grundumsatz

Als Referenzgröße für den Energieumsatz wird der Grundumsatz morgens am nüchternen Patienten während körperlicher und geistiger Ruhe und bei Indifferenztemperatur gemessen. Abb. 39.6

Veränderter Grundumsatz

Erhöhung bei:

- Schilddrüsenüberfunktion
- Schweren Verletzungen
- Verbrennungen

Verminderung bei:

- Schilddrüsenunterfunktion
- Langen Hungerzuständen
- Schock

39.3 Körpertemperatur des Menschen S. 840

Temperaturregelung im Körperinnern und an der Körperoberfläche

Der Körperkern wird gleichwarm gehalten, die Körperschale, bestehend aus Extremitäten und Akren, wird wechselwarm geregelt.

Messung der Körpertemperatur

- Sublingual- und Rektaltemperatur etwas unterhalb der Körperkerntemperatur
- Axillartemperatur ungefähr Körperkerntemperatur (lange Messzeit!)

39.4 Wärmeregulation S. 842

Regelkreis

Die Wärmeregulation erfolgt über negative Rückkopplung. Ein Sollwert ist dann erreicht, wenn weder Mechanismen der Kälteabwehr noch der Wärmeabwehr aktiv sind. Abb. 39.9

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Innere und äußere Thermosensoren

- Kalt- und Warmsensoren auf der Haut (Abb. 39.10)
- Höchste Thermosensorendichte im Gesichts- und Halsbereich.
- Innere Thermosensoren im rostralen Hirnstamm (Regio praeoptica/vorderer Hypothalamus)

Effektoren der Temperaturregulation

- Braunes Fettgewebe ist besonders beim Neugeborenen für die Wärmebildung wichtig und wird über β_3-adrenerge Rezeptoren des Sympathikus geregelt.
- Evaporative Wärmeabgabe (Schwitzen) ist v. a. bei hoher Umgebungstemperatur bedeutsam. Oberhalb einer Umgebungstemperatur von ca. 35°C kann nur durch Verdunstung Wärme abgegeben werden.
- Auch die Gefäße der Haut tragen zur Temperaturregulation bei. Bei großer Wärmebelastung kann die Hautdurchblutung 4 l/min überschreiten (Regelung durch den Sympathikus).
- Die zentrale Zitterbahn entspringt dem Hypothalamus und findet Anschluss an das nichtpyramidale motorische System.

39.5 Wärmebildung, Wärmeabgabe S. 845

Wärmeerzeugung

- Anstieg des Muskeltonus sowie Zittern können den Grundumsatz um das 3- bis 5-fache steigern.
- Zittern ist ineffektiv, da die Blutzufuhr zur Körperoberfläche zunimmt und damit Wärme abgegeben wird.
- Zitterfreie Wärmebildung erfolgt v. a. beim Neugeborenen über Thermogenese im braunen Fettgewebe: Proteine in der inneren Mitochondrienmembran entkoppeln die Atmungskette, anstelle von ATP wird Wärme gebildet.

Wärmeleitung und Wärmeabgabe über Konduktion und Konvektion

- Konduktion = materiegebundene Wärmeleitung. Wird die aufgewärmte Luft um die Hautoberfläche fortgeweht, spricht man von Konvektion.
- Die Wärmeleitung über die Körperoberfläche wird über arteriovenöse Anastomosen geregelt, die besonders häufig in den Akren vorkommen.
- Bei Vasodilatation der arteriovenösen Anastomosen nimmt die Durchblutung der Hautoberfläche deutlich zu und Wärme wird vermehrt abgegeben.

Wärmeabgabe durch Strahlung

- Bei Raumtemperatur wird hauptsächlich Wärme über Strahlung abgegeben.
- Strahlung ist nicht an ein leitendes Medium gebunden. Abb. 39.13

Wärmeabgabe durch Verdunstung

- Übersteigt die Außentemperatur die der Körperoberfläche, kann Wärme nur noch über Verdunstung, d. h. **Schwitzen**, abgegeben werden (bis zu 2400 kJ/l in Form von Wärme).
- Schweißfreisetzung erfolgt über eine sympathisch-cholinerge Innervation.
- Wärmeabgabe über **Evaporation** erfolgt so lange, wie der Wasserdampfdruck an der Haut den der Umgebung übersteigt.
- **Perspiratio insensibilis**: unbemerkte Wärmeabgabe über Evaporation (500–800 ml/Tag), v. a. über Schleimhäute und Atemwege. Bei Raumtemperatur etwa 20% der gesamten Wärmeabgabe.
- Neugeborene und Säuglinge haben ein ungünstiges Oberflächen-Volumen-Verhältnis. Ihre thermische Neutralzone (s. unten) liegt zwischen 32 und 34°C. Abb. 39.14

