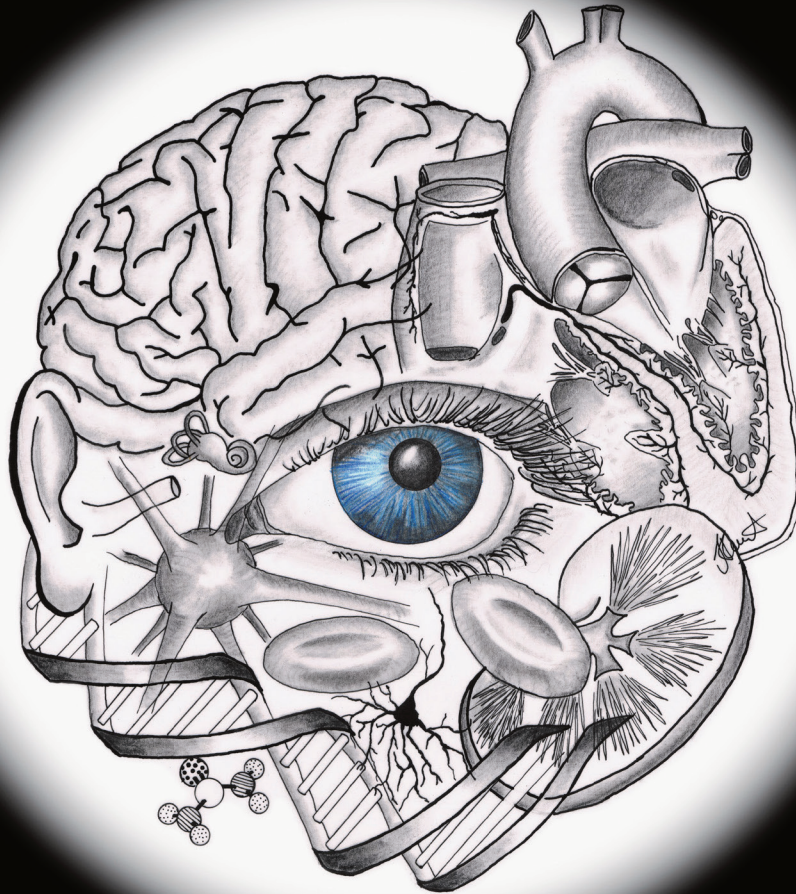


Kevin de Silva

Dhurjati Paul

Stephan M. G. Schäfer



Physiologie des Menschen

2. Auflage

DPS MEDICAL

1. Zellphysiologie	1
2. Muskel.....	29
3. Herz	61
4. Kreislauf.....	108
5. Niere.....	153
6. Atmung.....	190
7. Blut	236
8. Immunsystem	261
9. Gastrointestinaltrakt	275
10. Neuroendokrines System	311
11. Leistungsphysiologie	350
12. Grundlagen der Neurophysiologie	369
13. Motorik	387
14. Sensorik.....	415
15. Auditorisches und Vestibuläres System.....	445
16. Visuelles System.....	471
17. Geruch und Geschmack.....	503
18. Lernen, Gedächtnis, Emotionen.....	509
19. Physiologisches Praktikum	520
20. Übungsfragen.....	540

2. Auflage; 2019

Produkthaftung: Bei Erstellung dieses Buches wurde größte Sorgfalt gewahrt. Vor allem da Physiologie ein Fach ist, das sich ständig weiterentwickelt, kann Richtigkeit oder Aktualität jedoch nicht garantiert werden. Es ist zu empfehlen, zur Vorbereitung zusätzlich die Vorlesungen der Universität zu besuchen und unser Buch ggf. mit dort empfohlenen Quellen gemeinsam zu benutzen. Der Inhalt dieses Buches stützt sich auf Fakten und Grafiken aus der begleitenden Vorlesung und den im Literaturverzeichnis angegebenen Quellen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Für Fragen, Anregungen, Kritik und Ideen sind wir jederzeit dankbar. Ihr erreicht uns über:

Facebook: <http://www.facebook.de/dpsmedical>

Website: <http://www.dps-medical.de>

E-Mail: info@dps-medical.de

Projektleitung: Kevin de Silva

Umschlaggestaltung: Kevin de Silva

Titelbild: Johanna Feucht

Layout: Kevin de Silva

Abbildungen: Kevin de Silva, Belkys Leisten

Comics: Nick Seluk (theawkwardyeti.com) - in der Open Access-Version dieses Buches nicht abgebildet

© 2019, 2016 DPS Medical UG (haftungsbeschränkt)

Hirtengasse 8

91224 Pommelsbrunn

Dieses Buch unterliegt einer Creative Commons Lizenz:

Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitungen 4.0 International Lizenz

Dieses Buch darf geteilt werden, allerdings müssen dabei die Urheber (DPS Medical und die Autoren) namentlich genannt werden. Das Buch darf weder bearbeitet noch kommerziell genutzt werden.

Ausgenommen von der Lizenz sind unser Titelbild und Logo, die verwendeten Schriftarten und die Abbildungen von Timothy White (Kapitel Clusterkopfschmerz).

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.

ISBN: 978-3-9819244-5-9

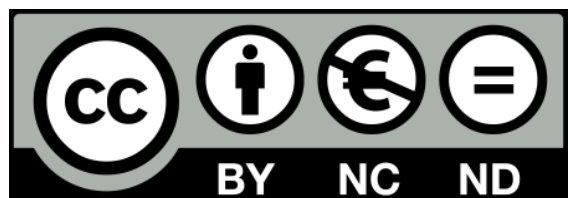
In diesem Buch verwendete Schriftarten:

Calibri, © Lucas de Groot

Roboto, © Christian Robertson

Century Gothic, © Monotype

Source Sans Pro, © Paul D. Hunt (Adobe)



Die Autoren



Kevin de Silva (geb. 08.10.1991) studierte Humanmedizin von 2010-2017 an der Goethe-Universität in Frankfurt am Main.

Als Doktorand am Institute for Vascular Signalling der Goethe-Universität forschte er an der NO-vermittelten Wirkung auf Gefäße, insbesondere im Rahmen von Hypertonie.

Seit 2018 lehrt er als Dozent für Physiologie und Pathophysiologie an der Hochschule Döpfer in Köln. Seit 2019 arbeitet er zudem als Assistenzarzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde am Klinikum Hanau.

„Große Träume sind die Basis des Fortschritts. Aber nur wer hart an seinen Träumen arbeitet, kann hoffen, dass sie Wirklichkeit werden.“



Dhurjati Paul (geb. 28.12.1990) studierte Humanmedizin von 2010-2016 an der Goethe-Universität in Frankfurt am Main.

Seit 2016 befindet er sich in Weiterbildung zum Facharzt für Anästhesie und Notfallmedizin. Seit 2019 arbeitet er als Assistenzarzt am Universitätsklinikum Frankfurt am Main.

„Der wirklich Wissende ist stets frei von Ignoranz.“



Stephan Martin Gastón Schäfer (geb. 26.03.1990) studierte Humanmedizin von 2010-2018 an der Goethe-Universität in Frankfurt am Main.

Am Institut für Klinische Pharmakologie der Goethe-Universität forschte Stephan als Doktorand an den Mechanismen von Entzündung und Schmerz und der damit verbundenen Beeinflussung von Schmerzrezeptoren.

Seit 2018 führt er als Prüfarzt klinische Studien bei der Fraunhoferprojektgruppe "Translationale Medizin und Pharmakologie" durch.

„Alles Tun ist ein alchemistisches Zuendeführen, eine geistige Goldmachung und Kunst der Vollendung“ – Paracelsus

Vorwort zur Open Access-Version

Wir haben uns dazu entschlossen, unser Physiologie-Lehrbuch unter eine Creative Commons Lizenz zu stellen und damit allen kostenfrei zugänglich zu machen. Wir möchten uns damit dafür einsetzen, dass jeder unabhängig von seinem Einkommen und finanziellen Mitteln in der Lage ist, Medizin zu studieren. Denn letzten Endes sind es Motivation und Begeisterung, die einen guten Arzt ausmachen. Herzlich bedanken möchten wir uns dabei auch bei der Goethe-Universität Frankfurt am Main, die dies durch ihren Open-Access-Publikationsfonds möglich gemacht hat.

Dieses Buch unterliegt der "Creative Commons Namensnennung - Nicht Kommerziell - Keine Bearbeitungen 4.0 International Lizenz". Das bedeutet, dass du dieses Buch mit anderen teilen darfst. Dabei musst jedoch der Name unseres Unternehmens (DPS Medical) und der Name der Autoren angegeben werden. Du darfst unser Buch allerdings weder verändern noch kommerziell nutzen.

Die Printausgabe unseres Buches zieren viele sehr unterhaltsame Comics von Nick Seluk (theawkwardyeti.com). Sie wurden in der Open Access-Version des Buches entfernt. Wenn du beim Schmökern also auf leere Flächen stößt, befand sich dort vermutlich einer seiner Comics.

Mehr zu uns, unserem Lehrbuch und die Printausgabe findest du hier: www.dps-medical.de

Wenn du unser Buch als Printausgabe möchtest und gleichzeitig unsere Mission, die Lehre zu verbessern, unterstützen willst, kannst du unser Buch dort zu einem studentenfreundlichen Preis bestellen.

Die vier vorklinischen Semester können für viele Medizinstudenten sehr ernüchternd sein. Hier wartet viel Theorie, teils sehr abstrakt, was das Lernen oft noch schwerer macht. Und um ehrlich zu sein, braucht man von den Themen, die man lernt, in der Klinik nur einen Bruchteil wieder.

Wozu dann das alles? Wir möchten euch dazu ermutigen, die Vorklinik mal mit anderen Augen zu betrachten: Wir glauben, dass die Vorklinik nicht dazu da ist, uns zu Experten für Naturwissenschaften zu machen, sondern um uns ein Verständnis für unseren Körper zu geben und uns gleichzeitig das Rüstzeug auf den Weg zu geben, das wir brauchen, um mit neuen Problemen umgehen zu können.

Denn wir Mediziner sind Meister des Auswendiglernens. Doch die wahre Kunst besteht darin, ein Problem, für das wir die Antwort nicht wissen, durch Logik (und ein bisschen Fantasie) zu lösen. Zudem ersparen wir uns dadurch mühsames Bücherwälzen.

Unser Körper spielt ein Spiel und die Physiologie erklärt uns die Regeln, nach denen dieses Spiel gespielt wird. Unser Wunsch ist nicht, dass ihr – liebe Leser – am Ende dieses Buches alles haargenau runterbeten könnt, sondern dass ihr verstanden habt, wie unser Körper funktioniert. Krankheiten und Medikamente greifen in das Spiel unseres Körpers ein und bewegen den einen oder anderen Spielstein. Sie verändern etwas. Doch die Spielregeln sind nach wie vor die gleichen. Unsere Aufgabe ist es, unser Verständnis der Spielregeln zu nutzen, um schlussfolgern zu können, welche Symptome eine Krankheit macht oder welche Wirkungen und Nebenwirkungen ein Medikament macht.

Denn auch als Arzt werden wir mit Krankheiten konfrontiert, die wir nicht kennen. Unser physiologisches Verständnis erlaubt es uns aber dann, aufgrund der Symptome auf die Körperprozesse zu schließen, die nicht mehr richtig funktionieren. Und wenn wir wissen, was nicht mehr funktioniert, können wir uns herleiten, was wir im Körper ändern müssen, um die Funktion wieder herzustellen.

Das ist Medizin. Das ist wahre Medizin. Also seht die Vorklinik nicht als unnötigen Ballast an. Seht sie als Chance.

Wir haben in unserem Studium viele Fächer hinter uns gebracht. Doch die Physiologie ist für uns das Highlight unseres Studiums gewesen. Zu guter Letzt bleibt zu sagen, dass wir stets auf die Mitarbeit unserer Leser angewiesen sind. Über Fragen, Anregungen oder Hinweise – egal welcher Form – sind wir dankbar.

Kevin de Silva, Dhurjati Paul, Stephan Schäfer

Zur Benutzung dieses Lehrbuches

Wir haben mit diesem Lehrbuch eine Brücke zwischen den "dicken Wälzern", die viele Dozenten empfehlen, und den Kurzlehrbüchern, die bei Studenten so beliebt sind, geschlagen. Physiologie ist ein Fach, das man verstehen muss. Denn gerade in mündlichen Prüfungen und im Physikum werden Transferleistungen eingefordert, die sich durch reines Auswendiglernen nicht ohne Weiteres lösen lassen. Im Gegensatz zu Kurzlehrbüchern findest du bei uns mehr Erklärungen, die dir beim Verständnis der Zusammenhänge helfen. Damit unser Buch nicht zu dick und unübersichtlich wird, haben wir all den Ballast, den du in den "dicken Wälzern" findest, weggelassen. Das hilft dir, dich auf die wichtigen Dinge zu konzentrieren. Diese wichtigen Dinge erklären wir dafür ausführlicher. Unser Buch ist daher der ideale Begleiter für die vorklinischen Semester, weil alle relevanten Themenkomplexe einfach und verständlich erklärt werden. Je nach Universität kann es natürlich vorkommen, dass speziellere Themen gelehrt werden, die nicht unbedingt dem Lernzielkatalog entsprechen. Diese Themen sind in unserem Buch unter Umständen nicht oder nur knapp erwähnt. Wir empfehlen dir deshalb, die Vorlesungen deiner Universität zu besuchen, damit du genau weißt, worauf deine Dozenten wert legen.

Jeder Schwerpunkt der Physiologie hat in unserem Buch ein eigenes Kapitel erhalten. Diese haben wir in mehrere Themen unterteilt, durch die sich ein roter Faden zieht. Es empfiehlt sich also, jedes Kapitel von vorne zu beginnen, da die Themen oftmals aufeinander aufbauen.

Die Abbildungen sind sorgfältig gewählt. Wir haben sie oftmals bewusst sehr schlicht entworfen. Das soll euch dabei helfen, die Abbildungen in Seminaren oder Prüfungen selbst zu zeichnen. Wichtige Begriffe, die man sich merken sollte, und Zusammenhänge, die für ein richtiges Verständnis notwendig sind, sind in fetter Schrift dargestellt.

Merke:

Besonders wichtige Aussagen, die beispielsweise gerne geprüft werden, werden durch diesen Kasten hervorgehoben. Sie sollten unbedingt verstanden und gelernt werden.

Übrigens:

Zusatzwissen wird durch diesen Kasten dargestellt. Abhängig von der Universität muss es nicht unbedingt gelernt werden, es hilft aber dabei, die Zusammenhänge besser zu verstehen.

Da die Physiologie ein lebendiges Fach ist, findet ihr immer mal wieder QR-Codes, die euch zu YouTube-Videos führen. Alternativ könnt ihr auch den angezeigten Link eingeben. Die Videos helfen für das bessere Verständnis. Der Code leitet euch auf unsere Website, auf der ihr den entsprechenden Button anklicken müsst.



Entstehung der Wanderwelle
Button 5

<https://www.dps-medical.de/v3rl1nkun63n>

Die klinischen Themen in diesem Lehrbuch sollen verdeutlichen, wo physiologische Zusammenhänge in der Klinik eine Rolle spielen. Der Umfang geht hier teilweise über das prüfungsrelevante Niveau der Physiologie hinaus. Wir denken aber, dass die Ergänzungen sinnvoll und interessant sind.

Dem Praktikum der Physiologie haben wir ein eigenes Kapitel gewidmet, in dem ihr zusätzliches Wissen zu den verschiedenen Themenkomplexen findet, die in den normalen Kapiteln eher stören würden. Wollt ihr also zusätzliche Informationen zu einem bestimmten Schwerpunkt, dann schaut auch dort nach.

Am Ende des Buches findet ihr eine Reihe an Übungsfragen, die ihr nutzen könnt, um euren Wissensstand zu überprüfen. Der Schwierigkeitsgrad orientiert sich dabei am Physikum und sollte deshalb auch mit euren Semesterklausuren in etwa übereinstimmen.

Immer wieder eingestreut findet ihr Comics (ein herzliches Dankeschön dafür an Nick Seluk von theawkwardyeti.com) und Zitate. Sie sollen euch nicht nur zum Schmunzeln bringen (wer Spaß hat, lernt leichter), sondern euch auch zeigen, dass man fast überall mit Physiologie konfrontiert wird, wenn man die Andeutungen nur erkennt.

Wir wünschen euch viel Spaß und Erfolg!

Kevin de Silva, Dhurjati Paul, Stephan Schäfer

Inhaltsverzeichnis

1. Zellphysiologie.....	1
1.1 Diffusion.....	2
1.2 Transport.....	8
1.3 Membranpotential.....	13
1.4 Spannungsgesteuerte Ionenkanäle.....	18
1.5 Aktionspotential.....	21
1.6 Signalwege über die Membran.....	25
2. Muskel.....	29
2.1 Neuromuskuläre Endplatte: Präsynapse.....	30
2.2 Neuromuskuläre Endplatte: Postsynapse.....	36
2.3 Ruhemembranpotential des Skelettmuskels.....	39
2.4 Elektromechanische Kopplung.....	42
2.5 Steuerung des Querbrückenzyklus.....	45
2.6 Kontraktionsformen und Muskeltypen.....	51
2.7 Muskeltypen: Skelett-, Herz- und glatter Muskel.....	57
3. Herz.....	61
3.1 Grundlagen der Herzmechanik.....	62
3.2 Die Sprache des Herzens: Das Aktionspotential.....	63
3.3 Myokardiale Calciumhomöostase.....	69
3.4 Der Klang des Lebens: Rhythmogenese.....	73
3.5. Der Arbeitsablauf am Herzen: Das Arbeitsdiagramm.....	80
3.6 Mysteriöse Kurven: Das EKG.....	91
3.7 Die Sache mit der Energie: Das Koronarsystem.....	105
4. Kreislauf.....	108
4.1 Grundlagen.....	109
4.2 Blutstrom.....	111
4.3 Glatte Muskulatur und Organdurchblutung.....	119
4.4 Endothel.....	127
4.5 Druckpuls und Strompuls.....	133
4.6 Blutdruck.....	137
4.7 Niederdrucksystem.....	142

4.8 Mikrozirkulation	147
5. Niere	153
5.1 Glomeruläre Filtration	154
5.2 Proximaler Tubulus	164
5.3 Harnkonzentrierung	170
5.4 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)	179
5.5 Diuretika	183
5.6 Atrionatriuretisches Peptid (ANP)	188
6. Atmung	190
6.1 Spirometrie und elastische Widerstände	191
6.2 Visköse Widerstände	203
6.3 Pulmonaler Gasaustausch, pulmonale Perfusion	209
6.4 O ₂ - und CO ₂ -Transport	216
6.5 Säure-Base-Haushalt	224
6.6 Regulation des Atemantriebs	231
7. Blut	236
7.1 Die Grundlagen	237
7.2 Die Zellen	239
7.3 Anämie	244
7.4 Blutstillung	246
7.5 Gerinnungstests und Gerinnungshemmer	253
7.6 Störungen der Blutgerinnung	256
7.7 Blutgruppen	257
8. Immunsystem	261
8.1 MHC-System	262
8.2 Angeborenes unspezifisches Immunsystem	263
8.3 Adaptives spezifisches Immunsystem	265
8.4 Allergien	270
8.5 Klinische Aspekte des Immunsystems	272

9. Gastrointestinaltrakt.....	275
9.1 HCl-Sekretion	276
9.2 Intestinale Drüsensekretion	281
9.3 Peristaltik	288
9.4 Leber und Galle.....	295
9.5 Resorptionsmechanismen des Verdauungstraktes.....	300
9.3 Systemische Aspekte des Verdauungstraktes	307
10. Neuroendokrines System	311
10.1 Grundlagen	312
10.2 Hormone des endokrinen Pankreas.....	315
10.3 Calcium- und Phosphatstoffwechsel	322
10.4 Schilddrüsenhormone	327
10.5 Glucocorticoide.....	333
10.6 Androgene	339
10.7 Östrogene und Progesteron	343
10.8 Andere Hormone.....	348
11. Leistungsphysiologie.....	350
11.1 Grundlagen	351
11.2 Energiestoffwechsel.....	353
11.3 Leistungsintensität vs. Leistungsdauer.....	356
11.4 Ergometrie	360
11.6 Energie- und Wärmehaushalt.....	365
12. Grundlagen der Neurophysiologie.....	369
12.1 Fortleitung des Aktionspotentials	370
12.2 Erregende Transmission im ZNS	376
12.3 Hemmende Transmission im ZNS.....	384
13. Motorik	387
13.1 Spinalmark	388
13.2 Motorcortex.....	400
13.3 Basalganglien	405
13.4 Kleinhirn.....	409

14. Sensorik.....	415
14.1 Elektroencephalogramm (EEG) und andere Verfahren	416
14.2 Schlaf: EEG	423
14.3 Schlaf: Neurotransmitter	426
14.4 Physiologie der Oberflächensinne.....	429
14.5 Schmerz (peripher)	437
14.6 Schmerz (zentral).....	442
15. Auditorisches und Vestibuläres System	445
15.1 Physikalische Grundlagen	446
15.2 Periphere Verarbeitung im auditorischen System	450
15.3 Zentrale Verarbeitung im auditorischen System.....	459
15.4 Sprechen und Sprache.....	462
15.5 Vestibuläres System	465
16. Visuelles System	471
16.1 Optischer Apparat des Auges	472
16.2 Phototransduktion	479
16.3 Funktion der Retina	483
16.4 Aufbau und Funktion des visuellen Cortex	493
16.5 Amblyopie und Plastizität des visuellen Cortex	499
16.6 Okulomotorik	501
17. Geruch und Geschmack	503
17.1 Geruchssinn	504
17.2 Geschmackssinn	506
18. Lernen, Gedächtnis, Emotionen	509
18.1 Lernen	510
18.2 Gedächtnis	512
18.3 Emotionen	517
19. Physiologisches Praktikum	520
19.1 Muskel und Nerv.....	521
19.2 Herz.....	525

19.3 Kreislauf	528
19.4 Niere	530
19.5 Atmung und Säure-Base-Haushalt	531
19.6 Ohr	534
19.7 Auge	538

20. Übungsfragen 540

20.1 Zellphysiologie	541
20.2 Muskel.....	542
20.3 Herz.....	543
20.4 Kreislauf	544
20.5 Niere	545
20.6 Atmung	546
20.7 Blut und Immunsystem.....	547
20.8 Gastrointestinaltrakt.....	548
20.9 Neuroendokrines System	549
20.10 Leistungsphysiologie.....	550
20.11 Grundlagen der Neurophysiologie	551
20.12 Motorik	552
20.13 Sensorik.....	553
20.14. Auditorisches und Vestibuläres System	554
20.15 Visuelles System	555
20.16 Geruch und Geschmack	556
20.17 Lernen, Gedächtnis, Emotionen.....	557

Exkurs: Clusterkopfschmerz 560

Anhang..... 565

Hormone	566
Wichtige Formeln.....	570
Literaturverzeichnis	573
Danksagung.....	574
Index.....	575

Our whole universe was in a hot dense state,
Then nearly fourteen billion years ago expansion started. Wait ...
The Earth began to cool,
The autotrophs began to drool,
Neanderthals developed tools,
We built a wall (we built the pyramids),
Math, science, history, unraveling the mysteries,
That all started with the big bang!

The Big Bang Theory

Dieses Buch ist all jenen gewidmet, die uns die Motivation geschenkt haben, nicht mit dem Schreiben aufzuhören.

1. Zellphysiologie

Sheldon: „Was ist Physik? Physik wird von dem altgriechischen Wort »Physika« abgeleitet. »Physika« bedeutet »die Wissenschaft von den natürlichen Dingen«. Und genau dort im antiken Griechenland soll unsere Geschichte beginnen. Es ist ein warmer Sommerabend ca. 600 v. Christus, du bist zum Einkaufen auf dem Markt – oder der »Agora« – und du siehst hinauf zum nächtlichen Himmel und da, einige der Sterne scheinen sich zu bewegen. Und deswegen nennst du sie »Planeten« – oder »Wanderer«.“

Penny: „Hat das irgendwas zu tun mit dem, was Leonard macht?“

Sheldon: „Das ist der Beginn unserer 2600 Jahre währenden Reise.“

The Big Bang Theory

Ganz so weit müssen wir zwar nicht zurück, dennoch solltet ihr euch zu Beginn eurer Reise durch die Physiologie klarmachen, was Physiologie eigentlich ist. Und dafür ist es unvermeidlich, dass wir einige Grundlagen klären, auch wenn sie vielleicht schon aus Biologie oder Chemie bekannt sein könnten. Und falls sich jemand – wie Penny – fragt: „Hat das irgendwas zu tun mit den anspruchsvollen Themen, die später kommen?“, Dieses Seminar dient als Voraussetzung für alle späteren Themenkomplexe. Nur wer hier alles versteht, hat gute Chancen, die späteren Kapitel vollständig zu durchschauen.

Übrigens:

Auch „Physiologie“ kommt aus dem Altgriechischen und leitet sich von „physis“ und „logos“ ab, was so viel wie „Naturkunde“ bedeutet.

Kevin de Silva

1.1 Diffusion	2
1.2 Transport	8
1.3 Membranpotential.....	13
1.4 Spannungsgesteuerte Ionenkanäle	18
1.5 Aktionspotential.....	21
1.6 Signalwege über die Membran	25

1.1 Diffusion

Fast jeder Prozess, der in unserem Körper abläuft, entsteht durch den Transport von Teilchen, häufig Ionen. Die einfachste Form des Transports ist die Diffusion, bei der die Teilchen passiv entlang eines Konzentrationsunterschiedes fließen.

Doch welche Ionen sind im Menschen eigentlich vorherrschend?

Ionenkonzentrationen und Gradienten

Zu den relevanten Ionen im menschlichen Körper gehören Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- und HCO_3^- (Bikarbonat).

Im Extrazellularraum (außerhalb der Zelle) und im Intrazellularraum (innerhalb der Zelle) liegen diese Ionen jedoch nicht in gleicher Konzentration vor (sh. Abb. 1.1).

Merke:

	Extrazellulär:	Intrazellulär:
Na^+ :	150 mmol/L	10 mmol/L
K^+ :	4 mmol/L	150 mmol/L
Ca^{2+} :	2 mmol/L	100 nmol/L
Cl^- :	100 mmol/L	10 mmol/L
HCO_3^- :	24 mmol/L	20 mmol/L
Verhältnisse:		
Na^+ :	15:1	
K^+ :	2:75	
Ca^{2+} :	20.000:1	
Cl^- :	10:1	

Gradienten. Betrachtet man die absoluten Zahlen, sieht man, dass Calcium mit Abstand am wenigsten vorhanden ist. Das Verhältnis des Calciumunterschiedes ist jedoch enorm. Calcium liegt extrazellulär in einer Konzentration von 2 Millimol / L ($= 2 \times 10^{-3}$ M) vor, intrazellulär in einer Konzentration von 100 Nanomol / L ($= 100 \times 10^{-9}$ M $= 10^{-7}$ M). Das Verhältnis beträgt damit 20.000:1 und ist von den genannten Ionenverhältnissen mit Abstand das größte. Calcium besitzt also einen besonders großen Konzentrationsgradienten.

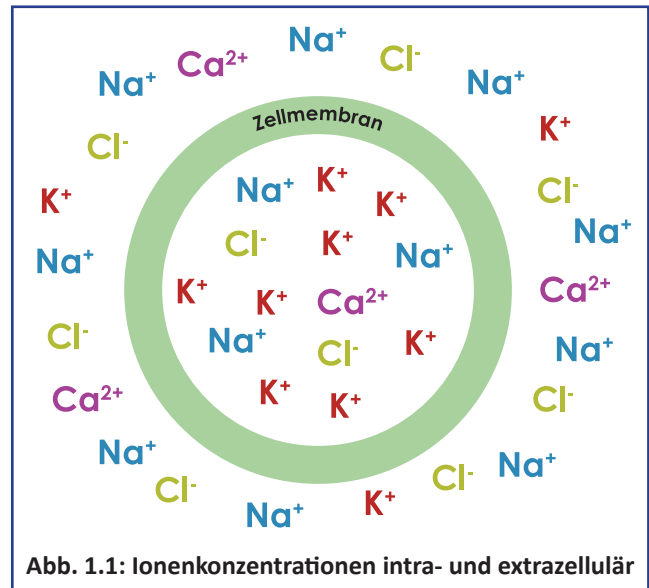


Abb. 1.1: Ionenkonzentrationen intra- und extrazellulär

Merke:

Als Konzentrationsgradienten bezeichnet man den Konzentrationsunterschied eines Stoffes.

Ein Konzentrationsgradient stellt immer eine Triebkraft dar. Triebkräfte sind Kräfte, die Energie für eine Vielzahl von Prozessen im Körper bereitstellen. Je höher der Konzentrationsgradient eines Ions, desto größer dessen Triebkraft. Es verwundert daher sicher nicht, dass viele wichtige Abläufe im Körper, wie beispielsweise die Freisetzung von Neurotransmittern in Nervenzellen, durch Calcium gesteuert werden.

Übrigens:

Die exakten Konzentrationen dieser Ionen schwanken je nach Zelltyp, Aktivität der Zelle und Individuum. Die Grenzwerte, zwischen denen die Ionenkonzentrationen physiologischerweise schwanken, hängen unter anderem auch von der Messmethode ab. Daher finden sich in unterschiedlichen Büchern auch unterschiedliche Werte. Wir haben uns hier für charakteristische und leicht zu lernende Werte entschieden.

Anionenlücke. Laut dem Prinzip der **Elektroneutralität** muss innerhalb einer Elektrolytlösung immer Elektroneutralität herrschen. Das bedeutet, dass es gleich viele positiv wie negativ geladene Teilchen

geben muss. Betrachten wir nun die extrazelluläre Ionenverteilung, fällt auf, dass mehr positive Ionen (Kationen) als negative Ionen (Anionen) aufgelistet sind. Diese sogenannte Anionenlücke kann durch die Anwesenheit weiterer – nicht gemessener – Anionen erklärt werden. Dazu gehören Phosphat, Sulfat und Laktat. Die Anionenlücke errechnet sich durch:

$$\text{Anionenlücke} = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

Proteine. Ein ähnliches Phänomen stellt sich ein, wenn man die Ionenverteilung in der Zelle betrachtet. Auch hier scheint es einen Überschuss positiver Teilchen zu geben. Die Lösung für dieses Problem stellen die intrazellulären Proteine dar. Im Cytosol einer lebenden Zelle herrscht im Normalfall ein pH-Wert von etwa 7. Bei diesem pH-Wert liegen Proteine vorwiegend als Anionen vor. So kann also auch intrazellulär Elektroneutralität gewahrt werden.

Vom random walk zur Diffusion

Brown'sche Molekularbewegung. 1827 entdeckte der Botaniker Robert Brown, als er Pollen in einem Wassertropfen mikroskopierte, dass diese unregelmäßig zuckende Bewegungen machten. Etliche Jahre später erkannten andere Wissenschaftler, darunter Einstein und Perrin, dass dahinter nicht etwa eine vormals vermutete Lebenskraft der Teilchen steckt, sondern ein Prozess, der heute als Brown'sche Molekularbewegung bekannt ist: Moleküle und Atome bewegen sich zufällig im Raum mit einer Intensität, die temperaturabhängig ist. Was steckt dahinter?

Stellen wir uns vor, wir befinden uns in einem Fußballstadion voller Menschen und werfen einen Luftballon auf die Menschenmenge. Die Menschen, gut gelaunt wie sie sind, werden den Luftballon immer weiter schlagen. Immer, wo der Luftballon landet, schlägt der Mensch, der ihn erwischt, den Ballon in eine zufällige Richtung. Der Luftballon wird also bei jedem Kontakt in eine zufällige Richtung geworfen. Statistisch gesehen sollte sich der Ballon nicht bewegen (oder anders gesagt: nicht in eine bestimmte Richtung bzw. nicht weg vom Ausgangsort bewegen), weil die Bewegung in jede Richtung gleich wahrscheinlich ist.

Betrachten wir nun basierend auf diesem Beispiel die Brown'sche Molekularbewegung von Teilchen. Unser Luftballon ist ein Ion, die Menschen sind die Moleküle, die das Medium bilden, in dem sich das Teilchen befindet (zum Beispiel Wassermoleküle). Ein Ion stößt pro Sekunde etwa 10^{21} -mal mit dem Lösungsmittelmolekül (hier: Wassermolekül) zusammen. Bei jedem

Zusammenstoß wird es in eine zufällige Richtung gestoßen. Weil das Teilchen sich also zufällig bewegt, spricht man vom **random walk** (Abb. 1.2).

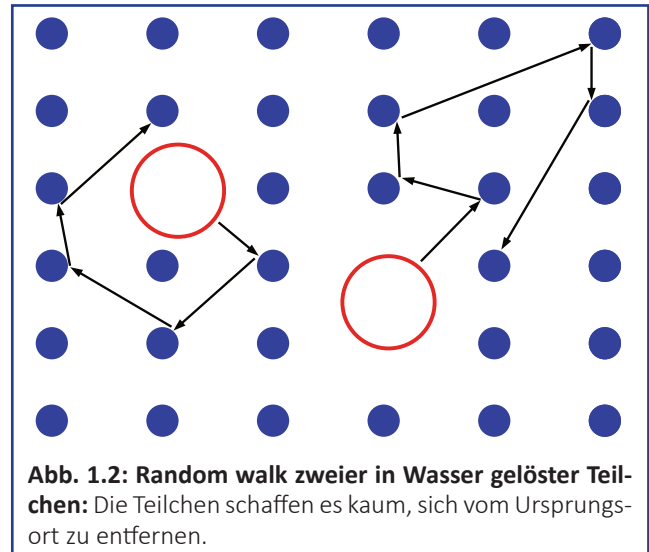


Abb. 1.2: Random walk zweier in Wasser gelöster Teilchen: Die Teilchen schaffen es kaum, sich vom Ursprungs-ort zu entfernen.

Diffusion. Was hat nun der random walk mit der Diffusion zu tun? Diffusion ist eine gerichtete Bewegung. Veranschaulichen kann man es sich dadurch, dass man einen Tropfen Tinte in ein Glas klares Wasser fallen lässt. Der obere Teil des Wassers, wo der Tropfen gelandet ist, färbt sich tiefblau, während das übrige Wasser immer noch klar ist. Nach einiger Zeit jedoch hat sich das gesamte Wasser gleichmäßig hellblau gefärbt.

Ist ein Teilchen in einem Medium ungleich gelöst, also in einem Teil des Mediums höher konzentriert als in einem anderen, setzt eine Art gerichtete Bewegung ein. Die Teilchen bewegen sich vom Ort der höheren Konzentration zum Ort der niedrigeren Konzentration, bis sie im gesamten Medium die gleiche Konzentration haben: **Diffusion**.

Vom random walk zur Diffusion. Wie lassen sich nun random walk und Diffusion vereinbaren? Random walk ist eine zufällige Bewegung, Diffusion eine gerichtete Bewegung.

Nehmen wir an, wir haben 1000 Teilchen im oberen Teil des Glases und 10 Teilchen im unteren Teil des Glases. Alle Teilchen bewegen sich nach der Brown'schen Molekularbewegung zufällig im Raum. Demnach besteht natürlich auch die (geringe) Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Teilchen vom oberen Teil des Glases nach unten bzw. vom unteren Teil des Glases nach oben bewegt.

Da wir oben jedoch deutlich mehr Teilchen haben als unten, ist insgesamt die Wahrscheinlichkeit, dass sich

ein Teilchen von oben nach unten bewegt, größer. Es wandern also insgesamt mehr Teilchen nach unten als nach oben.

Sind irgendwann alle Teilchen gleich verteilt, erfolgt statistisch gesehen keine Bewegung der Teilchen mehr, da die Bewegung in jede Richtung nun wieder gleich wahrscheinlich geworden ist.

Merke:

Stoffe streben stets einen Konzentrationsausgleich an.

Fick'sches Diffusionsgesetz

Natürlich kann man die Diffusion auch quantifizieren. Hierbei hilft das 1. Fick'sche Diffusionsgesetz:

$$flux = -D \times \frac{F}{d} \times \Delta c$$

flux [mol/s] bezeichnet die Diffusion. *F* [cm²] ist die Fläche, über welche die Diffusion erfolgt, *d* [cm] entspricht der Entfernung. *c* ist die Konzentration [mol/cm³].

Wie schon angesprochen, stellt der Konzentrationsgradient die Triebkraft für die Diffusion dar. Eine größere Fläche bietet zudem mehr Raum, auf der sich der Konzentrationsausgleich abspielen kann. Sie lässt sich mit einem „Tunnel“ vergleichen. Je größer bzw. höher der Tunnel, desto mehr Teilchen können in der

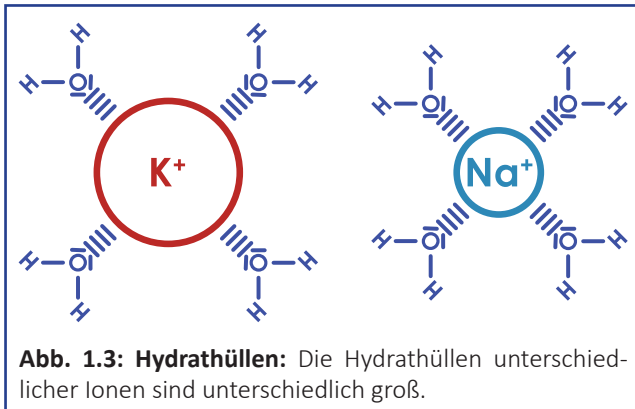
gleichen Zeit von A nach B gelangen. Die Entfernung dagegen spiegelt die Länge unseres „Tunnels“ wieder. Je länger der Tunnel, desto länger brauchen Teilchen, um von A nach B zu gelangen, was die Diffusion verlangsamt.

Diffusionskoeffizient. Als *D* wird der Diffusionskoeffizient (cm²/s) bezeichnet. Er sagt aus, wie gut ein bestimmter Stoff in einem bestimmten Medium diffundieren kann. Duftstoffe können in Luft beispielsweise viel besser diffundieren als in Wasser. Tinte dagegen diffundiert in Luft praktisch nicht, in Wasser dagegen sehr gut.

Hydrathülle. Die Zellen unseres Körpers werden von einer biologischen Membran umgrenzt. Sie setzt sich aus einer **Phospholipid-Doppelschicht** zusammen und ist an den Außenseiten hydrophil, innen hydrophob. Die Ionen liegen in unserem Körper in der Regel im Medium (z.B. Extrazellulärflüssigkeit, Cytosol) gelöst vor. Sie besitzen dann eine sogenannte Hydrathülle. Diese Hydrathülle entsteht dadurch, dass die geladenen Ionen Wassermoleküle (Wassermoleküle sind Dipole) durch elektrostatische Kräfte (eine sogenannte Ion-Dipol-Wechselwirkung) anziehen, bis sich eine Hülle um die Ionen gebildet hat (*sh. Abb. 1.3*).

Damit Ionen die Membran überqueren können, müssen sie ihre Hydrathülle abgeben. Dafür muss allerdings eine Dehydratationsenergie aufgewendet werden, die in der Regel sehr hoch ist. Daher passieren Ionen die Zellmembran in der Regel kaum.

Hingegen können Gase, wie Stickstoffmonoxid (NO), die keine Hydrathülle besitzen, die Zellmembran nahezu ungehindert überwinden.



Die Zellmembran ist für unterschiedliche Teilchen also nicht in gleichem Maße permeabel.

Sheldon: „Jemand war an meiner Tafel. Oh Gott, meine Tafel! Leonard! Leonard!“

Leonard: „Hey, was ist denn passiert?“

Sheldon: „Meine Gleichung! Jemand hat meine Gleichung verändert.“

Leonard: „Bist du sicher?“

Sheldon: „Natürlich bin ich mir sicher. Sieh dir die β -Funktion der Quantenchromodynamik an. Die Vorzeichen wurden geändert.“

Leonard: „Tatsache. Aber löst das nicht das Problem, das du damit hattest?“

Sheldon: „Bist du wahnsinnig? Hast du den Verstand verloren? ... Hey, das löst ja das Problem, das ich damit gehabt habe.“

The Big Bang Theory

Permeabilitätskonstante. Da die Entfernung d durch die Dicke der Membran festgelegt ist und diese im Grunde bei jeder Zelle (zumindest annäherungsweise) konstant ist, ist es sinnvoll, das 1. Fick'sche Diffusionsgesetz durch Zusammenfassen von D und d zur Permeabilitätskonstanten P zu vereinfachen:

$$flux = -P \times F \times \Delta c$$

Die Permeabilitätskonstante betrachtet die unterschiedliche Diffusionsfähigkeit von Teilchen über die Zellmembran. Die Dicke ist also schon einberechnet.

Vorzeichen. Jetzt müssen wir nur noch klären, wieso die Gleichung ein negatives Vorzeichen hat: **Vorzeichen geben in der Physik eine Richtung an.** Da Diffusion die spontane Teilchenbewegung vom Ort der höheren zum Ort der niedrigeren Konzentration bezeichnet, wird das Minus verwendet.

Osmose

Die Diffusion von Wasser funktioniert nach demselben Prinzip, bedarf jedoch weiterer Erklärung. Reines Wasser hat eine Konzentration von etwa 55 mol/L. Je mehr Stoffe darin gelöst sind, desto stärker wird das Wasser verdünnt.

Stellen wir uns vor, dass zwei Kammern mit Wasser gefüllt sind. Im Wasser sind jedoch noch beliebige Teilchen gelöst, allerdings nicht in gleicher Konzentration. Die Teilchenkonzentration in Kammer B ist höher als in Kammer A. Das bedeutet, dass die Wasserkonzentration in Kammer A höher ist als in Kammer B.

Nun verbinden wir die beiden Kammern durch eine **semipermeable Membran**. Diese ist durchlässig für Wasser, nicht aber für die gelösten Teilchen.

Und so kommt es zur Osmose: Das Wasser hat das Bestreben, seinen eigenen Konzentrationsunterschied auszugleichen und diffundiert in Richtung der niedrigeren Konzentration (*sh. Abb. 1.4*). Osmose ist also nur eine besondere Form der Diffusion.

Osmotischer Druck. In unserem Beispiel würde Wasser von Kammer A in Kammer B diffundieren. Die Kraft, die die Osmose antreibt, wird **osmotischer Druck** genannt.

Durch die Diffusion von Wasser (Osmose) steigt jedoch die Höhe des Wasserstandes (die Wassersäule) in Kammer B. Dies bewirkt eine Erhöhung des sogenannten **hydrostatischen Drucks**. Er entsteht durch die zusätzliche Menge Wasser, die von oben auf die Membran drückt.

Der hydrostatische Druck wirkt dem osmotischen Druck entgegen. Mit ablaufender Osmose wird der osmotische Druck immer kleiner und der hydrostatische Druck immer größer. Sind beide Drücke gleich groß, stoppt die Osmose, auch wenn noch kein vollständiger Konzentrationsausgleich stattgefunden hat.

Der osmotische Druck Π lässt sich ausdrücken durch:

$$\Pi = c \times R \times T$$

c bezeichnet die Konzentration der Lösung, R die universelle Gaskonstante und T die absolute Temperatur in Kelvin.

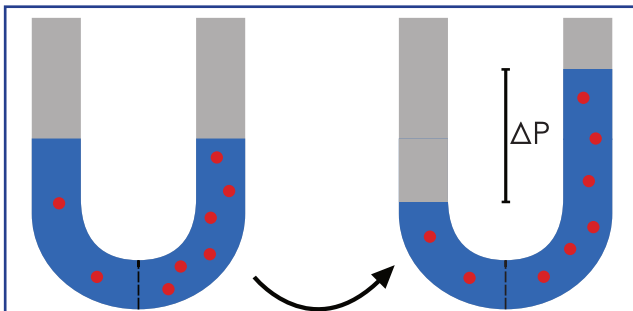


Abb. 1.4: Prinzip der Osmose: Wasser strömt in die rechte Kammer aufgrund ihrer höheren Osmolarität, bis der steigende hydrostatische Druck den Wassereinstrom beendet.

Osmolarität. Um zu quantifizieren, wie osmotisch aktiv eine Lösung ist, gibt man ihre Osmolarität bzw. osmotische Konzentration an. Die Osmolarität einer Lösung entspricht der Stoffmenge der gelösten osmotisch aktiven Teilchen pro Liter.

1 Liter Wasser, in das man 1 mol Zucker löst, hätte demnach eine Osmolarität von 1 osmol/L. 1 Liter Wasser, in das man 1 mol Speisesalz löst, hat jedoch eine Osmolarität von 2 osmol/L. Die chemische Schreibweise von Speisesalz ist NaCl. 1 mol Salz setzt sich also aus 1 mol Na⁺ und 1 mol Cl⁻ zusammen. Löst man Salz in Wasser auf, dissoziiert das Salz und die Ionen trennen sich. Man hat also insgesamt 2 mol

osmotisch aktive Teilchen (1 mol Na⁺ + 1 mol Cl⁻) pro Liter.

Das Medium mit der höheren Osmolarität entzieht dem Medium mit der geringeren Osmolarität Wasser. In unserem Fall würde das Wasser, wären die beiden Medien durch eine semipermeable Membran getrennt, vom zuckerhaltigen Medium zum salzhaltigen Medium diffundieren.

Übrigens:

Osmolarität beschreibt die Menge osmotisch aktiver Teilchen in Bezug auf ein bestimmtes Volumen, z.B. 1 osmol/Liter. Osmolalität dagegen beschreibt die Menge osmotisch aktiver Teilchen in Bezug auf ein bestimmtes Gewicht, z.B. 1 osmol/kg. Da in unserem Körper das Medium, in dem Osmose ablaufen kann, Wasser ist und 1 Liter Wasser 1 kg wiegt, sind in diesem Fall Osmolarität und Osmolalität identisch.