Klimafaktoren

- Bei der Beurteilung des Raumklimas spielen Lufttemperatur, Luftfeuchte, Windgeschwindigkeit und Strahlungswärme eine Rolle.
- *Wind Chill*-Index: Maß für die gefühlte Temperatur
- Thermische Neutralzone: weder zittern noch schwitzen
- Indifferenz- oder Behaglichkeitstemperatur beim leicht bekleideten Menschen und geringer Luftbewegung bei einer Luftfeuchte von 50%: 25–26°C

Wärme- und Kälteakklimatisation

- Hitzeakklimatisation über vermehrte Schweißproduktion. Dabei verstellt sich auch die Schwelle der Schweißproduktion zu geringeren Körpertemperaturen hin.
- Kälteakklimatisation über Herabsetzung der Zitterschwelle

39.6 Physiologische und pathophysiologische Veränderungen der Temperaturregulation S. 850

Physiologische Veränderung der Körperkerntemperatur

- Am frühen Morgen liegt die Körperkerntemperatur etwa ein Grad unterhalb des abendlichen Höchstwertes (zirkadiane Rhythmik). Abb. 39.18
- Kurz nach der Ovulation nimmt die Basaltemperatur um durchschnittlich 0,5°C zu.
- Bei Arbeit kann die Körperkerntemperatur bis auf etwa 40°C steigen.

Pathologische Abweichungen der Körperkerntemperatur

- **Pyrogene** sind fieberauslösende Stoffe. Exogene Pyrogene sind z. B. Zellwandfragmente von Bakterien. Sie stimulieren Makrophagen zur Bildung sog. endogener Pyrogene (z. B. IL1, IL6, Interferon und TNF-α). Diese regen die Prostaglandin-E_2-Bildung an, dadurch steigt der Sollwert der Körperkerntemperatur.
- Bei **Hypothermie** steigt die Wärmebildung um ein vielfaches an, bis die Körperkerntemperatur unterhalb von etwa 34°C fällt.
- Bei einer Körperkerntemperatur von 26–28°C tritt häufig Herzkammerflimmern auf.

Notizen

40 Sport- und Arbeitsphysiologie

40.1 Leistung und Leistungsfähigkeit S. 855

Leistung und Belastung

- Leistung = Arbeit/Zeit bzw. Kraft × Weg/Zeit
- Belastung = fremd- oder selbstbestimmte Aufgabe
- Physische (körperliche) Belastung kann zu dynamischer (kon- und exzentrische Muskelkontraktionen) oder statischer (isometrische Muskelkontraktionen, Haltungsarbeit) Arbeit führen und geht meist mit einer psychischen Belastung einher.

Leistungsfähigkeit

Die Leistungsfähigkeit ist komplex (Abb. 40.2) und beruht auf der Fähigkeit eine bestimmte Aufgabe zu erfüllen. Sie muss durch Lernen erworben und durch Training gefestigt werden.

40.2 Energiebereitstellung S. 856

ATP-Bildung

ATP ist der Energielieferant für jede körperliche Leistung. Da die ATP-Reserven klein sind, muss ATP rasch durch folgende 4 Stoffwechselprozesse resynthetisiert werden:

- Hydrolyse von Kreatinphosphat
- Anaerobe Glykolyse
- Oxidation von Kohlenhydraten via Zitronensäurezyklus und Atmungskette
- Oxidation von Fettsäuren

Substrate der Energiebereitstellung

Die wichtigsten Substrate bei Muskelarbeit sind:

- Blutglukose
- Freie Blutfettsäuren
- Glykogen in Leber und Muskel
- Triglyzeride in Muskel und Unterhaut

Endprodukte der Energiebereitstellung

- CO_2 wird hauptsächlich in Form von Bikarbonat zur Lunge transportiert und dann abgeatmet.
- Oxidations-H_2O wird im Körper wiederverwendet.
- Das energiereiche Laktat wird entweder in Muskel-, Herz- und Leberzellen oxidiert oder in der Leber wieder zu Glukose verstoffwechselt (Glukoneogenese).