KLINIK: Cystische Fibrose (Mucoviszidose)

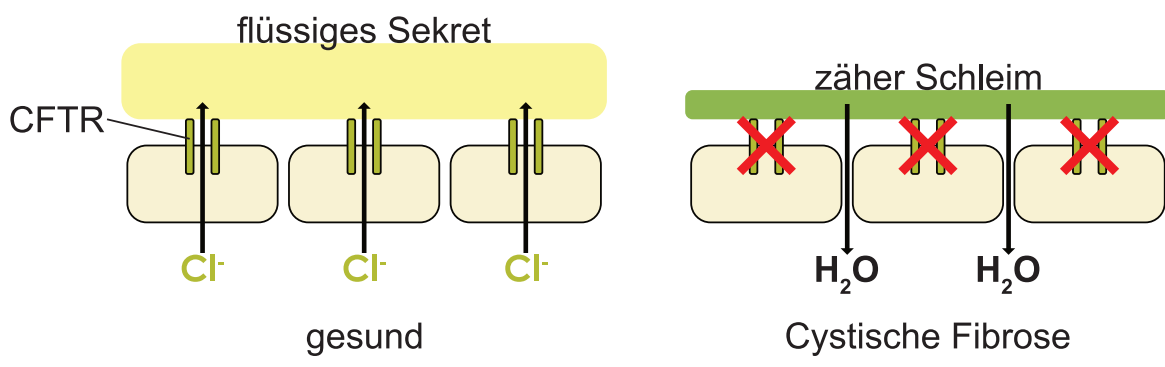
Cystische Fibrose ist eine nicht heilbare Erbkrankheit. Ein Gen auf Chromosom 7, welches für den **Chloridtransporter CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) kodiert, ist geschädigt.

In exokrinen Drüsen wird mit Hilfe des CFTR Chlorid in das Sekret transportiert. Unterbleibt dies bei Cystischer Fibrose, sinkt die Osmolarität des Sekrets.

Abb. 1.5: Cystische Fibrose:

Links: Ein intakter CFTR ermöglicht die Bildung eines dünnflüssigen Sekrets.

Rechts: Bei defektem CFTR gelangt Chlorid nicht ins Lumen. Aufgrund der erniedrigten Osmolarität im Lumen strömt Wasser aus dem Lumen zurück ins Interstitium und ein dickflüssiges Sekret entsteht.



Daher diffundiert Wasser – gemäß dem Prinzip der Osmose – aus dem Sekret zurück in die Zelle (sh. Abb. 1.5).

Verstärkt wird dies durch eine vermehrte Aufnahme von Natriumionen in die Zelle, was die Osmolarität des Sekrets zusätzlich senkt. Durch den verringerten Wassergehalt kommt es so zu einer **Viskositäts-erhöhung** des Sekrets. Bemerkbar macht sich das vor allem in Lunge, Pankreas und Samenkanälchen des Mannes. In der Lunge beispielsweise entsteht ein zäher Schleim, der nicht mehr abtransportiert werden kann, die Atmung behindert und Bakteriennistplätze begünstigt.

Therapiert wird durch Krankengymnastik, Inhalation und Medikamente.

Übrigens:

Dadurch, dass den Sekreten das Wasser entzogen wird, sind die darin enthaltenen Teilchen sehr viel konzentrierter als normal. Auffällig ist das beim Schweiß. Bereits im Mittelalter wusste man, dass Kinder mit stark salzig schmeckendem Schweiß nur eine geringe Überlebenschance haben.

Zusammenfassung:

Teilchen unterliegen der Brown'schen Molekularbewegung und streben stets den Konzentrationsausgleich durch Diffusion an. Qualitative Aussagen lassen sich mit dem Fick'schen Diffusionsgesetz treffen:

$$flux = -D \times \frac{F}{d} \times \Delta c$$

Intrazellulär und extrazellulär haben wir unterschiedliche Ionenkonzentration. Der Gradient für Calcium ist dabei mit 20.000:1 besonders groß. Osmose bezeichnet die Diffusion von Wasser. Ist in zwei – durch eine semipermeable Membran getrennten – Räumen die Wasserkonzentration unterschiedlich groß, strömt Wasser in den Raum mit der geringeren Wasserkonzentration. Bei Cystischer Fibrose ist der Chloridkanal CFTR defekt. Durch niedrigere Osmolarität des Sekrets diffundiert Wasser aus dem Sekret und erhöht damit dessen Viskosität.

1.2 Transport

Wie wir bereits gelernt haben, ist die Zellmembran für Ionen aufgrund ihrer Hydrathülle ein Diffusionshindernis. Der Transport von Ionen über die Membran ist jedoch für viele Prozesse in der Zelle entscheidend und damit überlebenswichtig. Wir benötigen daher Hilfsmittel, die den Ionentransport erleichtern.

Transporter

Diese Aufgabe übernehmen Transporter. Es handelt sich bei ihnen um **integrale Membranproteine**, also Proteine, die in die Zellmembran eingebaut sind. Sie sind asymmetrisch in die Membran integriert. Das bedeutet, dass sie auf unterschiedlichen Regionen der Zellmembran einer Zelle nicht immer gleich häufig vorkommen.

Wir unterscheiden Ionenkanäle, Carrier und ATPasen, die wir im Folgenden unter die Lupe nehmen werden. Sie unterscheiden sich in Aufbau und Aktivität und erfüllen damit verschiedene Funktionen. Transporter sind in der Regel für eine bestimmte Teilchenart spezifisch (können also nur diese transportieren).

Ionenkanäle

Passiver Transport. Ionenkanäle sind das, was ihr Name vermuten lässt: Kanäle. Und als solche ermöglichen sie einen **passiven** Transport von Ionen entlang ihres Gradienten über die Membran (sh. Abb. 1.6).

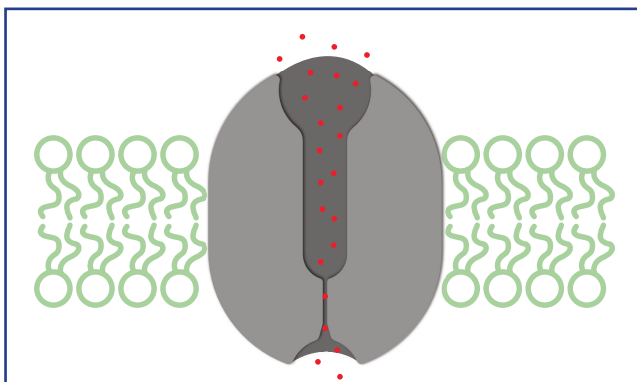


Abb. 1.6: Schema eines Ionenkanals: Ionen und Moleküle können Kanäle nutzen, um über Membran diffundieren zu können.

Das bedeutet jedoch gleichzeitig auch, dass durch einen Kanal ein Gradienten nur abgebaut werden kann, nie aufgebaut. Um einen Gradienten aufzubauen, muss nämlich Energie verbraucht werden.

Kanaleigenschaften. Die Funktionsweise eines Ionenkanals stützt sich auf drei Grundpfeiler.

1. Effektive Permeationsrate. Ionen, welche den Kanal passieren, müssen ihre Hydrathülle verlieren. Eine energetische Barriere muss also überwunden werden (das Abstreifen der Hydrathülle benötigt Energie). Das Kanalprotein bedient sich dabei eines Tricks. Es täuscht eine wasserähnliche Struktur vor, welche der Hydrathülle ähnelt. Wie die Finger einer Hand setzt sich dieser sogenannte **Selektivfilter** an der Pore des Kanals auf das Ion. Bestimmte Aminosäuren (typischerweise in der Reihenfolge Glycin-Tyrosin-Glycin) geben eine energetisch günstige Passform vor. Der Sauerstoff dieser Aminosäuren ersetzt die Hydrathülle. Theoretisch (und nur theoretisch!) ist es, als würde das Ion seine Hydrathülle nicht verlieren. Auf diese Weise können bis zu 10^7 Ionen die Membran in nur einer Sekunde überwinden ($10^7 / \text{s}$).

2. Selektivität. Viele Kanäle sind für ein Ion spezifisch. Ionen sind unterschiedlich groß. Durch die Tatsache, dass je nach Ionenkanal der Selektivfilter unterschiedlich weit ist, kann nur eine bestimmte Ionensorte den Kanal passieren. Na^+ kann beispielsweise einen K^+ -Kanal nicht passieren, weil die Pore zu groß ist (K^+ ist größer als Na^+) und der Selektivfilter nicht ansetzen kann (sh. Abb. 1.7).

Die Selektivität beträgt 10^3 . Das bedeutet, dass bei 10^3 Ionen, die den Kanal passieren, lediglich ein Ion fehlerhaft durchkommt.

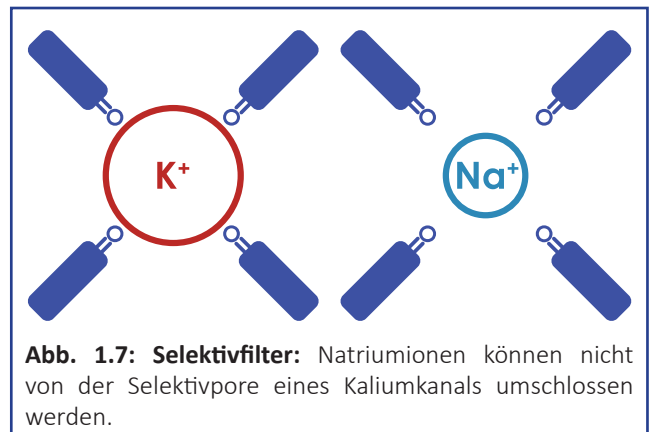


Abb. 1.7: Selektivfilter: Natriumionen können nicht von der Selektivpore eines Kaliumkanals umschlossen werden.

3. Schaltung / Tor. Kanalproteine können durch verschiedene Stimuli (chemisch, elektrisch und/oder mechanisch) geöffnet oder geschlossen werden, indem Transmembran-Helices, also bestimmte Abschnitte der Peptidkette des Kanals, die durch die Membran verlaufen, verlagert werden. Eine Schaltung dauert in der Regel 10^{-3} s. Die Schaltung von Ionenkanälen wird oft auch als **Gating** bezeichnet.

Die Effizienz eines Kanals ist durch seine ausgeklügelte Struktur also sehr bemerkenswert. Er ist sowohl in der Lage eine hohe Permeationsrate als auch eine präzise Selektivität zu gewährleisten.

Übrigens:

Es gibt nicht nur Ionenkanäle, die speziell für eine Ionensorte permeabel sind, sondern auch unspezifische Kationen- bzw. Anionenkanäle. Diese lassen alle Ionen der gleichen Ladung (also entweder Kationen oder Anionen) passieren. Das ermöglichen sie durch einen Ladungsring, der die Pore umgibt. Ein Anionenkanal besitzt einen Ring aus positiven Ladungen, der Kationen abstößt. Ein Kationenkanal besitzt einen Ring aus negativen Ladungen, der Anionen abstößt.

Aquaporine

Aquaporine sind besondere Kanalproteine, die den Transport von Wasser über eine Membran ermöglichen. Die polaren Wassermoleküle können Lipidmembranen ohne Hilfe nämlich nicht (bzw. nur sehr eingeschränkt) überwinden. Aquaporine sind (wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß) in fast allen Zellen vorhanden. Eine Ausnahme stellen beispielsweise bestimmte Tubulusepithelzellen in der Niere dar, die wasserundurchlässig sind.

In unserem Körper gibt es keine aktiven Transportmechanismen für Wasser. Die einzige Möglichkeit, Wasser in eine bestimmte Richtung zu transportieren, ist es daher, einen osmotischen Gradienten aufzubauen. Erhöht man am Zielort die Osmolarität, indem man osmotisch aktive Teilchen dorthin transportiert, kann Wasser durch Aquaporine nachströmen (Osmose).

Carrier

Merke:

Man unterscheidet:

- Symporter
- Antiporter
- Uniporter

Im Gegensatz zu Ionenkanälen ermöglichen Carrierproteine den Transport auch gegen einen Gradienten. Während durch Ionenkanäle die Teilchen lediglich durchdiffundieren, durchlaufen Carrier beim Transport eine Konformationsänderung. Das kostet Zeit. Sie arbeiten daher wesentlich langsamer.

Symporter und Antiporter. Symporter und Antiporter sind in der Lage, Stoffe gegen ihren elektrochemischen Gradienten zu transportieren. Wie wir gelernt haben, verbrauchen alle Transportprozesse, die gegen einen Gradienten ablaufen, Energie. Carrier koppeln diesen Prozess daher mit einem zweiten Transportvorgang, der seinem Gradienten folgt und daher freiwillig abläuft.

Das Prinzip ähnelt dem einer Mühle. Die Energie des Flusses versetzt das Rad der Mühle in Bewegung. Die auf die Mühle übertragene Energie kann dann genutzt werden, um beispielsweise Getreide zu mahlen.

Bei Symportern und Antiportern wird die Energie beim Transport eines Stoffes entlang seines Gradienten ausgenutzt, um einen zweiten Stoff entgegen seinen Gradienten zu transportieren.

Bei **Symportern** werden die Stoffe in die gleiche Richtung transportiert, bei **Antiportern** in entgegengesetzte Richtungen. In beiden Fällen handelt es sich um einen **Kotransport**, da zwei oder mehr Stoffe transportiert werden.

Wie kann man sich diesen Transport bildlich vorstellen? Sowohl bei Symportern als auch bei Antiportern docken zuerst beide Stoffe an. Anschließend dreht sich das Protein um 180° und entlässt die Bindungspartner wieder (*sh. Abb. 1.8*).

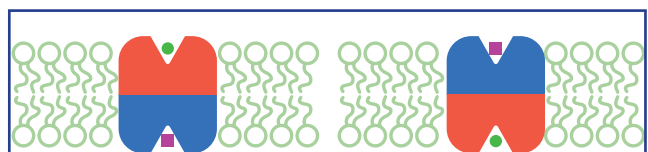


Abb. 1.8: Funktionszyklus eines Antiporters: Nachdem der Antiporter seine Liganden gebunden hat (*links*), dreht er sich um 180° und entlässt sie wieder (*rechts*).

Uniporter. Uniporter zählen zwar auch zu den Carriern, unterscheiden sich aber von Symportern und Antiportern, weil sie nur den Transport in Richtung eines Gradienten ermöglichen. Sie verändern die Konformation des Moleküls, sodass dieses leichter über die Membran diffundieren kann. Man spricht von **vereinfachter Diffusion**.

Ein Beispiel für Uniporter wären GLUT (**glucose t**ransporter). Wie der Name schon andeutet, handelt

es sich dabei um Glucose-Transporter, die in vielen Zellen dafür zuständig sind, Glucose aufzunehmen. Es gibt unterschiedliche Typen von GLUT. GLUT4 wird zum Beispiel in Anwesenheit von Insulin in die Zellmembran eingebaut. Auf diese Weise senkt Insulin den Blutzuckerspiegel.

Sättigung. Carrier (und Pumpen) unterscheiden sich dadurch von Ionenkanälen, dass sie gesättigt werden können. Steigert man die Konzentration der Substrate, steigt anfangs auch die Transportrate. Je höher die Konzentration, desto mehr können die Transportproteine transportieren. Irgendwann ist jedoch eine Konzentration erreicht, bei der die Carrier und Pumpen nicht mehr schneller arbeiten können. Sie sind dann gesättigt. Die Transportrate bleibt nun konstant, auch wenn man die Konzentration noch weiter erhöht.

Pumpen

Aktiver Transport. Bei Pumpen handelt es sich um Proteine, die Stoffe **aktiv** über die Membran transportieren können. Sie verbrauchen dafür Energie in Form von ATP. Das Prinzip der Pumpe soll an ihrem prominentesten Vertreter, der **Na⁺/K⁺-ATPase**, erläutert werden.

Schleusenprinzip. Die Na⁺/K⁺-ATPase funktioniert nach dem **2-Gate-Schleusenprinzip** (sh. Abb. 1.9). Wenn die Pumpe ATP gebunden hat, ist Gate 1 geöffnet, wodurch 3 Natriumionen aus dem Zellinneren aufgenommen werden können. ATP wird dann in

ADP und P gespalten, wobei nur der Phosphatrest gebunden bleibt. Dadurch schließt Gate 1. Na⁺ ist damit zwischen Gate 1 und Gate 2 festgesetzt (Na⁺-Okklusion). Die Pumpe durchläuft nun eine Konformationsänderung, wodurch sich Gate 2 öffnet und das Natrium in den Extrazellulärraum entlassen werden kann. Durch das immer noch geöffnete Gate 2 gelangen nun zwei Kaliumionen in die Pumpe, bevor Gate 2 schließt. Dabei wird der Phosphatrest wieder abgegeben. Das Öffnen von Gate 1, wodurch Kalium ins Zellinnere abgegeben wird, ist nun wieder mit der Bindung von ATP verbunden. Im Anschluss wird wieder Natrium aufgenommen. Dieser Zyklus kann – solange ATP vorhanden ist – unbegrenzt ablaufen.

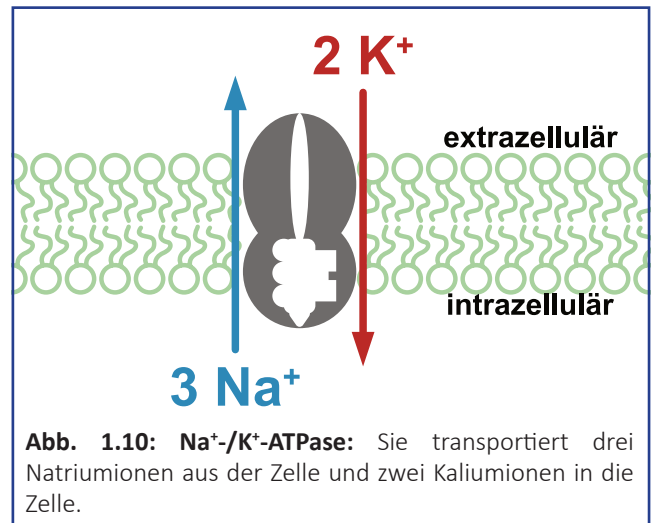
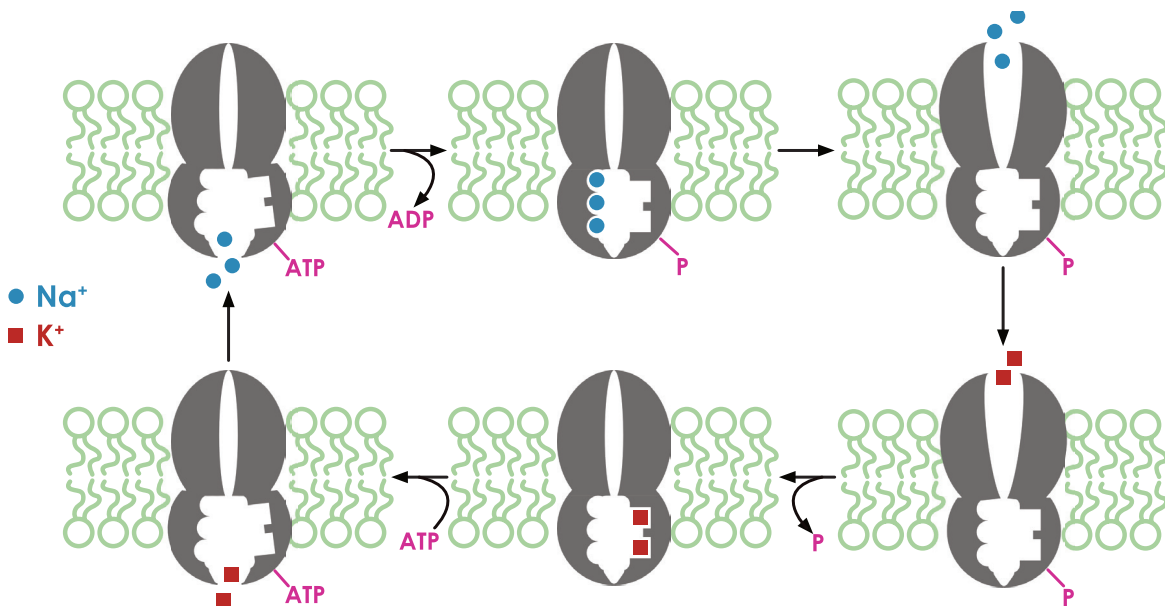


Abb. 1.9: Arbeitszyklus einer Na⁺/K⁺-ATPase: Die Pumpe transportiert unter ATP-Verbrauch drei Natriumionen aus der Zelle und zwei Kaliumionen in die Zelle.



Merke:

Die Na^+/K^+ -Ionenpumpe transportiert unter ATP-Verbrauch 3 Na^+ nach außen, 2 K^+ nach innen.

Stimuliert wird der Vorgang durch entsprechende Änderung der Na^+ - und K^+ -Konzentration. Ein durch andere Transporter verursachter Ausstrom von Kalium beispielsweise erhöht die Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase, um das Kalium wieder zurück in die Zelle zu transportieren. Weil die Pumpe so essentiell ist, um den Natrium- und Kaliumgradienten aufrechtzuerhalten, kommt sie auf praktisch allen Zellen unseres Körpers vor.

Da ein Durchlauf dieses Zyklus Zeit in Anspruch nimmt, arbeiten Pumpen wesentlich (100.000-fach) langsamer als Kanäle. Sie transportieren nur 10^2 Ionen (zur Erinnerung: Kanäle dagegen 10^7) in der Sekunde ($10^2/\text{s}$).

Übrigens:

Es gibt unterschiedliche Typen von Pumpen, die sich in ihrer Struktur unterscheiden: P-Typ-, F-Typ und V-Typ-ATPasen und ABC-Transporter. Während die P-, F- und V-Typ-ATPasen nur Ionen transportieren, können ABC-Transporter auch kleinere Moleküle transportieren. Die Na^+/K^+ -ATPase gehört zu den P-Typ-ATPasen.

Primär, sekundär und tertiär aktiver Transport

Primär aktiver Transport. Der Transport von Pumpen wird auch primär aktiver Transport genannt, weil sie ATP bei ihrem Transportmechanismus direkt verbrauchen.

Beispiel: Na^+/K^+ -ATPase

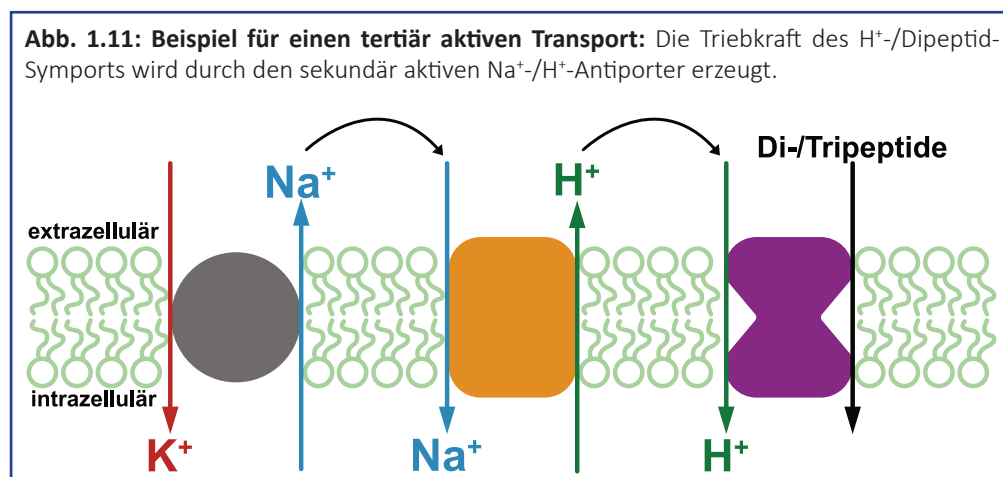
Jede Zelle verfügt über eine Na^+/K^+ -ATPase. Sie erhält die Konzentrationsgradienten für Kalium und Natrium aufrecht, die wir im ersten Thema besprochen hatten.

Sekundär aktiver Transport. Beim sekundär aktiven Transportmechanismus wird mittels Symporter oder Antiporter die elektrochemische Triebkraft eines freiwillig ablaufenden Transportprozesses genutzt, um einen anderen Stoff aktiv zu transportieren. Es wird also nicht direkt ATP verbraucht. Man spricht von sekundär aktiv, weil der Gradient des Transportprozesses, der die Energie bereitstellt, im Regelfall durch einen primär aktiven Transport erzeugt wurde.

Beispiel: $\text{Na}^+/\text{Glucose-Symporter (SGLT)}$

In vielen Epithelien wird die Triebkraft von Natriumionen benutzt, um Glucose in die Zelle zu transportieren. In den Nieren werden beispielsweise SGLT-Proteine (**S**odium **g**lucose **c**otransporter) genutzt, um die Glucose, die in den Urin filtriert wird, im Symport mit Natrium wieder zurück ins Blut zu transportieren.

Tertiär aktiver Transport. Auch der tertiär aktive Transport erfolgt durch Symporter und Antiporter. Es wird wieder die elektrochemische Triebkraft eines freiwillig ablaufenden Transportprozesses genutzt, um ein anderes Teilchen entgegen seines Gradienten zu transportieren. Die elektrochemische Triebkraft jedoch, die genutzt wird, wird nicht durch eine ATPase aufgebaut (wie es beim sekundär aktiven Transport der Fall ist),



sondern durch einen sekundär aktiven Transport. Das heißt: Ein sekundär aktiver Transport benutzt einen Gradienten, der durch eine ATPase aufgebaut wurde, um einen anderen Gradienten aufzubauen. Und dieser wird nun durch einen tertiär aktiven Transport genutzt.

Beispiel: H^+ -/Dipeptid-Symporter

Dieser in der apikalen Membran des Dünndarms gelegene Carrier kann mithilfe eines Protonengradienten Di- und Tripeptide in die Zelle transportieren. Dieser H^+ -Gradient jedoch wird seinerseits durch einen Na^+ -/ H^+ -Antiporter aufgebaut. Der Natriumgradient wird – wie schon erwähnt – durch eine Na^+ -/ K^+ -ATPase erzeugt (sh. Abb. 1.11).

KLINIK: Hemmstoffe der Na^+ -/ K^+ -ATPase

Bei einer Herzinsuffizienz werden häufig **Digitalis-Präparate** wie Quabain (= g-Strophantin) eingesetzt. Diese hemmen die Na^+ -/ K^+ -ATPase. Durch die reduzierte Aktivität dieser Ionenpumpe verbleibt mehr Natrium innerhalb der Zelle und außerhalb der Zelle findet sich weniger Natrium als üblich. Der Na^+ -Gradient ist also geringer. Eben jenes Konzentrations-

gefälle wird allerdings von einem Na^+ -/ Ca^{2+} -Antiporter genutzt. Er transportiert 3 Na^+ nach innen, ein Ca^{2+} nach außen. Die Triebkraft des Natriums wird also benutzt, um Calcium aus der Zelle zu schleusen. Der erniedrigte Natriumgradient sorgt nun für eine verminderte Aktivität des Antiporters. Es verbleibt mehr Ca^{2+} in der Zelle (sh. Abb. 1.12). Wie wir später noch sehen werden, sind Calciumionen eine wichtige Voraussetzung für die Muskelkontraktion. Durch die erhöhte Calciumkonzentration steigt also die Herzmuskelkraft.

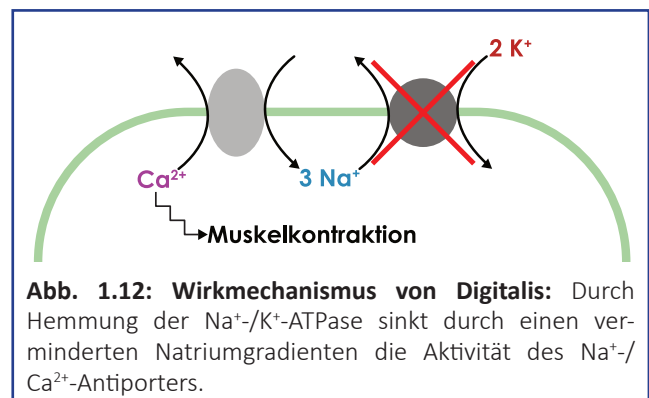


Abb. 1.12: Wirkmechanismus von Digitalis: Durch Hemmung der Na^+ -/ K^+ -ATPase sinkt durch einen verminderten Natriumgradienten die Aktivität des Na^+ -/ Ca^{2+} -Antiporters.

Zusammenfassung:

Ionenkanäle ermöglichen den passiven Transport von Ionen. Sie besitzen eine hohe Transportrate, sind für bestimmte Ionensorten selektiv und können durch verschiedene Stimuli geöffnet oder geschlossen werden.

Symporter, Antiporter und Uniporter sind Carrier. Symporter transportieren zwei Teilchen (oder mehr) in die gleiche Richtung, Antiporter in entgegengesetzte Richtung. Uniporter erleichtern die Diffusion eines Teilchens.

Pumpen dienen dem aktiven Transport. Die Na^+ -/ K^+ -Ionenpumpe transportiert unter ATP-Verbrauch 3 Na^+ nach außen, 2 K^+ nach innen.

Primär aktiver Transport verbraucht ATP. Beim sekundär aktiven Transport wird die Triebkraft eines Teilchens genutzt, um ein anderes entgegen des Gradienten zu transportieren. Tertiär aktiver Transport nutzt die Triebkraft eines Teilchens, die durch einen sekundär aktiven Transport hergestellt wurde, um ein anderes Teilchen entgegen seines Gradienten zu transportieren.

Digitalis-Präparate hemmen die Na^+ -/ K^+ -ATPase und erhöhen so indirekt die Calciumkonzentration. Dadurch steigt die Kontraktionskraft des Herzens.

1.3 Membranpotential

Kondensator

Geht man von der rein fiktiven Modellvorstellung aus, dass in Zellen bzw. an Membranen ein stationärer Zustand herrscht (keine Ionenkanäle, Carrier oder Pumpen), entspricht die Zelle bzw. die Membran einem Kondensator.

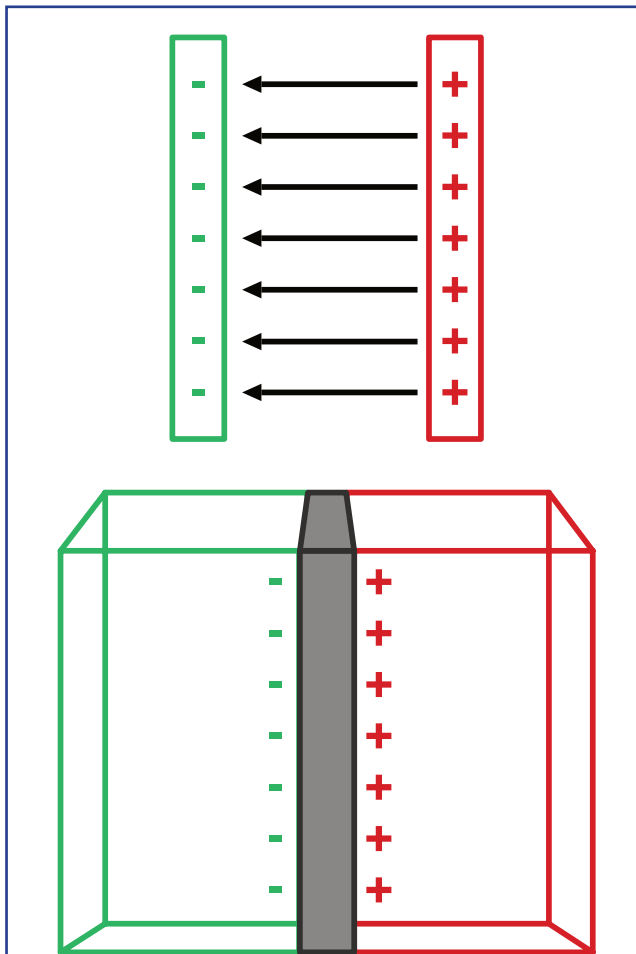


Abb. 1.13: Schema eines Kondensators:

Oben: Wird eine Gleichspannung angelegt, laden sich die beiden Platten gegenpolig auf. Dadurch entsteht einerseits eine Spannung zwischen den beiden Platten (Ladungsunterschied), andererseits entsteht aber auch ein elektrisches Feld (durch die Pfeile dargestellt).

Unten: Auch die Zellmembran kann als Kondensator wirken, indem die beiden Seiten der Membran unterschiedlich geladen werden. Auch so entsteht eine Spannung.

Ein Kondensator ist ein passives Bauelement mit der Fähigkeit, elektrische Ladung und dadurch Energie zu speichern. Ein Plattenkondensator besteht aus zwei

parallel stehenden Metallplatten, welche durch einen Isolator getrennt sind. Wird zwischen den beiden Platten eine Spannung erzeugt, dann sammeln sich auf den Metallplatten negative bzw. positive Ladungen. Dazwischen entsteht ein elektrisches Feld (sh. Abb. 1.13).

In der Zelle nimmt die Zellmembran die Funktion des Isolators ein. Intra- und extrazelluläres Milieu entsprechen den beiden Metallplatten. Entlang der Zellmembran sammeln sich in Ruhe intrazellulär negative und extrazellulär positive Ladungen. Das entstehende Potential ließe sich dann beschreiben durch:

$$\Delta V = \frac{Q}{C}$$

Dabei steht ΔV für die Spannung, Q für das Potential und C für die Kapazität des Kondensators. Die Kapazität ist eine Größe, die vom Aufbau des Kondensators abhängt.

Triebkräfte

Wie bereits erwähnt ist ein stationärer Zustand jedoch nur ein Fantasieprodukt. Ausschlaggebend für das Zustandekommen eines Membranpotentials ist das sogenannte Diffusionspotential. Grundlage für die Entstehung dieses Diffusionspotentials ist die ungleiche Verteilung einer Ionenart intra- und extrazellulär, wobei die Zellmembran für dieses Ion durch Transportproteine selektiv permeabel ist.

Betrachten wir dies einmal am Beispiel von Kalium und gehen davon aus, dass die Zelle ausschließlich für Kalium permeabel ist.

Chemische Triebkraft. Intrazellulär finden sich 150 mmol/l Kalium, extrazellulär dagegen nur 4 mmol/l. Wir haben also einen **Konzentrationsgradienten**. Die Kaliumionen diffundieren nun entlang des Gradienten nach außen. Weil Kalium positiv geladen ist, wandern positive Ladungen nach außen. Die Ladung der Zelle wird dadurch immer negativer, während der Extrazellulärraum eine positivere Ladung erhält. Eine **Potentialdifferenz** baut sich auf. Und eben jene Potentialdifferenz ist es, die wir als elektrische Spannung oder Membranpotential bezeichnen.

Elektrische Triebkraft. Nun gibt es nicht nur eine **chemische Triebkraft** (Konzentrationsgradient), sondern auch eine **elektrische Triebkraft** (Potentialdifferenz). Aufgrund der Potentialdifferenz (der Extrazellulärraum ist positiver geladen als der Intrazellulärraum), wird das positiv geladene Kalium vom

Extrazellulärraum abgestoßen und vom Intrazellulär-
raum angezogen. Die elektrische Triebkraft bewirkt
also einen Einstrom von Kalium.

Je mehr Kalium wegen der chemischen Triebkraft nach
außen diffundiert, desto stärker wird die elektrische
Triebkraft und desto mehr Kalium diffundiert wieder
nach innen.

Merke:

Ob und wohin ein Ion diffundiert, hängt von
seinem elektrochemischen Gradienten ab.
Dieser setzt sich aus dem Konzentrations-
unterschied und dem Ladungsunterschied
zusammen.

Gleichgewichtszustand. Ein Gleichgewichtszustand
ist erreicht, wenn genauso viele Kaliumionen aufgrund
der chemischen Triebkraft nach außen diffundieren
wie wegen der elektrischen Triebkraft nach innen (*sh.*
Abb. 1.14).

Dies lässt sich auch mathematisch betrachten. Dabei
gilt:

Triebkraft der Diffusion (chemischer Gradient)

$$-R \times T \times \ln \frac{[X_o]}{[X_i]}$$

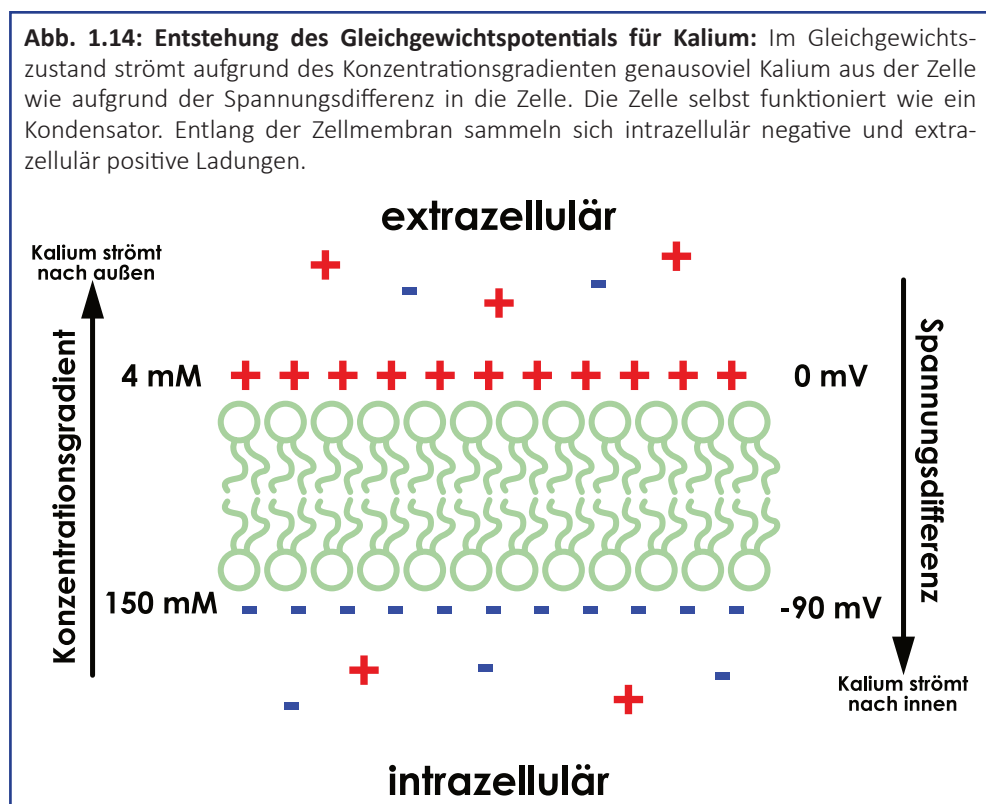
R ist die allgemeine Gaskonstante, T die absolute
Temperatur in Kelvin. $\ln(X_o/X_i)$ quantifiziert das Ver-
hältnis der Ionenkonzentration außen zu innen: $[X_o]$
steht für die extrazelluläre, $[X_i]$ für die intrazelluläre
Konzentration; „o“ steht für „outside“, „i“ für „inside“.

Triebkraft des elektrischen Drifts (elektrischer Gradient)

$$-z \times F \times U$$

F ist die Faradaykonstante und z die Valenz der Ladung.
 K^+ ist beispielsweise nur einfach positiv geladen. Seine
Valenz beträgt 1. Ca^{2+} dagegen ist zweifach positiv ge-
laden. Seine Valenz beträgt 2. Je höher die Valenz eines
Ions, desto stärker ist dessen elektrischer Gradient
also. U gibt die Spannung, also die Potentialdifferenz
an, die letztlich ausschlaggebend für den elektrischen
Gradienten ist.

Gleichgewichtspotential. Ist ein Gleichgewichts-
zustand erreicht, sind chemische und elektrische



Triebkraft, wie bereits erwähnt, identisch. Man kann die beiden Formeln dann gleichsetzen:

$$-R \times T \times \ln \frac{[X_o]}{[X_i]} = -z \times F \times U$$

Durch Gleichsetzen und Auflösen nach **U** ergibt sich die **Nernst'sche Gleichung**. **U** wird in der Regel durch **E** ersetzt (**E** für equilibrium potential = Gleichgewichtspotential).

$$E = \frac{R \times T}{z \times F} \times \ln \frac{[X_o]}{[X_i]}$$

Durch Zusammenfassen der Konstanten ergibt sich die etwas einfachere Version:

Merke:

$$E = \frac{61 \text{ mV}}{z} \times \log \frac{[X_o]}{[X_i]}$$

Merke:

Für jeden Konzentrationsgradienten eines Ions X gibt es ein energetisch äquivalentes Gleichgewichtspotential, das sich mit der Nernst-Gleichung berechnen lässt.

Als Faustregel gilt dabei: Bei einem einfach geladenen Kation (Na^+ , K^+) entspricht ein Konzentrationsverhältnis von 10:1 etwa $|60|$ mV. Ist die Konzentration eines Kations extrazellulär größer als intrazellulär, ist das Gleichgewichtspotential positiv. Ist dagegen die intrazelluläre Konzentration größer, ist das Gleichgewichtspotential negativ.

Das Gedankenmodell, das wir für Kalium gesponnen haben, lässt sich natürlich auch auf alle anderen Ionen anwenden.

Setzt man die entsprechenden Konzentrationen ein, ergibt sich etwa:

$$\begin{aligned} E(\text{K}^+) &= -90,1 \text{ mV} \\ E(\text{Na}^+) &= +61 \text{ mV} \\ E(\text{Cl}^-) &= -61 \text{ mV} \\ E(\text{Ca}^{2+}) &= +131 \text{ mV} \end{aligned}$$

Die Gleichgewichtspotentiale können wir nutzen, um Aussagen über die elektrochemische Triebkraft eines

Ions zu treffen. Als Faustregel können wir uns dabei merken: Je weiter das Membranpotential vom Gleichgewichtspotential eines Ions entfernt ist, desto größer ist die Triebkraft dieses Ions. Wir können uns vorstellen, dass jedes Ion das Membranpotential an das eigene Gleichgewichtspotential angleichen „will“. Im Ruhezustand der Zelle ist diese besonders für Kalium und Chlorid permeabel. Deshalb ist auch das Ruhepotential der Zelle meistens bei etwa -90 mV. Im Ruhezustand der Zelle hat beispielsweise Natrium eine sehr hohe Triebkraft. Denn das Gleichgewichtspotential von Natrium ist mit +61 mV sehr weit vom Ruhepotential entfernt und hat deshalb eine sehr hohe Triebkraft. Öffnen sich Natriumkanäle, will Natrium das Membranpotential der Zelle also von -90 mV auf +61 mV anheben. Weil Natrium positiv geladen ist, muss es, um das Potential anzuheben, in die Zelle strömen.

Die Gleichgewichtspotentiale können wir also nicht nur nutzen, um eine Aussage über die Triebkraft zu treffen, wir können uns auch herleiten, ob ein Ion in die Zelle diffundieren will oder aus ihr heraus, indem wir betrachten, ob ein Ion das Membranpotential anheben oder absenken möchte.

Merke:

Je weiter das Membranpotential vom Gleichgewichtspotential eines Ions entfernt ist, desto größer ist die Triebkraft dieses Ions.

Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung. Das **Membranpotential** beschreibt das aktuelle Potential einer Zelle. Eine Zelle ist im Normalfall ja nicht nur für ein Ion permeabel sondern für mehrere. Alle Ionen, für die die Zelle in ihrem aktuellen Zustand permeabel ist, tragen zum Membranpotential bei.

Im Ruhezustand ist die Zelle besonders für Kalium und Chlorid permeabel, aber kaum für Natrium und Calcium. Deshalb liegt das sogenannte **Ruhepotential** der meisten Zelle bei etwa -90 mV und damit nahe am Gleichgewichtspotential von Kalium und Chlorid.

Die Permeabilität der Zellmembran für ein Ion hängt von der Anzahl an offenen bzw. aktiven Transportproteinen ab. Im Ruhezustand der Zelle sind beispielsweise besonders viele Kalium- und Chloridkanäle geöffnet, die meisten Natrium- und Calciumkanäle sind aber zu.

Howard: „Bist du mit der Drake-Gleichung vertraut?“

Sheldon: „Die, die die Wahrscheinlichkeit abschätzt, Kontakt mit Wesen von einem anderen Planeten aufzunehmen, indem man das Produkt einer zunehmenden restriktiven Serie von fraktionalen Werten berechnet, wie die Sterne mit Planeten und jene Planeten, auf denen sich Leben entwickeln könnte? N mal R mal FP mal NE mal FL mal FI mal FC mal L?“

(Stille)

Howard: „Genau die. Man kann sie modifizieren, um die Wahrscheinlichkeit zu berechnen, mit der wir heute Abend Sex haben werden, in dem man die Anzahl der Single-Frauen in Los Angeles, die Zahl derer, die uns attraktiv finden könnten und den, wie ich ihn nenne Wolowitz- Koeffizienten multipliziert.“

The Big Bang Theory

Zum Glück beschäftigen wir uns mit weitaus trivialeren Problemen. Unsere Formel ist daher nicht ganz so kompliziert wie die von Sheldon erwähnte Drake-Gleichung:

Mit der Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung können wir das Membranpotential einer Zelle berechnen. Sie ist eine Modifikation der Nernst-Gleichung, bei der wir die Gleichgewichtspotentiale der wichtigsten Ionen in Relation zu ihrer aktuellen Permeabilität setzen.

$$E = \frac{R \times T}{z \times F} \times \ln \frac{P[Na^+_o] + P[K^+_o] + P[Cl^-_i]}{P[Na^+_i] + P[K^+_i] + P[Cl^-_o]}$$

oder vereinfacht:

Merke:

$$E = 61mV \times \log \frac{P[Na^+_o] + P[K^+_o] + P[Cl^-_i]}{P[Na^+_i] + P[K^+_i] + P[Cl^-_o]}$$

P steht für die Permeabilität des entsprechenden Ions. Die Konzentration des Ions wird also mit seiner Permeabilität multipliziert, um auszudrücken, wie viel das Ion zum Membranpotential beiträgt. Wie schon bei der Erklärung zum Fick'schen Diffusionsgesetz erläutert, errechnet sich P als Quotient von Diffusionskonstante und Membrandicke:

$$P = \frac{D}{d}$$

Im Ruhezustand ist P_K etwa 40fach größer als P_{Na} .

Übrigens:

Die für das Ruhepotential wichtigen Kaliumkanäle K_{ir} und K_{2p} werden in Kapitel 2 behandelt.

Euch ist vielleicht aufgefallen, dass bei Chlorid die Konzentrationen außen und innen im Zähler und Nenner vertauscht sind. Grund hierfür ist, dass Cl einfach negativ geladen ist. Seine Valenz ist also -1 . Die Valenz kommt in der Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung – im Gegensatz zur Nernst-Gleichung – jedoch nicht vor. Dennoch will man die Valenz in die

Formel mit einbringen. Im Falle von Natrium und Kalium ist dies kein Problem. Ihre Valenz beträgt 1 und ändert damit an der Formel nichts (mal 1 oder geteilt durch 1 hat keinen Einfluss auf das Ergebnis). Bei Chlorid mit seiner Valenz von -1 ist das anders. Dieses Problem behebt man daher durch das Vertauschen von Zähler und Nenner bei Chlorid.

Ruhepotential. Die Höhe des Ruhepotential hängt von der Art der Zelle ab. Während Muskelzellen und Gliazellen ein Ruhepotential von etwa -90 mV haben, liegt das Ruhepotential vieler Neuronen bei -70 mV und ist bei Lymphozyten sogar etwa -30 mV. Verantwortlich dafür sind zum Einen abweichende Verteilungen der Ionen und zum Anderen unterschiedliche Permeabilitäten für die Ionen. Nicht jede Zelle ist mit den gleichen Transportern ausgestattet. Einige kommen nur auf bestimmten Zellen vor. Da viele dieser Transporter in den Natrium- oder Kaliumhaushalt eingreifen, kann dies zu abweichenden Ionenkonzentrationen führen. Außerdem kann sich die Aktivität dieser Transporter unterscheiden. Dies hat Einfluss auf die Permeabilität, die ja auch in die Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung mit einfließt. Wenn ein Zelltyp nun also beispielsweise einen gesteigerten Transport von Natrium in die Zelle aufweist (erhöhte Permeabilität für Natrium), ist das Ruhepotential höher.

Zusammenfassung:

Kaliumionen diffundieren entsprechend ihres Konzentrationsgradienten solange nach außen, bis durch die Umverteilung der Ladung die elektrische Triebkraft – aufgrund derer Kalium nach innen diffundiert – gleich der chemischen Triebkraft geworden ist.

Für den Konzentrationsgradienten eines jeden Ions ergibt sich aufgrund dieses Mechanismus ein Gleichgewichtspotential, das durch die Nernst'sche Gleichung errechnet wird:

$$E = \frac{61mV}{z} \times \log \frac{[X_o]}{[X_i]}$$

Da an der Entstehung des Ruhepotentials von -90 mV mehrere Ionen beteiligt sind, wird diese Gleichung zur Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung erweitert:

$$E = 61mV \times \log \frac{P[Na^+_o] + P[K^+_o] + P[Cl^-_i]}{P[Na^+_i] + P[K^+_i] + P[Cl^-_o]}$$

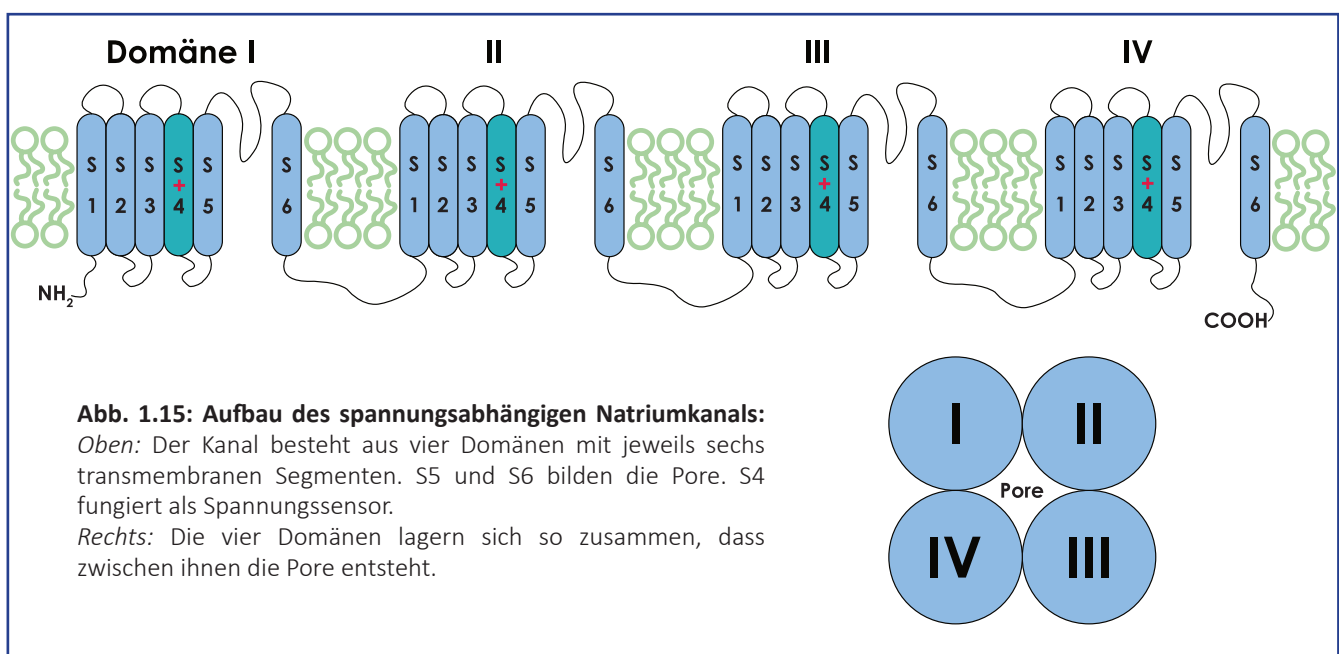
1.4 Spannungsgesteuerte Ionenkanäle

Die Aktivität vieler Transportproteine wird reguliert. Ein wichtiges Beispiel dafür sind spannungsgesteuerte Ionenkanäle, die uns in der Physiologie noch häufig begegnen werden. Ihre Aktivität ist abhängig vom Membranpotential. Spannungsgesteuerte Ionenkanäle werden oft durch ein „v“ für „voltage“ gekennzeichnet, z.B. Na_v .

Natrium-Kanäle

Spannungsaktivierte Natriumkanäle (Na_v) bestehen aus einer **Proteinkette**, die sich in vier miteinander verbundenen Domänen (I, II, III, IV) unterteilen lässt. Die vier Domänen sind kreisförmig angeordnet, sodass zwischen ihnen der Kanal entsteht. Jede Domäne wiederum besitzt **6 Transmembransegmente** (S1-S6). Ein Transmembransegment besteht typischerweise aus einer hydrophoben Alpha-Helix, welche die Zellmembran durchspannt. Die Pore des Kanals wird aus der Verbindung von S5 und S6 geformt.

Die N- und C-terminale Enden des Proteins (Proteine haben an einem Ende einen freien Amino-Terminus N und am anderen Ende einen freien Carboxy-Terminus C) befinden sich auf intrazellulärer Seite (sh. Abb. 1.15).



Kalium-Kanäle

Der spannungsgesteuerte Kaliumkanal (K_v) ist prinzipiell ähnlich aufgebaut. Er besteht aus **4 separaten Untereinheiten**, von denen jede aus **6 Segmenten** besteht (sh. Abb. 1.16). Der wesentliche Unterschied zum Na_v liegt also darin, dass keine kontinuierliche Peptidkette vorliegt, sondern vier einzelne.

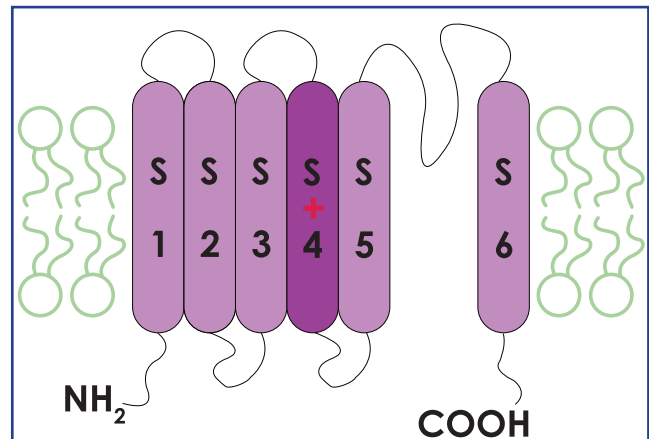


Abb. 1.16: Untereinheit des spannungsabhängigen Kaliumkanals: Im Gegensatz zum Na_v -Kanal besteht der K_v -Kanal aus vier separaten Peptidketten.

Übrigens:

Es gibt auch Kaliumkanäle (z.B. den 2-P-Domänen-Kanal), bei denen eine Kanaluntereinheit aus nur 2 Transmembransegmenten besteht, die S5 und S6 entsprechen. Da ihnen der Spannungssensor S4 (mehr dazu gleich) fehlt, sind sie nicht spannungsgesteuert.

Calcium-Kanäle

Die unterschiedlichen Typen spannungsgesteuerter Calciumkanäle bestehen aus 5 Untereinheiten. Jede Untereinheit besteht aus vier Transmembransegmenten.

Spannungssteuerung ... wie?

Spannungssensor. Der Spannungssensor wird von S4 gebildet. Jede dritte Aminosäure ist hier Arginin oder Lysin. Diese sind als **basische Aminosäuren positiv geladen**.

Im Ruhezustand sind die erwähnten spannungsgesteuerten Kanäle geschlossen. Wird eine Zelle durch ein Aktionspotential stimuliert, verändert sich die Ladungsverteilung an der Zellmembran. Bei der Stimulation (Depolarisation) wird das Zelläußere negativ geladen, weshalb sich S4 – durch die positive Ladung angezogen – nach außen bewegt. Geht die Zelle wieder in den Ruhezustand über (Repolarisation), wird das Zelläußere wieder positiver, sodass sich der Sensor dementsprechend nach innen bewegt. Dieser **mechanische Zug** von S4, der sich v.a. auf die Segmente S5 und S6 auswirkt (die ja die Pore bilden), kann den Kanal öffnen (Depolarisation) oder schließen (Repolarisation).

Merke:

Durch Umladung der Membran im Zuge einer Depolarisation oder Repolarisation wird durch das positiv geladene S4 eine mechanische Zugbelastung auf den Kanal ausgewirkt und dieser so geöffnet oder geschlossen.

Während der Bewegungsablauf der S4-Helix bei Na⁺- und K⁺-Kanälen weitestgehend gleich ist, unterscheidet sich jedoch die Geschwindigkeit, mit der sich

die Pore öffnet. Bei Na⁺-Kanälen läuft sie in weniger als einer Millisekunde ab, bei K⁺-Kanälen kann es mehrere zehn Millisekunden dauern.

Schwellenpotential. Spannungsgesteuerte Kanäle besitzen typischerweise ein Schwellenpotential. Die Zelle muss dieses Membranpotential erreichen, damit die spannungsgesteuerten Kanäle aktiviert werden.

Inaktivierung. Noch bevor die Repolarisation einsetzt und der Kanal regulär schließt (deaktiviert), kommt es zur sogenannten **Inaktivierung**. Selbst wenn man die Zelle also theoretisch unbegrenzt lange stimulieren würde, würde der Kanal nicht unbegrenzt lange durchgängig bleiben. Auf zytoplasmatischer Seite besitzt der spannungsgesteuerte Kanal Domänen, die funktionell wie ein Stöpsel wirken. Öffnet der Kanal bei einer Depolarisation, setzt sich dieser „Stöpsel“ von innen an einen Rezeptor in der Pore. Diese Bewegung ist jedoch langsamer als das Öffnen der Pore. Ansonsten würde diese ja sofort wieder verschlossen werden, bevor Ionen sie passieren können.

Die Inaktivierung sorgt also dafür, dass ein spannungsgesteuerter Kanal nur kurz durchgängig bleibt, auch wenn die Erregung der Zelle länger dauert.

Erst wenn die Repolarisation einsetzt, löst sich durch die von S4 eingeleitete Konformationsänderung des Kanals der „Stöpsel“ wieder. Der Kanal ist dann nochmals kurz offen (= reopening), bevor er endgültig geschlossen wird, weil das Lösen des „Stöpsels“ schneller geschieht als das Schließen des Kanals.

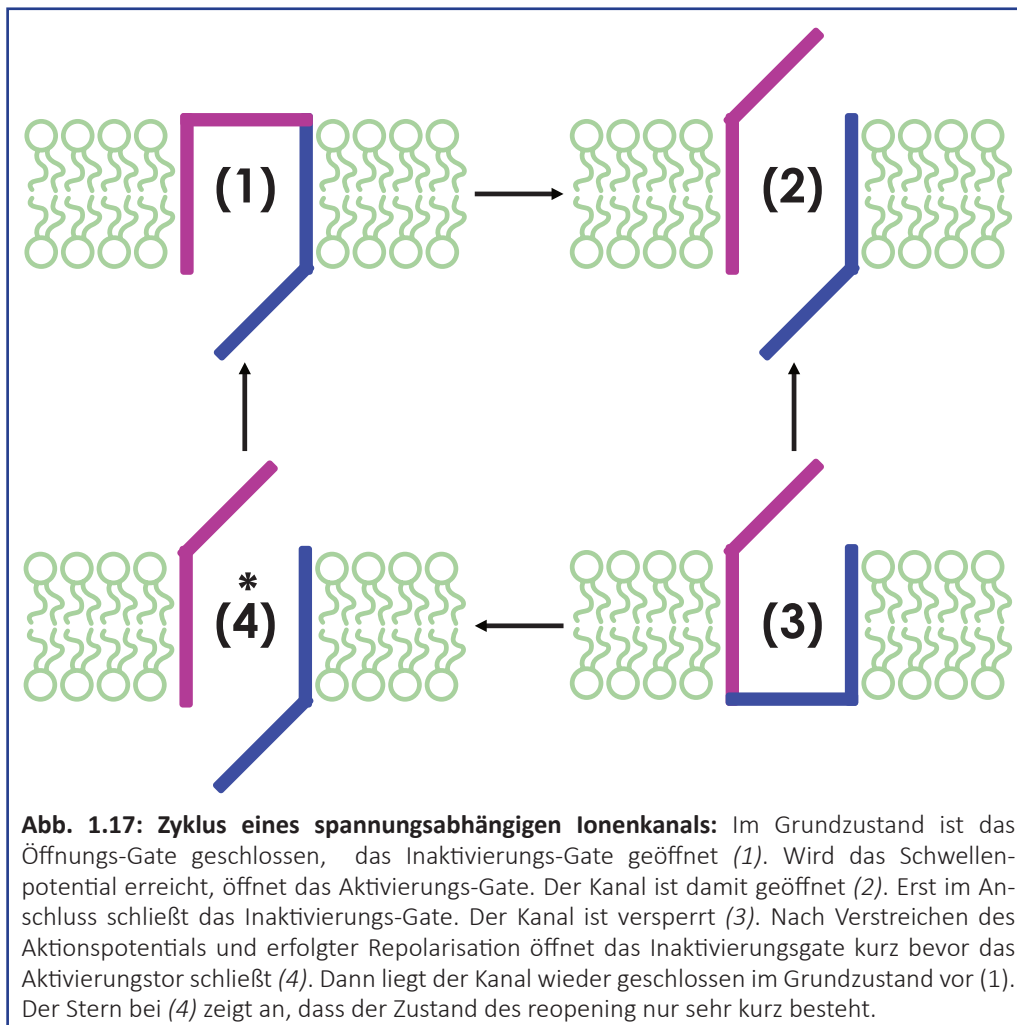
Merke:

Verwechsle nicht Inaktivierung und Schließen (= Deaktivierung) eines Kanals. Es ist nicht dasselbe!

Gates. Spannungsgesteuerte Ionenkanäle haben also zwei Gates (sh. Abb. 1.17). Das Öffnungs-Gate befindet sich auf der extrazellulären Seite des Kanals. Das Inaktivierungs-Gate ist auf Seiten des Zytoplasmas lokalisiert.

Merke:

Damit ein spannungsgesteuerter Ionenkanal nach einer Depolarisation wieder aktivierbar ist, muss die Zellmembran erst repolarisiert werden, um die Inaktivierungsblockade zu lösen.



Zusammenfassung:

Der spannungsgesteuerte Natriumkanal besteht aus einer Peptidkette, die sich in 4 Domänen mit je 6 Segmenten unterteilen lässt. Der spannungsgesteuerte Kaliumkanal dagegen besteht aus 4 einzelnen Unter-einheiten mit je 6 Segmenten.

Der Spannungssensor befindet sich in Segment 4, der durch basische Aminosäuren positiv geladen ist. Durch Änderung des Membranpotentials entsteht ein Zug an Segment 4, welcher sich auf die Pore auswirkt und diese öffnet oder schließt.

Eine gewisse Zeit nach Aktivierung des Kanals verstopft eine intrazelluläre Domäne die Pore und führt damit zur Inaktivierung.

1.5 Aktionspotential

Das Aktionspotential

Ein Aktionspotential ist eine vorübergehende Änderung des Membranpotentials einer Zelle von ihrem Ruhepotential. Es lässt sich in drei Phasen unterteilen:

Merke:

1. Depolarisation
2. Repolarisation
3. (Nach-)Hyperpolarisation

Teilweise wird von der Depolarisationsphase noch eine **Initiationsphase**, während welcher das Schwellenpotential erreicht und überwunden wird, abgegrenzt.

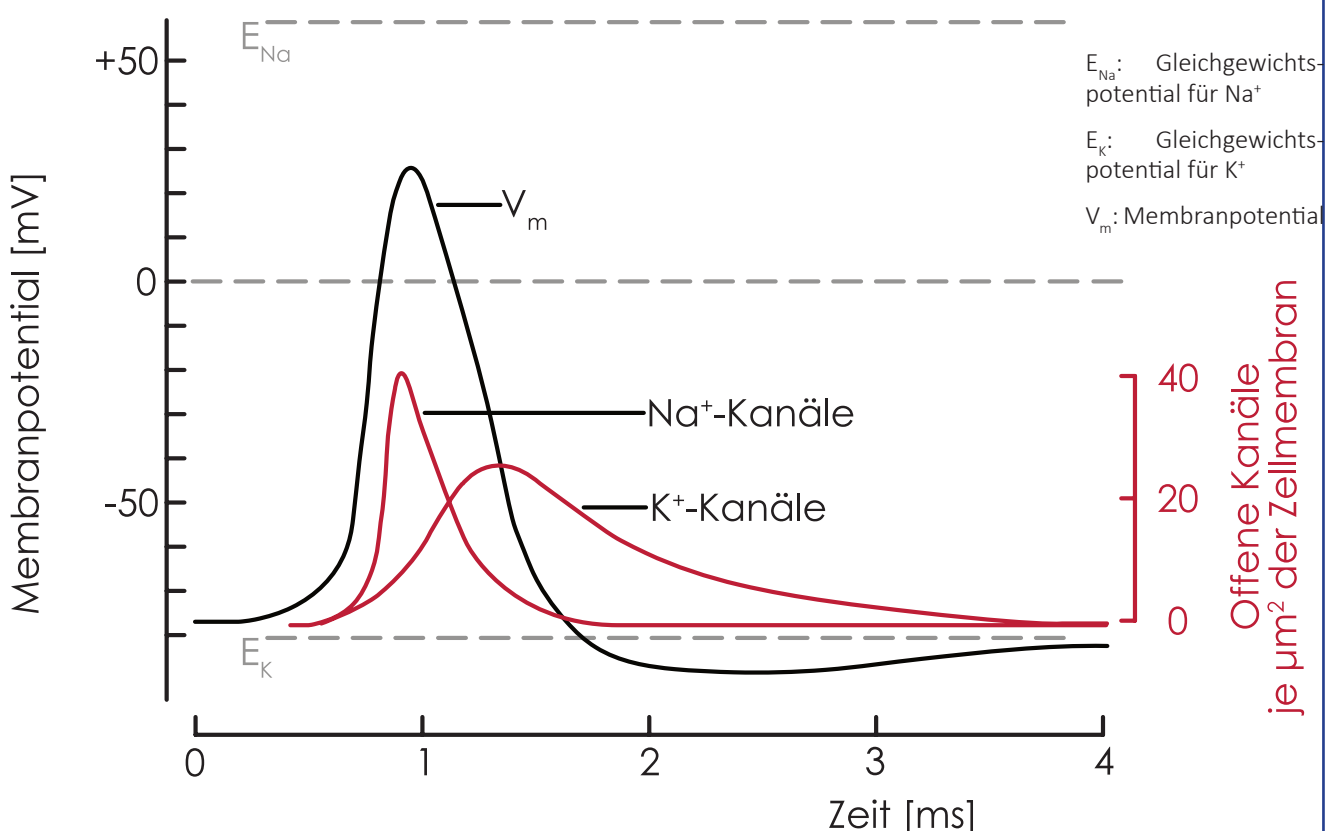
Depolarisation

Um ein Aktionspotential auszulösen, muss die Zelle durch ein Anheben des Membranpotentials zunächst stimuliert werden. Welche Stimuli dies erreichen können, werden wir zu einem späteren Zeitpunkt besprechen. Ab einer Spannung, die etwa 20 mV positiver ist als das Kaliumgleichgewichtspotential (ca. -90 mV) werden K^+ -Kanäle, die für das Ruhepotential verantwortlich sind (z.B. K_{ir}), geschlossen. Bei etwa -60 mV wird das Schwellenpotential der **spannungsgesteuerten Na^+ -Kanäle Na_v** erreicht und sie öffnen, was zu einem Einstrom von Natriumionen in die Zelle führt. Da jedes Natriumion eine positive Ladung in die Zelle mitbringt, erhöht sich das Membranpotential. Dies wird als Depolarisation bezeichnet.

Das lässt sich auch durch Berücksichtigung der Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung beschreiben: Das Potential verschiebt sich aufgrund der höheren Permeabilität von Natrium in die Richtung des Natriumgleichgewichtspotentials (ca. 60 mV).

Bei einem Aktionspotential können Höchstwerte von 0 bis 40 mV (**overshoot**) erreicht werden. Das Gleich-

Abb. 1.18: Ablauf eines Aktionspotentials: Der schwarze Graph kennzeichnet den Verlauf eines Aktionspotentials. Die roten Graphen zeigen die Anzahl der offenen Ionenkanäle im zeitlichen Zusammenhang mit dem Aktionspotential.



gewichtspotential für Natrium kann nicht erreicht werden, weil die Natriumkanäle vorher inaktivieren.

Da durch den Einstrom von Natriumionen das Membranpotential steigt, wird die Aktivierung der Natriumkanäle noch verstärkt. Der Prozess schaukelt sich selbst gewissermaßen hoch. Diese **positive Rückkopplung** ermöglicht einen rapiden Natriumeinstrom.

Repolarisation

Das Öffnen der **spannungsgesteuerten K⁺-Kanäle K_v** wird gleichzeitig mit den Na_v-Kanälen in Gang gesetzt. Wie bereits erwähnt, benötigt das Öffnen der Kaliumkanäle jedoch wesentlich länger. Die Natriumkanäle sind daher bereits teilweise inaktiviert, wenn die Kaliumkanäle öffnen. Kalium strömt nun aus der Zelle. Da die Zelle positive Ladungen verliert, sinkt das Membranpotential wieder. Dieser Vorgang wird Repolarisation genannt.

Am Ende des Aktionspotentials werden die K_v-Kanäle inaktiviert. Die K_{ir}-Kanäle dagegen, die für das Ruhepotential verantwortlich sind und zu Beginn des Aktionspotentials geschlossen werden, werden aktiv, um so wieder die für das Ruhemembranpotential notwendige Kaliumleitfähigkeit zu gewährleisten. Die Na_v-Kanäle – und schließlich auch die K_v-Kanäle – kehren in den aktivierbaren Geschlossen-Zustand zurück, um für das nächste Aktionspotential bereitzustehen.

(Nach-) Hyperpolarisation

Häufig kommt es zur sogenannten Hyperpolarisation, in der das Potential noch negativer als ursprünglich wird. Dies liegt an einer erhöhten Kaliumleitfähigkeit.

Durch die Depolarisation werden mehr spannungsgesteuerte Kaliumkanäle aktiviert als es aktive Kaliumkanäle während des Ruhezustands der Zelle gibt. Die Leitfähigkeit für Kalium ist also größer als normal und die Zelle verlässt mehr Kalium als im Ruhezustand.

Ionenströme und Leitfähigkeiten

Ohm'sches Gesetz. Natürlich kann man auch das Aktionspotential quantifizieren. Die Amplitude und Richtung eines Ionenstroms (I_x) ergeben sich aus dem Produkt der Leitfähigkeit g_x (gleichzusetzen mit dem Begriff der Permeabilität) und der treibenden Kraft ($V_m - E_x$):

$$I_x = g_x \times (V_m - E_x)$$

x ist dabei der Platzhalter für das Ion, das man betrachtet. Wie wir schon einmal besprochen haben, ist die treibende Kraft bzw. Triebkraft der Abstand zwischen dem aktuellen Membranpotential V_m und Gleichgewichtspotential für Ion X (E_x).

Übrigens:

Betrachtet man nur die treibende Kraft unabhängig vom Ionenstrom, kann diese sowohl durch $(V_m - E_x)$ als auch als $(E_x - V_m)$ berechnet werden. Da für die treibende Kraft nur der Betrag von Bedeutung ist und nicht das Vorzeichen, sind beide Varianten gültig.

Die angegebene Formel ist letztlich nur eine Umwandlung des **Ohm'schen Gesetzes**:

$$R = \frac{U}{I} \quad \text{bzw.} \quad I = \frac{U}{R}$$

Die Triebkraft ($V - E_x$) steht für die Spannung U . g_x dagegen ist die Leitfähigkeit bzw. Leitwert. Der Leitwert aber ist nichts anderes als der Kehrwert des Widerstands. g_x ist also $1/R$.

Also:

$$I = \frac{U}{R} = U \times L = (V_m - E_x) \times g_x$$

Triebkraft. Um zu verstehen, welche Bedeutung die Quantifizierung der Triebkräfte hat, ist es sinnvoll, die Triebkräfte für Natrium und Kalium in den verschiedenen Phasen des Aktionspotentials einmal beispielhaft zu errechnen. Das Vorzeichen gibt dabei an, ob die Triebkraft zu einem Ausstrom (positives Vorzeichen) oder Einstrom (negatives Vorzeichen) führt.

Ruhephase:

Triebkraft für Natrium:

$$V_m - E_{Na^+} = -80 - 60 = -140 \text{ mV}$$

Triebkraft für Kalium:

$$V_m - E_{K^+} = -80 - (-90) = 10 \text{ mV}$$

Maximale Depolarisation:

Triebkraft für Natrium:

$$V_m - E_{Na^+} = 40 - 60 = -20 \text{ mV}$$

Triebkraft für Kalium:

$$V_m - E_{K^+} = 40 - (-90) = 130 \text{ mV}$$

Repolarisation:

Triebkraft für Natrium:

$$V_m - E_{Na^+} = -20 - 60 = -80 \text{ mV}$$

Triebkraft für Kalium:

$$V_m - E_{K^+} = -20 - (-90) = 70 \text{ mV}$$

Die Triebkraft trifft Aussage über das Maß des Ionenflusses. Je weiter das aktuelle Membranpotential vom Potential eines Ions X entfernt ist, desto größer ist die Triebkraft dieses Ions. Während der Ruhephase hat Natrium also die höhere Triebkraft, da das Membranpotential mit -90 mV weit entfernt vom Ruhepotential für Natrium mit +60 mV ist. Das Ruhepotential für Kalium stimmt dagegen beinahe mit dem Membranpotential überein. Die Triebkraft ist daher fast 0.

Während der Depolarisation sinkt die Triebkraft für Natrium, während sie für Kalium zunehmend größer wird. Das Entgegengesetzte gilt für die Repolarisation.

Ob das Ion dann auch tatsächlich fließt, ist abhängig davon, ob die Membran auch permeabel ist. Während der Ruhephase hat Natrium zwar eine sehr hohe Triebkraft, die Membran ist aber kaum permeabel dafür. Kalium dagegen hat eine kleinere Triebkraft, jedoch eine deutlich höhere Permeabilität, was der Grund dafür ist, dass während der Ruhephase der Ionenstrom von Kalium dominiert.

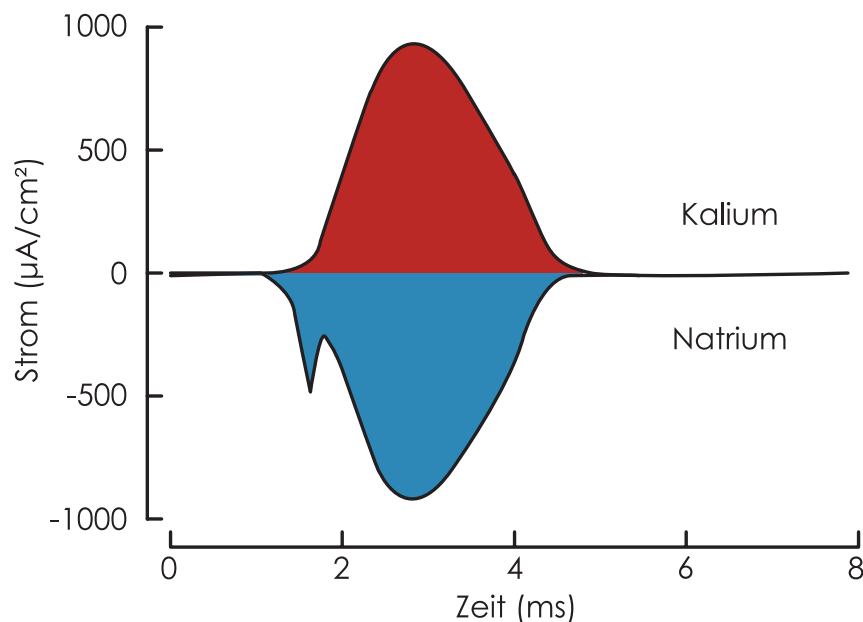
Ionenströme beim Aktionspotential. Betrachtet man am Graphen den Ionenstrom für Natrium I_{Na} fällt die kleine Zacke auf (sh. Abb. 1.19). Der kurzzeitige Einbruch des Ionenstroms fällt zeitlich mit dem Zeitpunkt maximaler Depolarisation (overshoot) zusammen. Die Triebkraft ist hier gering, was zu einem Rückgang des Natriumstroms führt. Danach beginnt jedoch die Repolarisation. Hier steigt die Triebkraft für Natrium wieder, da das Membranpotential fällt und dadurch die Triebkraft für Natrium wieder zunimmt. Da die Na_V -Kanäle teilweise noch geöffnet sind, steigt der Natriumstrom noch einmal kurz schlagartig an, bevor es zur Inaktivierung kommt.

Wissenswertes

Alles-oder-Nichts-Gesetz. Erreicht das Membranpotential das Schwellenpotential, wird ein Aktionspotential ausgelöst, das stets stereotyp abläuft. Die Stärke der Erregung hat also keinen Einfluss auf den Ablauf oder die Stärke des Aktionspotentials. Eine Erregung, welche das Schwellenpotential nicht erreicht, hat keine Auswirkungen. Eine übermäßig starke Erregung beschleunigt zwar die Initiationsphase (also die Zeit, in der das Schwellenpotential erreicht wird), hat aber sonst keine Folgen für das Aktionspotential.

Refraktärzeit. Wie bereits erwähnt, werden während der Repolarisationsphase die Na_V -Kanäle zwischenzeitlich inaktiviert. Für 2 ms nach Auslösen des Aktionspotentials kann daher keine erneute Depolarisation stattfinden, weil es keine aktivierbaren Natriumkanäle gibt. Man spricht von der **absoluten Refraktärzeit**. Daran schließt sich die **relative Re-**

Abb. 1.19: Ionenströme während eines Aktionspotentials: Ein positiver Strom steht für einen Ausstrom und ein negativer Strom für einen Einstrom. Bei einem Aktionspotential kommt es zunächst zu einem Natriumeinstrom und zeitlich verzögert zu einem Kaliumausstrom. Die Zacke beim Ionenstrom von Natrium entsteht durch die abnehmende Triebkraft für Natrium während der Depolarisation, die im Zuge der Repolarisation wieder zunimmt.



fraktärzeit, in der ein Teil der Natriumkanäle wieder aktivierbar ist. Der Inaktivierungsblock der Natriumkanäle wird bei Repolarisation nämlich nicht bei allen Kanälen gleichzeitig gelöst, sondern nach und nach. Die Zahl der aktivierbaren Kanäle steigt also auch erst nach und nach. Während dieser ist die Reizschwelle erhöht (es ist ein stärkerer Stimulus notwendig, um ein Aktionspotential auszulösen) und die Amplitude eines Aktionspotentials ist reduziert (da nun weniger Natriumkanäle beteiligt sind, werden weniger hohe Potentiale erreicht). In der relativen Refraktärzeit gilt das Alles-oder-Nichts-Gesetz also nicht. Die Refraktärzeit begrenzt ein Aktionspotential und schützt vor Übererregung.

Aktionspotentialdauer. In Neuronen dauert ein Aktionspotential nur etwa 1 ms, in Skelettmuskeln dagegen etwa 10 ms. Ursache sind unterschiedlich schnell aktivierbare Na_v -Kanäle. In Neuronen öffnen die Natriumkanäle deutlich schneller. Das Aktionspotential im Herzmuskel weicht vom „klassischen“ Aktionspotential, wie es in diesem Kapitel beschrieben wird, ab. Es dauert mit etwa 300 ms nicht nur deutlich

länger, sondern besitzt auch eine andere Form, weil andere Kanäle beteiligt sind.

KLINIK: Mutationen von Na_v -Kanälen

Gain of function. Gain-of-function-Mutationen am Na_v -Kanal in Schmerzneuronen verhindern dessen komplette Inaktivierung. Folgen sind familiäre Formen der Allodynie und Hyperalgesie. Dies führt zur PEPD (**p**aroxysmal **e**xtrême **p**ain **d**isorder) mit anfallsartigen schweren Schmerzattacken im Gesichts- und Rektalbereich. **Allodynie** ist eine Erkrankung, bei der eigentlich schmerzlose Reize Schmerz verursachen. Bei **Hyperalgesie** werden schmerzhaft Reize als übermäßig schmerzhaft empfunden. Behandelt wird in beiden Fällen u.a. mit Natriumkanalblockern, wie Carbamazepine.

Loss of function. Loss-of-function-Mutationen des gleichen Kanals dagegen führen zu einer kompletten **Schmerzlosigkeit**. Der Na_v -Kanal kann bei dieser Störung überhaupt nicht mehr geöffnet werden.

Zusammenfassung:

Erreicht das Membranpotential einen Schwellenwert, öffnen sich spannungsabhängige Natriumkanäle. Der Natriumeinstrom führt zur Depolarisation. Zeitversetzt öffnen spannungsabhängige Kaliumkanäle, die – in Verbindung mit der Inaktivierung der Natriumkanäle – zur Repolarisation und anschließend zur Hyperpolarisation führen.

Wie hoch die Triebkraft eines Ions zu einem bestimmten Zeitpunkt ist, lässt sich berechnen:

$$I_x = g_x \times (V_m - E_x)$$

Gemäß dem Alles-oder-Nichts-Gesetzes läuft ein Aktionspotential nach Erreichen des Schwellenwertes immer gleich ab.

Nach Inaktivierung der Natriumkanäle befinden wir uns in der absoluten Refraktärzeit. Daran schließt sich die relative Refraktärzeit, in der ein Teil der Natriumkanäle wieder aktivierbar ist.

Gain-of-function-Mutationen von Natriumkanälen können zur Hyperalgesie, loss-of-fuction-Mutationen dagegen zur Schmerzlosigkeit führen.

1.6 Signalwege über die Membran

Ionotrop vs. metabotrop

Die Zellmembran besitzt eine Vielzahl von Rezeptoren, die Signale an die Zelle weitergeben.

Wir unterscheiden ionotrope und metabotrope Membranrezeptoren. Bei ionotropen Rezeptoren handelt es sich um Ionenkanäle, die durch einen Liganden aktiviert werden. Metabotrope Rezeptoren dagegen sind keine Kanäle, sondern an eine Signalkaskade gekoppelt, die in der Zelle bestimmte Prozesse reguliert. Ein wichtiges und häufiges Beispiel sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR = **G**-**P**rotein **c**oupled **r**eceptor).

Übrigens:

Ionotrop bedeutet so viel wie „auf den Ionenhaushalt wirkend“. Metabotrop bedeutet entsprechend „auf einen metabolischen Vorgang wirkend“, weil durch die Aktivierung dieser Rezeptoren second messenger (z.B. cAMP, sh. unten) gebildet werden.

Acetylcholin wird oft als Paradebeispiel erwähnt, weil es für diesen Transmitter sowohl ionotrope, als auch metabotrope Rezeptoren gibt. Ionotrope Acetylcholinrezeptoren werden auch als **nikotinerge** Acetylcholinrezeptoren bezeichnet, weil sie nicht nur durch Acetylcholin, sondern auch durch Nikotin stimuliert werden können. Entsprechend dazu werden metabotrope Acetylcholinrezeptoren auch **muskarinerge** Acetylcholinrezeptoren genannt, da auch Muskarin an sie binden kann.

Die Adrenorezeptoren, die der Sympathikus mit seinen Transmittern **Adrenalin** und **Noradrenalin** stimuliert, sind metabotrop. Wir werden den β_1 -Adrenorezeptor als Beispiel besprechen.

Der nikotinerge Acetylcholinrezeptor (nAChR)

Aufbau. Wie bereits erwähnt, handelt es sich hier um einen ionotropen Rezeptor. nAChRs sind **ligandengesteuerte Ionenkanäle**. Sie werden also nicht durch das Membranpotential sondern durch einen Liganden

(in diesem Fall Acetylcholin) aktiviert. Sie bestehen aus 5 Untereinheiten und sind damit Pentamere (sh. Abb. 1.20). Der Rezeptor des Skelettmuskels besteht aus 2 α -Untereinheiten und je 1 β -, μ - und δ -Untereinheit. Im Nervensystem dagegen setzt er sich aus 2 α - und 3 β - bzw. 3 α - und 2 β -Untereinheiten zusammen. Jede Untereinheit besitzt **4 Transmembrandomänen** (M1-4), wobei M2 die Pore begrenzt.

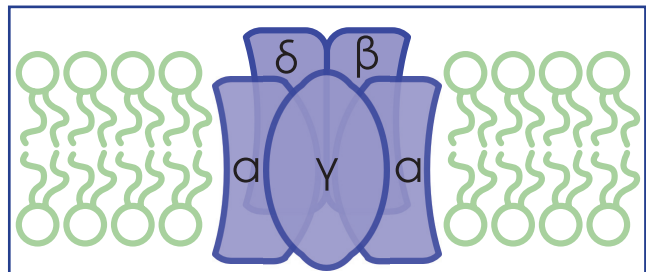


Abb. 1.20: Aufbau des nikotineren Acetylcholinrezeptors: Der ionotrope Rezeptor besteht aus fünf Untereinheiten.

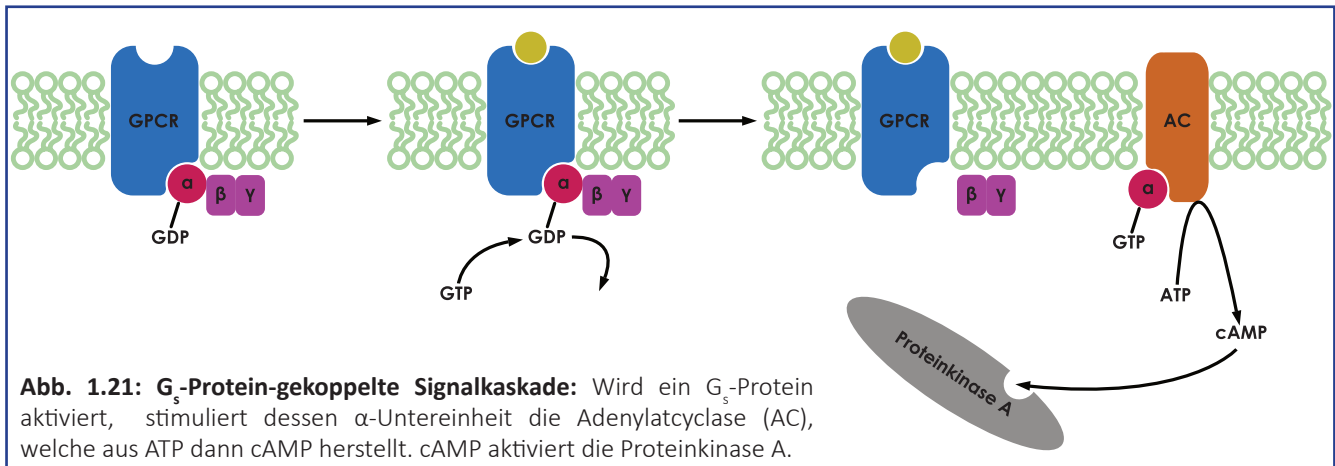
Steuerung. In Abwesenheit des Agonisten Acetylcholin ist der Kanal geschlossen. Dessen Anheften an die extrazelluläre Ligandenbindungsdomäne kann den Ionenkanal jedoch aktivieren. Die Bindung sorgt für eine Konformationsänderung (in Form einer **Drehung**) des Proteins, welche die Pore öffnet. Löst sich Acetylcholin, schließt der Kanal. Ebenso wie beim spannungsgesteuerten Ionenkanal ist auch ein frühzeitiges „Verstopfen“ des Kanals möglich, sollte der Ligand zu lange am Rezeptor verweilen. Sie wird hier jedoch nicht als Inaktivierung sondern als **Desensitisierung** bezeichnet.

Kanaleigenschaften. Der nAChR ist ein unspezifischer Kationenkanal. Das heißt, dass nach seiner Öffnung Kationen durch den Kanal strömen können. Die Aktivierung des nAChR führt deshalb nicht nur zu einem Natriumeinstrom, sondern beispielsweise auch zu einem Calciumeinstrom.

Der β_1 -Adrenorezeptor

Aufbau. Dieser metabotrope Rezeptor ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor. Er durchspannt die Membran 7-fach mit 7 transmembranen Helices. Das G-Protein, das an den Rezeptor gekoppelt ist, besteht aus drei Untereinheiten: α , β und γ .

Das G-Protein hat seinen Namen, weil im inaktiven Zustand die α -Untereinheit GDP (**G**uanosin**d**iphosphat) gebunden hat. Bindet jedoch ein Ligand an den Rezeptor (im Falle vom β_1 -Rezeptor Adrenalin), wird



GDP durch GTP (**G**uanosin**t**riphosphat) ausgetauscht. Der GPCR wirkt also als GDP/GTP-Austauscher. Durch Bindung von GTP wird das G-Protein aktiviert. Die α -Untereinheit löst sich und hinterlässt ein β/γ -Dimer.

G_s-vermittelte Kaskade. Es gibt verschiedene Typen von α -Untereinheiten. Der erwähnte β_1 -Rezeptor verfügt über eine α_s -Untereinheit. Das G-Protein wird dementsprechend als G_s bezeichnet. Die unterschiedlichen G-Proteine aktivieren unterschiedliche Signalkaskaden in der Zelle. Wir wollen nun erstmal die Signalkaskade des G_s-Proteins betrachten.

Die α_s -Untereinheit kann das Enzym **Adenylatcyclase** stimulieren (daher das „s“). Diese formt ATP zum cyclischen AMP (cAMP) um. cAMP ist ein potenter second messenger. Er trägt die Wirkung des first messengers (Ligand) in die Zelle. cAMP aktiviert die **Proteinkinase A** (PKA) (sh. Abb. 1.21). Die PKA kann u.a. Ionenkanäle und weitere Transportproteine phosphorylieren und deren Aktivitätszustand dadurch erhöhen.

Signalkaskade. Ein GPCR aktiviert nicht nur ein G-Protein, sondern mehrere. Und ein G_s-Protein aktiviert zahlreiche Adenylatcyclasen, die wiederum etliche cAMP-Moleküle produzieren, usw. Ein einzelner Ligand führt also in der Zelle zu einer enormen Signalverstärkung, weshalb man auch von einer Signalkaskade spricht.