40.3 Aerobe und anaerobe Leistungsfähigkeit S. 857

Ausdauer

- Eine Ausdauerleistung beruht v. a. auf aerober Energiebereitstellung.
- Sie sollte mindestens 20 min durchführbar sein.
- Die aerobe Leistungsfähigkeit wird entweder mit einem Stufen- ($\dot{V}_{O_2max}$) oder Ausdauertest gemessen.
- Da die aerobe Energiebereitstellung zu Beginn einer Arbeit langsam auf Touren kommt, entsteht ein O_2-Defizit, das nach Arbeitsende wieder ausgeglichen wird (O_2-Schuld). ◘ Abb. 40.4

Anaerobe Schwelle

Die anaerobe Schwelle ist eine wichtige leistungsdiagnostische Größe der aeroben Leistungsfähigkeit und bezeichnet die größte Leistung, die gerade noch in einem Laktatgleichgewicht bewältigt werden kann (maximales Laktat-*steady state*).

Kraft

Man kann Maximal- von Schnellkraft unterscheiden. Beide sind nur kurzzeitig möglich und bedürfen deshalb der anaeroben Energiebereitstellung.

40.4 Physiologische Anpassungen an körperliche Aktivität S. 861

Umstellung von Herz und Kreislauf

- Körperliche Aktivität löst eine Zunahme des Sympathikotonus aus, der Herzfrequenz und Schlagvolumen steigert.
- Das resultierende zusätzliche Herzzeitvolumen gelangt praktisch ausschließlich zu den aktiven Muskeln.
- Während der systolische Blutdruck fast proportional mit der Leistung zunimmt, ändert sich der diastolische Blutdruck kaum.

Umstellung von Atmung und Stoffwechsel

- Das Atemzeitvolumen steigt bis zur anaeroben Schwelle proportional (Hyperpnoe), oberhalb überproportional zur O_2-Aufnahme an (Hyperventilation).
- Aus O_2-Aufnahme und erbrachter Leistung lässt sich der Wirkungsgrad berechnen.
- $\dot{V}_{O_2} = HF \times SV \times (C_aO_2 - C_vO_2)$

Umstellung von Blutparametern

- Die arteriellen Blutgaswerte ändern sich während aerober Leistung kaum, außer es kommt zur Hyperventilation, bei der der arterielle CO_2-Partialdruck deutlich sinkt.
- Bei intensiver Leistung gebildete Milchsäure lässt den pH unter Umständen unter 7 sinken und die Blutlaktatkonzentration gegen 20 mmol/l steigen.
- Durch den Flüssigkeitsverlust steigt der Hämatokrit.
- Die Blutglukosekonzentration bleibt konstant. Ausnahme: ungenügende Kohlenhydratzufuhr mit der Gefahr einer Hypoglykämie.
- Es kann zum Anstieg einiger Elektrolyte (Kalium, Natrium) im Blut kommen.

Umstellungen im Wärmehaushalt

Da der Wirkungsgrad höchstens 25% beträgt, fällt bei körperlicher Aktivität viel Wärme an. Ein Anstieg der Körperkerntemperatur kann mit Schwitzen verhindert oder reduziert werden. Gelingt das nicht, droht ein Hitzschlag.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

Umstellungen im Hormonsystem
- Erhöhung des Sympathikotonus → Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark ins Blut
- Intensive Leistung → Anstieg der Kortisolkonzentration
- Insulin (eher reduziert) und Glukagon halten die Blutglukosekonzentration konstant.

40.5 Leistungstests S. 866

Allgemeingültige Testkriterien
- Spezifität: Der Leistungstest muss sportartspezifisch sein.
- Messgenauigkeit: Messgerät und Testauswertung sollen eine hohe Reproduzierbarkeit aufweisen.