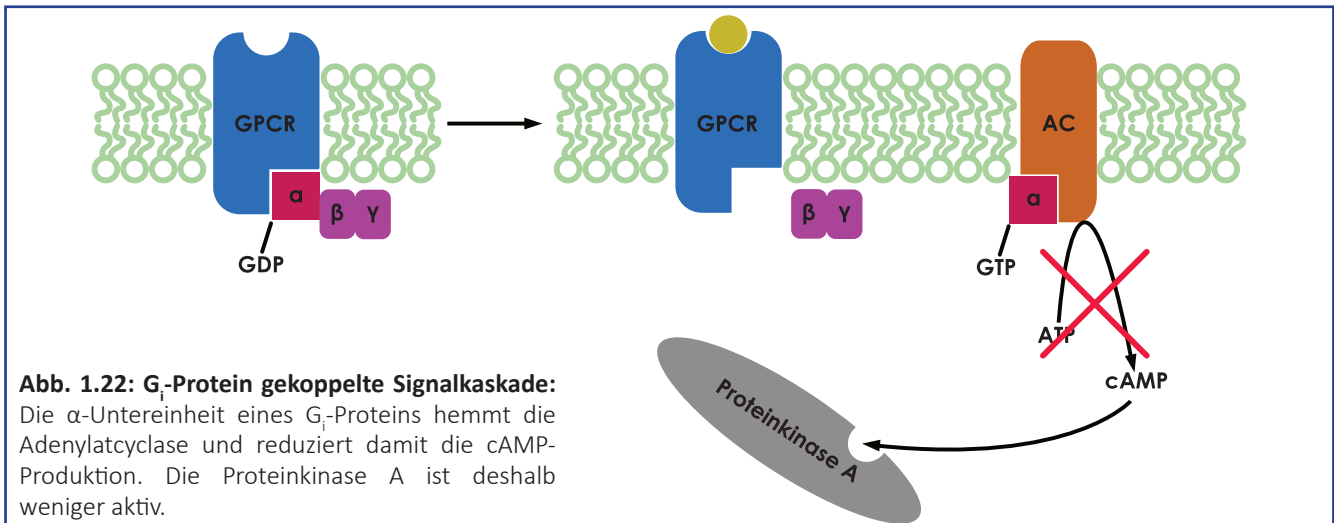
Abschaltung der Kaskade. Die α -Untereinheit besitzt eine intrinsische GTPase-Aktivität. Nach gewisser Zeit wird GTP zu GDP gespalten. Die α -Untereinheit deaktiviert sich damit selbst und vereinigt sich mit β und γ wieder zum trimeren G-Protein. Es gibt jedoch auch andere Möglichkeiten zur Abschaltung der Signalkaskade. Eine **Phosphodiesterase** spaltet beispielsweise cAMP zu AMP und inaktiviert dieses so (Kaffeekonsum verhindert übrigens genau diesen Vor-

gang). Der GPCR kann durch Phosphorylierung und Bindung von Arrestin auch schlichtweg ins Zellinnere transportiert werden. Damit können keine weiteren G-Proteine aktiviert werden.

G_i und G_q

Zwei wichtige andere Typen von G-Proteinen, sind G_i und G_q mit ihrer α_i - bzw. α_q -Untereinheit.

G_i. α_i inhibiert (darum „i“) die Adenylatcyclase, statt sie zu aktivieren (sh. Abb. 1.22). G_i ist also ein direkter Gegenspieler von G_s. Doch auch das β/γ -Dimer ist nicht untätig. Es ist in der Lage, den Kaliumkanal GIRK zu öffnen, der z.B. im Sinusknoten des Herzens eine Rolle spielt.



Übrigens:

Auch der **muskarinerge Acetylcholinrezeptor Typ M₂**, der zum Beispiel am Herzen vorkommt, ist an ein G_i-Protein gekoppelt.

Übrigens:

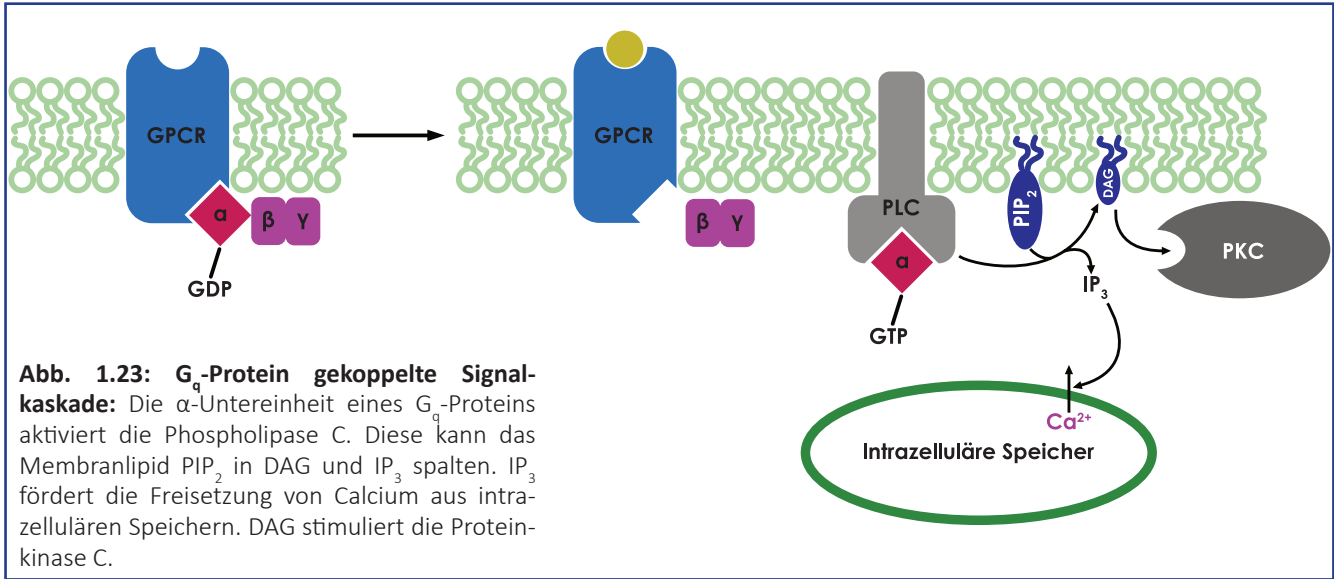
Die Wahl des Buchstaben „q“ ist rein willkürlich.

Wo die unterschiedlichen G-Proteine vorkommen und welche Wirkung sie schließlich genau besitzen, wird Thema in den *Kapiteln 2, 3 und 4* sein.

G_q. G_q aktiviert die **Phospholipase C** (PLC). Diese spaltet das Membranlipid **Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat** (PIP₂) zu **Inositoltriphosphat** (IP₃) und **Diacylglycerin** (DAG). IP₃ führt zur Freisetzung von Ca²⁺ aus intrazellulären Speichern und DAG zur Aktivierung der **Proteinkinase C** (PKC) (sh. Abb. 1.23).

Übrigens:

Ein Beispiel für einen Rezeptor, der an ein G_q-Protein gebunden ist, wäre der **α₁-Adrenorezeptor**, der an Gefäßen vorkommt und durch den Sympathikus via Noradrenalin stimuliert wird.



Merke:

Der Vorteil metabotroper Rezeptoren ist der Aufbau einer Signalkaskade. Die Bindung weniger Liganden führt zu einer steten Verstärkung des Signals. Beispielsweise aktiviert ein GPCR nicht nur ein G-Protein, sondern mehrere.

Andere Membranrezeptoren

Neben dem G-Protein-gekoppelten Rezeptor gibt es natürlich auch einige andere metabotrope Membranrezeptoren, wie zum Beispiel den **Tyrosin-Kinase-Rezeptor**. Wie der Name schon vermuten lässt, hat er Tyrosinkinase-Aktivität. Bindet ein Ligand an den Rezeptor, kommt es zu seiner Dimerisierung (zwei Rezeptoren lagern sich zu einem Dimer zusammen). Jeder Rezeptor phosphoryliert nun Tyrosinreste des anderen Rezeptors. Man spricht auch von Autophosphorylierung. Intrazellulär wird nun eine Signalkaskade aktiviert, die das Signal an die Zelle weitergibt.

Ein bedeutender Vertreter der Tyrosin-Kinase-Rezeptoren ist der **Insulin-Rezeptor**.

G-Proteine und Cholera

Cholera ist eine Infektionskrankheit, die durch das Bakterium **Vibrio cholerae** verursacht wird und vor allem den Dünndarm angreift. Durch verunreinigtes Trinkwasser oder infizierte Nahrung gelangt das Bakterium in den Körper. Die Erkrankung spielt daher vor allem in Ländern der Dritten Welt eine Rolle und zeigt unbehandelt eine hohe Letalitätsrate.

Vibrio cholerae sondert ein Gift ab, das eine ADP-Ribosyl-Gruppe auf die α -Untereinheit von G_s -Proteinen überträgt. Ihre **GTPase-Aktivität** wird dadurch **gehemmt**. Da GTP nicht mehr bzw. kaum noch zu GDP gespalten wird, bleibt das G-Protein nahezu dauerhaft aktiv. Die Adenylatcyclase im Darmepithel sorgt so für eine massive Produktion von cAMP. Auf diese Weise werden **Chloridkanäle** aktiviert. Das vermehrt ins Darmlumen sezernierte Chlorid zieht Wasser mit sich (Osmose). Dies führt zu schwerer Diarrhö und Erbrechen.

Zusammenfassung:

Ionotrope Rezeptoren sind ligandengesteuerte Ionenkanäle. Ein Beispiel dafür ist der nikotinerge Acetylcholinrezeptor. Er besteht aus 5 Untereinheiten. Nach einer gewissen Öffnungsperiode ist er durch Desensibilisierung nicht mehr aktivierbar.

Metabotrope Rezeptoren sind an eine intrazelluläre Signalkaskade gekoppelt. Der β_1 -Adrenorezeptor ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor. Der siebentransmembrane Rezeptor aktiviert ein G_s -Protein, indem er an der α -Untereinheit GDP gegen GTP austauscht. Die α -Untereinheit trennt sich vom β -/ γ -Dimer und aktiviert die Adenylatcyclase, welche durch Produktion von cAMP die Proteinkinase A aktiviert.

Die α -Untereinheit spaltet mit ihrer intrinsischen GTPase-Aktivität GTP zu GDP und deaktiviert sich damit selbst. Die drei Untereinheiten vereinigen sich dann wieder zum trimeren G-Protein.

G_i -Proteine hemmen die Adenylatcyclase. G_q -Proteine führen durch Aktivierung der Phospholipase C zur Spaltung von PIP_2 in DAG und IP_3 .

Bei Cholera wird eine ADP-Ribosyl-Gruppe auf die α_s -Untereinheit von G-Proteinen übertragen, was ihre GTPase-Aktivität hemmt. Die G-Proteine sind damit dauerhaft aktiv und führen zu Diarrhö und Erbrechen.

2. Muskel

„Lauf, Forrest, lauf!“

Forrest Gump

Der Mensch benutzt beim Laufen etwa 200 Muskeln. Das ist schon eine ganze Menge. Doch damit sich eine Muskelfaser kontrahieren kann, benötigt man eine komplexe Maschinerie, bei der viele verschiedene Proteine Hand in Hand arbeiten. Und genau damit wollen wir uns nun beschäftigen. Manches ist hier eventuell bereits aus der Schule bekannt. Dennoch ist es notwendig, das Wissen an dieser Stelle zu vertiefen. Was hier gelernt wird, stellt nicht nur die Grundlage für weitere physiologische Themen dar, sondern wird zum Beispiel auch in der Biochemie benötigt. Wer aufmerksam liest, wird sich später viel Zeit sparen.

Kevin de Silva

2.1 Neuromuskuläre Endplatte: Präsynapse	30
2.2 Neuromuskuläre Endplatte: Postsynapse.....	36
2.3 Ruhemembranpotential des Skelettmuskels.....	39
2.4 Elektromechanische Kopplung	42
2.5 Steuerung des Querbrückenzyklus.....	45
2.6 Kontraktionsformen und Muskeltypen	51
2.7 Muskeltypen: Skelett-, Herz- und glatter Muskel	57

2.1 Neuromuskuläre Endplatte: Präsynapse

Synapsen

Die Weitergabe eines Aktionspotentials von einer Nervenzelle an die nächste erfolgt an speziellen Kontaktstellen, die als Synapsen bezeichnet werden. Wir unterscheiden **elektrische und chemische Synapsen**, von denen letztere den Schwerpunkt dieses Themas darstellen.

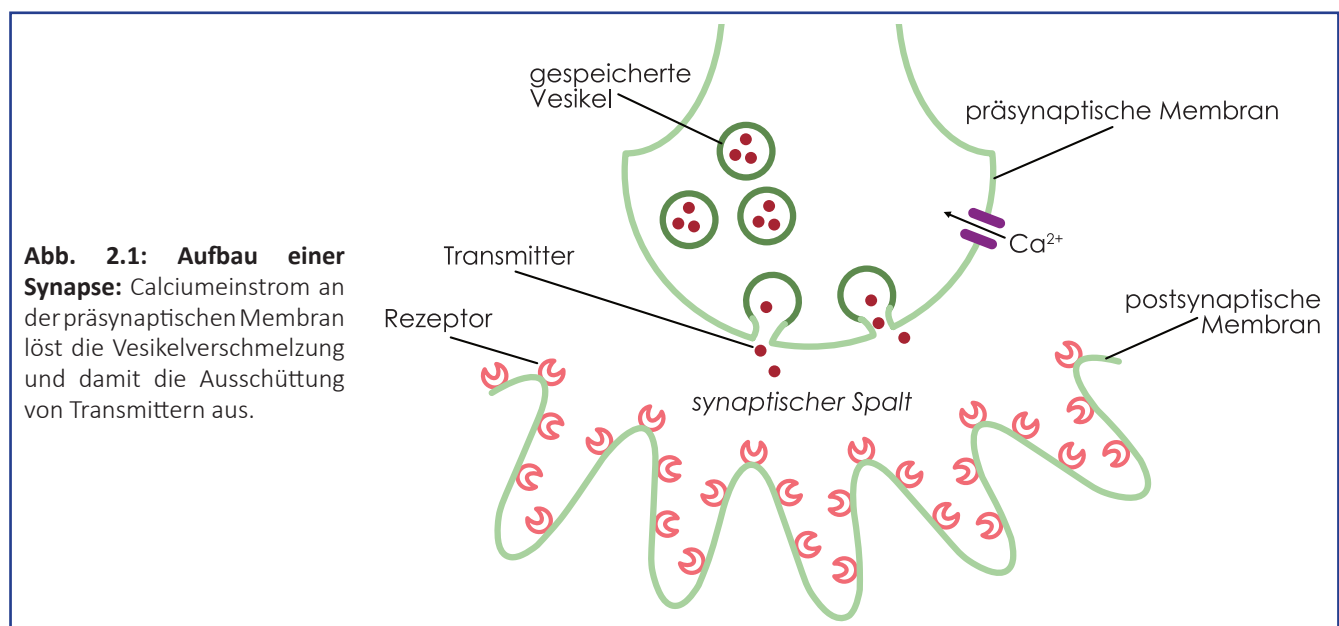
Elektrische Synapsen. Elektrische Synapsen sind direkte Verbindungen zwischen zwei Zellen, die in der Regel durch gap junctions hergestellt werden. Es handelt sich dabei funktionell um Kanäle, die die beiden Zellen verbinden (nicht mit Ionenkanälen verwechseln, die einen ganz anderen Aufbau haben). So kann sich eine Erregung von einer Zelle über gap junctions auf benachbarte Zellen ausbreiten.

Chemische Synapsen. Bei chemischen Synapsen ist zwischen den beiden kommunizierenden Zellen ein Spalt, der sogenannte **synaptische Spalt**. Die Zellmembran von Zelle A, die vor dem Spalt liegt, heißt **präsynaptische Membran**. Die Membran von Zelle B, die hinter dem Spalt liegt, nennt man **postsynaptische Membran** (sh. Abb. 2.1).

Neuromuskuläre Endplatte. Die neuromuskuläre Endplatte ist eine besondere synaptische Verbindung zwischen einem **α -Motoneuron** (so werden die Nervenzellen genannt, die Muskeln innervieren) und einer Skelettmuskelzelle. Obgleich die neuromuskuläre Endplatte zu den bestuntersuchteten Synapsen gehören, sind sie in mancher Hinsicht eher untypisch. Muskeln müssen präzise gesteuert werden. Daher handelt es sich hier um 1:1-Synapsen: Ein Aktionspotential, welches im α -Motoneuron erzeugt wird, löst im Muskel immer eine Kontraktion aus. Das ist keine Selbstverständlichkeit. Im Gehirn muss eine Nervenzelle sehr häufig durch viele andere Nervenzellen an mehreren Synapsen gleichzeitig stimuliert werden, damit sie ein Aktionspotential erzeugen kann.

In der neuromuskulären Endplatte dagegen reicht ein einziges Aktionspotential im Motoneuron aus, um den Muskel zur Kontraktion zu bringen. Die Synapse muss also besonders effektiv arbeiten. Die Präsynapsen sind daher häufig sehr groß und die Freisetzungswahrscheinlichkeit für Neurotransmitter ist hoch. Dadurch können bei einer Erregung besonders viele Neurotransmitter freigesetzt werden. Die Postsynapse ist außerdem eingestülpt, um eine vergrößerte Oberfläche zu bieten. So haben die vielen Neurotransmitter auch ausreichend Platz, um an der postsynaptischen Membran an ihre Rezeptoren zu binden.

Funktionsweise chemischer Synapsen. Das Geschehen an einer neuromuskulären Synapse kann in drei Schritten zusammengefasst werden.



Merke:

1. Umwandlung des elektrischen Signals des Aktionspotentials in ein chemisches Signal.
2. Neurotransmitter wandern über den synaptischen Spalt.
3. Das chemische Signal wird erneut in ein elektrisches Signal umgewandelt.

Diese drei Schritte kosten Zeit, auf welche die elektrische Synapse verzichtet. Sie ist deshalb deutlich schneller als die chemische Synapse.

Die elektrische Synapse hat dafür den Nachteil, dass das Signal, das die Folgezelle erhält, höchstens gleich stark – wenn nicht sogar schwächer – ist als das Signal, das die Ursprungszelle erzeugt hat. Denn das Signal wird nur passiv weitergeleitet. Bis es am Ziel angekommen ist, hat es eventuell von seiner Stärke verloren.

Bei der chemischen Synapse dagegen wird das Signal an der Folgezelle neu gebildet. Hierdurch kann es sogar stärker werden, als es ursprünglich war.

Ein weiterer Vorteil der chemischen Synapse ist die bessere Möglichkeit, die Signalweiterleitung zu steuern. Jeder der drei oben genannten Schritte wird durch ein komplexes Zusammenspiel vieler Proteine ermöglicht, von denen wir uns nun mit einem Teil beschäftigen werden. Die Möglichkeiten, in die Signalweiterleitung einzugreifen – diese beispielsweise zu beschleunigen, zu verlangsamen oder ganz aufzuhalten – sind daher deutlich vielfältiger.

Wir befassen uns nun zunächst mit der Präsynapse. Zu ihren Aufgaben gehören die Speicherung und signalbedingte Freigabe eines Neurotransmitters, im Fall der neuromuskulären Endplatte **Acetylcholin**.

Vesikel

Vesikelbereitstellung. In der Präsynapse werden die Neurotransmitter in Vesikeln gespeichert und darin transportiert. Vesikel sind kleine (50 nm große) intrazelluläre Bläschen, die von einer Membran umgeben werden.

Eine H^+ -ATPase transportiert primär aktiv Protonen in die Vesikel und erzeugt so einen Protonengradienten. Dieser Protonengradient kann ausgenutzt werden, um die Neurotransmitter durch einen sekundär aktiven

Transport im Antiport mit Protonen in die Vesikel zu schleusen (sh. Abb. 2.2).

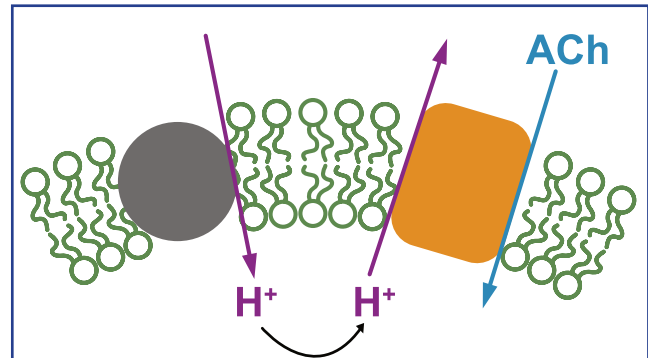
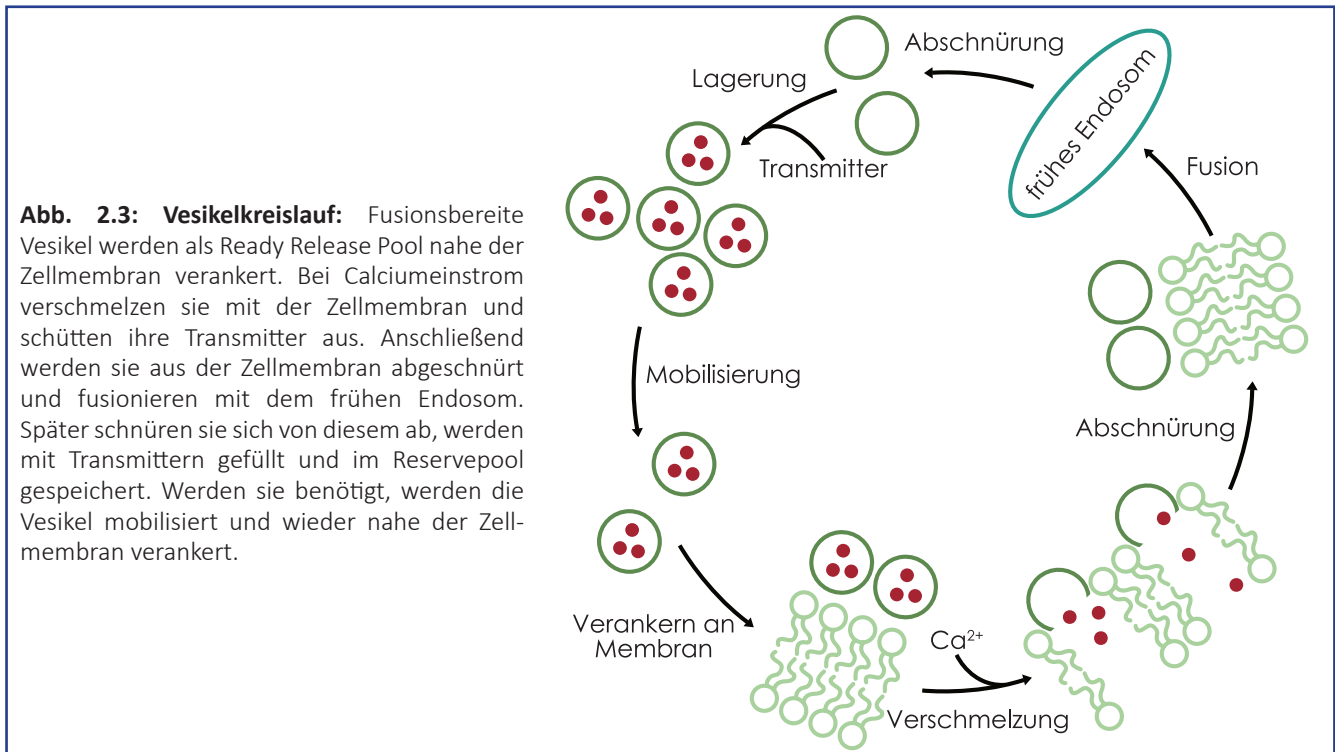


Abb. 2.2: Vesikelbefüllung: Protonen werden von einer ATPase in den Vesikel gepumpt. Der Transport von Acetylcholin in den Vesikel erfolgt sekundär aktiv im Austausch mit Protonen.

Ein Teil der mit Neurotransmitter gefüllten Vesikel wird nahe der präsynaptischen Membran mithilfe eines SNARE-Komplexes verankert, auf den wir gleich noch genauer eingehen werden. Diese Bereiche der präsynaptischen Membran nennt man auch **aktive Zonen**, da sich hier Vesikel befinden, die bereit sind bei einem Aktionspotential Transmitter auszuschütten. Die Menge der bereitstehenden Vesikel nennt man auch **Release Ready Pool** (RRP). Die übrigen befüllten Vesikel lagern weiter entfernt von der präsynaptischen Membran als Reservepool. Werden Vesikel aus dem RRP verbraucht, werden Vesikel aus dem Reservepool zum RRP transportiert, um für das nächste Aktionspotential bereit zu sein.

Transmitterfreisetzung. Erreicht ein Aktionspotential die Zelle, verschmelzen die Vesikel des RRP mit der Zellmembran und geben ihre Transmitter in den synaptischen Spalt ab. Acetylcholin diffundiert über den synaptischen Spalt und dockt an der Postsynapse an **nikotinerge Acetylcholinrezeptoren** an. Das Enzym Acetylcholinesterase spaltet Acetylcholin später zu Essigsäure und Cholin und beendet damit die Signalübertragung. Während Essigsäure rasch protoniert und damit „unschädlich“ gemacht wird, wird Cholin im Symport mit Natrium wieder in die Präsynapse aufgenommen und kann zu Acetylcholin recycelt werden.

Vesikelkreislauf. Die Neurotransmitter durchlaufen also einen Kreislauf: Speicherung in Vesikeln, Ausschüttung, Bindung an ihre Rezeptoren, Spaltung zu Essigsäure und Cholin, Wiederaufnahme von Cholin, erneute Bildung von Acetylcholin.



Doch auch die Vesikel durchlaufen einen Kreislauf (sh. Abb. 2.3). Würden sie nicht recycelt werden, würde die präsynaptische Zellmembran nach jedem Aktionspotential wachsen, da die Membran der Vesikel in sie eingebaut wird. Nach Fusion mit der Plasmamembran werden die Vesikel deshalb mithilfe von Clathrin wieder abgeschnürt und in die Zelle aufgenommen. Danach wird, wie schon erwähnt, der Protonengradient aufgebaut, der für die Speicherung der Neurotransmitter in dem Vesikel benötigt wird. Die noch leeren Vesikel verschmelzen mit dem sogenannten frühen Endosom und knospen anschließend daraus aus. Erst jetzt nehmen sie wieder Neurotransmitter auf.

Übrigens:

Das frühe Endosom ist eine membranumschlossene Organelle in eukaryotischen Zellen. Vesikel, die aus der Zellmembran abgeschnürt werden, fusionieren zunächst mit dem frühen Endosom. Membranproteine, die versehentlich mit dem Vesikel aus der Zellmembran gelöst wurden, werden dann entweder zurück zur Zellmembran (Recycling) oder zum Abbau zu den Lysosomen transportiert. Erst danach schnürt sich der Vesikel – jetzt ohne „entführte“ Membranproteine – wieder aus dem frühen Endosom ab.

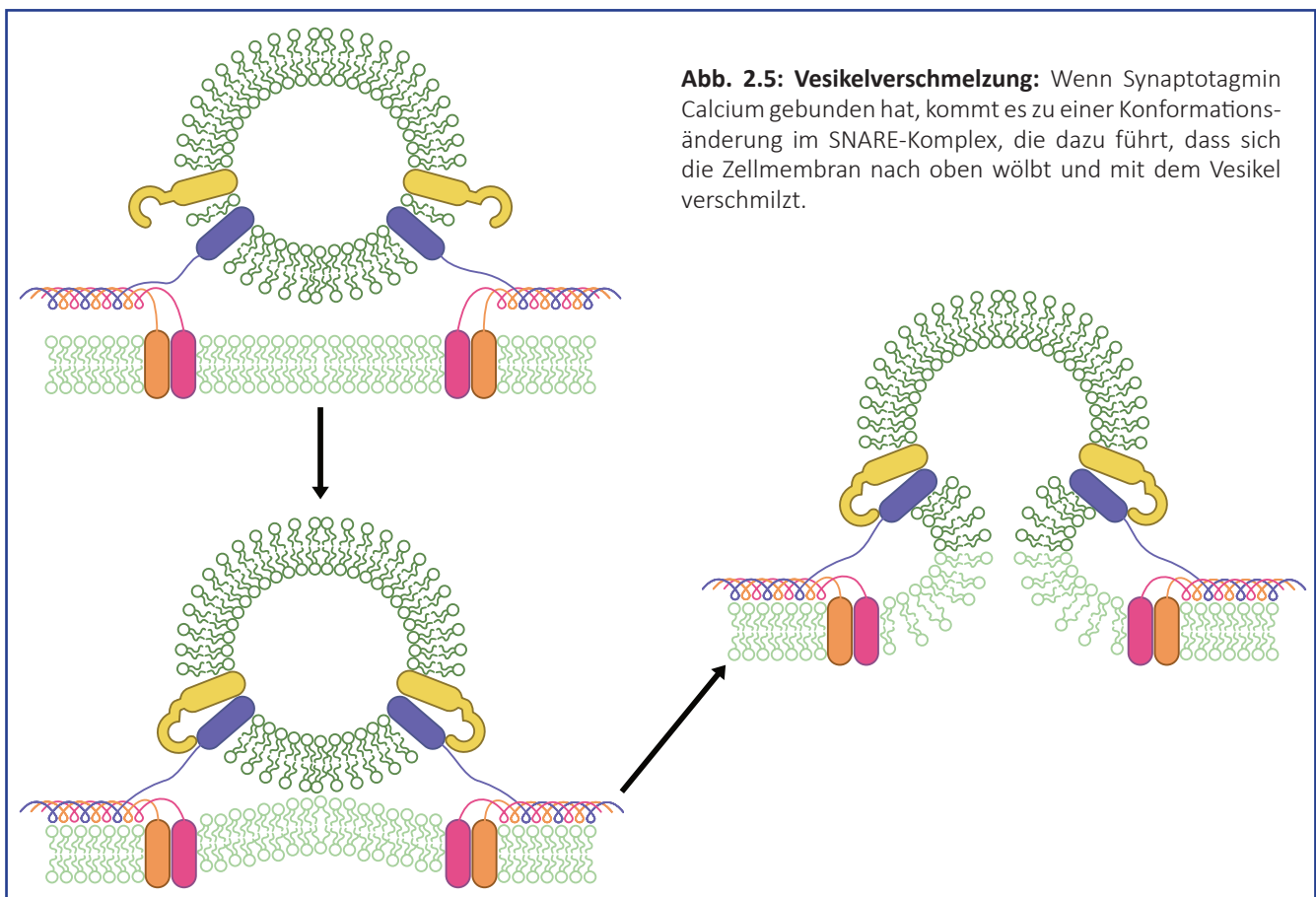
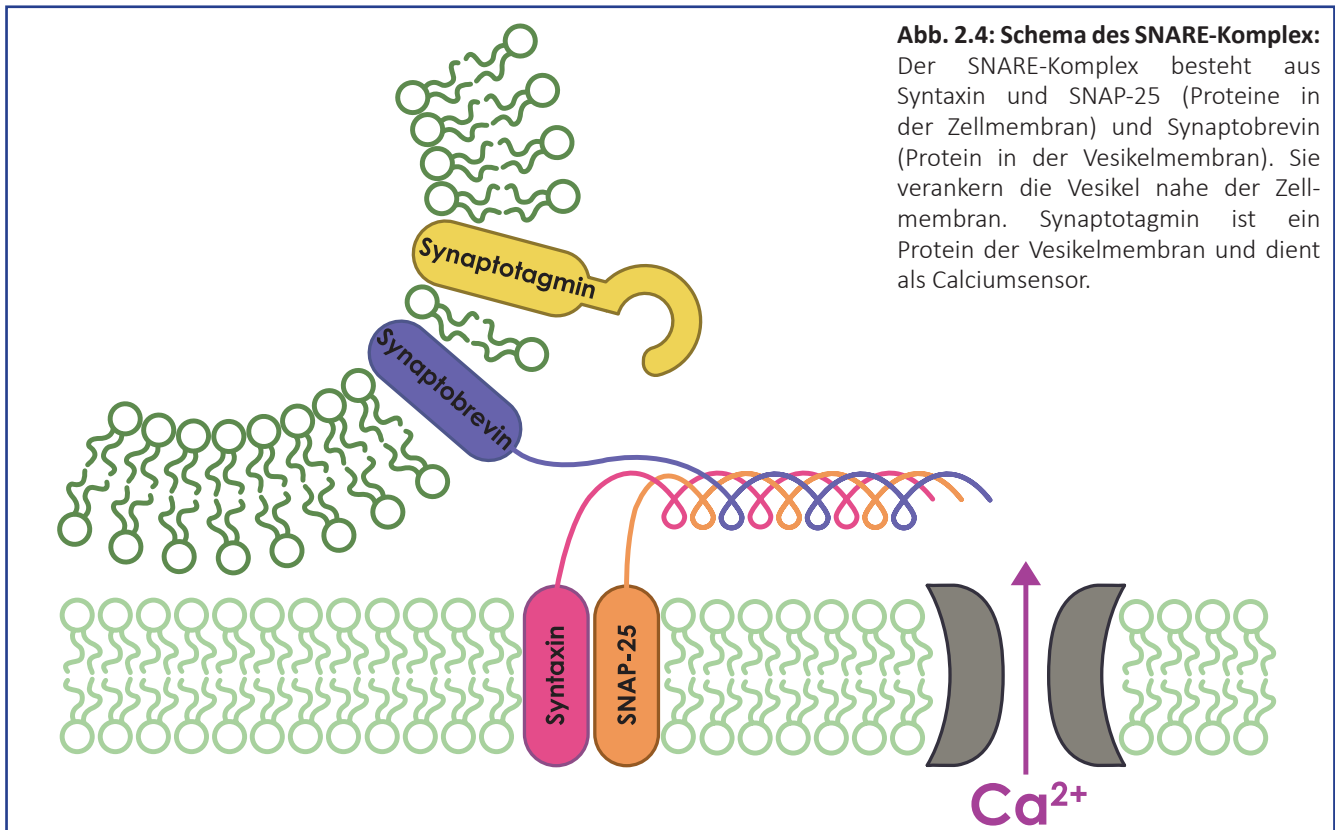
Das Recycling ist in beiden Kreisläufen der **zeitlich begrenzende Faktor**. Während die Exocytose (Transmitterfreisetzung) eine Sache von Millisekunden ist, benötigt die Wiederherstellung von Acetylcholin und die erneute Bereitstellung des Vesikels wesentlich mehr Zeit (bis zu mehrere Sekunden).

SNARE-Komplex

Wie schon erwähnt werden die Vesikel mittels SNARE-Komplex nahe der Membran verankert. Auf diese Weise kann die Zeit der Vesikelverschmelzung mit der Zellmembran minimiert werden. Der SNARE-Komplex ist ein Verbund aus drei Proteinen, die gemeinsam als Anker dienen (sh. Abb. 2.4).

Zwei Proteine, **Syntaxin** und **SNAP-25**, befinden sich auf der Zellmembran. **Synaptobrevin** ist in die Vesikelmembran integriert. Alle drei Proteine sind helikaler Struktur und zusammen nochmals miteinander reißverschlussartig verdrillt. Auf diese Weise entsteht eine Art Anker, der Vesikel und Zellmembran miteinander verbindet. Gleichzeitig verhindert der SNARE-Komplex aber auch, dass der Vesikel frühzeitig mit der Zellmembran verschmilzt.

Synaptotagmin als Calciumsensor. Ein viertes Protein, Synaptotagmin, dient als Calciumsensor. Synaptotagmin besitzt vier Bindungsstellen für Ca²⁺, jedoch mit **niedriger** Affinität. Das bedeutet, dass es Calcium eigentlich ungerne bindet und im Ruhezustand



die Bindungsstellen daher nicht alle belegt sind. Kommt ein Aktionspotential an der präsynaptischen Membran an, steigt die Calciumkonzentration so hoch an (auf 100 μM oder mehr), dass Calcium an alle Bindungsstellen des Synaptotagmin bindet. Daraufhin wird die Blockade des SNARE-Komplexes gelöst. Die Plasmamembran nähert sich aufgrund hydrophober Anziehungskräfte dem Vesikel an, bis es zur Verschmelzung kommt und die Neurotransmitter freigesetzt werden (*sh. Abb. 2.5*).

Übrigens:

In vielen Lehrbüchern wird oft behauptet, dass sich der Vesikel der Plasmamembran annähert. Das Gegenteil ist jedoch der Fall. Die Plasmamembran wölbt sich nach oben auf den Vesikel zu.

Vom Aktionspotential zur Transmitterfreisetzung

Doch wie kommt das Calcium in die Zelle?

Im Bereich der neuromuskulären Endplatte verliert das Axon des α -Motoneurons seine Myelinscheide, verzweigt sich mehrfach und endet mit knopfförmigen Aufwölbungen, die man Endknöpfchen nennt. Diese Endknöpfchen erreichen den Muskel und bilden den präsynaptischen Anteil der neuromuskulären Endplatte.

Erreicht nun ein Aktionspotential diese Endknöpfchen, wird dieser Abschnitt depolarisiert. Daraufhin öffnen sich spannungsgesteuerte **Calciumkanäle vom Typ N und P/Q**.

Regulation des Calciumsignals. Die Aktivität dieser Calciumkanäle kann durch verschiedene Mechanismen reguliert werden. So kann die Übertragungsrate an der Synapse gesteuert werden.

- Wie schon im letzten Kapitel erwähnt, besitzt der Calciumkanal mehrere Untereinheiten, die seine Funktion präzise steuern können. Die Calciumkanäle können zudem in ihrer Struktur – beispielsweise durch G-Protein-vermittelte Phosphorylierung – verändert werden, was auch Einfluss auf ihre Aktivität hat.
- Calciumbindende Proteine sind in der Lage, das freie Calcium, das sich in der Zelle befindet, zu reduzieren.

- Zudem kann die Länge des Aktionspotentials durch Steuerung anderer Kanäle modifiziert werden. Öffnen sich beispielsweise vermehrt Kaliumkanäle, verkürzt sich die Dauer des Aktionspotentials, was die Öffnung der Calciumkanäle begrenzt.
- Der Calciumeinstrom kann durch intrazelluläre Calciumfreisetzung noch verstärkt (calcium induced calcium release = CICR) werden. Auf diesen Mechanismus gehen wir später noch genauer ein.

Wie wir bereits im Rahmen des SNARE-Komplexes erläutert haben, führt der Calciumeinstrom letztlich zur Transmitterfreisetzung.

Übrigens:

Wie stark eine synaptische Verbindung ist, hängt von der Wahrscheinlichkeit ab, mit der Vesikel und Membran fusionieren. Bei Mehrfachaktivierung einer Präsynapse durch mehrere Aktionspotentiale innerhalb von 100 ms steigt diese Wahrscheinlichkeit enorm an. Der Rücktransport von Calcium aus der Zelle benötigt nämlich Zeit. Erneute Aktionspotentiale innerhalb dieses zeitlichen Rahmens bringen neues Ca^{2+} in die Zelle, bevor das Calcium aus der letzten Stimulation vollständig heraustransportiert werden konnte. Die Calciumkonzentration steigt dadurch rapide an. Wird die Präsynapse aber zu lange stimuliert, können irgendwann neue Vesikel nicht mehr schnell genug zur Verfügung gestellt werden (denn wie wir gelernt haben, benötigt die Produktion von Vesikeln mehr Zeit als die Freisetzung). Die Zahl der verfügbaren Vesikel nimmt ab, was dann wiederum zu einer Abnahme der synaptischen Stärke führt. Die Abhängigkeit der Stärke einer synaptischen Verbindung von solchen aktivitäts- und zeitabhängigen Änderungen nennt man auch **synaptische Plastizität**.

KLINIK: Botulinumtoxin (Botox)

Botulinumtoxine werden von Stämmen der Bakterienart Clostridium botulinum gebildet. Das Bakterium kann sich unter Sauerstoffabschluss z.B. in nicht gekühlten Konserven, vermehren und Toxine bilden, welche dann über die verdorbene Nahrung aufgenommen werden.

Clostridium botulinum wurde erstmals aus Wurst isoliert (lat. botulus = Wurst).

Botulinumtoxine (auf Deutsch gewissermaßen „Wurstgifte“) stellen die stärksten bekannten Gifte dar. Bereits 100 ng sind für den Menschen tödlich. Sie entfalten ihre Wirkung in cholinergen Synapsen, besonders in motorischen Endplatten. Durch **proteolytische Spaltung** des SNARE-Komplexes (Botox A zerstört SNAP-25, Botox B Synaptobrevin) wird die Freisetzung von Acetylcholin gehemmt. Folge ist die **schlafte Lähmung** der Muskulatur. Häufige Symptome sind eine Lähmung der Augenmuskulatur, Gesichts- und Schlundmuskulatur, sowie Atemmuskulatur, was zum Tode führen kann. Aushilfe verschafft ein Gegengift.

Therapeutisch wird Botox zur Behandlung spezieller Bewegungsstörungen eingesetzt, z.B. bei Torticollis (Schiefhals). Durch Lähmung der verkrampften Muskulatur kann die Fehlstellung korrigiert werden.

In den Medien findet Botox bei Behandlung von Falten Beachtung. Die Risiken dieser Eingriffe werden dabei häufig unterschätzt.

KLINIK: Lambert-Eaton-Myasthenisches Syndrom

Das **Lambert-Eaton-Myasthenische-Syndrom** (LEMS) ist eine **Autoimmunerkrankung**, bei der Antikörper gegen präsynaptische Calciumkanäle vom Typ P/Q erst zu funktionellen Störungen und dann zu strukturellen Schädigungen der neuromuskulären Endplatte führen.

Durch die Zerstörung der Calciumkanäle durch die Antikörper kommt es zu einem verminderten Calciumeinstrom und damit zu einer reduzierten Freisetzung

von Acetylcholin. Diese Beeinträchtigung neuromuskulärer Übertragung führt zur Muskelschwäche.

Wird eine Bewegung jedoch mehrfach hintereinander wiederholt, bessert sich die Problematik. Wie schon angesprochen steigt durch stetige Erregung des Endknöpfchens der intrazelluläre Calciumspiegel (Calcium kommt schneller in die Zelle, als heraus transportiert werden kann), was den Mangel an Calciumkanälen ausgleichen kann. Typischerweise lässt sich beispielsweise beobachten, dass den Betroffenen das anfangs mühsame Treppensteigen nach gewisser Zeit merklich leichter fällt.

Kaliumkanal-Hemmer, wie 3,4-Diaminopyridin, verlängern die Dauer des Aktionspotentials und damit den Anstieg des intrazellulären Calciumspiegels während eines Aktionspotentials, was die Symptomatik bessern kann.

Übrigens:

LEMS zählt zu den paraneoplastischen Syndromen. Dies sind Begleitsymptome von Krebserkrankungen. So haben 60% der Menschen mit LEMS häufig ein Bronchialkarzinom. Grund ist, dass der Tumor Substanzen produziert, die dann an anderer Stelle autoimmune bzw. toxische Reaktionen hervorruft, die im Falle von LEMS zum Untergang von neuromuskulären Strukturen führt. LEMS kann dabei schon auftreten, noch bevor der Tumor bekannt ist. Patienten mit LEMS sollten daher unbedingt auf einen etwaigen Tumor untersucht werden.

Zusammenfassung:

An der Präsynapse wird das elektrische Signal in ein chemisches Signal umgewandelt. In der Präsynapse befindliche Vesikel werden im Antiport mit Protonen mit Neurotransmittern gefüllt. Erreicht ein Aktionspotential die Zelle, verschmelzen sie mit der Plasmamembran und die Transmitter werden in den synaptischen Spalt ausgeschüttet, wo sie zur Postsynapse diffundieren und dort an ihre Rezeptoren binden. Neurotransmitter und Vesikel werden anschließend wieder recyclet.

Die Vesikel des Ready Release Pools werden durch den SNARE-Komplex nahe der Postsynapse gehalten. Dieser besteht aus SNAP-25, Syntaxin und Synaptobrevin. Synaptotagmin dient als Calciumsensor. Ein Aktionspotential öffnet Calciumkanäle vom Typ N und P/Q. Calcium bindet an Synaptotagmin und löst den SNARE-Komplex.

Das Botulinumtoxin spaltet den SNARE-Komplex und führt durch Verhinderung der synaptischen Übertragung zur Lähmung.

Beim Lambert-Eaton-Myasthenischen-Syndrom kommt es zu einer autoimmun bedingten Zerstörung der präsynaptischen Calciumkanäle.

2.2 Neuromuskuläre Endplatte: Postsynapse

Die Oberfläche der postsynaptischen Membran ist stark gefaltet. Durch die so vergrößerte Oberfläche lassen sich mehr Rezeptoren unterbringen. Es handelt sich im Fall der neuromuskulären Endplatte um nikotinerge ACh-Rezeptoren (nAChR), die wir bereits in Kapitel 1 kennen gelernt haben. Auf die Grundlagen ihrer Funktion wird hier deshalb verzichtet.

Von der Transmitterfreisetzung zum Aktionspotential

Aufbau des nAChR. Der nAChR besitzt zwei α -Untereinheiten, von denen jede eine Bindungsstelle für Acetylcholin besitzt. Wir haben also zwei Bindungsstellen je Rezeptor. Sind beide besetzt, ändert sich die Struktur des Proteins und die Kanalpore öffnet sich.

Bei diesem ionotropen Rezeptor handelt es sich um einen **unspezifischen Kationenkanal**. Er beschränkt sich nicht auf eine spezielle Ionenart, sondern filtert lediglich nach Ladung. Ursache ist ein Ring negativer Ladung im Bereich der Pore, welcher Anionen abstößt. Der Kanal ermöglicht also einen Na^+ - und Ca^{2+} -Strom in die Zelle. Er ist zwar auch für K^+ permeabel, aufgrund der geringeren Triebkraft (das Membranpotential der Zelle liegt im Ruhezustand ja nahe am Gleichgewichtspotential für Kalium) verlässt es die Zelle jedoch kaum.

Merke:

Der nAChR ist ein unspezifischer Kationenkanal, kein spezifischer Natriumkanal.

Entstehung eines EPSPs. Insgesamt überwiegt also ein Kationeneinstrom. Es kommt zu einem sog. **exzitatorischen postsynaptischen Potential** (EPSP), das mehrere Millisekunden dauern kann (sh. Abb. 2.6).

Das EPSP wird passiv weitergeleitet. Das heißt, es breitet sich über die Zelle aus ohne neu gebildet zu werden. Dadurch wird das EPSP immer schwächer, je weiter es sich ausbreitet. Deshalb reicht das EPSP alleine nicht aus, um den Muskel vollständig zu depolarisieren. Durch das EPSP wird aber die Schwelle spannungsgesteuerter Na^+ -Kanäle erreicht, welche im

Muskel ein Aktionspotential generieren. Das Aktionspotential kann sich dann über die Muskeln ausbreiten und durch das Öffnen neuer Ionenkanäle ständig neu gebildet werden. Die Depolarisation des Muskels führt dann zur Kontraktion.

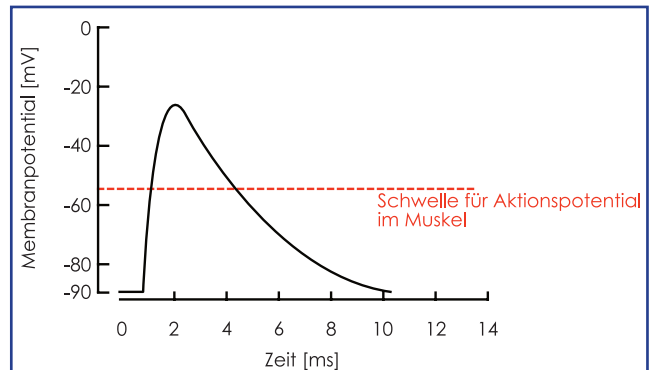


Abb. 2.6: Exzitatorisches postsynaptisches Potential eines Muskels: Im Muskel kann das EPSP deutlich stärker ausfallen als in Nerven. Auf diese Weise kann sichergestellt werden, dass eine synaptische Übertragung immer ein Aktionspotential und damit eine Kontraktion auslöst.

Übrigens:

Es gibt nicht nur EPSPs. Im Zentralen Nervensystem existieren hemmende Neurone, die ein **inhibierendes postsynaptisches Potential** (IPSP) auslösen, welches die postsynaptische Membran hyperpolarisiert. IPSPs erschweren die Stimulation einer Nervenzelle, wenn gleichzeitig andere Nervenzellen am selben Neuron EPSPs auslösen (Wir erinnern uns: Im Zentralen Nervensystem kann ein Neuron Synapsen mit mehreren Neuronen ausbilden). Es wird also schwieriger im postsynaptischen Neuron ein Aktionspotential auszulösen, da sich das Potential der Zelle aufgrund des IPSPs weiter weg vom Schwellenwert für die spannungsabhängigen Natriumkanäle befindet.

KLINIK: Myasthenia gravis

Ähnlich wie LEMS ist Myasthenia gravis eine **Autoimmunerkrankung**. Die Antikörper richten sich jedoch nicht gegen die präsynaptischen Calciumkanäle sondern gegen den postsynaptischen **nikotinerge Acetylcholinrezeptor** und führen erst zu funktionellen Störungen, dann zu chronischen Schädigungen der neuromuskulären Endplatte. Auffällig ist auch eine

Abflachung der postsynaptischen Membran bedingt durch ein Zurückgehen der Faltung (sh. Abb. 2.7).

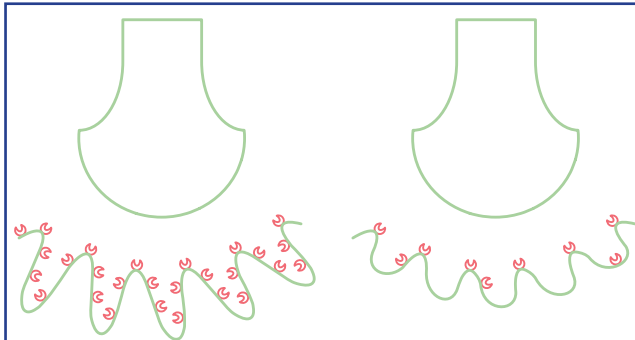


Abb. 2.7: Normale Synapse (links) und an Myasthenia gravis erkrankte Synapse (rechts): Myasthenia gravis führt zur Zerstörung der nikotinergen Acetylcholinrezeptoren und zur Abflachung der postsynaptischen Membran.

Es kann also Acetylcholin ausgeschüttet werden, jedoch gibt es nicht genügend Rezeptoren, die aktiviert werden könnten. Die neuromuskuläre Übertragung ist beeinträchtigt, was zur Muskelschwäche führt. Typisch für die Erkrankung ist der sogenannte „Schlafzimmerblick“: Myasthenia gravis macht sich zuerst an den Augen, Augenlidern und den äußeren Augenmuskeln bemerkbar. Bei Ermüdung des Lidhebermuskels kann das Lid nicht mehr hochgehalten werden. Dies wird als Ptosis bezeichnet.

Im Gegensatz zu LEMS führt eine wiederholende Bewegung jedoch nicht zur Besserung der Symptomatik. Eher das Gegenteil ist der Fall. Patienten klagen über eine über den Tag zunehmende Ermattung. Wiederholende Bewegungen setzen zwar mehr Acetylcholin frei (wie wir bei LEMS gelernt haben), jedoch bringt dieser Überschuss an Neurotransmittern nichts. Dies liegt daran, dass die Anzahl der Rezeptoren herabgesetzt ist und diese bereits bei einer sehr niedrigen Freisetzungsrate alle mit Acetylcholin besetzt sind; sie sind also gesättigt. Noch mehr Neurotransmitter würde also gar nichts ändern, da schon alle Rezeptoren aktiv sind.

Behandelt wird unter anderem mit ACh-Esterase-Hemmern. Die verbliebenen ACh-Kanäle bleiben so länger geöffnet, weil Acetylcholin länger an die Rezeptoren gebunden bleibt.

KLINIK: Muskelrelaxantien

Muskelrelaxantien sind Medikamente, welche die Entspannung der Skelettmuskulatur bewirken, indem sie die neuromuskuläre Übertragung hemmen. Dabei

unterscheidet man depolarisierende und nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien.

Übrigens:

Die Gabe von Muskelrelaxantien z.B. im Zuge einer Operation erfordert immer eine künstliche Beatmung, da auch die Atemmuskulatur relaxiert wird.

Depolarisierende Muskelrelaxantien. Zu den depolarisierenden Muskelrelaxantien gehört beispielsweise **Succinylcholin**. Sie wirken als Agonisten am nikotinergen Acetylcholinrezeptor. Das bedeutet, sie binden an den Rezeptor und aktivieren ihn. Im Gegensatz zu Acetylcholin bleiben sie jedoch an die Rezeptoren gebunden, weil sie eine höhere Affinität besitzen und nicht durch die ACh-Esterase gespalten werden können. Das führt zu einer langanhaltenden Depolarisation.

So entstehen unkontrollierte Muskelzuckungen, die man Faszikulationen nennt.

Wie wir schon gelernt haben, desensibilisieren bzw. inaktivieren die Kanäle allerdings nach einer gewissen Zeit. Die starre Lähmung geht dann in eine schlafe Lähmung über. Um diesen Block zu lösen, muss die Zelle wieder hyperpolarisiert werden. Dies ist durch die ständige Rezeptorbindung jedoch nicht möglich. Eine Erregung kann dann nicht mehr weitergeleitet werden.

Übrigens:

Der Übergang von der starren in die schlafe Lähmung ist möglich, weil das Calcium, das für die Muskelkontraktion verantwortlich ist, auch während eines Aktionspotentials wieder aus der Zelle hinaus transportiert werden kann.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien. Beispiele für nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien sind **Curare**-Derivate. Sie verdrängen Acetylcholin von den Rezeptoren der motorischen Endplatte und besetzen diese. Sie wirken als kompetitive Antagonisten, da sie zwar an den Rezeptor binden, aber keine Depolarisation auslösen. Es kommt zur schlaffen Lähmung.

Esterasehemmer können die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien abschwächen, weil

dadurch Acetylcholin länger im synaptischen Spalt verbleibt und so besser mit Curare um die Bindung an die Rezeptoren konkurrieren kann. Steigt die Konzentration des Neurotransmitters im synaptischen Spalt hoch genug, können die Curare-Derivate wieder ausreichend verdrängt werden.

Zusammenfassung:

An der Postsynapse wird das chemische Signal wieder in ein elektrisches Signal umgewandelt. Acetylcholin bindet an nikotinerge Acetylcholinrezeptoren. Dabei handelt es sich um unspezifische Kationenkanäle. Der Einstrom von Kationen führt zur Ausbildung eines exzitatorischen postsynaptischen Potentials. Wird durch das EPSP die Schwelle für spannungsabhängige Natriumkanäle erreicht, entsteht ein neues Aktionspotential.

Myasthenia gravis ist eine Autoimmunkrankheit, die gegen die nikotinerge Acetylcholinrezeptoren gerichtet ist.

Depolarisierende Muskelrelaxanzien aktivieren den nikotinerge Acetylcholinrezeptor dauerhaft und führen nach einer starren Lähmung durch anschließende Inaktivierung zur schlaffen Lähmung.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien blockieren den nikotinerge Acetylcholinrezeptor und verhindern dessen Aktivierung.

2.3 Ruhemembranpotential des Skelettmuskels

Das Ruhemembranpotential des Skelettmuskels wird von verschiedenen Kanälen aufrechterhalten. Zwei Kaliumkanäle spielen dabei eine wichtige Rolle.

Tandemporen-Kanäle

Tandemporen-Kaliumkanäle (K_{2p}) bestehen aus **zwei Untereinheiten**. Jede besitzt **zwei porenbildende Domänen** und vier Transmembrandomänen (sh. Abb. 2.8).

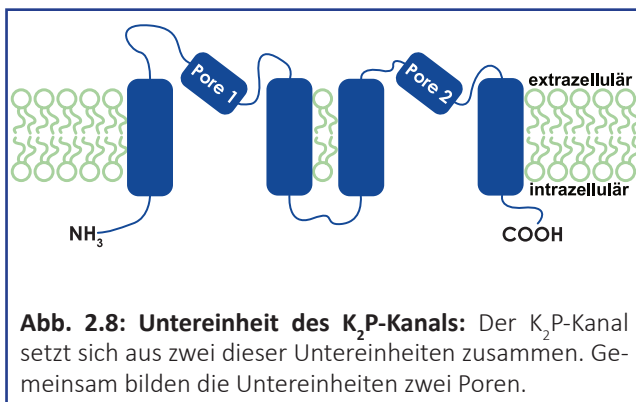


Abb. 2.8: Untereinheit des K_{2p} -Kanals: Der K_{2p} -Kanal setzt sich aus zwei dieser Untereinheiten zusammen. Gemeinsam bilden die Untereinheiten zwei Poren.

Oftmals wird angenommen, dass es sich bei ihnen um Leckkanäle, also dauerhaft geöffnete Kanäle ohne Steuerung, handelt. Dies ist falsch. Tandemporen-Kaliumkanäle werden gut reguliert, z.B. durch Neurotransmitter, lokale pH-Änderungen und mechanische Dehnung der Zellmembran.

K_{2p} -Kanäle zeigen „flickery bursts“, d.h., dass sehr kurze Öffnungen innerhalb einer Salve durch längere Schließungen unterbrochen werden.

Einwärts gleichrichtende Kaliumkanäle

Die **einwärts gleichrichtenden Kaliumkanäle** (K_{ir} = **i**nward **r**ectifier), häufig als Leckkanäle bezeichnet, bestehen in der Regel **aus vier Untereinheiten**, wovon jede zwei Transmembrandomänen und **eine porenbildende Schleife** besitzt (sh. Abb. 2.9). Die K_{ir} -Kanäle stabilisieren das Ruhemembranpotential, schließen jedoch bei Depolarisation.

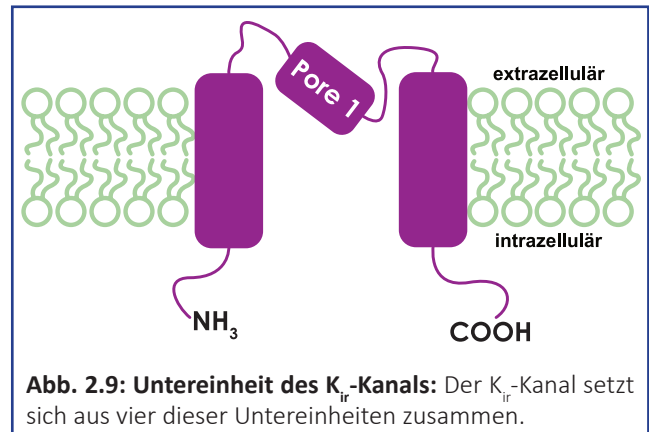


Abb. 2.9: Untereinheit des K_{ir} -Kanals: Der K_{ir} -Kanal setzt sich aus vier dieser Untereinheiten zusammen.

inward rectifier. Der Kanal heißt zwar Einwärts-gleichrichter, trotzdem fließt Kalium unter physiologischen Bedingungen natürlich nach außen. Woher dann der Name?

Wie bereits erwähnt, sinkt die Leitfähigkeit des Kanals bei Depolarisation. Grund sind das 4-fach **positiv** geladene **Spermin** sowie das 2-fach positiv geladene Magnesium (Mg^{2+}), die sich in der Zelle befinden. Ist die Zelle depolarisiert (intrazellulär ist dabei das Potential positiver als außen), werden sie von der Zelle abgestoßen. Da sie die Zelle nicht verlassen können, binden sie von innen an die Pore und verstopfen sie (sh. Abb. 2.10). Dadurch kann Kalium den Kanal nur noch erschwert passieren.

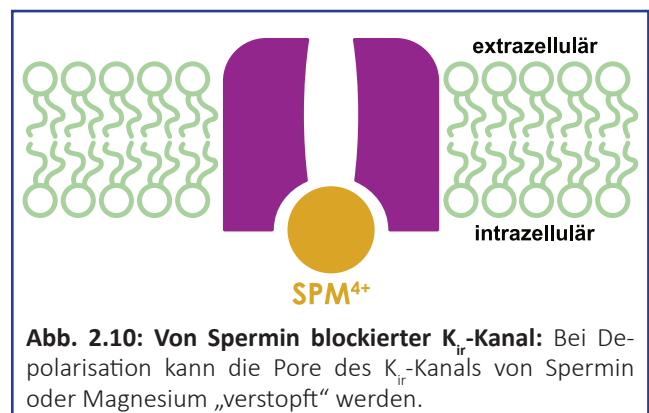


Abb. 2.10: Von Spermin blockierter K_{ir} -Kanal: Bei Depolarisation kann die Pore des K_{ir} -Kanals von Spermin oder Magnesium „verstopft“ werden.

Wird die Membran jedoch experimentell hyperpolarisiert, verlassen Spermin und Magnesium die Pore, weil sie durch die negative Ladung der Zelle ins Zellinnere gezogen werden. Der Kanal ist also durchgängig. Kalium strömt jedoch nach innen, weil die elektrische Anziehungskraft (das positiv geladene Kalium wird von der nun sehr negativ geladenen Zelle angezogen) den Konzentrationsgradienten übertrifft.

Vergleicht man nun, wie gut Kalium unter den beiden Bedingungen durch den Kanal fließt, zeigt sich, dass

der K_{ir} Kalium deutlich besser nach innen leitet, als nach außen.

Merke:

Der Name inward rectifier hat einen rein experimentellen Ursprung. Unter physiologischen Bedingungen leitet der K_{ir} -Kanal Kalium immer nach außen. Eine ausreichend starke Hyperpolarisation, um einen Kaliumstrom zu ermöglichen, wird nur unter experimentellen Bedingungen erreicht.

Chloridkanäle

Auch **Chloridkanäle** (ClC), um genau zu sein die Isoform ClC-1, stabilisieren das Ruhemembranpotential des Skelettmuskels. Es handelt sich um rautenförmige **Homodimere**, welche aus **zehn oder zwölf Transmembranhelices** bestehen. Der Chlorideinstrom sorgt für eine Unerregbarkeit der Zelle während der Ruhephase.

KLINIK: Myotonia congenita

Myotonia congenita ist eine erbliche Störung der Muskelregung. Zugrunde liegt ein genetischer **Defekt des Chloridkanals** ClC-1 des Skelettmuskels. Folgen sind Übererregung und Repolarisationsverzögerung des Skelettmuskels, weil das Ruhepotential nicht effizient genug aufrechterhalten werden kann. Nach einer Bewegung ist es für den Patienten schwierig, die Muskulatur zu entspannen. Nach mehrfacher Bewegung verbessert sich die Symptomatik, was als **warm-up-Phänomen** bezeichnet wird.

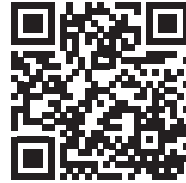
Im Elektromyogramm (EMG) lässt sich die Erkrankung typischerweise durch eine Vielzahl scharfer Entladungen mit periodisch zunehmender Amplitude erkennen. Im Lautsprecher des EMG werden akustische Phänomene erzeugt, die oftmals als Sturzkampfbomber-Geräusch bezeichnet werden.



„Sturzkampfbomber“-Antwort im EMG bei Myotonia congenita

Button 1

<https://www.dps-medical.de/v3r11nkun63n>



Zum Vergleich: Geräusch eines Sturzkampfbombers

Button 2

<https://www.dps-medical.de/v3r11nkun63n>

Behandelt wird üblicherweise durch Natriumkanalblocker, welche die Dauer des Aktionskanals limitieren.

Übrigens:

Man unterscheidet die autosomal-dominante Myotonia congenita Thomsen von der autosomal-rezessiven Myotonia congenita Becker.

KLINIK: Myotonie vs. Periodische Paralyse

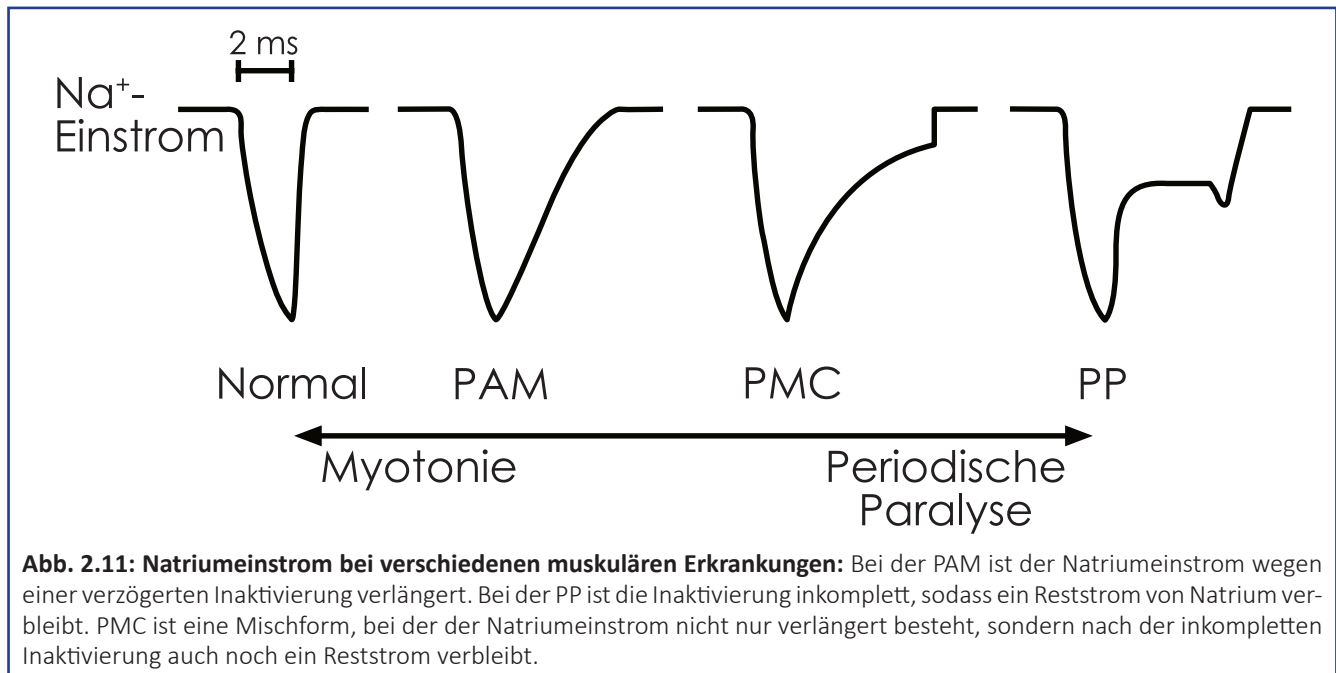
Mutationen im spannungsabhängigen Natriumkanal der Skelettmuskulatur können zu einem Spektrum von Erkrankungen führen. Dazu gehören Myotonien (**P**otassium-**a**ggravated **M**yotonia = PAM), Paramyotonien (**P**aramyotonia **c**ongenita = PMC) und **P**eriodischen **P**aralysen (PP). Entscheidend für das Krankheitsbild ist der funktionelle Effekt der Mutation auf die Inaktivierung des Natriumkanals (langsam oder inkomplett; *sh. Abb. 2.11*).

- PAM entsteht durch eine Punktmutation im SCN4A-Gen. Der Natriumkanal in Muskelzellen zeigt eine stark **verlangsamte Inaktivierung**.
- Auch der Periodischen Paralyse liegt eine Mutation im gleichen Gen zugrunde. Der Natriumkanal ist hier **nicht bzw. nur inkomplett zur Inaktivierung** in der Lage. Es verbleibt damit ein Reststrom von Natrium in die Zelle. Die Repolarisation ist damit erst möglich, wenn der Kanal regulär schließt (Deaktivierung).
- PMC ist eine Mischform. Dabei ist die Inaktivierung **sowohl verlangsamt als auch inkomplett**.

Die Erkrankungen führen zu einer gesteigerten Erregbarkeit, länger anhaltenden Muskelkontraktionen und verzögerter Muskeler schlaffung. Im Falle der Periodischen Paralyse führt die gesteigerte Erregbarkeit zu einer persistierenden Refraktärzeit, sodass eine neue Kontraktion nicht ausgelöst werden kann. Es kommt zu einer Paralyse, die mitunter sogar Tage anhalten kann. Die Periodische Paralyse lässt sich von der

Paramyotonia congenita im EMG durch einen beinahe kompletten Wegfall von Muskelaktivität abgrenzen.

Während bei PAM derzeit noch keine Medikamente erprobt sind und man auf Ersatzpharmaka, wie Antiepileptika, zurückgreifen muss, lässt sich die PP beispielsweise durch Carboanhydrasehemmer therapieren.



Zusammenfassung:

Das Ruhemembranpotential des Skelettmuskels wird von Tandemporen-Kaliumkanälen, einwärts gleichrichtenden Kaliumkanälen und Chloridkanälen aufrechterhalten.

Die Namensgebung der einwärts gleichrichtenden Kaliumkanäle ist experimentell bedingt. Bei einer künstlich erzeugten starken Hyperpolarisation ist die Leitfähigkeit für Kalium nach innen größer als bei einer Depolarisation nach außen, da Spermin oder Magnesium bei Depolarisation die Pore verstopft.

Bei der Myotonia congenita ist der Chloridkanal $ClC1$ defekt und sorgt für eine Übererregung und verspätete Repolarisation des Muskels.

Bei der Paramyotonia congenita inaktivieren Natriumkanäle verlangsamt, wodurch Aktionspotentiale spontan entstehen können. Eine inkomplette Aktivierung der Natriumkanäle bei der Periodischen Paralyse verhindert eine Repolarisation. Die Muskelzelle ist komplett refraktär.

2.4 Elektromechanische Kopplung

L- und T-Tubuli (Triaden)

Das **sarkoplasmatische Reticulum** (SR) des Muskels ist eine spezialisierte Form des endoplasmatischen Reticulums. Es hat sich zum Calciumspeicher weiterentwickelt. Das gespeicherte Ca^{2+} kann bei Bedarf schnell in das Sarkoplasma (das Cytoplasma des Muskels) abgegeben werden, wo es für die Kontraktion benötigt wird. Das Calcium wird mittels einer Ca^{2+} -ATPase primär aktiv in das SR transportiert. So wird eine bis zu 10.000-fach höhere Konzentration als im Sarkoplasma erreicht. Die cytosolische Ca^{2+} -Konzentration wird dabei auf etwa 10^{-7} mol/l reduziert. Die Calciumpumpe wird auch als **SERCA** bezeichnet (**S**arcoplasmic **E**ndoplasmic **R**eticulum **C**alciumtransporting **A**TPase).

Übrigens:

Ohne die Aktivität der SERCA würde der Muskel ständig Kontraktionen generieren.

Das SR wird auch als longitudinales Tubuli-System (**L-Tubuli**) bezeichnet, da es in Faserrichtung (also longitudinal) ausgerichtet die Fibrillen umgibt.

Terminal verbreitert sich das sarkoplasmatische Reticulum. Diese verdickten Bläschen werden als **terminale Zisternen** bezeichnet.

An vielen Orten stülpt sich die Membran der Muskelzelle in das Faserinnere ein. Die entstehenden transversalen Röhrensysteme werden als **T-Tubuli** bezeichnet.

Triade. Im Skelettmuskel ist je ein T-Tubulus von zwei L-Tubuli umgeben. Diese Anordnung wird auch als **Triade** bezeichnet. Die terminalen Zisternen befinden sich nur wenige Nanometer von den Membranen der T-Tubuli entfernt. Diese enge räumliche Verbindung ist wichtig für die elektromechanische Kopplung.

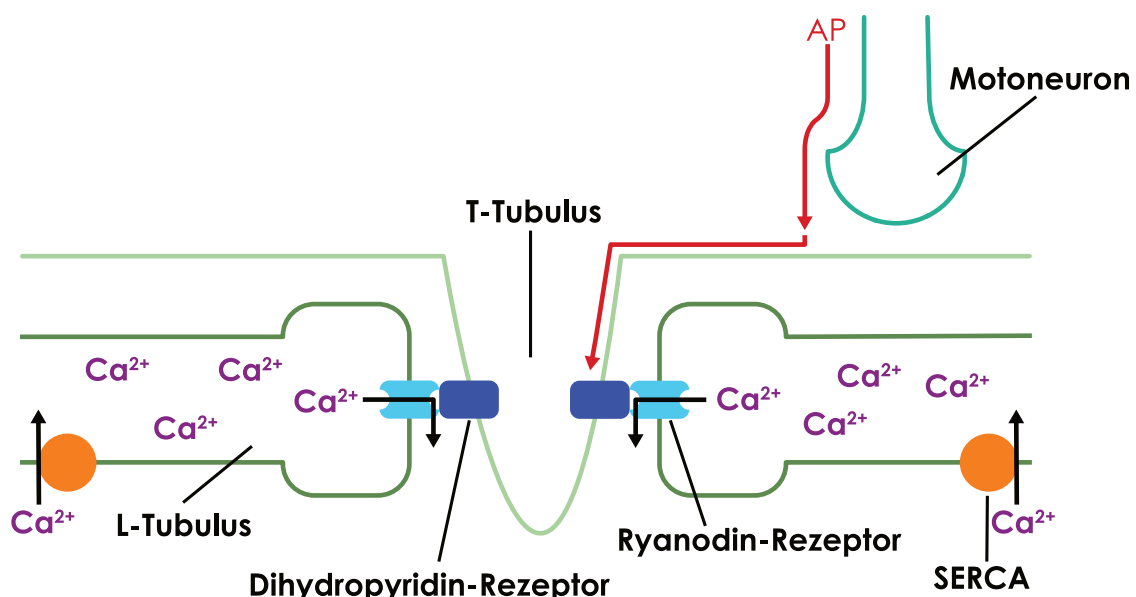
Elektromechanische Kopplung

Merke:

Als „elektromechanische Kopplung“ bezeichnet man die Umwandlung des elektrischen Aktionspotentials der Muskelzelle in eine mechanische Kontraktion.

Wird ein Aktionspotential an der postsynaptischen Membran der motorischen Endplatte erzeugt, breitet es sich über die Muskelfaser aus. Über die T-Tubuli kann es dabei besonders effektiv ins Zellinnere ge-

Abb. 2.12: Aufbau der Triaden: Erreicht ein Aktionspotential (AP) den Muskel, bewirkt eine Konformationsänderung der Dihydropyridin-Rezeptoren den Einstrom von Calcium durch die Ryanodin-Rezeptoren aus dem sarkoplasmatischen Reticulum ins Sarkoplasma.



langen. Die Depolarisierung aktiviert in der Membran des transversalen Systems die spannungsabhängigen **Dihydropyridin-Rezeptoren** (DHPR). Diese einstigen **Ca²⁺-Kanäle vom L-Typ** haben ihre frühere Funktion als Kanal verloren und fungieren nun nur noch als **Spannungssensor**. Der Dihydropyridin-Rezeptor ist nämlich mechanisch mit dem **Ryanodin-Rezeptor RYR1**, der sich in der Membran des SR befindet, gekoppelt. Der DHPR verdeckt gewissermaßen wie ein Stöpsel die Öffnung des RYR1. Eine Aktivierung des DHPR durch ein Aktionspotential führt zu dessen Konformationsänderung, wodurch die Öffnung des RYR1 nicht mehr verdeckt wird. Nun kann Calcium durch den RYR1 das sarkoplasmatische Reticulum verlassen (sh. Abb. 2.13).

Merke:

Für die Kontraktion des Skelettmuskels ist kein extrazelluläres Ca²⁺ nötig. Die direkte DHPR-RYR-Kopplung ermöglicht einen Calciumstrom aus dem SR ins Cytoplasma.

Aufgrund des hohen Konzentrationsgradienten diffundiert Calcium rasch ins Sarkoplasma. Die cytoplasmatische Calciumkonzentration steigt dadurch von 10⁻⁷ mol/l auf 10⁻⁵ mol/l und kann eine Kontraktion einleiten.

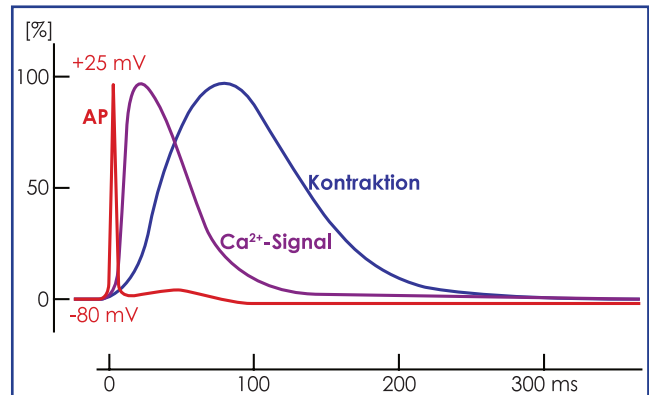


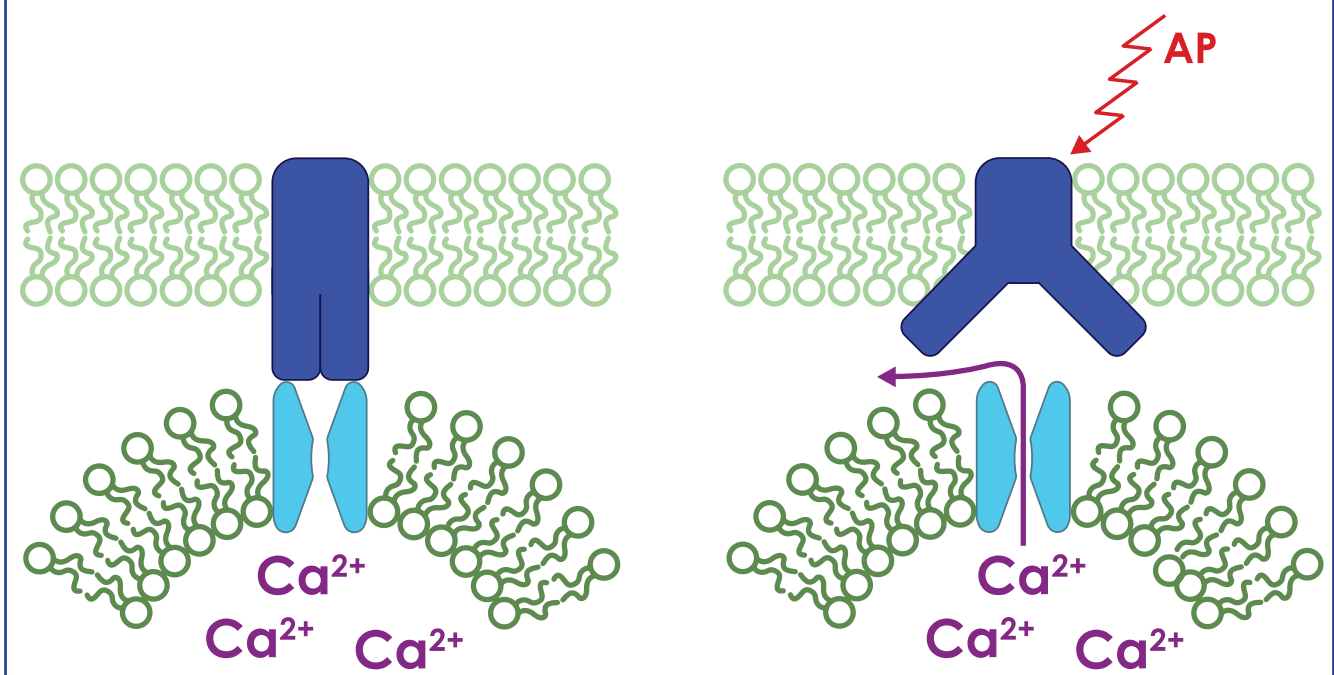
Abb. 2.14: Vom Aktionspotential zur Kontraktion: Nach einem Aktionspotential (AP) kommt es zeitversetzt zum Calciumeinstrom und dann zur Kontraktion.

Beendigung der Kontraktion

Die Muskelkontraktion läuft so lange ab, bis der Ca²⁺-Spiegel wieder gesenkt wurde.

Ist das Aktionspotential beendet, wird der Dihydropyridinrezeptor deaktiviert und der Ryanodinrezeptor wird wieder verschlossen. Das bereits im Cytoplasma befindliche Calcium muss jedoch noch entfernt werden. Ein Großteil wird mittels SERCA zurück ins sarkoplasmatische Reticulum gepumpt. Ein Teil des Calciums wird in den Extrazellulärraum transportiert.

Abb. 2.13: Elektromechanische Kopplung: In Ruhe (*links*) verschließt der Dihydropyridin-Rezeptor die Pore des Ryanodin-Rezeptors. Bei einem Aktionspotential (*rechts*) kommt es zu einer Konformationsänderung des Dihydropyridin-Rezeptors, wodurch die Pore des Ryanodin-Rezeptors wieder durchgängig ist.



KLINIK: Maligne Hyperthermie

Maligne Hyperthermie ist eine Erbkrankheit, die bei einer **Allgemeinnarkose** klassischerweise durch das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin oder Inhalationsnarkotika auftreten kann. Dabei handelt es sich um die gravierendste Komplikation im Rahmen einer Narkose, die unbehandelt sicher zum Tod führt. Auch die Einnahme von Ecstasy oder das Erleben von Stress während der Narkose kann eine maligne Hyperthermie auslösen.

Bei der malignen Hyperthermie ist der **Ryanodin-Rezeptor** mutiert und öffnet bei den oben genannten Auslösern. Dadurch wird unkontrolliert Calcium frei-

gesetzt – der Calciumstoffwechsel entgleist. Eine erhöhte Calciumkonzentration bewirkt eine Stimulation energieverbrauchender Prozesse in der Skelettmuskulatur. Herzrasen, Herzrhythmusstörungen, eine erhöhte CO_2 -Produktion mit Übersäuerung des Körpers, Muskelstarre, sowie eine Temperaturerhöhung sind direkte Folgen der hypermetabolen Lage. Letztlich führen diese Symptome zu Stoffwechsel- und Organversagen.

Bei Anzeichen einer malignen Hyperthermie muss die Gabe der o.g. Triggersubstanzen sofort unterbrochen werden. Eingesetzt wird außerdem der Wirkstoff **Dantrolen**, der als Inhibitor des RYR1 wirkt und die Öffnungswahrscheinlichkeit des Rezeptors senkt.

Zusammenfassung:

Als Triade bezeichnet man jeweils einen T-Tubulus (Einstülpung der Zellmembran) mit zwei L-Tubuli (sarkoplasmatisches Reticulum).

Die Dihydropyridin-Rezeptoren der T-Tubuli dienen als Spannungssensor. Sie sind direkt mit den Ryanodin-Rezeptoren des SR gekoppelt. Eine Depolarisation führt zur Konformationsänderung des DHPR und öffnet dadurch den RYR auf mechanische Weise. Dies führt zum Calciumstrom aus dem SR in das Cytoplasma, was die Muskelkontraktion auslöst.

Die Kontraktion wird durch die SERCA, eine Ca^{2+} -ATPase, beendet, die das Calcium wieder ins SR zurückpumpt.

Durch eine Mutation des RYR können verschiedene Stimuli, wie Inhalationsnarkotika, zur Öffnung dieses Kanals führen. Dadurch kommt es zur Entgleisung des Calciumstoffwechsels, was das Krankheitsbild der akut lebensbedrohlichen Malignen Hyperthermie auslöst.

2.5 Steuerung des Querbrückenzyklus

Muskelaufbau

Ein Muskel besteht aus mehreren Muskelfaserbündeln. Jedes Bündel besteht wiederum aus mehreren Muskelfasern. Diese setzen sich aus hintereinander geschalteten Sarkomeren zusammen (sh. Abb. 2.15).

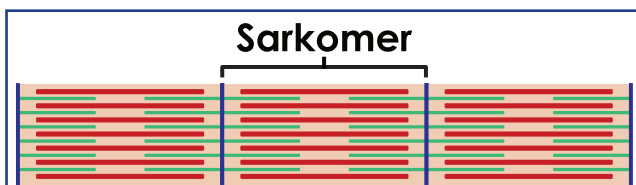


Abb. 2.15: Ausschnitt einer Muskelfaser: Jede Muskelfaser besteht aus vielen hintereinander liegenden Sarkomeren.

Merke:

Ein Sarkomer ist die kleinste funktionelle Einheit des Muskels.

Jedes Sarkomer besteht aus dünnen Aktin- und dicken Myosinfilamenten.

Aktin. Die dünnen Aktinfilamente befinden sich beidseits innerhalb eines Sarkomers und sind an den Z-Scheiben, die die beiden Enden des Sarkomers begrenzen, befestigt. Ein Aktinfilament besteht aus einer Zusammenlagerung von etwa 400 globulären Aktinmonomeren (G-Aktin) zu einer doppelsträngigen Helix (F-Aktin). Die Aktinfilamente werden oft auch nur als die „dünnen Filamente“ des Sarkomers bezeichnet.

Myosin. Mittig im Sarkomer befinden sich die **Myosinfilamente**. Ein Myosinfilament wird in der Überlappungszone von sechs Aktinfilamenten berührt. Myosin (um genau zu sein Myosin-2) besteht aus zwei schweren und vier leichten Ketten (sh. Abb. 2.16). Proximal weisen die beiden schweren Ketten eine α -helikale Struktur auf und winden sich umeinander. Dadurch ergeben sich Schaft und Hals als stabförmige Struktur. Die Schaftregion eines Myosins aggregiert dabei mit dem Schaft weiterer Myosinmoleküle, was letztlich das Myosinfilament ergibt. Myosin besitzt zwei Köpfe. Diese sind globulärer Struktur und besitzen zwei Leicht-Ketten-Domänen. Bei zwei Köpfen

ergibt das die vier leichten Ketten je Myosinfilament. Weil sich ein Myosinfilament aus mehreren Myosinmolekülen zusammensetzt, werden Myosinfilamente oft auch nur als die „dicken Filamente“ des Sarkomers bezeichnet.

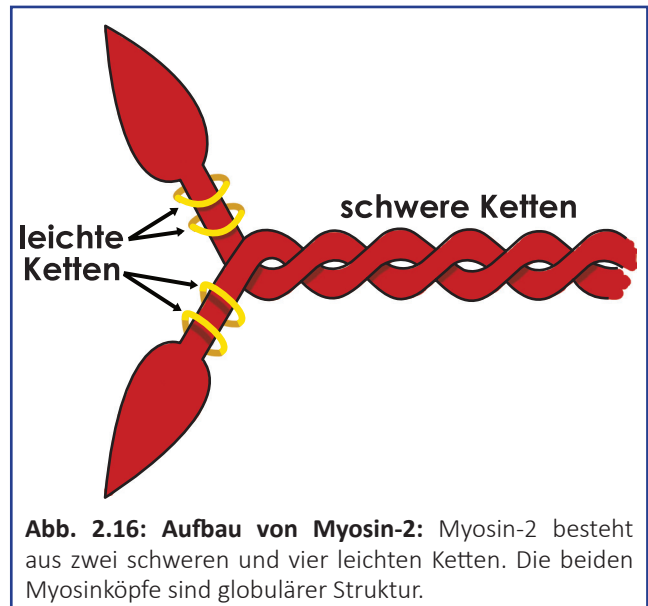


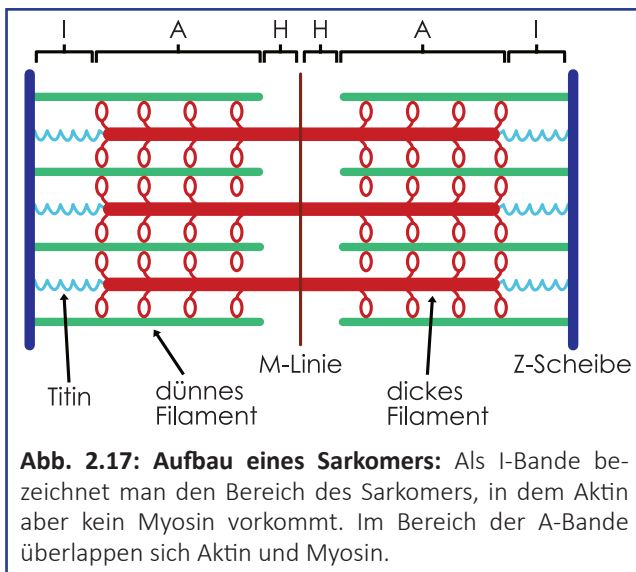
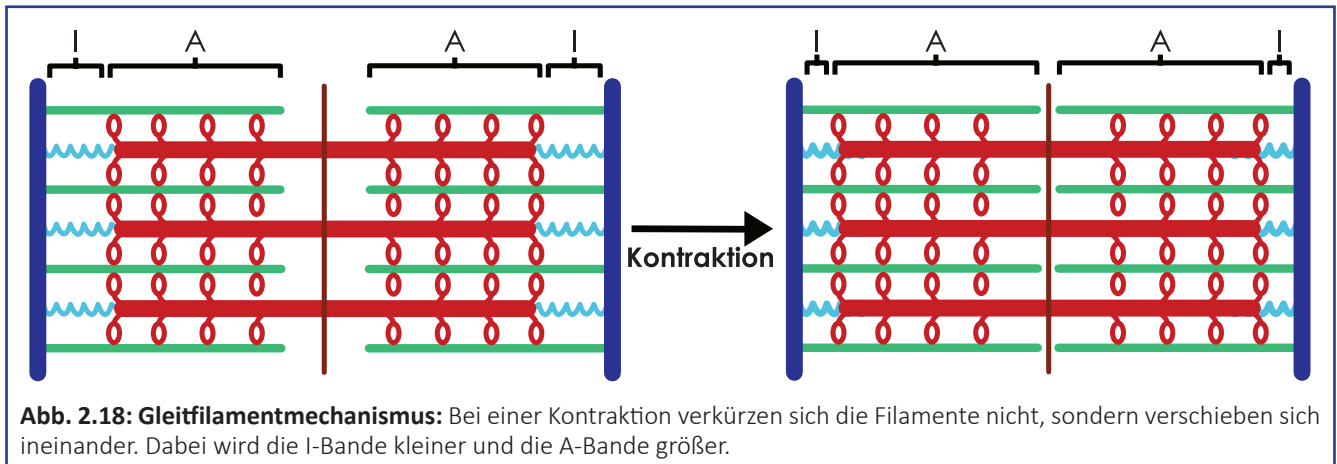
Abb. 2.16: Aufbau von Myosin-2: Myosin-2 besteht aus zwei schweren und vier leichten Ketten. Die beiden Myosinköpfe sind globulärer Struktur.

Titin. Myosin ist über **Titin** an den Z-Scheiben verankert. Titin ist mit 3,6 MDalton das größte Protein des Menschen. Es besteht aus 34.500 Aminosäuren und beinhaltet 320 Proteindomänen. Die Aufgabe des elastischen Titins ist es, die Myosinköpfe zwischen den Aktinfilamenten zu zentrieren und den kontraktile Apparat nach einer Dehnung zurückzustellen. Der Aufbau des Titins unterscheidet sich in Skelett- und Herzmuskulatur. Dies erklärt die geringere Dehnbarkeit des kardialen Sarkomers. An der aktiven Muskelkontraktion ist Titin nicht beteiligt. Es sorgt für die Elastizität und Stabilität des Muskels und bestimmt die Kontraktionsgeschwindigkeit in wesentlichem Maße mit.

Sarkomeraufbau. Im Lichtmikroskop betrachtet lässt sich innerhalb eines Sarkomers eine zentrale, anisotrope **A-Bande** von zwei isotropen **I-Banden** unterscheiden, die myosinfrei sind. Der aktinfreie Bereich in der Mitte wird als **H-Zone** bezeichnet. In ihrem Zentrum befindet sich eine dunkle **M-Linie** (sh. Abb. 2.17).