Aerobe Maximaltests
- $\dot{V}_{O_2max}$-Test (Abb. 40.6)
- Anaerobe Schwellenleistung
- Laktatsenketest
- Conconi-Test
- Ausdauerkapazität
- *Time trial*

Aerobe Submaximaltests
- Arbeitskapazität 170

Anaerobe Maximaltests
- Maximalkrafttest (RM1)
- Wingate-Test

Psychophysiologische Tests
- Borg-Skala (Abb. 40.14)
- Visuelle Analogskala

40.6 Motorisches Lernen und Training S. 869

Motorisches Lernen
- Erwerb und Optimierung zentralnervöser Funktionen zur Ansteuerung der Skelettmuskulatur,
- Erlernte Bewegungen werden als Bewegungsprogramme gespeichert.
- Fortschreitender Lernprozess führt zu einer Verbesserung der Koordination.

Training allgemein
- Wiederholung gleichartiger Bewegungen löst spezifische Anpassungen aus.
- Begabung (= Talent) lässt sich nicht trainieren.
- Der Trainingsgewinn hängt von Trainingsintensität und -dauer sowie Trainierbarkeit des Organismus ab (Abb. 40.15),
- Der Trainingsgewinn ist spezifisch, d. h. er bezieht sich auf die trainierte Tätigkeit.

Aerobe Trainingseffekte
- Herzvergrößerung mit Zunahme von Ventrikeldurchmesser und Wanddicke
- Hämatokritabfall durch Zunahme des Plasmavolumens
- Reduktion des Atemzeitvolumens bei submaximalen Leistungen, Zunahme des maximalen Atemzeitvolumens
- Bessere Muskelkapillarisierung
- Zunahme der Typ-I-Fasern auf Kosten der Typ-II-Fasern
- Größeres Mitochondrienvolumen mit Steigerung des O_2-Umsatzes
- Bessere Laktatverwertung in Muskel, Herz und Leber und damit tiefere Blutlaktatkonzentrationen
- Verbesserung von $\dot{V}_{O_2max}$, anaerober Schwelle und Ausdauerkapazität

Anaerobe Trainingseffekte
- Verbesserung der neuromuskulären Koordination, d. h. es können gleichzeitig mehr motorische Einheiten rekrutiert werden, was die Kraft erhöht.
- Hypertrophie der Typ-II-Fasern, d. h. der Muskelquerschnitt und die Kraft nehmen zu.

40.7 Ermüdung, Erschöpfung, Übertraining und Erholung S. 871

Leistungsgrenzen
- **Dauerleistungsgrenze**: Statische oder dynamische Arbeit führt während 8 h nicht zur muskulären Ermüdung.
- **Höchstleistungsgrenze**: Muskuläre Arbeit oberhalb der Dauerleistungsgrenze ist zeitlich begrenzt und hängt von der Art der Arbeit sowie der Trainiertheit der Person ab.

Ermüdung
- Leistungseinbuße bei Ermüdung ist durch Ruhe reversibel.
- Schwäche kann auch durch Ruhe nicht rückgängig gemacht werden.

Erschöpfung und Übertraining
- Intensive Leistungen ohne genügend Erholung führen zu Störungen verschiedener Regulationssysteme, was im Sport normal und bei Gesunden mit minimalen Risiken verbunden ist.
- Von Übertraining spricht man, wenn trotz regelmäßigem Training und ohne dass ein krankhafter, organischer Befund vorliegt ein Leistungsabfall eintritt.

Erholung
- Erholung setzt ein, wenn die körperliche Aktivität reduziert, geändert oder abgebrochen wird.
- Je nach Anstrengung bedarf es unterschiedlich langer Pausen, wobei diesen gerade im Spitzensport große Wichtigkeit zukommt.

40.8 Doping S. 875
- Verboten sind Wirkstoffe (z. B. Anabolika, Erythropoietin, Wachstumshormon, Diuretika, Stimulanzien) und Methoden (z. B. Blutdoping, Manipulation der Urinproben, Gendoping) gemäß der jährlich aktualisierten Dopingliste.
- Die Kontrollen erfolgen während und außerhalb von Wettkämpfen; letztere meist unangesagt.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH

41 Alter und Altern

41.1 Was ist Altern? S. 878

Definition

Altern ist die ständige Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit bewirkt durch intrinsische Prozesse.

Altern ist das Ergebnis evolutionärer Anpassung

- Altern ist evolutionär nicht notwendig und nicht programmiert, sondern Anpassung an eine Umwelt, in der Organismen vorrangig durch externe Einwirkungen sterben.
- Es ist evolutionär sinnvoller, einen Organismus zu ersetzen, als ihn unendlich lange zu erhalten.