Übrigens:

Die Z-Scheiben bestehen überwiegend aus α -Aktinin. α -Aktinin verbindet Aktin mit den Z-Scheiben.



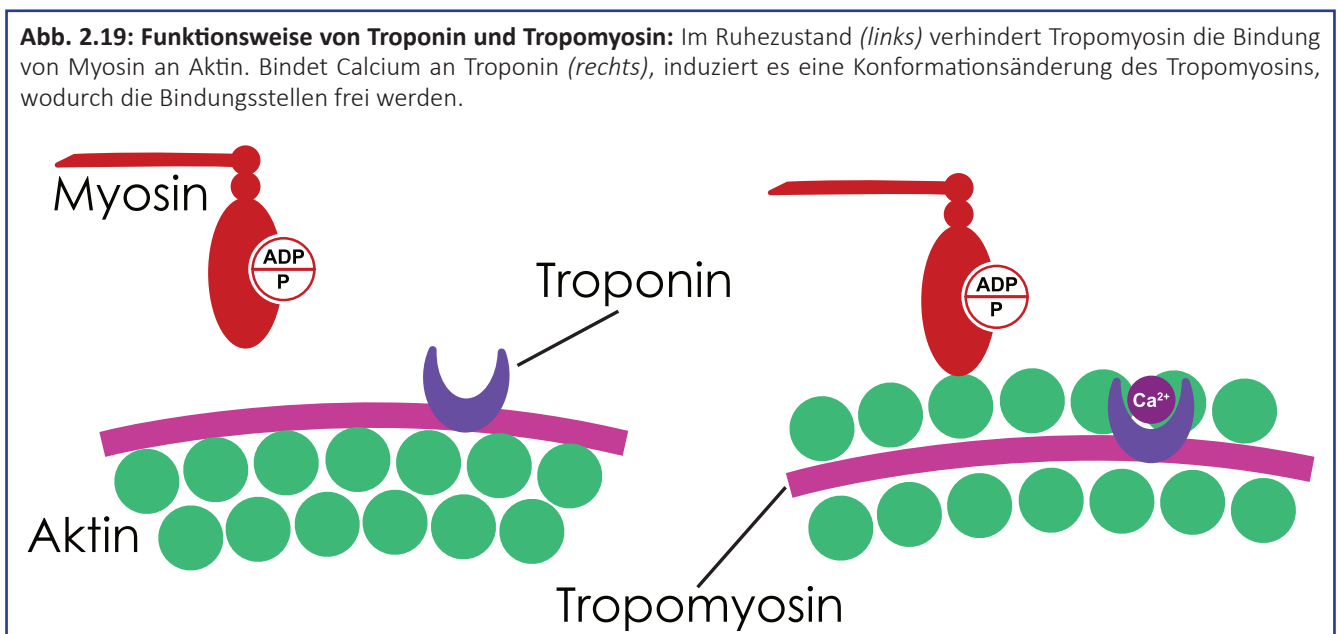
Gleitfilamentmechanismus

Bei einer Muskelkontraktion verkürzen sich nicht etwa Aktin- oder Myosinfilamente. Vielmehr bewegen sich die Z-Scheiben aufeinander zu. Aktin und Myosin werden ineinandergeschoben. Die I-Bande (der Bereich des Sarkomers, in dem nur Aktin und kein Myosin vorkommt) wird damit kleiner. Die A-Bande wird größer (sh. Abb. 2.18).

Selbiges gilt im Übrigen für die Dehnung. Wird ein Sarkomer gedehnt, entfernen sich die Z-Scheiben voneinander. Die Überlappung von Aktin und Myosin wird geringer, ihre Länge selbst bleibt aber unverändert.

Querbrückenzyklus

Die Freisetzung von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Reticulum ermöglicht die Muskelkontraktion. Wichtig



für die Steuerung des Querbrückenzyklus sind die Proteine Troponin und Tropomyosin.

Troponin und Tropomyosin. Tropomyosin windet sich gemeinsam mit Troponin um die Aktinfilamente und verhindert so, dass Myosin an Aktin binden kann. Troponin besteht aus drei Untereinheiten: TnC, TnI und TnT. TnC kann Calcium binden, mit TnT bindet Troponin an Tropomyosin und TnI inhibiert die Bindung von Myosin an Aktin.

Steigt die Calciumkonzentration von Calcium intrazellulär auf 10^{-5} mol/l, bindet Calcium an TnC. Die Bindung von Calcium führt nun zu einer Umlagerung der TnI-Einheit, welche wiederum das Tropomyosin bindende TnT zu einer Konformationsänderung zwingt, was Tropomyosin von seiner ursprünglichen Position verdrängt (sh. Abb. 2.19).

Querbrückenzyklus. Erst jetzt können Aktin und Myosin miteinander in Kontakt treten. Die Interaktion zwischen den Aktin- und Myosin-Filamenten ist der eigentliche krafterzeugende Mechanismus. Dabei läuft ein immer wiederkehrender Zyklus ab, der als Querbrückenzyklus bezeichnet wird:

1. Das Myosinköpfchen, das ADP und P_i gebunden hat, bindet an das Aktin-Filament. Der Winkel zwischen Myosinkopf und Myosinschwanz beträgt dabei 90° (sh. Abb. 2.20, A).
2. Als nächstes werden nacheinander P_i und ADP freigesetzt. Dabei knickt der Myosinkopf zwei Mal um insgesamt 45° ab, so dass das Myosin das Aktin-Filament an sich entlangzieht (2 Kraftschläge) (sh. Abb. 2.20, B + C). So entsteht eine Verkürzung des Sarkomers und der Muskel kontrahiert.
3. Um die feste Bindung des Myosinköpfchens an Aktin wieder zu lösen, muss nun erneut ATP gebunden werden. Erst danach löst sich die Querbrückenbildung wieder auf (sh. Abb. 2.20, D + E).
4. An Myosin gebundenes ATP wird zu ADP und P_i hydrolysiert. Die dabei gewonnene Energie wird in dem Myosin-Molekül durch eine Konformationsänderung (Aufrichten des Myosinkopfes) gespeichert (sh. Abb. 2.20, F). Der Zyklus kann jetzt wieder von vorne beginnen.

Totenstarre. Fehlt ATP im Sarkoplasma, so können sich die Querbrücken zwischen den Filamenten nicht mehr lösen. Der Muskel verliert seine Elastizität und erstarrt. Dies ist der Grund für die Totenstarre.

Übrigens:

Während einer Bewegung lösen sich nie alle Myosinköpfe gleichzeitig vom Aktin, sondern zeitlich versetzt. Würden sich alle Myosinköpfe gleichzeitig vom Aktin lösen, gäbe es nichts, was die Länge des Sarkomers stabilisiert. Die Bindung von Myosin und Aktin ist es, welche die das Sarkomer in einer bestimmten Länge hält. Ohne diese Bindung würde der Muskel erschlaffen.

Vordehnung

Die Vordehnung ist ein wichtiger Faktor für die Kraftentwicklung eines Muskels. Entscheidend ist die Sarkomerlänge zu Kontraktionsbeginn.

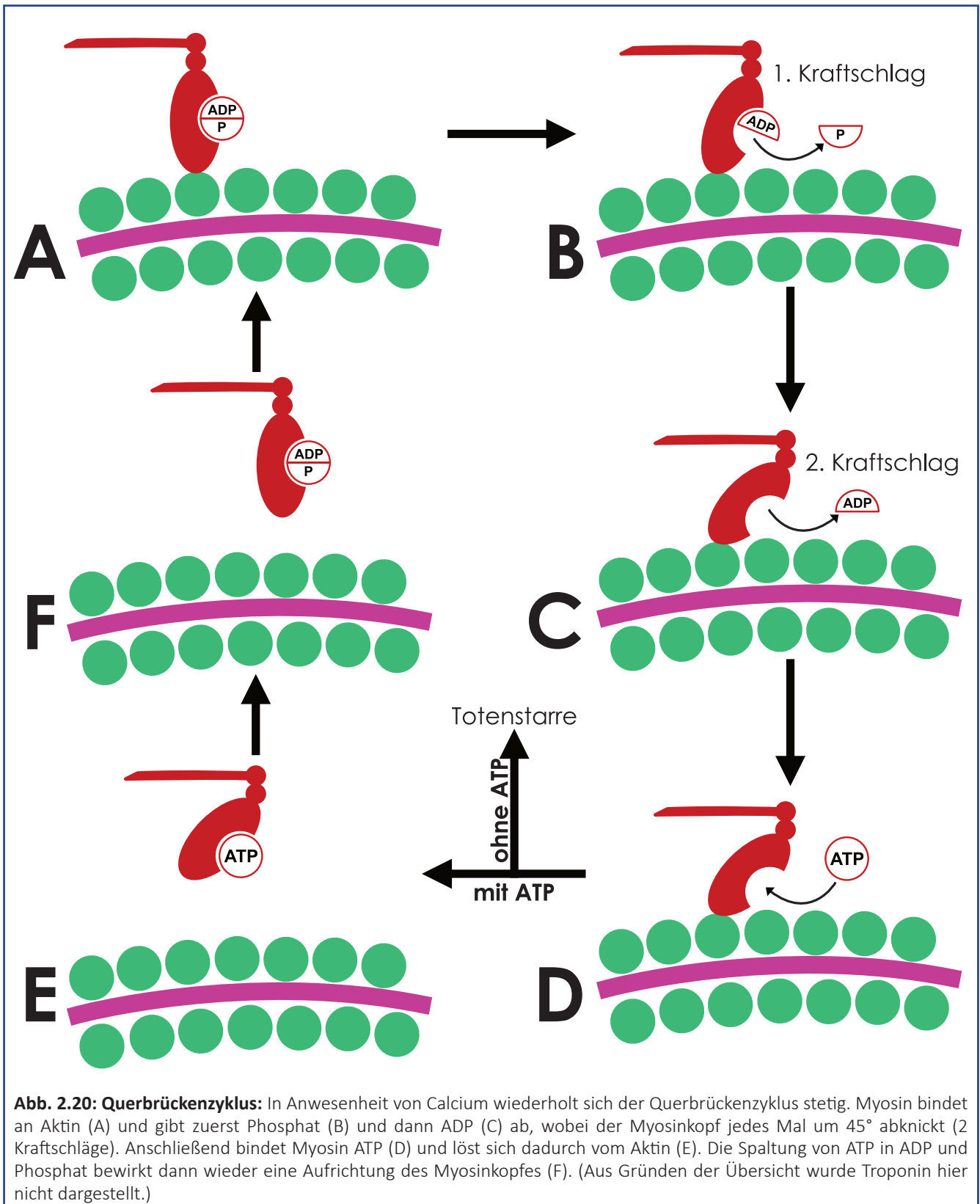
Die Gesamtkraft, die ein Muskel erzeugen kann, ergibt sich als Summe von aktiver Kraft und passiver Kraft: Die aktive Kraft wird durch den Querbrückenzyklus erzeugt. Die passive Kraft entsteht durch die elastischen Rückstellkräfte des Titins. Titin wirkt wie ein Gummi. Je stärker man ein Sarkomer vor der Kontraktion dehnt, desto stärker zieht Titin das Sarkomer wieder zusammen und trägt damit zur Verkürzung des Sarkomers bei.

Wird der Muskel aber zu stark gedehnt, geht die Überlappung von Aktin und Myosinköpfchen zunehmend verloren. Dadurch kann dort der Querbrückenzyklus nicht mehr ablaufen und die aktive Kraftentwicklung reduziert sich. Das vermindert auch die Gesamtkraft.

Ab einer Sarkomerlänge von über $3,6 \mu\text{m}$ kommt es zu keiner Überlappung mehr von Aktin und Myosin. Eine aktive Kontraktion ist damit unmöglich. Das Zusammenziehen des Sarkomers geht dann allein auf die passiven Rückstellkräfte des Titins zurück.

Es hat sich herausgestellt, dass eine Sarkomerlänge von **$2,0\text{-}2,2 \mu\text{m}$** die größte Kraftentwicklung ermöglicht. Der Muskel ist dann soweit vorgedehnt, dass die meisten Myosinköpfchen gerade noch an Aktin binden können (sh. Abb. 2.21).

Die Beziehung zwischen Länge und passiver Kraft wird durch die Ruhedehnungskurve beschrieben (sh. Abb. 2.22).



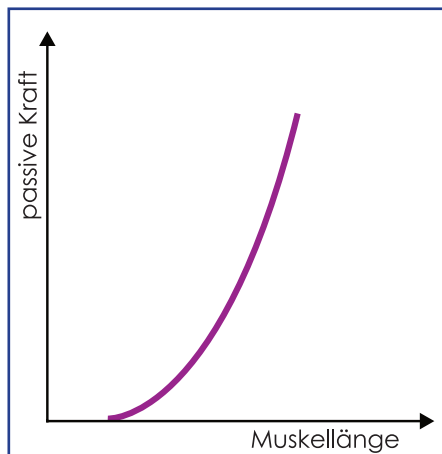


Abb. 2.22: Ruhedehnungskurve des Muskels: Die Ruhedehnungskurve beschreibt die passive Kraft (erzeugt durch Titin) in Abhängigkeit von der Muskellänge. Je stärker der Muskel gedehnt wird, desto mehr steigt die elastische Rückstellkraft.

Übrigens:

Wieso ist Titin elastisch? Moleküle streben stets einen Zustand größter Entropie (Unordnung) an. Gestrecktes Titin ist allerdings hochgradig geordnet. Es zeigt daher das Bestreben, sich wieder zusammenzuziehen.

KLINIK: Muskeldystrophie Duchenne

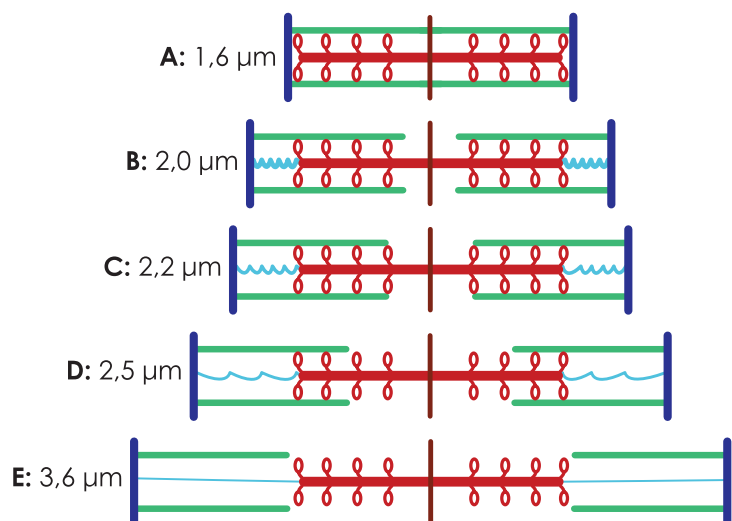
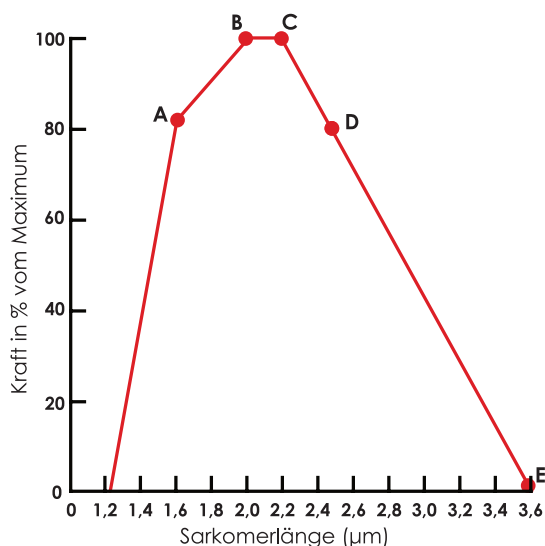
Der kontraktile Apparat muss fixiert werden, um ihn vor Verschleiß zu schützen. Aktinfilamente werden über **Dystrophin**, einem X-chromosomal kodierten Protein, mit **β -Dystroglykan** verbunden, welches in der Zellmembran sitzt und diese überbrückt. Extrazellulär ist β -Dystroglykan mit **α -Dystroglykan** verknüpft. Dieses ist ein Rezeptor für Proteine der Basalmembran und stabilisiert damit über Laminin-Bindungen den gesamten Komplex am umgebenden Bindegewebe.

Mutationen in den Genen für Dystrophin oder dem Dystroglykankomplex führen zur **Degeneration der Muskelfasern**, da sie aufgrund ihrer mechanischen Instabilität durch Kontraktionen verletzt werden und zugrunde gehen. Insbesondere die Plasmamembran wird geschädigt, was zur Calciumüberladung und Nekrose der Muskelfaser führt. Eine häufige Form ist die X-chromosomal vererbte **Muskeldystrophie vom Typ Duchenne**, die auf genetischen Defekten im Dystrophin-Gen beruht.

Im Jugendalter wirken Betroffene häufig kräftig und muskulös, weil der Körper die Schäden auszugleichen versucht. In Wirklichkeit sind die Patienten allerdings außerordentlich schwach.

Therapiemöglichkeiten sind knapp bemessen. Großer Bedeutung kommt die Physiotherapie zu. Es wird auch empfohlen, sich kalorienarm zu ernähren und viel tierisches Eiweiß, wenig Kohlenhydrate und Fette, zu sich zu nehmen. Eine Herztransplantation kann nötig

Abb. 2.21: Einfluss der Vordehnung auf die Kraftentwicklung: Der Graph (*links*) zeigt an, wie viel Prozent der maximalen Kraft eines Muskels bei unterschiedlichen Sarkomerlängen erreicht werden kann. Die Skizzen (*rechts*) zeigen den Zustand des Sarkomers bei den im Graphen aufgetragenen Punkten A-E. Die maximale Kraft entwickelt ein Muskel, wenn er so weit gedehnt ist, dass gerade noch alle Myosinköpfe an Aktin binden können (*B und C*).



werden, wenn das Herz, das als Muskel natürlich auch betroffen ist, zu stark geschädigt ist.

Zusammenfassung:

Ein Sarkomer ist die kleinste funktionelle Einheit des Muskels. Die Aktinfilamente sind an den Z-Scheiben verankert. Dazwischen befinden sich Myosinfilamente. Bei der Kontraktion verschieben sich die Filamente noch stärker ineinander, was als Gleitfilamentmechanismus bezeichnet wird.

Steigt die Calciumkonzentration, bindet Calcium an Troponin und ermöglicht eine Konformationsänderung von Tropomyosin. Dadurch werden am Aktin Bindungsstellen für Myosin frei. Der Querbrückenzyklus kann anschließend starten.

Der Myosinkopf besitzt ATPase-Aktivität. Die Spaltung von ATP wird benutzt, um den Kopf aufzurichten. Da die Spaltprodukte ADP und P während des Zyklus abgegeben werden, wird zum Lösen des Myosinkopfes vom Aktin neues ATP benötigt.

Vordehnung erhöht die Muskelkraft. Ideal ist eine Sarkomerlänge zwischen 2,0 und 2,2 μm .

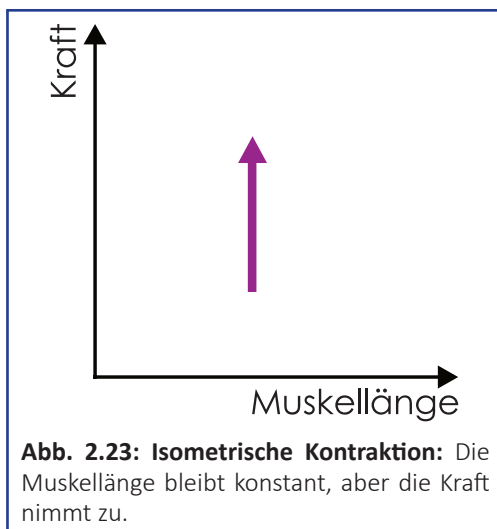
Ein Defekt in Genen für Dystrophin oder den Dystroglykankomplex, welche den kontraktilen Apparat fixieren, führt zum Untergang der Muskelfasern und damit zur Dystrophie.

2.6 Kontraktionsformen und Muskeltypen

Kontraktionsformen

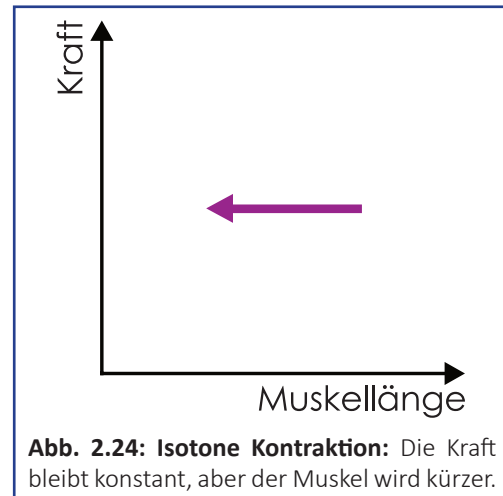
Experimentell kann man eine isometrische von einer isotonen Kontraktion unterscheiden. Eine natürliche Muskelbewegung ist jedoch in der Regel eine Kombination aus beidem. Man spricht dann von einer **auxotonen** Kontraktion.

Isometrische Kontraktion. Fixiert man die beiden Enden eines Muskels und stimuliert ihn dann, kommt es zur **isometrischen** (iso = gleich, metrisch = Länge) Kontraktion. Die Länge des Muskels ändert sich nicht, lediglich die Kraft, die der Muskel erzeugt, steigt (sh. Abb. 2.23).



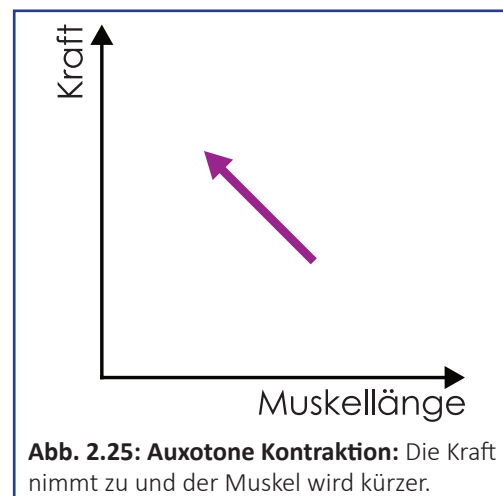
Ein Beispiel hierfür wäre das Tragen eines Gegenstandes in konstanter Höhe. Der Muskel leistet dabei keine Arbeit. Arbeit ist als Produkt aus Kraft und Weg definiert. Der Muskel legt allerdings keinen Weg zurück. Das Produkt ist 0. Die verbrauchte Energie wird in Form von Wärme umgesetzt.

Isotone Kontraktion. Bei der **isotonen** (iso = gleich, ton = Spannung) Kontraktion bleibt die Kraft, die der Muskel erzeugt, gleich, während er sich verkürzt (sh. Abb. 2.24).



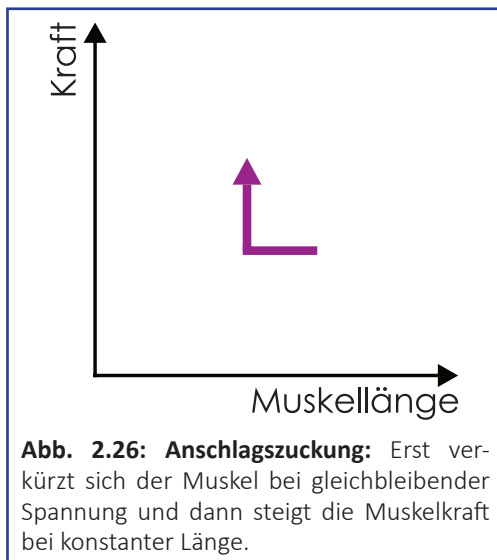
Dies ist der Fall, wenn wir mit einer Hantel den Arm gleichmäßig beugen, um unseren Biceps zu trainieren.

Auxotone Kontraktion. Bei der **auxotonen** Kontraktion ändern sich sowohl Kraft als auch Muskel­länge (sh. Abb. 2.25). Die meisten unserer Bewegungen entstehen durch auxotone Kontraktionen.

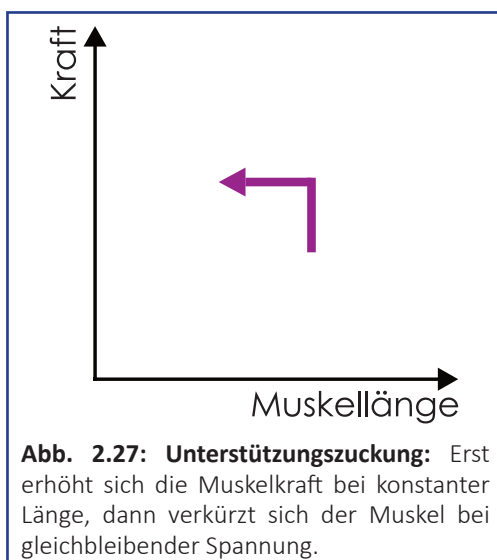


Sonderformen. Besondere Formen der Kontraktion sind Anschlagzuckung und Unterstützungszuckung.

Bei der **Anschlagzuckung** kontrahiert ein Muskel erst isoton, dann isometrisch (sh. Abb. 2.26). Ein Beispiel wäre das Aufeinanderbeißen der Zähne. Solange sich die Zähne noch nicht berühren, verkürzt sich der Muskel bei gleicher Spannung (isoton). Sobald sich die Zähne berühren, kommt es zu keiner Muskelverkürzung mehr, dafür kann zunehmend mehr Spannung aufgebaut werden (isometrisch).



Von einer **Unterstützungszuckung** spricht man, wenn sich ein Muskel erst isometrisch, dann isoton kontrahiert (sh. Abb. 2.27), z.B. beim Anheben eines Koffers vom Boden. Zuerst muss unser Muskel genug Spannung erzeugen, um den Koffer vom Boden zu heben (isometrisch). Ist der Koffer erst einmal in der Luft, kann er weiter angehoben werden, ohne dass eine zusätzliche Steigerung der Muskelspannung notwendig ist (isoton).



Einzelzuckung und Tetanus

Eine einzelne überschwellige Reizung des Muskels (ein einziges Aktionspotential) resultiert in einer Einzelzuckung mit einer Latenzzeit von 10-15 ms.

Da unser Zentrales Nervensystem seine Information u.a. über die Frequenz der Aktionspotentiale kodiert, ist eine Einzelzuckung jedoch äußerst selten. Zudem

reicht eine Einzelzuckung nicht, um eine sichtbare Kontraktion des Muskels zu erzielen.

Beim Skelettmuskel dauert eine Einzelzuckung länger als das Aktionspotential. Das bedeutet, dass das Aktionspotential bereits wieder abgeklungen ist und ein neues Aktionspotential erzeugt werden könnte, während die Einzelzuckung noch ausgeführt wird. Erreicht nun tatsächlich ein neues Aktionspotential den Muskel, bevor er sich wieder vollständig entspannt hat, kommt es zur Überlagerung (= Superposition) der Einzelzuckungen. Man spricht auch vom sogenannten Tetanus (Nicht verwechseln mit der Krankheit Tetanus!). Die nächste Einzelzuckung lagert sich auf die letzte Einzelzuckung auf, wodurch die erzeugte Kraft bis zu einem Maximum immer stärker wird (sh. Abb. 2.28).

Merke:

Erreichen die Aktionspotentiale den Muskel, während die letzte Zuckung gerade abfällt, kommt es zum sogenannten unvollständigen Tetanus.

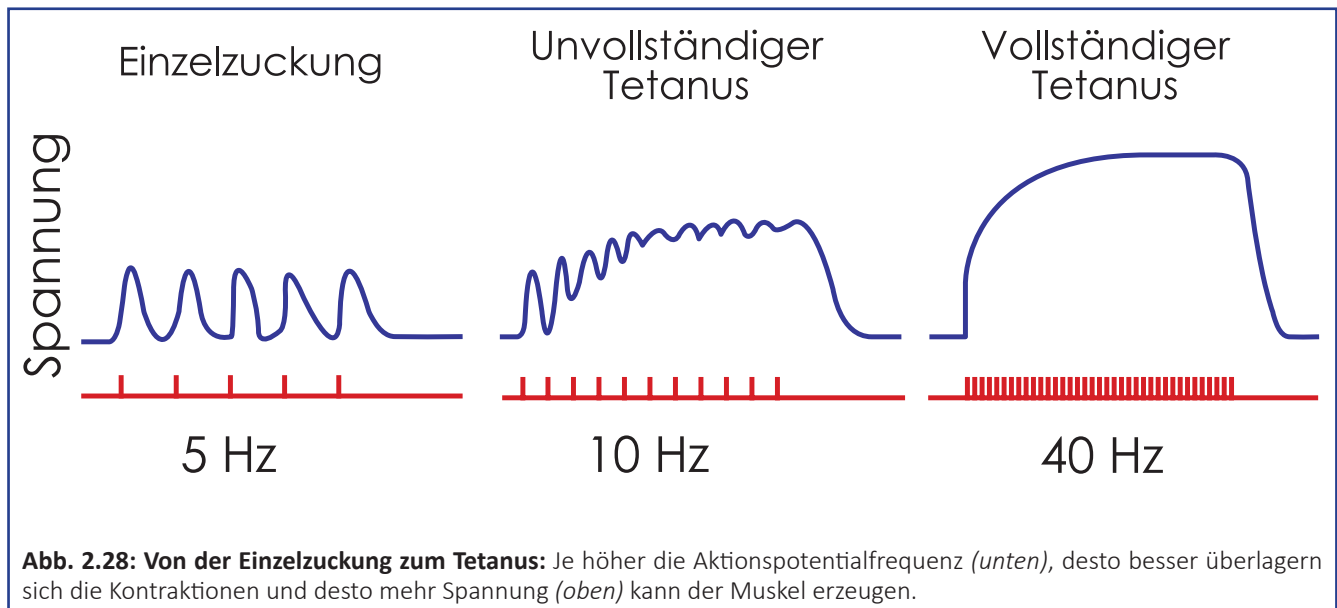
Erreichen die Aktionspotentiale den Muskel noch während der Anstiegsphase der ersten Zuckung, entsteht der vollständige (glatte) Tetanus. Dieser ermöglicht eine maximale Kraftentwicklung.

Übrigens:

Auch wenn der vollständige Tetanus die beste Kraftentwicklung ermöglicht, sind unsere willkürlich ausgelösten Kontraktionen in der Regel „nur“ unvollständige Tetani. Der vollständige Tetanus lässt sich eher unter experimentellen Bedingungen (Stimulation des Muskels mit Elektroden) beobachten.

Motorische Einheit

Eine motorische Einheit setzt sich aus einem Motoneuron und allen Muskelfasern, die von diesem innerviert werden, zusammen. Die Zahl der Muskelfasern, die ein Nerv innerviert, schwankt zwischen 3 und 2000. Die Muskelfasern, die zu einer Einheit gehören, liegen im Muskel nicht nebeneinander, sondern im Muskel verteilt.



Übrigens:

Eine Muskelfaser wird immer nur von einem Motoneuron innerviert.

Je genauer ein Muskel gesteuert werden muss, desto mehr motorische Einheiten hat er. Augenmuskeln beispielsweise, die sehr präzise gesteuert werden müssen, bestehen aus vielen kleinen motorischen Einheiten mit nur etwa fünf Muskelfasern je Einheit.

Je mehr motorische Einheiten eines Muskels aktiviert werden, desto stärker ist die Kraft, die der Muskel erzeugt. Bei einer schwachen Bewegung werden erst kleinere motorische Einheiten rekrutiert. Je stärker die Bewegung, desto größer die motorischen Einheiten, die aktiviert werden (**Henneman'sches Prinzip**).

Muskelergetik

Energiegewinnung. Wir haben gelernt, dass Muskeln ATP benötigen, um den Querbrückenzyklus zu vollziehen. ATP kann durch vier Mechanismen gebildet werden.

- Kreatinphosphat:** Kreatinphosphat + ADP → Kreatin und ATP. Kreatinphosphat ist ein kurzfristiger Energiespeicher, weil es rasch und effizient ATP herstellen kann, ohne Sauerstoff zu benötigen. Muskeln sind in der Lage, Kreatinphosphat zu speichern und bei Bedarf dann in ATP umzuwandeln.
- Aerobe Glucoseverwertung:** Glucose kann in Anwesenheit von Sauerstoff mithilfe des Citrat-

zyklus und der Atmungskette in ATP umgewandelt werden. Dabei können aus einem Mol Glucose 36 Mol ATP hergestellt werden. Die aerobe Glucoseverwertung ist deshalb sehr effizient. Es wird aber Sauerstoff benötigt.

- Anaerobe Glucoseverwertung:** Wird der Muskel nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt, beispielsweise weil die Durchblutung zu gering ist oder der Muskel zu stark beansprucht wird, kann Glucose auch über einen anaeroben Stoffwechselweg in Laktat umgewandelt werden. Aus einem Mol Glucose können dadurch 2 Mol ATP gewonnen werden.
- β-Oxidation:** Bei länger dauernder Belastung über einer Stunde kann unser Muskel Fettsäuren abbauen. Auch das ist ein aerober Stoffwechselprozess, weshalb eine ausreichende Sauerstoffversorgung notwendig ist.

Übrigens:

Der Muskel speichert Glucose als Glykogen. Glykogen ist Stärke und entsteht durch die Verkettung von Glucose.

Der Kreislauf benötigt Zeit, um auf eine Muskelbeanspruchung zu reagieren. Beginnen wir also mit einer anstrengenden Tätigkeit, dauert es etwas, bis die Sauerstoffversorgung optimiert werden kann. In diesem Zeitraum greift der Muskel auf Kreatinphosphat zurück. So kann schnell und ohne Sauerstoffbedarf ATP zur Verfügung gestellt werden. Anschließend

– je nach Sauerstoffversorgung des Muskels – wird ATP überwiegend über den aeroben oder anaeroben Stoffwechselweg der Glucoseverwertung gewonnen. Der anaerobe Stoffwechselweg wird vor allem dann notwendig, wenn der Muskel zu stark beansprucht wird, sodass die Sauerstoffversorgung nicht mehr ausreichend ist. Da bei der anaeroben Energiebereitstellung Laktat anfällt, ermüdet der Muskel dabei besonders schnell. Laktat ist eine Säure und senkt den pH-Wert des Muskels, was die Muskelkraft reduziert. Kann der Muskel dagegen den aeroben Stoffwechselweg nutzen, kann die Muskelaktivität im Grunde sogar wochenlang aufrechterhalten werden.

Merke:

Die aerobe Glucoseverwertung ist deutlich effizienter. Aus einem Mol Glucose kann – im Vergleich zum anaeroben Stoffwechselweg, die bis zu 18-fache Menge ATP gewonnen werden.

Wirkungsgrad. Als Wirkungsgrad bezeichnen wir das Verhältnis aus aufgebrachter Leistung und nutzbarer Energie. Man vergleicht also, wie viel der Energie, die erzeugt wird, wirklich genutzt werden kann. Der Muskel hat einen Wirkungsgrad von höchstens 50%. Es kann also nur 50% der bereitgestellten Energie nutzen. Die restliche Energie geht als Wärme verloren. Deshalb wird uns beim Sport auch warm.

Muskelfasertypen

Typ-I-Fasern. Typ-I-Fasern werden auch langsame Fasern oder **slow-twitch-Fasern** (ST-Fasern) genannt. Sie kontrahieren sich langsam und erzeugen eine **mäßige Kraft**. Diese Muskeln bilden nämlich die Isoform I der schweren Kette des Myosins aus (MHC2-I; MHC = **m**yosin **h**eavy **c**hain). Sie verfügt über eine **niedrige Myosin-ATPase-Aktivität**. Das verlangsamt praktisch alle Schritte des Querbrückenzyklus.

Auffällig ist auch, dass sie von einem sehr dichten Kapillarnetz umgeben sind und so eine ausgezeichnete Blutversorgung besitzen. Die Zellen der Typ-I-Fasern besitzen besonders **viel Myoglobin**, ein Protein, das in der Lage ist, den Sauerstoff intrazellulär zu speichern. Der Muskel kann dann bei Bedarf auf intrazelluläre Sauerstoffspeicher zurückgreifen. Die hohe Menge an Myoglobin verleiht diesem Muskelfasertyp eine besonders **rote Farbe**.

Um die gute Sauerstoffversorgung und -speicherung ausnutzen zu können, besitzen die Fasern viele Mito-

chondrien und sehr aktive Enzyme des oxidativen Stoffwechsels. Sie benutzen also überwiegend eine **aerobe Energiebereitstellung**, indem sie die Glucose im Citratzyklus und der Atmungskette unter Verbrauch von Sauerstoff verwerten. Unter anaeroben Bedingungen dagegen arbeiten diese Muskelfasern sehr ineffizient.

Typ-I-Fasern sind daher ideal für **Ausdauerbelastungen** (z.B. Marathon laufen), da bei diesen eine kontinuierliche Sauerstoffversorgung gewährleistet werden können.

Typ-II-Fasern. Typ-II-Fasern werden auch **fast-twitch-Fasern** (FT-Fasern) genannt. Typ-II-Fasern ermöglichen **sehr schnelle und kräftige Bewegungen**, da die schwere Kette des Myosins aus der Isoform IIX (MHC2-IIX) besteht, die eine **hohe Myosin-ATPase-Aktivität** besitzt. Da ATP so allerdings schnell verbraucht wird, ermüdet der Muskel schnell.

Ihre Kapillarversorgung ist geringer und sie verfügen über deutlich **weniger Myoglobin**, weswegen die Muskelfasern eine sehr helle (fast weiße) Farbe haben. Da sie zudem nur wenige Mitochondrien besitzen, sind sie nicht für eine aerobe Energiebereitstellung gedacht. Unter **anaeroben Bedingungen** arbeiten sie jedoch sehr effizient. Sie bauen Glucose zu Laktat ab.

Typ-II-Fasern eignen sich gut für kurze und schnelle Belastungen (z.B. Sprint). Bei diesen Belastungen wird der Muskel so stark belastet, dass die Sauerstoffversorgung nicht mehr hinterherkommt, weshalb der Muskel auf eine effiziente anaerobe Energiegewinnung angewiesen ist.

Übrigens:

Das sehr rote Rind- oder Schweinefleisch besteht also eher aus Typ-I-Fasern. Das weißliche Hühnerfleisch dagegen ist reich an Typ-II-Fasern. Das ist auch logisch. Beobachtet man die Tiere, stellt man fest, dass sich Hühner sehr schnell bewegen, Rinder und Schweine dagegen eher langsam und gemächlich.

Typ-IIA-Fasern. Typ-IIA-Fasern sind eine **Zwischenform**. Sie ermöglichen schnelle Bewegungen, arbeiten trotzdem gut unter aeroben Bedingungen. Ihre mäßige Ausstattung an Myoglobin verleiht ihnen eine rosa Farbe.

Muskeln können sich anpassen. Je nachdem, wie ein Muskel beansprucht wird, kann sich sein Muskelfasertyp anpassen. Erzielt wird dies u.a. durch eine Änderung der Reizfrequenz. Wird ein Muskel mit hoher Frequenz stimuliert (40 Hz), wandelt er sich zum schnellen Fasertyp, wird er mit geringer Frequenz gereizt (10 Hz), wandelt er sich zum langsamen Fasertyp.

Der Durchschnittsmensch, der wenig Sport macht, besitzt zu etwa 40% Typ-I-Fasern und zu je 30% Typ-IIA- und Typ-IIB-Fasern.

Typ-I-Fasern	Typ-II-Fasern
langsam, geringe Kraft	schnell, viel Kraft
hohe Ausdauer	niedrige Ausdauer
dichtes Kapillarnetz	schwaches Kapillarnetz
viel Myoglobin (rot)	wenig Myoglobin (weiß)
niedrige Myosin-ATPase-Aktivität	hohe Myosin-ATPase-Aktivität
v.a. aerober Energie-stoffwechsel	v.a. anaerober Energie-stoffwechsel

Hypertrophie, Hyperplasie und Atrophie

Training, insbesondere Krafttraining, führt zu einer Steigerung des **Muskelquerschnitts** durch **Hypertrophie**. Die Muskelzellen verdicken sich, indem neue kontraktile Filamente produziert werden. **Hyperplasie**, also die Bildung **neuer** Muskelfasern, ist dagegen eher selten. Ursache für das Muskelwachstum ist in beiden Fällen u.a. die intramuskuläre Freisetzung von Wachstumsfaktoren unter Belastung.

Unter **Atrophie** versteht man die Abnahme des Muskelquerschnitts durch Verringerung der Dicke der einzelnen Muskelfasern. Auslöser ist Inaktivität, beispielsweise durch Bettlägerigkeit.

Im Alter nimmt die Zahl der Muskelfasern ab. Dabei sind besonders Typ-II-Fasern betroffen. Nicht nur ihr Querschnitt sondern auch ihre Anzahl nimmt ab.

KLINIK: Bandscheibenvorfall

Ein Bandscheibenvorfall entsteht durch einen **Riss des Anulus fibrosus** der Bandscheibe durch überlastungsbedingte Schädigung. Es kommt zur Wölbung des **Nucleus pulposus** in den Wirbelkanal, wodurch das **Rückenmark** eingequetscht und geschädigt wird.

Folgen sind häufig **Taubheitsgefühle** und in die Extremitäten ausstrahlende **Schmerzen**. Manchmal

kommt es auch zu **Muskelschwäche** und **Lähmungserscheinungen**.

In der Regel lässt sich ein Bandscheibenvorfall konservativ z.B. durch Schmerztherapie und Krankengymnastik behandeln. In Ausnahmefällen kann ein operativer Eingriff notwendig werden.

Die Muskelschwäche entsteht durch die Schädigung von Motoneuronen und damit der Schwächung ihrer motorischen Einheiten. Die verletzten Motoneurone erzeugen spontan Aktionspotentiale und induzieren damit spontane Muskelzuckungen. Nach einer gewissen Zeit können die denervierten Muskelfasern aber teilweise von gesunden Motoneuronen übernommen werden.

Zusammenfassung:

Man kann isometrische (konstante Länge), isotone (konstante Kraft) und auxotone (Mischform) Muskelzuckungen unterscheiden. Besonderheiten stellen die Anschlagzuckung und Unterstützungszuckung dar.

Für eine sichtbare Kontraktion des Muskels reicht eine Einzelzuckung nicht aus. Erst durch Erzeugung des Tetanus wird dies möglich gemacht. Durch eine hohe Aktionspotentialfrequenz kommt es dabei zur Superposition von Einzelzuckungen.

Zu einer motorischen Einheit gehören alle Muskelfasern, die von einem Motoneuron innerviert werden. Je kleiner die motorische Einheiten, desto feiner können Bewegungen ausgeführt werden.

Zu Beginn einer Belastung verbraucht der Muskel Kreatinphosphat. Im Anschluss verbrennt er Glucose. Die aerobe Glucoseverwertung, für die eine ausreichende Sauerstoffversorgung notwendig ist, ist dabei deutlich effizienter als die anaerobe. Bei längerer Belastung bezieht der Muskel ATP auch aus der Verwertung von Fetten.

Typ-I-Fasern kontrahieren sich langsam. Sie besitzen eine niedrige Myosin-ATPase-Aktivität und sind für Ausdauerleistung gemacht. Typ-II-Fasern kontrahieren sich schnell. Sie besitzen eine hohe Myosin-ATPase-Aktivität und sind für kurze Belastungen gemacht. Je nach Beanspruchungen, passt sich die Verteilung der Fasertypen an.

Muskeln wachsen überwiegend durch Hypertrophie.

Die Lähmungserscheinungen beim Bandscheibenvorfall entstehen durch Schädigung verletzter Motoneurone.

2.7 Muskeltypen: Skelett-, Herz- und glatter Muskel

Herzmuskulatur

Aktionspotentiale. Die Herzmuskelzellen sind durch **gap junctions** miteinander verbunden. Auf diese Weise können sich die Aktionspotentiale, die im Herz normalerweise im Sinusknoten gebildet werden, über das ganze Herz ausbreiten. Aktionspotentiale der Herzmuskulatur sind mit **200-300 Millisekunden** deutlich länger als im Skelettmuskel mit nur etwa 10 Millisekunden. Dies ist auch wichtig. Das Aktionspotential ist so lang, damit die zuerst erregten Anteile des Myokards noch in der Refraktärzeit sind, wenn die letzten Anteile gerade erst erregt werden. Der Herzmuskel kann dadurch **nicht tetanisieren**. Ein Tetanus des Herzmuskels würde kreisende Erregungen entstehen lassen, die zu Kammerflimmern führen können (mehr dazu in Kapitel 3 „Herz“).

Zellulärer Aufbau. Auch auf zellulärer Ebene fallen Unterschiede auf (sh. Abb. 2.29). So gibt es keine Triaden, sondern nur **Diaden**: Ein L-Tubulus ist nur mit einem T-Tubulus benachbart. Zudem gibt es **keine direkte mechanische Kopplung** zwischen Dihydropyridin-Rezeptor und Ryanodin-Rezeptor (hier: Typ RYR2). Die DHPR sind **funktionstüchtige**

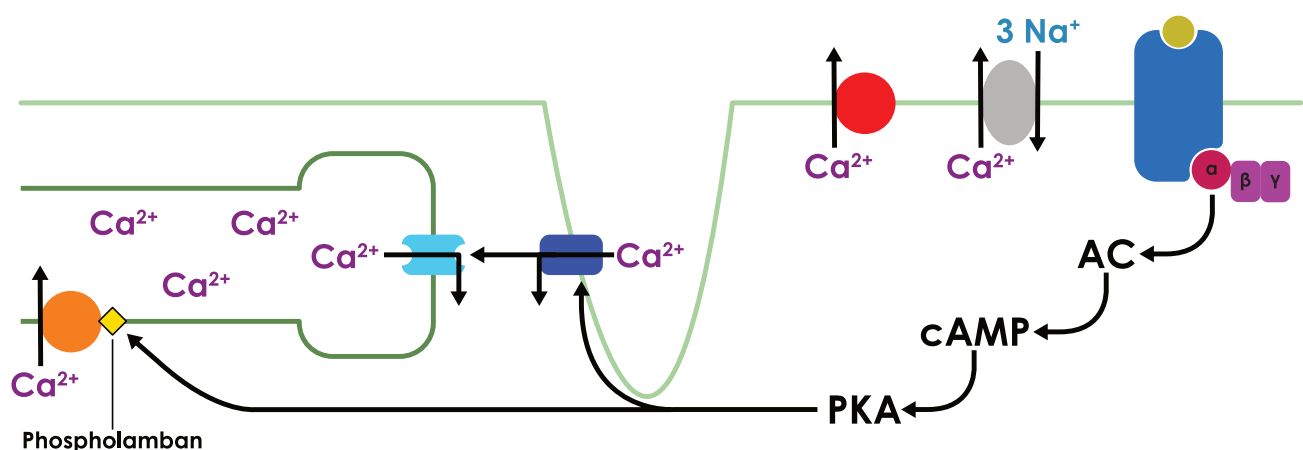
L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle. Erreicht ein Aktionspotential die Herzmuskelzelle, öffnen die spannungsabhängigen Dihydropyridin-Rezeptoren und Calcium kann aus dem Extrazellulärmedium in die Zelle diffundieren. Die Kopplung zwischen DHPR und RYR wird nun von Calciumionen übernommen. Ca^{2+} ist in der Lage an die Ryanodin-Rezeptoren zu binden und zu aktivieren, sodass diese ebenfalls öffnen. Man spricht von einem **Calcium-induced Calcium Release (CICR)**. Die darauffolgenden Vorgänge, die zur Kontraktion führen, sind analog zum Skelettmuskel.

Merke:

Im Unterschied zum Skelettmuskel benötigt der Herzmuskel zur Kontraktion extrazelluläres Ca^{2+} .

Die Absenkung der intrazellulären Calciumkonzentration erfolgt durch die SERCA am sarkoplasmatischen Reticulum. Auch in der Zellmembran befindet sich eine Ca^{2+} -ATPase. Zusätzlich ist dort auch ein **$\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter** lokalisiert, der ein Ca^{2+} gegen drei Na^{+} tauscht. Der erforderliche Natriumgradient wird durch die $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATPase aufgebaut. Wie wir bereits gelernt haben, macht man sich dies bei Digitalis-Produkten zunutze. Die Blockierung der $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATPase durch Digitalis verringert den Natriumgradienten. Dadurch arbeitet der $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter weniger effektiv. Weil mehr Calcium im Herz verbleibt, steigt die Herzkraft.

Abb. 2.29: Elektromechanische Kopplung am Herzmuskel: Das durch die Dihydropyridin-Rezeptoren strömende Calcium kann die Ryanodin-Rezeptoren aktivieren, die daraufhin Calcium aus dem sarkoplasmatischen Reticulum entlassen. Calcium kann nach der Kontraktion durch die SERCA zurück ins SR und durch eine Ca^{2+} -ATPase und einen $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter aus der Zelle transportiert werden. β -Adrenorezeptoren sind am Herzen G_s -gekoppelt und aktivieren die Adenylatcyclase (AC), die cAMP herstellt und damit die Proteinkinase A (PKA) aktiviert. Diese kann durch Phosphorylierung die Offenwahrscheinlichkeit der Dihydropyridin-Rezeptoren erhöhen und Phospholamban deaktivieren, was die Aktivität der SERCA erhöht.



Innervation. Der Sympathikus führt am Herzen über die Aktivierung von β_1 - und β_2 -Adrenorezeptoren – G_s -gekoppelte Rezeptoren – zur Produktion von cAMP. cAMP aktiviert bekanntermaßen die **Proteinkinase A**. Sie ist in der Lage die L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle (DHPR) zu phosphorylieren und damit deren Offenwahrscheinlichkeit zu erhöhen. Außerdem kann das Protein **Phospholamban** durch Phosphorylierung deaktiviert werden. Phospholamban ist ein regulatorisches Protein, das die Aktivität der SERCA hemmt. Wird Phospholamban deaktiviert, nimmt das sarkoplasmatische Reticulum mehr Calcium auf, weil die SERCA nicht mehr gehemmt wird. Während des nächsten Aktionspotentials kann dann mehr Ca^{2+} freigesetzt werden. Beide Wirkungen erhöhen die Kontraktilität des Herzens. Man bezeichnet diesen Effekt als positiv inotrop.

Der **Parasympathikus** wirkt über M_2 -Rezeptoren am Herzen, indem er die Wirkung des Sympathikus hemmt. Es kommt nämlich zur Aktivierung eines G_i -

Proteins, das die **Adenylatcyclase hemmt** und so den cAMP-Spiegel senkt.

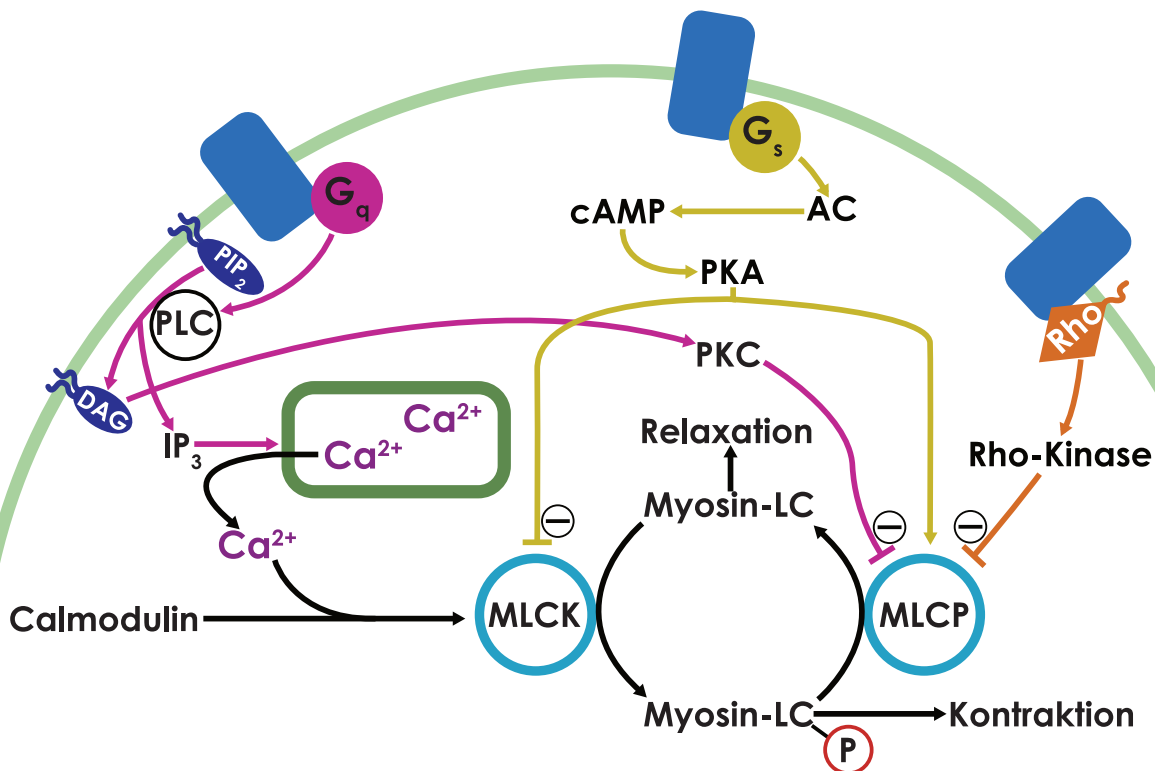
Glatte Muskulatur

Aufbau. Der Mechanismus des Aktionspotentials ist zwar im Wesentlichen ähnlich zur Skelettmuskulatur, aber ca. **10-fach langsamer**.

Im Lichtmikroskop fällt zudem auf, dass eine **Querstreifung fehlt**. Zwar besitzt auch der glatte Muskel Aktin und Myosin, sie sind jedoch nicht regelmäßig angeordnet.

Glatte Muskelzellen können entweder – wie Herzmuskelzellen – über gap junctions miteinander gekoppelt sein und so praktisch zeitgleich kontrahieren (**Single-unit-Typ**; findet sich beispielsweise in Hohlorganen) oder isoliert voneinander vorliegen (**Multi-unit-Typ**; findet sich beispielsweise in den Bronchien). Die Unterscheidung hat eine funktionelle Bedeutung: In Organen, in denen die Kontraktion der glatten

Abb. 2.30: Signalwege im glatten Muskel: Damit der glatte Muskel kontrahiert, muss die leichte Myosinkette (Myosin-LC) durch die MLCK phosphoryliert werden. Die MLCP dephosphoryliert die Myosin-LC und beendet damit die Kontraktion. Die MLCK wird durch Ca^{2+} -gebundenes Calmodulin aktiviert. Die G_q -gekoppelte Signalkaskade führt durch IP_3 zu einer vermehrten Calciumfreisetzung und hemmt über die Proteinkinase C (PKC) die MLCP. Das erleichtert die Kontraktion. Die G_s -gekoppelte Signalkaskade hemmt über Bildung von cAMP und Aktivierung der Proteinkinase A (PKA) die MLCK und stimuliert die MLCP. Das begünstigt eine Relaxation. Wird das kleine G-Protein Rho aktiviert, stimuliert es die Rho-Kinase, die (ähnlich wie PKA) die MLCP hemmt. Auch das erleichtert die Relaxation.



Muskeln präzise gesteuert werden muss, findet sich glatte Muskelzellen vom Multi-unit-Typ. Indem die Muskelzellen einzeln angesteuert werden können, besteht eine bessere Steuerungsmöglichkeit der Kontraktion.

Statt der Z-Scheiben wird das Sarkomer durch sogenannte **Dense bodies** begrenzt, die α -Aktinin enthalten und durch Intermediärfilamente vernetzt werden.

In Skelett- und Herzmuskel ist die ATPase-Aktivität des Myosinkopfes praktisch dauerhaft aktiv. Die Kontraktion wird durch Troponin und Tropomyosin verhindert. Im glatten Muskel ist das nicht der Fall. Wie wir gleich noch sehen werden, wird im glatten Muskel der Querbrückenzyklus reguliert, indem die Aktivität des Myosinkopfes durch zwei Enzyme an- oder abgestellt werden kann.

Zellulärer Aufbau. Auch in der glatten Muskulatur liegt **keine direkte Kopplung zwischen DHPR und RYR** vor. Ähnlich wie bei der Herzmuskulatur ist man auf einen CICR angewiesen. Auffällig ist jedoch, dass Troponin, welches in Abwesenheit von Calcium den Querbrückenzyklus inhibiert, in der glatten Muskulatur vollkommen fehlt. Die Aktivierung des Querbrückenzyklus erfolgt anders und wird durch den Calciumsensor **Calmodulin** getriggert (*sh. Abb. 2.30*).

Ca^{2+} -gebundenes Calmodulin aktiviert die Myosin-leichte-Ketten-Kinase (**MLCK; Myosin-light-chain-kinase**). Die MLCK phosphoryliert die leichte Kette des Myosins und aktiviert dadurch die ATPase-Aktivität des Myosins. Der Querbrückenzyklus kann dann ablaufen.

Der glatte Muskel entledigt sich des intrazellulären Calciums auf ähnliche Weise wie der Herzmuskel mittels Ca^{2+} -ATPase in sarkoplasmatischem Reticulum und Zellmembran, sowie $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter in der Zellmembran. Nachdem der Ca^{2+} -Calmodulin-Komplex zerfallen ist, dephosphoryliert die Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase (**MLCP; Myosin-light-chain-phosphatase**) die leichte Kette des Myosins, was die Relaxation des Muskels zur Folge hat.

Innervation. **β_2 -Adenorezeptoren**, G_s -gekoppelte Rezeptoren, werden vom Sympathikus aktiviert. Durch Produktion von cAMP kommt es via Proteinkinase A zur Stimulierung der MLCP und zur Hemmung der MLCK. Auf diese Weise wird die Erschlaffung (Dilatation) der glatten Muskulatur bewirkt.

Parasympathische Nerven dagegen stimulieren **G_o -gekoppelte M_3 -Rezeptoren**. Diese stimulieren das Enzym **Phospholipase C** (PLC), das **Phosphatidylinositolbisphosphat (PIP₂)**, welches in

der Zellmembran vorkommt, zu **Inositoltriphosphat (IP₃)** und **Diacylglycerin (DAG)** spaltet.

IP₃ ist nun in der Lage, Rezeptoren auf dem Sarkoplasmatische Reticulum zu aktivieren, was Calcium aus dem SR in die Zelle entlässt.

DAG dagegen stimuliert die **Proteinkinase C (PKC)**. Diese **hemmt die MLCP** und begünstigt daher die Kontraktion, weil die leichte Kette des Myosins länger phosphoryliert bleibt.

Verschiedene Hormone können zudem durch bestimmte Rezeptoren das **kleine G-Protein Rho** aktivieren. Rho aktiviert die **Rho-Kinase**. Ähnlich wie die **Proteinkinase C hemmt** sie die MLCP.

Übrigens:

Auch α_1 -Adrenorezeptoren, die durch den Sympathikus angesteuert werden, induzieren über die G_q -gekoppelte Signalkaskade eine Kontraktion.

Zusammenfassung:

Im Herzmuskel dauert ein Aktionspotential bis zu 300 ms. Zudem gibt es statt Triaden lediglich Diaden und DHPR und RYR sind nicht direkt gekoppelt. Bei Depolarisation gelangt Calcium aus dem Extrazellulärmedium ins Zellinnere und bindet an RYR. Dieser öffnet dadurch und lässt auch aus dem SR Calcium frei (CICR). Calcium wird von der SERCA zurück ins SR gepumpt. Eine Ca^{2+} -ATPase und ein $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter, die in der Zellmembran sitzen, transportieren Calcium aus der Zelle.

Der Sympathikus führt zur Bildung von cAMP, was die Offenwahrscheinlichkeit der L-Typ-Calciumkanäle erhöht und Phospholamban deaktiviert. Das erhöht die Aktivität der SERCA. Der Muskel kontrahiert sich dadurch stärker. Der Parasympathikus wirkt dem entgegen, indem er die cAMP-Konzentration reduziert..

Der glatte Muskel zeigt keine Querstreifung und hat Dense bodies statt Z-Scheiben. Ähnlich zum Herzmuskel gibt es auch hier keine direkte Kopplung zwischen DHPR und RYR. Calcium bindet im glatten Muskel an Calmodulin. Dieses kann dann durch Aktivierung einer Myosin-leichte-Ketten-Kinase den Querbrückenzyklus auslösen.

Im glatten Muskel führt cAMP zur Aktivierung der MLCP und Hemmung der MLCK. Der Muskel erschlafft dann. Die G_q -Protein-gekoppelte Signalkaskade wirkt über eine Steigerung der Calciumfreisetzung und Hemmung der MLCP kontraktionsfördernd.

3. Herz

Leonard: „Gab es Vorkommnisse von Herzinfarkten in deiner Familie?“

Howard: „Meine Familie ist der Erfinder des Herzinfarkts. Irgendwo in Frankreich gibt es eine Höhlenzeichnung von einem meiner Vorfahren, wie er das macht.“

Howard greift sich schmerzerfüllt an die Brust.

The Big Bang Theory

Das Herz ist ein faszinierendes Organ, etwa faustgroß – klein, aber oho! Ein ganzes Menschenleben arbeitet und ackert es jede Minute etwa 60 bis 80 mal ohne die kleinste Pause einzulegen. Rechnet man dies hoch, kommt man auf einige Milliarden Schläge in einem Leben! Kein anderer Muskel ist imstande so eine Leistung zu erbringen.

Dhurjati Paul

3.1 Grundlagen der Herzmechanik	62
3.2 Die Sprache des Herzens: Das Aktionspotential.....	63
3.3 Myokardiale Calciumhomöostase	69
3.4 Der Klang des Lebens: Rhythmogenese	73
3.5. Der Arbeitsablauf am Herzen: Das Arbeitsdiagramm	80
3.6 Mysteriöse Kurven: Das EKG.....	91
3.7 Die Sache mit der Energie: Das Koronarsystem	105

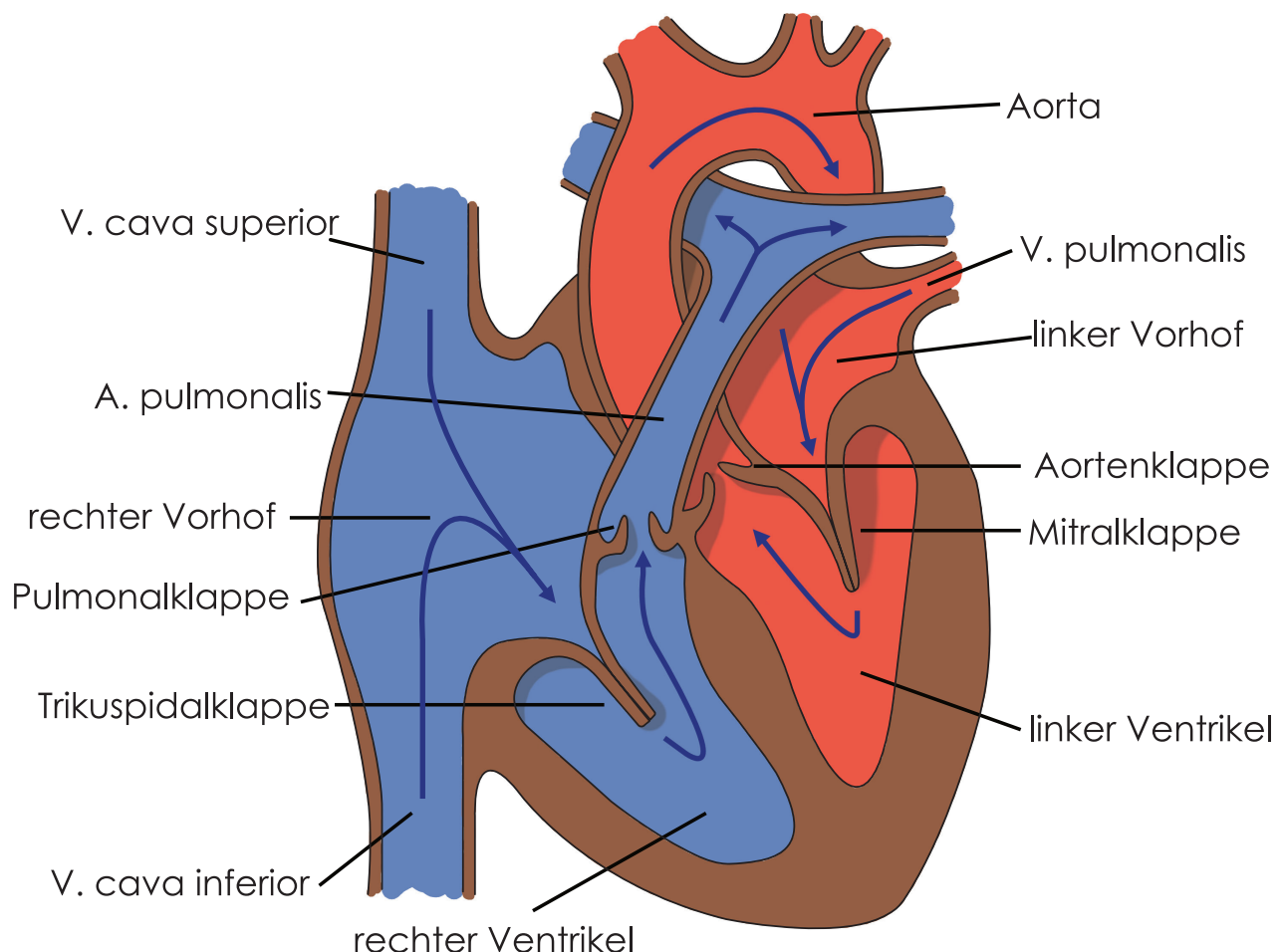
3.1 Grundlagen der Herzmechanik

Bevor wir uns ausführlich mit der Physiologie des Herzens befassen, sollten wir einige Grundlagen in Bezug auf das Herz klären, auch wenn sie später noch mal aufgefasst werden. Wie arbeitet es? Wie funktioniert es?

Das Herz teilt sich in ein linkes Herz und ein rechtes Herz. Jedes besitzt einen Vorhof und eine Kammer (*sh. Abb. 3.1*). Das Herz ist eine Pumpe. Seine Aktionen lassen sich in eine Diastole und eine Systole untergliedern. Die Systole wiederum gliedert sich in Anspannungs- und Auswurfphase: Erst spannt sich die Herzmuskulatur an und steigert so den Druck in den Kammern. Wenn der Druck dann den Druck in der Aorta übersteigt, öffnen sich die Taschenklappen, die die Kammern von der Aorta bzw. dem Truncus pulmonalis trennen, und die Auswurfphase beginnt.

Jetzt wird das Blut in den Kreislauf gepumpt. Danach folgt die Diastole. Sie beginnt mit der Entspannungsphase, bei der der Druck in den Kammern abfällt und die Taschenklappen schließen, gefolgt von der Füllungsphase, in der das Blut in die Kammern transportiert wird.

Abb. 3.1: Anatomischer Aufbau des Herzens: Das Herz lässt sich in ein linkes und ein rechtes Herz mit je einem Vorhof und einer Kammer trennen. Die Pfeile zeigen die Richtung des Blutflusses an.



3.2 Die Sprache des Herzens: Das Aktionspotential

Das myokardiale Aktionspotential unterscheidet sich vom normalen Aktionspotential, das wir von Nerven kennen, durch die sehr lange Dauer. Ein Aktionspotential dauert in der Regel 300 ms. Zudem gibt es im Herzen keine Hyperpolarisation (sh. Abb. 3.2).

Das myokardiale Aktionspotential lässt sich in drei Phasen unterteilen:

Merke:

1. Die steile Depolarisation
2. Die fast konstante Plateauphase
3. Die Repolarisation

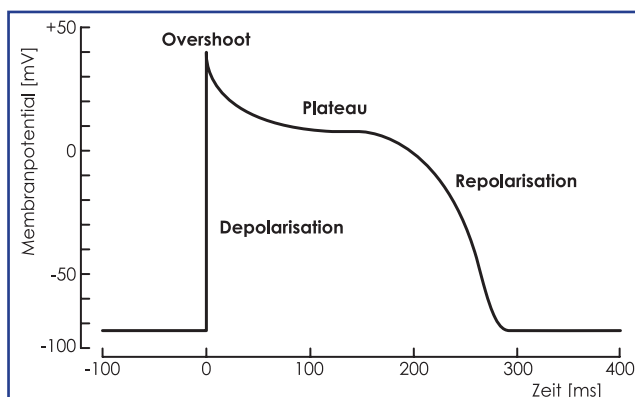


Abb. 3.2: Verlauf des myokardialen Aktionspotentials: Nach dem initialen Aufschwung kommt es zu einer kurzen Repolarisation, gefolgt von einer langen Plateauphase. Erst danach repolarisiert die Zelle zurück auf das Niveau des Ruhepotentials.

Das Ruhemembranpotential der Herzmuskelzellen liegt bei etwa -90 mV und damit nahe am Gleichgewichtspotential für Kalium. Das liegt daran, dass die Herzmuskeln in Ruhe eine hohe Leitfähigkeit für Kalium aufweisen, die maßgeblich durch K_{ir} -Kanäle erzeugt werden. Der durch sie erzeugte Strom wird auch als I_{K1} bezeichnet. Sie schließen während des Aktionspotentials und öffnen, wenn die Zelle repolarisiert wurde.

1. Depolarisation

Die Depolarisation wird – wie wir es schon kennen – durch einen starken Natriumioneneinstrom in den Herzmuskel vermittelt. Dies wird durch spannungsabhängige Natriumkanäle ermöglicht, die öffnen, sobald die Zelle ihr Schwellenpotential (ca. -65 mV) erreicht hat. Die Natriumkanäle bleiben lediglich für eine Dauer von 1-2 ms geöffnet und inaktivieren danach.

Während Natriumionen einströmen, depolarisiert die Herzmuskelzelle vom Ruhepotential mit etwa etwa -80 mV auf bis zu +40 mV (**Overshoot**). Nach dem Overshoot sehen wir eine kurzzeitige Repolarisation. Jetzt öffnen sich nämlich spannungsabhängige Kaliumkanäle vom Typ Kv4. Diesen kurzzeitige Kaliumausstrom, der den Overshoot antagonisiert, nennt man auch I_{to} (**t**ransient **o**utward).

2. Plateauphase

Nach dem kurzzeitigen Abfall des Aktionspotentials folgt eine lange Plateauphase, die durch eine erhöhte Calciumleitfähigkeit geprägt ist und deren Potential bei etwa 0 mV liegt.

T-Typ-Calciumkanäle besitzen **kleine Öffnungswahrscheinlichkeiten** (T wie tiny) und ermöglichen nur **wenig Einstrom** (T wie transient). Da sie einen niedrigeren Schwellenwert haben, öffnen sich dafür aber früher.

L-Typ-Calciumkanäle dagegen besitzen **große Öffnungswahrscheinlichkeiten** (L wie large) und ermöglichen **viel Einstrom über eine längere Zeit** (L wie long-lasting).

Übrigens:

Beim L-Typ-Calciumkanal handelt es sich um den uns schon bekannten Dihydropyridin-Rezeptor. Im Gegensatz zum Skelettmuskel besitzt dieser aber noch seine ursprüngliche Funktion als Kanal.

Merke:

Das myokardiale Aktionspotential wird zum Großteil durch einen Calciumeinstrom getragen.

3. Repolarisation

Schließlich inaktivieren auch die Calciumkanäle. Nach der Plateauphase folgt die Repolarisation. Sie wird durch Kaliumausstrom und – zum Teil – Chlorideinstrom vermittelt.

Verantwortlich sind im Wesentlichen Kaliumkanäle der Familie der „**delayed rectifiers**“ (verzögernde Gleichrichter), die zusammengefasst als K_{dr} bezeichnet werden.

Dabei unterscheidet man rapid, slow und ultrarapid Kanäle (I_{Kr} , I_{Ks} und I_{Kp}), die sich in ihrer Geschwindigkeit des Öffnens und Schließens unterscheiden.

Übrigens:

Die Repolarisation wird zusätzlich vom **Chlorid-Kanal** ICL unterstützt, der u.a. durch Calcium aktiviert werden kann.

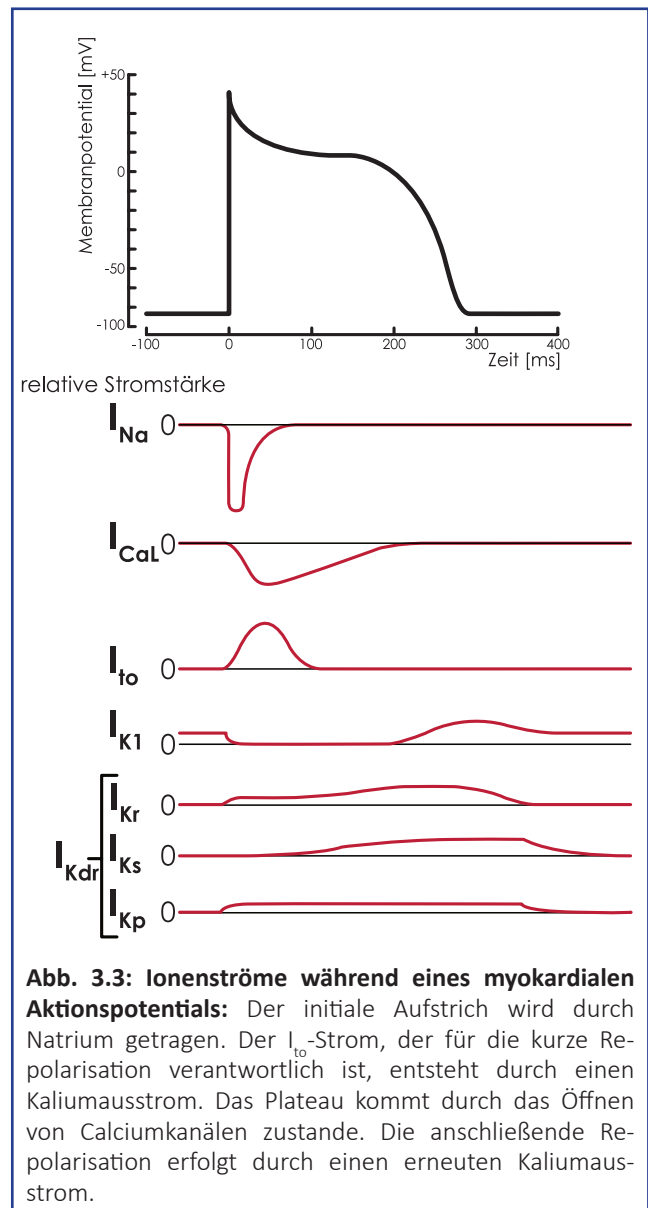
Merke:

Nochmals kurz zusammengefasst:

- Zuerst Natriumeinstrom, ...
- ... dann ein kurzer Kaliumausstrom (I_{to} – Antagonisierung des Overshoots), ...
- ... gefolgt von einem Calciumeinstrom (T- und L-Typ-Calciumkanäle - Plateau-Phase) ...
- ... und schließlich ein Kaliumausstrom (K_{dr} - Repolarisation).

Übrigens:

Wie wir im 1. Kapitel (Zellphysiologie) gelernt haben, beträgt das Gleichgewichtspotential für Calcium +131 mV. Wieso erreicht die Plateauphase nicht diese Werte? Grund sind u.a. die delayed rectifiers. Ein Teil dieser Kanäle – um genau zu sein die rapid und ultrarapid Kanäle – öffnen nämlich schon während der Plateauphase, sodass der Kaliumausstrom dem Calciumeinstrom entgegengewirkt.



Besonderheiten im Herzen

Funktionelles Synzytium. Das Herz unterscheidet sich vom Skelettmuskel und dem glatten Muskel der Gefäße und Organe. Herzmuskelzellen sind **einkernig, quergestreift** und – ganz wichtig – durch **gap junctions** (nicht-selektive Zell-Zell-Kanäle) miteinander verbunden. Dadurch wird die Erregung sehr schnell von Zelle zu Zelle weitergeleitet. Man bezeichnet das Herz elektrophysiologisch darum als funktionelles Synzytium.

Übrigens:

Ein Synzytium ist eigentlich eine durch Verschmelzung mehrerer Zellen entstehende Einheit. Da im Herzen die Zellen nicht verschmelzen, jedoch als eine Funktionseinheit arbeiten, spricht man vom funktionellen Synzytium.

Refraktärzeit. Das Aktionspotential im Herzen ist sehr lang. Dadurch steigt auch die Refraktärzeit. Im Herzen dauert die absolute Refraktärzeit die komplette Plateauphase an und geht in die relative Refraktärzeit über, wenn im Rahmen der Repolarisation das Potential auf etwa -40 mV abgefallen ist. Die Länge der Refraktärzeit ist dadurch größer als eine Einzelzuckung. Der Herzmuskel ist deshalb nicht tetanisierbar. Das nächste Aktionspotential kann erst dann entstehen, wenn die letzte Kontraktion bereits beendet wurde.

Merke:

Im Gegensatz zum Skelettmuskel ist das Herz also nicht tetanisierbar.

Die fehlende Tetanisierbarkeit ist auch funktionell wichtig. Das Herz soll schließlich nur einmal kontrahieren und Blut in den Kreislauf pumpen und danach erschlaffen, um sich wieder mit Blut füllen zu können. Länger andauernde Kontraktionen, die durch einen Tetanus entstehen, sind da kontraproduktiv, weil das die Füllung des Herzens verzögern würde.

Kreisende Erregungen. Gefürchtet am Herzen ist das Entstehen von kreisenden Erregungen. Was ist das?

Da am Herz die Zellen durch gap junctions verbunden sind, kann sich eine Erregung theoretisch in jede Richtung ausbreiten. Die Herzerregung beginnt normalerweise im Bereich der Herzbasis – im Sinusknoten – und verläuft dann zur Herzspitze. Statt zur Herzspitze könnte eine Erregung aber auch wieder zurück zur Herzbasis verlaufen und von da aus wieder zur Herzspitze, sodass die Erregung kreisförmig im Herzen verläuft: **Kreisende Erregungen** (sh. Abb. 3.4). Als Folge würde sich das Herz – immer dort, wo die Erregung gerade ankommt – kontrahieren, und das schnell hintereinander. Das Herz hätte dann keine Gelegenheit mehr, sich zu füllen. Und da sich die Muskelzellen nicht gleichzeitig kontrahieren, sondern un-

kontrolliert, kann das wenige Blut, das in die Kammern gelangt, nicht effektiv in den Blutkreislauf gepumpt werden. Man spricht (je nachdem, wo die Erregung kreist) vom **Kammerflimmern** bzw. **Vorhofflimmern**.

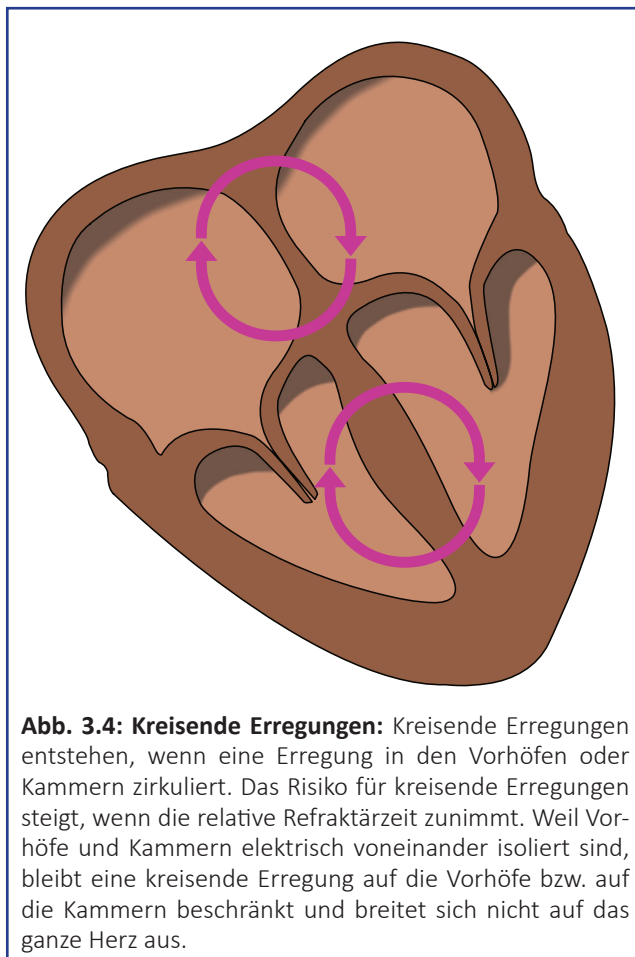


Abb. 3.4: Kreisende Erregungen: Kreisende Erregungen entstehen, wenn eine Erregung in den Vorhöfen oder Kammern zirkuliert. Das Risiko für kreisende Erregungen steigt, wenn die relative Refraktärzeit zunimmt. Weil Vorhöfe und Kammern elektrisch voneinander isoliert sind, bleibt eine kreisende Erregung auf die Vorhöfe bzw. auf die Kammern beschränkt und breitet sich nicht auf das ganze Herz aus.

Die Entstehung genau dieser kreisenden Erregungen soll die Refraktärzeit verhindern. Wenn die Bereiche, die bereits erregt wurden, refraktär sind, kann die Erregung nur in Richtung Herzspitze verlaufen und nicht wieder zurück.

Die **vulnerable Phase des Herzens** ist die relative Refraktärzeit. Während dieser Zeit könnte ein Reiz, wenn er denn stark genug ist, durchaus wieder zurück verlaufen. Je kürzer die absolute Refraktärzeit und je länger die relative Refraktärzeit, desto vulnerabler ist also das Herz.

Elektronfälle sind besonders gefährlich, wenn sie in die relative Refraktärzeit fallen. Sie können dann den Rhythmus durcheinanderbringen und das lebensgefährliche Kammerflimmern auslösen.

KLINIK: Calciumkanalblocker

Wenn ein Mensch an Arrhythmien leidet, kann man ihn medikamentös behandeln. Dies geschieht durch Blockade bestimmter Kanäle durch Antiarrhythmika. Die Wahl des geeigneten Antiarrhythmikums richtet sich nach der Art der Rhythmusstörung.

So sorgen die **Calciumkanalblocker** (z.B. Diltiazem) für eine Blockade der Calciumkanäle, die während der Plateauphase aktiv sind. Dadurch verkürzt sich die Plateauphase (und somit das gesamte Aktionspotential) und es resultiert eine **Kontraktionskraftminderung**.

Übrigens:

In der Klinik werden Calciumkanalblocker häufig als Calciumantagonisten bezeichnet. Das ist eigentlich nicht korrekt, weil der Begriff „Antagonist“ impliziert, dass sie dem Calcium entgegenwirken. Hier werden aber einfach nur ihre Rezeptoren blockiert. Man sollte besser von „Calciumrezeptorantagonisten“ sprechen.

KLINIK: Kaliumkanalblocker

Kaliumkanalblocker verzögern die Repolarisation und verlängern dadurch die absolute Refraktärzeit. Dies schützt vor kreisenden Erregungen und damit vor Vorhof- oder Kammerflimmern. In der falschen Dosierung können sie aber auch pro-arrhythmisch wirken. Sie verlängern nämlich nicht nur die absolute sondern auch die relative Refraktärzeit. Und wie wir besprochen haben, ist das die vulnerable Phase des Herzens.

KLINIK: Long-QT-Syndrom

Wenn aufgrund von Kanalmutationen die Repolarisation unphysiologisch verlängert ist, so beobachtet man ebenso ein verlängertes **QT-Intervall** im EKG (mehr dazu beim Thema „EKG“). Die Krankheit, die dahintersteckt, ist das **Long-QT-Syndrom**.

Hierbei ist die Repolarisation stark verlängert, was Arrhythmien fördert, weil die relative Refraktärzeit (die vulnerable Phase) länger wird. Die relative Refraktärzeit dauert an, bis die Zelle komplett repolarisiert wurde und damit alle Natriumkanäle wieder aktivierbar sind.

Die Behandlung erfolgt durch Antiarrhythmika oder durch die Implantation eines **Defibrillators**.

Dieser Defibrillator „merkt“, wenn das Herz anfängt arrhythmisch zu werden und appliziert einen Stromschlag. Dieser stimuliert das Herz und setzt alle Herzmuskelzellen gleichzeitig refraktär. Dadurch werden kreisende Erregungen beendet. Der Sinusknoten kann dann wieder anfangen, eine reguläre Erregungsausbreitung vorzugeben.

Das Long-QT-Syndrom ist oftmals erblich, weshalb Familienangehörige von Betroffenen auf die Mutation untersucht werden sollten. Sind sie auch betroffen, wird empfohlen, ihnen präventiv einen Defibrillator zu implantieren.

Dr. Cox: „Ihr Vater hat Synkopen...“

J.D.: „Perr, ich bin wieder zurück! Sehen Sie, Neena, das Herz ist wie ein großes aufblasbares Haus. Jetzt sind im Erdgeschoss diese beiden Zimmer, oder »Ventrikel«. Nun, diese »Ventrikel« – oder Zimmer – ...“

Neena: „Synkope als Folge einer schweren linksventrikulären Dysfunktion indiziert ein hohes Risiko für Arrhythmien. Deshalb wäre die optimale Behandlungsmethode ein implantierbarer Defibrillator. Ich bin eine Kunstfehleranwältin. Und ich bin sehr viel klüger als Sie.“

J.D.: „Sie sind wie Zimmer...“

Scrubs

KLINIK: Hyper- und Hypokaliämie

In der Klinik muss man die extrazelluläre Kaliumkonzentration (im Blut) stets im Auge behalten. Die physiologischen Grenzwerte, zwischen denen Kalium ohne Probleme schwanken kann, sind sehr eng (3,5 – 5,5 mmol/l).

Hyperkaliämie. Eine Hyperkaliämie (mehr als 5,5 mmol/l) führt zuerst zur Depolarisation der Kardiomyozyten. Das lässt sich durch die Nernst-Gleichung erklären. Eine höhere extrazelluläre Kaliumkonzentration erhöht das Gleichgewichtspotential und damit auch das Membranpotential.

$$E = \frac{61mV}{z} \times \log \frac{[X_0]}{[X_i]}$$

Man kann es sich aber auch ohne Nernst-Gleichung durch logisches Denken herleiten. Bei einer Hyperkaliämie ist mehr Kalium im Blut. Dadurch wird die Triebkraft für Kalium **kleiner**, weil der Konzentrationsunterschied zwischen intra- und extrazellulär abnimmt. Es verbleibt mehr Kalium als normal in der Zelle. Weil Kalium positiv geladen ist, hebt dies das Membranpotential.

Ansteigende Kaliumspiegel im Blut können dazu führen, dass das Ruhemembranpotential nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Dies schädigt das Herz und kann letztlich zum Herzstillstand führen.

Übrigens:

In der Herzchirurgie appliziert man absichtlich eine sehr kaliumreiche Lösung (Kaliumkonzentration mehr als 30 mmol/l!), auch kardioplege Lösung genannt, um einen Herzstillstand zu erzielen und so besser operieren zu können. Der Patient wird während der OP an einer Herz-Lungen-Maschine angeschlossen, welches die Kreislauffunktion übernimmt.

Hypokaliämie. Im Falle einer Hypokaliämie (Extrazellulärkaliumkonzentration unter 3,5 mmol/l) **depolarisieren** die Kardiomyozyten zunächst ebenfalls. Das erscheint unlogisch. Eine Hypokaliämie erhöht ja den Konzentrationsgradienten, was die Repolarisation erleichtern sollte. Das ist aber nicht der Fall. Die Hypokaliämie führt zu einer Verschlechterung der Leitfähigkeit der Kaliumkanäle. Auch wenn Kalium also eine höhere Triebkraft hat, verlässt weniger Kalium die Zelle. Dadurch steigt das Membranpotential, was Aktionspotentiale begünstigt. Erst bei sehr niedrigen Kaliumspiegeln ist das Herz nicht mehr erregbar, was zum Herzstillstand führt.

In **beiden** Szenarien, Hyper- und Hypokaliämie, wird das Herz also arrhythmisch und reagiert mit einer Depolarisation, bevor es zum Herzstillstand kommt.

Zusammenfassung:

Das myokardiale Aktionspotential dauert 300 ms und lässt sich einteilen in Depolarisation, Plateauphase und Repolarisation. Das Herz ist ein funktionelles Synzytium und nicht tetanisierbar.

Der natriumgetragene Overshoot wird durch Kv4-Kanäle antagonisiert, gefolgt von einem Calciueinstrom durch L- und T-Typ-Kanäle. Die Repolarisation wird durch K_{dr} -Kanäle bewerkstelligt.

Calciumkanalblocker verkürzen die Plateauphase und vermindern die Kontraktionskraft.

Beim Long-QT-Syndrom ist die Repolarisation gestört. Dies fördert Arrhythmien.

Hyper- und Hypokaliämie führen beide zur Depolarisation des Herzens und letztlich sogar zum Herzstillstand.

3.3 Myokardiale Calciumhomöostase

Nachdem ein Aktionspotential am Myokard angekommen ist, muss dieses elektrische Signal irgendwie in eine mechanische Antwort übersetzt werden – dieser Vorgang wird als elektromechanische Kopplung bezeichnet. Die Grundlagen haben wir bereits im letzten Kapitel besprochen, wir werden sie an dieser Stelle noch einmal auffassen und vertiefen. Schauen wir uns zunächst den Aufbau der Herzmuskelzellen an.

Aufbau

Der Querschnitt einer Herzmuskelzelle zeigt quer zur Zelle verlaufende röhrenförmige Einstülpungen der Membran, die auch T-Tubuli (T: transversal) genannt werden. Innerhalb der Zelle liegt das longitudinal (also längs) ausgerichtete Sarcoplasmatische Reticulum (SR). So wird das endoplasmatische Reticulum des Muskels genannt. Es dient als Calciumspeicher. Wegen seiner longitudinalen Ausrichtung spricht man auch vom L-Tubulus.

Für die Funktion als Calciumspeicher ist die Ca^{2+} -ATPase **SERCA** wichtig, die in der Membran des SR sitzt und im SR eine Calciumkonzentration von bis zu 10^{-2} mol/l aufbauen kann. Zum Vergleich: Im Cytosol sind es 10^{-7} mol/L, im Extrazellularraum 10^{-3} mol/l.

In der Membran der T-Tubuli befinden sich **Dihydropyridin-Rezeptoren** (DHPR), bei denen es sich (im Gegensatz zum Skelettmuskel) um funktionstüchtige L-Typ-Calciumkanäle handelt. In der Membran der L-Tubuli befinden sich die **Ryanodin-Rezeptoren**.

An der Zellmembran sitzt die **Natrium-Kalium-ATPase**, die drei Natriumionen aus der Zelle hinaus- und zwei Kaliumionen in die Zelle hineintransportiert und so den Natriumgradienten aufrechterhält. Diesen Gradienten nutzt der angrenzende **Natrium-Calcium-Antiporter**, der drei Natriumionen in die Zelle hinein- und dafür ein Calciumion aus der Zelle heraustransportiert.