Altern und Lebenserwartung des Menschen

- Unter optimalen Bedingungen steigt die mittlere humane Lebenserwartung seit mindestens 150 Jahren linear um 2 (Männer) bis 3 (Frauen) Monate pro Jahr. Eine Verlangsamung dieses Anstiegs ist nicht in Sicht. ◘ Abb. 41.2
- Die maximale Lebenserwartung beträgt mindestens 122 Jahre. Ihr Grenzwert ist unbekannt.

41.2 Zelluläre und molekulare Mechanismen des Alterns S. 880

Molekulare Schäden und Altern

- DNA-Schäden mit möglichen Mutationen
- Proteinmodifikationen
- Lipidperoxidation

Zelluläre Schutz- und Reparaturmechanismen

- Primäre Schutzmechanismen sind v. a. enzymatische und nicht-enzymatische Antioxidanzien.
- DNA-Reparatur und Protein-Turnover sind die wichtigsten molekularen sekundären Schutzmechanismen.

Zelluläre Stressreaktionen

- Apoptose: programmierter Zelltod
- Seneszenz: irreversibler Verlust der Teilungsfähigkeit, oft durch Telomerverkürzung ausgelöst
- Apoptose und Seneszenz sind Tumorsuppressoren, beschleunigen aber Funktionsverlust im Altern.

Systemische Regulation

Die Geschwindigkeit des Alterns ist systemisch reguliert über:

- Insulin/IGF1-Achse
- Sirtuine
- TOR (*target of rapamycin*)
- Klotho
- p66shc

Gene und Langlebigkeit

20–33% der Variation der Lebensspanne ist genetisch bedingt. Bislang identifizierte Polymorphismen haben nur geringe Penetranz.

41.3 Organveränderungen im Alter S. 884

- Physiologische Heterogenität: Die Geschwingkeit des Alterns ist hochvariabel auf allen Ebenen (Zellen, Gewebe, Organe, Individuen).
- **Herz-Kreislauf**: Funktionelle Veränderungen am Herzen führen zu verminderter körperlicher Belastbarkeit. Strukturelle Schädigungen an den glatten Gefäßmuskelzellen sind Ursache für die im Alter häufige Arteriosklerose und deren Folgen.
- **Atmung**: Herabgesetzte pulmonale Abwehrmechanismen erhöhen die Infektanfälligkeit und Aspirationsgefahr (abgeschwächter Hustenreflex). Strukturelle Veränderungen behindern den Gasaustausch.
- **Nervensystem und Sinne**: Nachlassen von Reaktionsgeschwindigkeit, teilweise Gedächtnis sowie Gehör, Gesichtssinn, Geruchs- und Geschmacksfähigkeit
- **Endokrines System**: Absinken zahlreicher Hormonspiegel: Wachstumshormon, IGF1, DHEA, Östrogen/Progesteron (Klimakterium) bzw. Testosteron (graduell)
- **Niere**: Abnahme der glomerulären Filtrationsrate: längere Clearing-Zeiten für Medikamente!
- **Blut**: Immunseneszenz verringert sowohl Immuneffizienz (→ Abwehrschwäche) und Immuntoleranz (→ Autoimmunerkrankungen).
- **Bewegungsapparat**: Muskelkraft sinkt, Knochenbrüchigkeit steigt.

◘ Abb. 41.4

41.4 Funktionsbeeinträchtigung und Krankheit S. 888

Im Alter überwiegt das chronische Krankheitsspektrum. Multimorbidität ist charakteristisch.

- Herz-Kreislauf-System (arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz)
- Bewegungsapparat (Wirbelsäulensyndrome, Arthrosen, rheumatische Erkrankungen)
- Zentralnervensystem (Alzheimer- und andere Demenzen)
- Tumoren
- Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus)

Erkrankungen und Funktionsverluste sind nur lose assoziiert.

41.5 Intervention S. 889

Verlangsamung des Alterns

Kalorische Restriktion verlangsamt das Altern durch systemische Anpassung.

Kann Altern »geheilt« werden?

Eine restorative Alternstherapie ist gegenwärtig auch in Ansätzen (noch) nicht möglich.

Notizen

Repetitorium zu: Schmidt/Lang/Heckmann, Physiologie des Menschen, 31. Auflage 2010, © Springer Verlag, GmbH