Merke:

Natrium-Kalium-Pumpe
→ Verhältnis von Natrium zu Kalium: 3:2.
Natrium-Calcium-Austauscher
→ Verhältnis von Natrium zu Calcium: 3:1.

Außerdem ist in die Zellmembran eine primär-aktive Calcium-ATPase integriert, welche ebenfalls Calciumionen unter ATP-Verbrauch nach außen pumpt.

Elektromechanische Kopplung

Calciumeinstrom. Kommt nun ein Aktionspotential am Myokard an, so wandert dieses bis in die T-Tubuli hinein. Die dort befindlichen DHPRs öffnen sich und als Folge strömen **extrazelluläre Calciumionen** entlang ihres Gradienten in die Herzmuskelzelle ein. Die Calciumionen können an die Ryanodin-Rezeptoren des SR binden und diese öffnen. Daraufhin strömt auch Calcium aus dem SR ins Cytosol. Diesen Mechanismus nennt man **Calcium-induzierte-Calcium-Freisetzung** oder **Calcium-induced-Calcium-Release (CICR)**.

Übrigens:

Für den Anstieg der cytosolischen Calciumkonzentration ist vor allem das Calcium aus dem SR verantwortlich. Das Calcium, das über DHPRs einströmt, erhöht die Calciumkonzentration nur zu einem Bruchteil. Die Hauptaufgabe dieses Calciums ist die Vermittlung des CICR durch Aktivierung der Ryanodin-Rezeptoren.

Übrigens:

T-Typ-Calciumkanäle, die es im Herzmuskel ja auch gibt, spielen für den CICR kaum eine Rolle.

Merke:

Im Gegensatz zum Skelettmuskel sind der DHPR und der Ryanodin-Rezeptor nicht direkt miteinander verbunden. Für die Öffnung der Ryanodin-Rezeptoren wird im Herzmuskel extrazelluläres Calcium benötigt.

Calcium löst schließlich die Kontraktion aus. Je mehr Calcium ins Cytosol gelangt, desto stärker wird die Kontraktionskraft des Herzmuskels. Die Beeinflussung der Herzkraft wird als **Inotropie** bezeichnet.

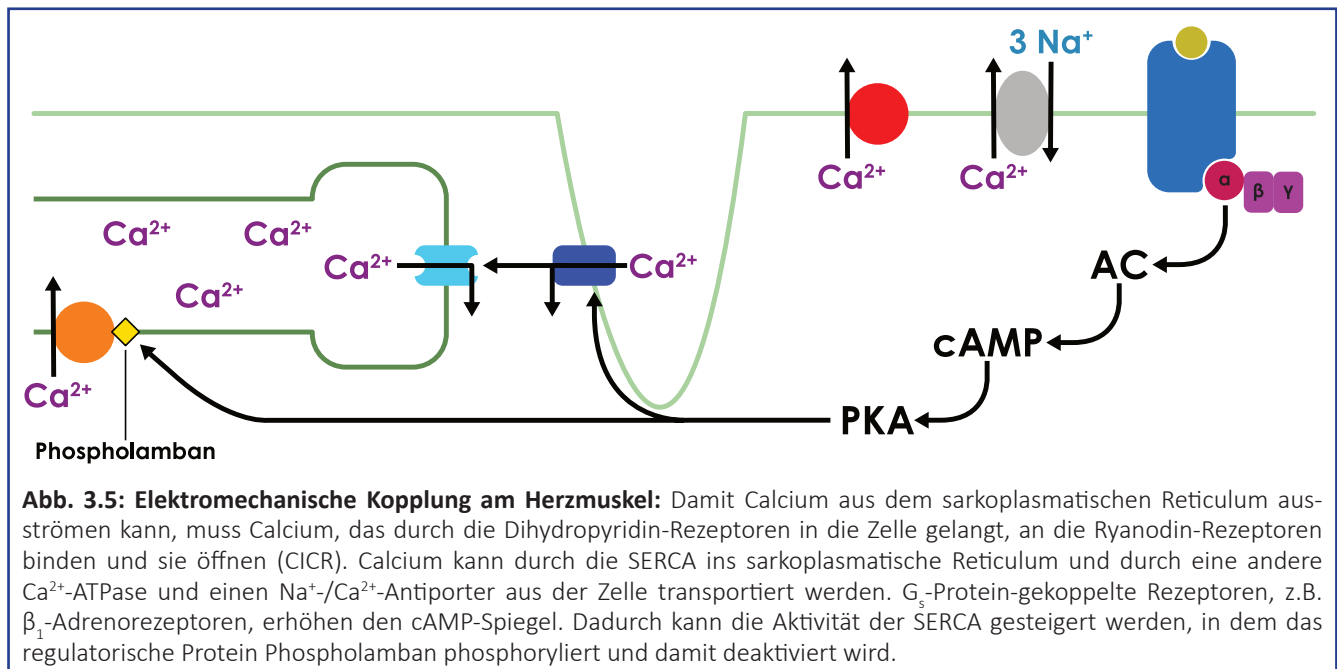


Abb. 3.5: Elektromechanische Kopplung am Herzmuskel: Damit Calcium aus dem sarkoplasmatischen Reticulum ausströmen kann, muss Calcium, das durch die Dihydropyridin-Rezeptoren in die Zelle gelangt, an die Ryanodin-Rezeptoren binden und sie öffnen (CICR). Calcium kann durch die SERCA ins sarkoplasmatische Reticulum und durch eine andere Ca^{2+} -ATPase und einen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter aus der Zelle transportiert werden. G_s -Protein-gekoppelte Rezeptoren, z.B. β_1 -Adrenorezeptoren, erhöhen den cAMP-Spiegel. Dadurch kann die Aktivität der SERCA gesteigert werden, in dem das regulatorische Protein Phospholamban phosphoryliert und damit deaktiviert wird.

Merke:

Inotropie beschreibt die Beeinflussung der Kontraktionskraft des Herzens. Eine Stärkung der Kontraktionskraft ist positiv inotrop, eine Schwächung negativ inotrop.

Übrigens:

Zu viel Calcium ist Gift für die Zelle. Calcium kann die Zelle in den programmierten Zelltod schicken. Dies ist einer der Gründe, warum die Calciumkonzentration in der Zelle im Vergleich zu anderen Ionenkonzentrationen so gering ist.

Rücktransport des Calciums. Die Relaxation kann nur dann erfolgen, wenn die Calciumkonzentration im Cytosol wieder verringert wird. Denn erst dann kann Tropomyosin die Anlagerung von Myosin an Aktin wieder verhindern (sh. Kapitel 2).

Wie schon angesprochen transportieren die in der Zellmembran befindliche Calcium-ATPase und der Natrium-Calcium-Austauscher (drei Natrium gegen ein Calcium) das Calcium aus der Zelle. In der Membran des SR pumpt die SERCA das Calcium zurück.

An die SERCA angelagert ist das Protein **Phospholamban**. Dieses bremst die SERCA im Normalfall etwas, sodass sie nicht mit voller Aktivität

arbeiten kann. Phospholamban kann aber cAMP-abhängig phosphoryliert werden (wir erinnern uns: G_s -Proteine induzieren die Produktion von cAMP). Die Phosphorylierung deaktiviert Phospholamban. Die SERCA wird dann nicht mehr gebremst und arbeitet effizienter. Dadurch kann die cytosolische Calciumkonzentration noch schneller reduziert werden und die Relaxationsgeschwindigkeit des Muskels erhöht sich. Die Beeinflussung der Relaxation nennt man **Lusitropie**. Die Phosphorylierung von Phospholamban wirkt also **positiv lusitrop**.

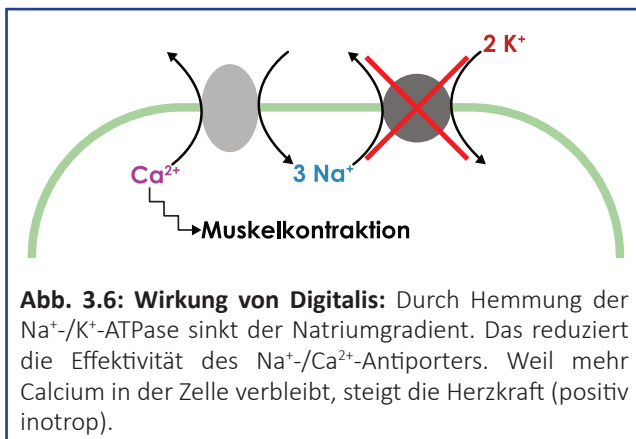
Merke:

Lusitropie beschreibt die Beeinflussung der Relaxation des Herzens. Eine Beschleunigung der Relaxation ist positiv lusitrop, eine Verlangsamung negativ lusitrop.

Die Deaktivierung von Phospholamban hat allerdings noch einen zweiten Effekt: Da die SERCA effektiver arbeitet, kann das SR mehr Calcium als normal speichern. Beim nächsten Aktionspotential kann aus dem SR dementsprechend auch mehr Calcium freigesetzt werden. Das erhöht die Herzkraft. Die Phosphorylierung von Phospholamban wirkt also auch positiv inotrop.

Digitalisglykoside. Möchte man ein schwaches Herz stärken, kann man versuchen die Calcium-

konzentration zu erhöhen. Diese Methode nutzte man bereits in der alten chinesischen Medizin und nutzt sie heute noch in Form von **Digitalisglykosiden**. Diese **hemmen** die **Natrium-Kalium-ATPase** und sorgen so dafür, dass mehr Natrium in der Zelle verbleibt. Das hat zur Folge, dass der Natrium-Calcium-Austauscher nicht mehr so gut funktioniert, weil der **Natriumgradient abgenommen** hat und somit der Austausch von drei Natriumionen gegen ein Calciumion weniger schnell funktioniert. Dies wiederum hat zur Folge, dass etwas mehr Calciumionen in der Zelle verbleiben und so die Kontraktionskraft des Herzens erhöht wird (sh. Abb. 3.6). Digitalisglykoside haben also eine **positiv inotrope** Wirkung. Eine Überdosierung von Digitalis kann die Natrium-Kalium-ATPase komplett lahmlegen, was zum Herzstillstand führen kann.



Unterschiede zum Skelettmuskel

Wie bereits mehrfach betont sind im Skelettmuskel der DHPR und der Ryanodinrezeptor „mechanisch“ miteinander verbunden, was im Herzen **nicht** der Fall ist. Das Herz benötigt deshalb extrazelluläres Calcium.

Ein anderer Unterschied zum Skelettmuskel ist, dass im Herzen ein anderes (herzspezifisches) **Troponin** vorhanden ist. Diese Tatsache nutzt man in der Herzinfarkt Diagnostik. Ein Herzinfarkt liegt dann vor, wenn die Koronargefäße des Herzens verlegt sind und das Herz so keinen Sauerstoff und keine Nährstoffe mehr bekommt. Als Folge gibt es Schäden im nicht versorgten Teil des Myokards und die Myokardzellen gehen zugrunde. Das führt dazu, dass Bestandteile der Herzmuskelzellen ins Blut freigesetzt werden. Einen Herzinfarkt kann man daher nachweisen, indem man herzspezifisches Troponin im Blut misst.

Und nicht zu vergessen: Der Herzmuskel ist **nicht tetanisierbar**, was auf das lange Aktionspotential zurückzuführen ist.

Im Gegensatz zum Skelettmuskel setzen sich im Herzen L- und T-Tubuli außerdem nicht zu Triaden, sondern zu **Diaden** (je 1 T- und 1 L-Tubulus) zusammen.

Wirkung des vegetativen Nervensystems (autonomes Nervensystem) auf das Herz

Das autonome Nervensystem macht all das, worauf wir keinen willkürlichen Einfluss haben. Es wird unterteilt in Sympathikus und Parasympathikus. Diese sind Elemente, die den Körper auf verschiedene Situationen einstellen.

Stellt euch vor: Ein Monster steht vor euch. Wie reagiert ihr? Entweder man kämpft gegen das Monster und riskiert einen heldenhaften Tod oder man flüchtet (fight or flight-Situation). In dieser Situation regiert der Sympathikus. Er setzt zum Beispiel die Herzfrequenz hoch, erweitert die Bronchien, verbessert die Durchblutung der Muskeln, erhöht die Schmerzschwelle, stellt die Verdauung ein (um Energie zu sparen) und vieles mehr. Alles ist auf fight or flight ausgerichtet.

Eine andere Situation sei folgende: Ihr habt ein Festmahl genossen und liegt ganz genüsslich auf dem Sofa, schaut fern und verdaut in Seelenruhe (rest and digest-Situation). In dieser Phase regiert der Parasympathikus. Die Herzfrequenz wird herabgesetzt, die Durchblutung des Darmes wird gesteigert, usw.

Sympathikus. Der Sympathikus nutzt **Noradrenalin** als Neurotransmitter, der auf das Herz wirkt. Noradrenalin bindet an die **adrenergen β_1 -Rezeptoren** am Herzen. Bei Bindung löst dieser (metabotrope) Rezeptor, der an ein G_s -Protein gekoppelt ist, die Aktivierung der Adenylatcyclase aus, die cAMP produziert. Wie wir schon besprochen haben, ist **cAMP** ein mächtiger second messenger, der in der Zelle zahlreiche Prozesse anstoßen kann. Beispielsweise aktiviert cAMP die **Proteinkinase A (PKA)**.

PKA phosphoryliert die DHPRs und erhöht damit deren Öffnungswahrscheinlichkeit. Dadurch kann mehr Calcium in die Zelle strömen. Dies wirkt positiv inotrop. PKA vermittelt auch die Phosphorylierung von Phospholamban. Wie wir schon gesprochen haben, verbessert das die Calciumaufnahme ins SR und wirkt damit positiv inotrop und lusitrop.

Der Sympathikus hat unter anderem also eine **positiv inotrope** und **lusitrope Wirkung**. Die weiteren Wirkungen des Sympathikus werden wir später noch besprechen.

Übrigens:

Noradrenalin wird von den Nerven des Sympathikus als Transmitter freigesetzt. Der Sympathikus kann allerdings auch die Freisetzung von Adrenalin aus den Nebennieren ins Blut stimulieren.

Parasympathikus. Der Parasympathikus, der den Transmitter **Acetylcholin** nutzt, wirkt an (metabotropen) **M₂-Rezeptoren**, die an das **inhibitorische G_i-Protein** gekoppelt sind. Dadurch wird der cAMP-Spiegel gesenkt, was die Eigenschaften des Sympathikus antagonisiert. Außerdem erhöht der Parasympathikus die Kaliumleitfähigkeit und erschwert dadurch eine Depolarisation.

Der Parasympathikus wirkt also negativ inotrop und lusitrop.

Übrigens:

Der Sympathikus wirkt auf das komplette Herz. Die Wirkung des Parasympathikus beschränkt sich dagegen auf die Vorhöfe.

KLINIK: Herzinsuffizienz

Durch einen schlechten Lifestyle (Rauchen, Trinken, fettiges Essen, kein Sport, Übergewicht) kommt es in der westlichen Welt zu einer steigenden Rate von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.

Die Gefäße verfetten und verhärten, der Blutdruck nimmt zu und das arme Herz muss immer stärker gegen einen erhöhten Widerstand des Kreislaufs arbeiten. Ist das Herz diesem Druck dauerhaft ausgesetzt, so kommt es zu Veränderungen der Herzwand. Irgendwann ist das Herz nicht mehr in der Lage, gegen den erhöhten Druck zu pumpen. Dann spricht man von einer Herzinsuffizienz. In dieser Phase muss man erstens das kranke Herz entlasten und zweitens gleichzeitig stärken. Die Entlastung geschieht z.B. durch Medikamente, die den Blutdruck senken. Die Stärkung des Herzens erfolgt durch Digitalispräparate.

Übrigens:

Herz-Kreislauf-Probleme sind die Haupttodesursache in der westlichen Welt.

Zusammenfassung:

Dihydropyridin- und Ryanodin-Rezeptoren sind im Herzmuskel nicht direkt miteinander gekoppelt. Öffnen die Dihydropyridin-Rezeptoren in den T-Tubuli durch ein Aktionspotential, strömt Calcium in die Zelle und bindet an Ryanodin-Rezeptoren, die daraufhin ebenfalls öffnen (CICR). Calcium kann dann aus dem SR ins Sarkoplasma strömen. Das Calcium kann durch die SERCA ins SR und durch eine ATPase und einen Natrium-Calcium-Antiporter aus der Zelle transportiert werden.

Digitalis senkt den Natriumgradienten und reduziert so die Effektivität des Antiporters. Es wirkt positiv inotrop.

Der Herzmuskel hat keine direkte Kopplung zwischen DHPR und RyR, ist nicht tetanisierbar, besitzt herzspezifisches Troponin und hat statt Triaden nur Diaden.

Der Sympathikus wirkt über β_1 -Rezeptoren (G_s) positiv inotrop und lusitrop. Der Parasympathikus (G_i) ist über M₂-Rezeptoren negativ inotrop und lusitrop (beides nur am Vorhof).

3.4 Der Klang des Lebens: Rhythmogenese

Was haben ein professionelles Orchester und ein Weltklasse-Ruderboot gemeinsam? Auf den ersten Blick nichts. Warum sollten sie auch etwas gemeinsam haben?

Nun, im Orchester sind Spitzenmusiker am Werk, die verschiedenste Instrumente virtuos spielen können. Im Ruderboot dagegen sitzt eine bestimmte Zahl an sehr guten Sportlern, die das Boot unermüdlich nach vorne treiben.

Wenn all diese Menschen nach ihrem Belieben vorgehen würden, könnten sie ihr gemeinsames Ziel nicht erreichen. Es gibt deshalb bei beiden Gruppen einen Menschen, der sie synchronisiert. Dieser Mensch gibt den Takt an und alle anderen haben dem Taktgeber zu folgen. Beim Herzen ist es eigentlich genauso. Es gibt eine Anzahl an Taktgebern, die Schrittmacher genannt

werden. Diese geben den Rhythmus vor, an die sich alle Muskelzellen des Arbeitsmyokards halten müssen, damit eine geregelte Systole und Diastole zustande kommt.

Beim Kapitel „Muskel“ haben wir gesehen, dass der Skelettmuskel nur dann kontrahiert, wenn er einen Nervenimpuls (in Form eines Aktionspotentials) erhält. Der Skelettmuskel ist also abhängig von seiner Innervation. Beim Herzen ist es anders: Trennt man das Herz von allen Nerven, die es erreichen, so schlägt es trotzdem weiter! Es arbeitet **autonom**.

Wozu dann die Innervation? Die Innervation (durch Sympathikus und Parasympathikus) passt das Herz an bestimmte Erfordernisse an und regelt Herzkraft und Herzfrequenz.

Die Frage ist: Wie kann das Herz autonom arbeiten und trotzdem im Rhythmus bleiben?

Das Geheimnis liegt in den Schrittmachern, die die Schläge initiieren: Sinusknoten, AV-Knoten, His-Bündel, Purkinje-Fasern. Jeder Schrittmacher hat seine eigene Frequenz, wobei der Sinusknoten die höchste Eigenfrequenz besitzt und die Eigenfrequenz der

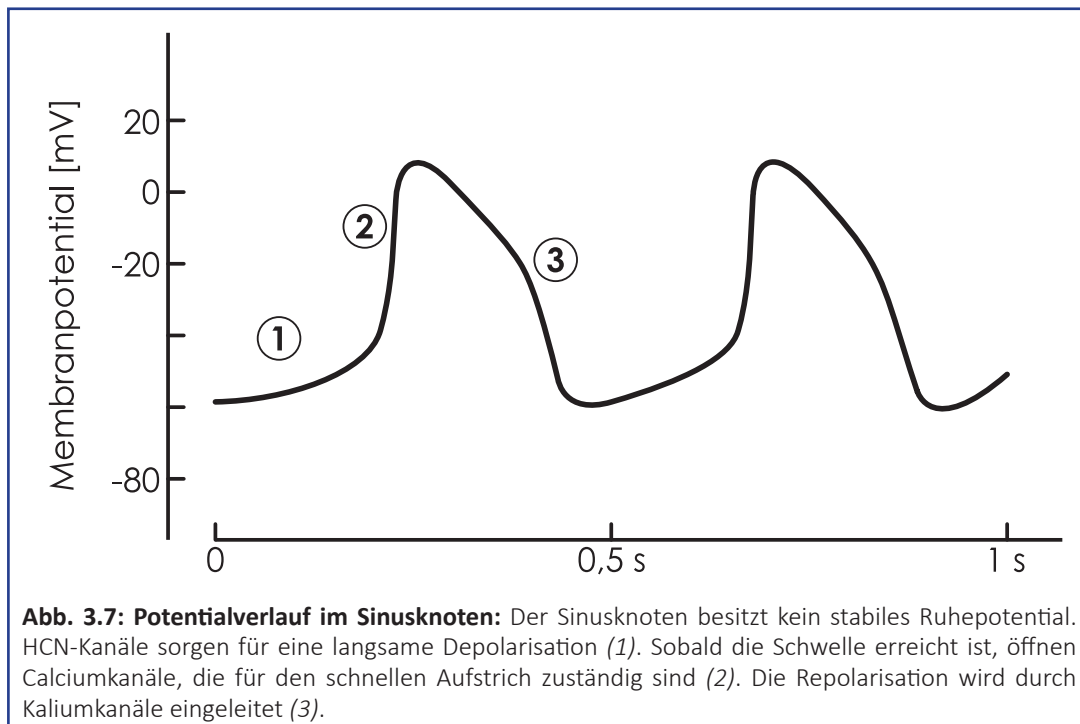


Abb. 3.7: Potentialverlauf im Sinusknoten: Der Sinusknoten besitzt kein stabiles Ruhepotential. HCN-Kanäle sorgen für eine langsame Depolarisation (1). Sobald die Schwelle erreicht ist, öffnen Calciumkanäle, die für den schnellen Aufstrich zuständig sind (2). Die Repolarisation wird durch Kaliumkanäle eingeleitet (3).

nachfolgenden Schrittmacher immer langsamer wird. Von den Schrittmachern ist der **Sinusknoten** deshalb der wichtigste. Er befindet sich im rechten Vorhof in der Nähe des Eintrittes der V. cava superior. Der Sinusknoten gibt in Ruhe eine Schrittmacherfrequenz von etwa 70 Schlägen pro Minute vor. Solange der Sinusknoten intakt ist, müssen sich die anderen Schrittmacher dieser Frequenz anpassen. Fällt der Sinusknoten aus, übernimmt der nächste Schrittmacher. Das wäre der AV-Knoten. Fällt aus dieser aus, übernimmt der darauffolgende, usw.

Übrigens:

Die Zellen der Schrittmacher sind Herzmuskelzellen. Im Herz selbst verlaufen keine Nerven. Die Erregungsleitungsbahnen werden also durch spezialisierte Muskelzellen gebildet.

Funktionsweise des Sinusknotens

Der Sinusknoten zeichnet sich dadurch gegenüber dem Arbeitsmyokard dadurch aus, dass er **kein stabiles Ruhemembranpotential** besitzt. Grund hierfür sind die sogenannten **HCN-Kanäle** (**H**yperpolarization-activated and **c**yclic-**n**ucleotide-gated ion channels). Das Besondere an diesen Kanälen ist, dass sie anders als die Kanäle, die wir bisher kennengelernt haben, bei **Hyperpolarisation** öffnen und bei Depolarisation

schließen. Daher „Hyperpolarization-activated“ im Namen (der zweite Teil des Namens wird unten erläutert). Diese Tatsache fanden die Entdecker des Kanals so lustig, dass sie den Strom durch den Kanal **I_{funny}** nannten.

HCN-Kanäle sind **unspezifische Kationenkanäle**. Sie sind also auch für Kalium permeabel. Da die Triebkraft für Kalium in Ruhe aber so gering ist, strömt Kalium trotzdem kaum nach außen. Bei Öffnen der HCN-Kanäle strömt also vor allem Natrium in die Zelle und hebt das Membranpotential. Dadurch wird das Schwellenpotential für die **Calciumkanäle vom L- und T-Typ** erreicht und sie öffnen. Der darauffolgende Calciumeinstrom bewirkt dann die endgültige Depolarisation.

Schnelle, spannungsabhängige Natriumkanäle, wie wir sie vom Arbeitsmyokard kennen, gibt es in den Schrittmacherzellen nicht.

Merke:

Das Aktionspotential des Sinusknotens ist calciumgetragen.

Im Anschluss öffnen, wie gehabt, spannungsgesteuerte Kaliumkanäle und repolarisieren die Zelle. Dies öffnet dann wieder HCN-Kanäle und der ganze Spaß beginnt von vorne (*sh. Abb. 3.7*).

Erregungsausbreitung am Herzen. Wie erwähnt, sind die Muskelzellen des Herzens über gap junctions miteinander verbunden. Die Erregungen, die der Sinusknoten erzeugt, können sich deshalb über das ganze Herz ausbreiten.

Die Erregungsausbreitung erfolgt aber nicht irgendwie, sondern folgt einem bestimmten Muster (sh. Abb. 3.8). Die Erregung kommt vom Sinusknoten, erregt die Vorhöfe und gelangt dann in den AV-Knoten, der sich zwischen rechtem Vorhof und rechter Kammer befindet. Nur hier kann die Erregung von den Vorhöfen in die Kammern gelangen. Denn bis auf den AV-Knoten sind Vorhof und Kammer elektrisch voneinander isoliert. Vom AV-Knoten gelangt die Erregung zu den beiden Tawara-Schenkeln, die die Erregung schließlich auf die Kammern verteilen.

AV-Knoten

Der AV-Knoten ist der zweitwichtigste Schrittmacher des Herzens.

AV-Knoten als Frequenzsieb. Seine Eigenfrequenz beträgt etwa **40–50 Schläge pro Minute**. Am AV-Knoten nimmt die Erregungsleitungsgeschwindigkeit extrem ab, weil der Faserdurchmesser ziemlich klein ist und es weniger schnelle Natriumkanäle und gap

junctions gibt, die die Erregung weiterleiten können. Hierdurch resultiert elektrisch gesehen eine längere Leitungszeit. Der AV-Knoten hat dadurch eine verzögernde Wirkung auf die Erregungsleitung. Die Erregung breitet sich vom Sinusknoten aus sehr schnell auf die Vorhöfe aus. Danach benötigt die Erregung etwas Zeit, bis sie durch den AV-Knoten gekommen ist, bevor sie die Kammern stimulieren kann.

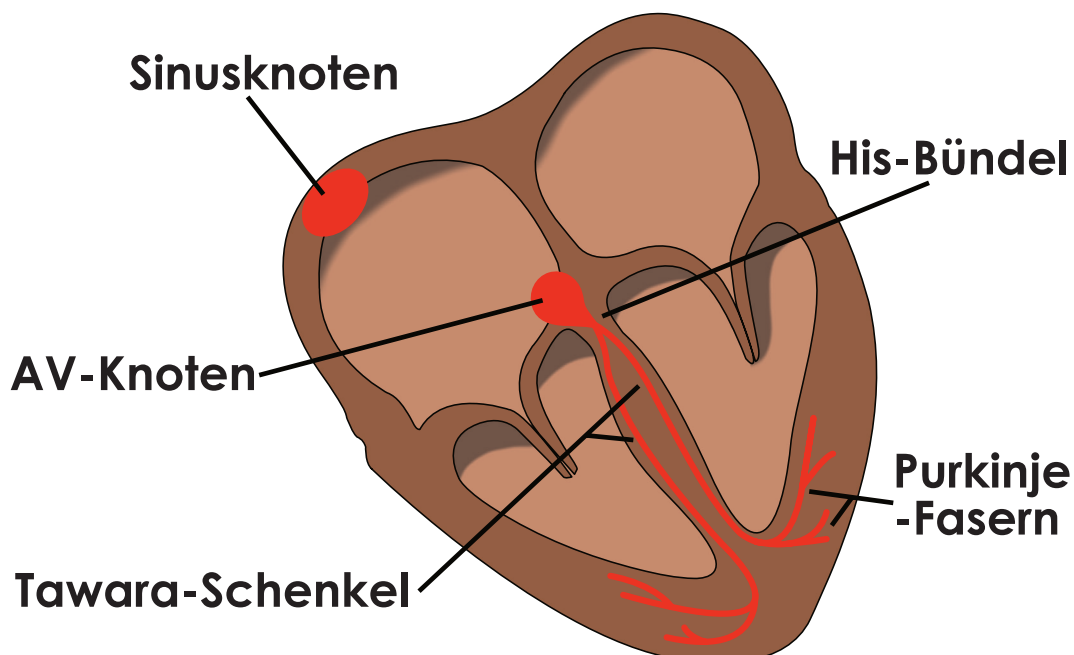
Was ist der Sinn dieser Verzögerung?

Das Herz pumpt Blut in den Kreislauf. Damit das möglich ist, müssen sich die Kammern natürlich erst mal mit Blut füllen. Dazu strömt in der Diastole – also in der Zeit, in der das Herz nicht kontrahiert – Blut von den Vorhöfen in die Kammern. Am Ende der Diastole kontrahieren die Vorhöfe, um auch noch das restliche Blut aus den Vorhöfen in die Kammern zu quetschen.

Würde der AV-Knoten die Erregung nicht verzögern, würden Vorhöfe und Kammern fast gleichzeitig kontrahieren. Die Vorhöfe sollen aber, wie wir nun gerade besprochen haben, vor den Kammern kontrahieren, damit sich die Kammern erst einmal ordentlich füllen können.

Schutz vor Vorhofflimmern. Ein weiterer wichtiger Zweck des AV-Knotens ist der Schutz vor zu hohen Frequenzen. Der AV-Knoten wird daher auch manchmal als **Frequenzsieb** bezeichnet. Das ist zum

Abb. 3.8: Erregungsleitung am Herzen: Physiologischerweise entsteht die Erregung am Herzen im Sinusknoten. Von dort breitet sie sich über die Vorhöfe zum AV-Knoten aus. Dieser lässt die Erregung verzögert zum His-Bündel durch, von wo aus sie über die beiden Tawara-Schenkel Richtung Herzspitze verläuft. Die Tawara-Schenkel verzweigen sich zu den Purkinje-Fasern, mit deren Hilfe die Erregung auf das Arbeitsmyokard der Kammern weitergeleitet werden kann.



Beispiel bei Vorhofflimmern wichtig, bei dem sich die Vorhöfe unkontrolliert und sehr schnell kontrahieren. Würde diese Erregung auf die Kammern übertreten, kommt es zum Kammerflimmern.

Der AV-Knoten besitzt durch seine Kanalkonstellation eine **erhöhte Refraktärzeit**. Werden Erregungen zu hoher Frequenz auf den AV-Knoten weitergeleitet, „verpuffen“ die Erregungen durch die Refraktärzeit. Der AV-Knoten leitet dann nicht alle Erregungen weiter, sondern nur einen Teil davon. Dadurch kann die Frequenz, welche die Kammern letztlich erreicht, reduziert werden.

Weitere Schrittmacherstationen

Als nächste Schrittmacherstationen folgen das **His-Bündel**, die **Tawara-Schenkel** und die **Purkinje-Fasern** und dann erst gelangt die Erregung zum Arbeitsmyokard.

Fällt ein Schrittmacherzentrum aus, übernimmt das darauffolgende Schrittmacherzentrum die Funktion. Ein Ausfall des Sinusknotens kann von Patienten noch gut verkraftet werden, weil der AV-Knoten noch eine recht hohe Eigenfrequenz hat. Fällt jedoch auch dieser aus, reicht die Frequenz des Herzens in der Regel nicht mehr aus, um eine problemlose Blutversorgung des Körpers zu gewährleisten. Spätestens jetzt muss man handeln. Man ersetzt die natürlichen Schrittmacherzentren durch Implantation eines elektrischen Herzschrittmachers, der von nun an den Takt vorgibt.

Dominanz des Sinusknotens. Der schnellste Schrittmacher (im Normalfall also der Sinusknoten) überlagert die anderen Schrittmacher, obwohl auch diese spontan aktiv sind. Wie funktioniert das?

Man kann sich metaphorisch vorstellen, dass der AV-Knoten gerade etwas sagen will, aber der Sinusknoten ihm jedes Mal ins Wort fällt. Denn während der AV-Knoten noch dabei ist, die Schwelle der Calciumkanäle allmählich zu erklimmen, wird er vom Sinusknoten bereits erregt und die Schwelle wird sofort erreicht (sh. Abb. 3.9).

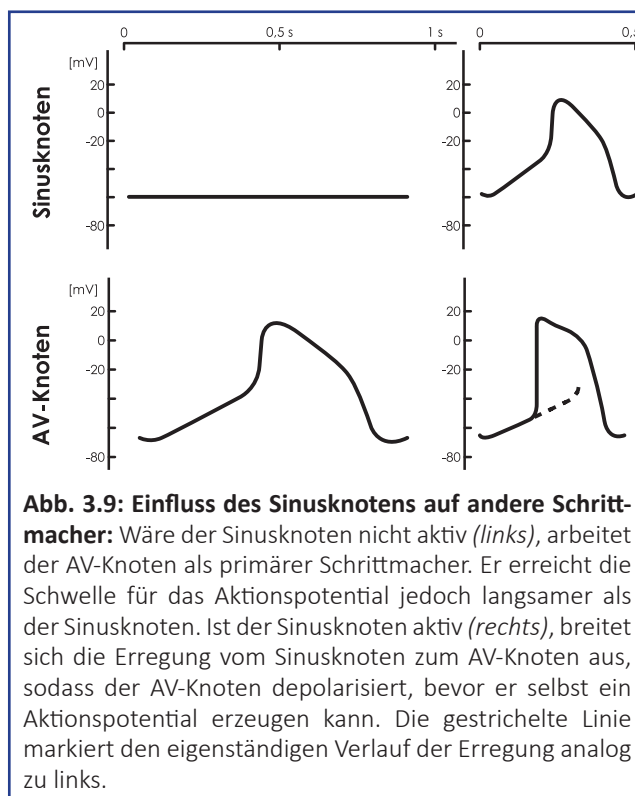


Abb. 3.9: Einfluss des Sinusknotens auf andere Schrittmacher: Wäre der Sinusknoten nicht aktiv (*links*), arbeitet der AV-Knoten als primärer Schrittmacher. Er erreicht die Schwelle für das Aktionspotential jedoch langsamer als der Sinusknoten. Ist der Sinusknoten aktiv (*rechts*), breitet sich die Erregung vom Sinusknoten zum AV-Knoten aus, sodass der AV-Knoten depolarisiert, bevor er selbst ein Aktionspotential erzeugen kann. Die gestrichelte Linie markiert den eigenständigen Verlauf der Erregung analog zu links.

Wirkungen des Sympathikus auf die Schrittmacher

Der Sympathikus aktiviert mittels Noradrenalin und Adrenalin die **β_1 -Adrenorezeptoren** am Herzen. Wie wir schon wissen, sind diese G_s -gekoppelt und stimulieren über die Aktivierung der Adenylatcyclase die Produktion von cAMP.

cAMP kann an die HCN-Kanäle binden (um genau zu sein 2 Moleküle cAMP pro HCN-Kanal) und erhöht so die Öffnungswahrscheinlichkeit der Kanäle (daher „cyclic-nucleotide-gated-ion channel“ im Namen der HCN-Kanäle). Dadurch wird die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials viel schneller erreicht und somit erhöht sich die Herzfrequenz (sh. Abb. 3.10).

Die Beeinflussung der Herzfrequenz nennt man Chronotropie. Der Sympathikus wirkt also **positiv chronotrop**.

Merke:

Chronotropie beschreibt die Beeinflussung der Herzfrequenz. Eine Erhöhung der Frequenz ist positiv chronotrop, eine Verlangsamung negativ chronotrop.

Am AV-Knoten beeinflusst der Sympathikus auch noch die Überleitungszeit, indem er durch Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit der Kanäle die **Überleitungszeit** verkürzt. Die Beeinflussung der Überleitungszeit nennt man Dromotropie. Der Sympathikus wirkt also auch **positiv dromotrop**.

Merke:

Dromotropie beschreibt die Beeinflussung der Überleitungszeit des Herzens. Eine Beschleunigung ist positiv dromotrop, eine Verlangsamung negativ dromotrop.

Merke:

Der Sympathikus hat am Herzen folgende Effekte:

- positiv inotrop
- positiv lusitrop
- positiv chronotrop
- positiv dromotrop
- positiv bathmotrop (Senkung der Reizschwelle)

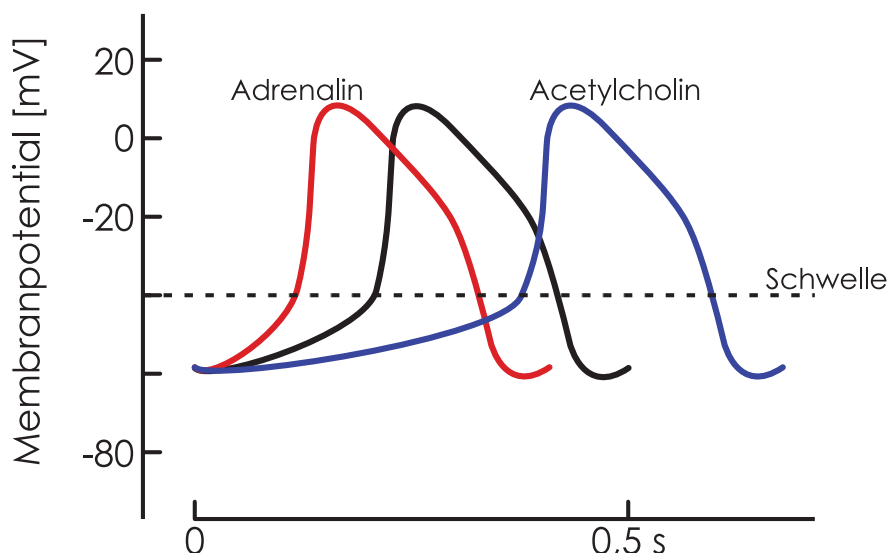
Wichtig: Eine Erhöhung der Herzfrequenz führt immer dazu, dass Dauer der Diastole in Relation zur Dauer der Systole abnimmt. Anders ausgedrückt heißt das, dass die Systole in einem Herzzyklus (Systole + Diastole) mit steigender Herzfrequenz immer mehr Zeit in Anspruch nimmt. Die abnehmende Diastolendauer ist der Grund, wieso wir unsere Herzfrequenz nicht beliebig steigern können. Irgendwann ist eine Herzfrequenz erreicht, bei der die Diastole gerade noch lange genug ist, um die Kammern zu füllen. Eine weitere Steigerung der Herzfrequenz wäre dann schädlich, weil die Auswurfleistung des Herzens abnimmt.

Wirkungen des Parasympathikus auf die Schrittmacher

Der N. vagus (Parasympathikus) hat als Transmitter **Acetylcholin**. Dieser bindet an den **muskarinischen M_2 -Rezeptor**, der eine **G_i -gekoppelte Kaskade** startet.

Das inhibitorische G-Protein bremst die Adenylcyclase und führt somit zur **Senkung des cAMP-Spiegels**. Dadurch nimmt die Öffnungswahrscheinlichkeit der HCN-Kanäle ab und der Sinusknoten depolarisiert langsamer. Die **β - γ -Untereinheit** des G-Proteins ist gleichzeitig in der Lage, einen Kaliumkanal zu aktivieren, der als **GIRK** bezeichnet wird (**G**-protein coupled **i**nward **r**ectifying **K**⁺ channel). Der Kaliumausstrom verzögert die Depolarisation zusätzlich (sh. Abb. 3.10).

Abb. 3.10: Einfluss des vegetativen Systems auf den Sinusknoten: Der Sympathikus (Adrenalin) beschleunigt die Zeit, die benötigt wird, um die Schwelle für die spannungsabhängigen Calciumkanäle zu erreichen. Der Parasympathikus (Acetylcholin) verzögert das Erreichen der Schwelle. Das Aktionspotential selbst läuft jedoch immer überwiegend gleich ab.



Der N. vagus reduziert also die Herzfrequenz. Die Wirkung ist also **negativ chronotrop**.

Am AV-Knoten macht der N. vagus auch genau das Gegenteil vom Sympathikus. Er erhöht nämlich die Überleitungszeit und wirkt **negativ dromotrop**.

Merke:

Der Parasympathikus hat am Herzen folgende Effekte:

- negativ inotrop (nur Vorhöfe)
- negativ lusitrop
- negativ chronotrop
- negativ dromotrop

Wie schon besprochen, wirkt der Parasympathikus am Herzen **nur auf die Vorhöfe**. Die inotrope Wirkung beschränkt sich also auf das Vorhofmyokard.

Übrigens:

Auch in Ruhe sind Sympathikus und Parasympathikus beide aktiv. Dabei überwiegt jedoch die Aktivität des Parasympathikus. Würde man Sympathikus und Parasympathikus durch Hemmstoffe „aus-schalten“, würde die Herzfrequenz – auch in Ruhe – auf etwa 100/min ansteigen.

KLINIK: Flimmern

Das Abstimmen des Taktes und die Regulation der Herz-tätigkeit sind extrem komplex und müssen fehlerfrei funktionieren. Wenn dies nicht der Fall ist, kann das lebensbedrohliche Konsequenzen haben. Beispiele sind Vorhofflimmern und Kammerflimmern, bei der Vorhöfe bzw. Kammern sehr schnell und unkontrolliert kontrahieren.

Kammerflimmern ist deshalb lebensbedrohlich, weil die Kammern so schnell kontrahieren, dass keine Zeit mehr bleibt, sie zu füllen. Außerdem erfolgt die Kontraktion ungeordnet und nicht gezielt Richtung Aorta bzw. Truncus pulmonalis. Auch wenn sich das Herz also kontrahiert, wird kaum Blut ausgeworfen.

Vorhofflimmern dagegen ist weniger gefährlich. Manche Menschen haben sogar Vorhofflimmern ohne es selbst zu merken. Das wird dann als Zufallsbefund diagnostiziert. Denn wie wir schon gelernt

haben, kann unser AV-Knoten verhindern, dass das Flimmern auf die Kammern übertritt. Die Füllung der Kammern funktioniert trotz Vorhofflimmern meistens erstaunlich gut. Erstens kontrahieren sich die Vorhöfe bei Vorhofflimmern so schwach, dass sich die Vorhöfe trotz der ständigen Kontraktionen ausreichend füllen und das Blut dann an die Kammer weitergeben können. Zweitens wird die Vorhofkontraktion am Ende der Diastole nicht unbedingt benötigt. Bei Menschen, die keinen Leistungssport betreiben, wird das zusätzliche Blut, das eine geordnete Vorhofkontraktion in die Kammern fördert, nicht benötigt.

Ungefährlich ist Vorhofflimmern dennoch nicht. Ohne funktionierende Vorhofkontraktion befindet sich in den Vorhöfen immer etwas Blut, das „steht“, sich also nicht bewegt. Das begünstigt, dass sich dort Thromben bilden. Gelangen diese irgendwann in die Kammer, können Sie ins Gehirn oder in ein anderes Organ geschwemmt werden, eine Kapillare verstopfen und einen Infarkt auslösen. Menschen mit permanentem Vorhofflimmern müssen deshalb Blutverdünner einnehmen, um die Bildung von Thromben zu verhindern.

Behandlung. Wie verlangsamt der Arzt die hohe Frequenz?

Methode der Wahl bei Kammerflimmern ist die Defibrillation. Dabei wird ein kurzer, sehr starker Stromstoß auf die Brustwand appliziert, der bis ins Herz weitergeleitet wird. Durch den starken Impuls, werden alle Herzmuskelzellen gleichzeitig erregt und daraufhin refraktär. Die kreisende Erregung, die das Flimmern aufrechterhält, verpufft also, weil es keine Zellen mehr gibt, die erregt werden könnten. Danach kann der Sinusknoten wieder anfangen, geordnete Erregungen zu generieren. Eine Defibrillation drückt also gewissermaßen die „Reset-Taste“ am Herzen.

Auch Vorhofflimmern lässt sich durch einen Stromstoß therapieren. Hier spricht man aber nicht von Defibrillation sondern von einer elektrischen Kardioversion. Eine Alternative zur elektrischen ist die medikamentöse Kardioversion. Dabei kommen insbesondere Kaliumkanalblocker zum Einsatz. Diese verlängern die Repolarisation und damit auch die Refraktärzeit. Das erhöht die Chance, dass die kreisende Erregung auf refraktäre Zellen trifft und verpufft.

Zusammenfassung:

Das Herz kann unabhängig arbeiten, weil es von Schrittmachern angetrieben wird. Der wichtigste ist der Sinusknoten mit einer Frequenz von etwa 70 Schlägen die Minute. Der zweitwichtigste ist der AV-Knoten mit einer Frequenz von 40–50 Schlägen die Minute. Es folgen die anderen Schrittmacher His-Bündel, Kammer-schenkel (Tawara-Schenkel) und Purkinje-Fäden.

Das Aktionspotential des Sinusknotens unterscheidet sich deutlich vom Arbeitsmyokard. Der Sinusknoten hat kein stabiles Ruhemembranpotential. Grund hierfür sind die HCN-Kanäle, die bei Hyperpolarisation öffnen und so die Zelle neu erregen. Öffnen die HCN-Kanäle, strömen Natriumionen in die Zelle ein und das Potential erreicht die Schwelle, bei der die spannungsabhängigen Calciumkanäle öffnen. Calciumionen strömen ein und lösen den schnellen Aufstrich des Aktionspotentials aus. Die Repolarisation erfolgt durch einen Kalium-Ausstrom. Die Leitungsbahnen des Herzens bestehen nicht aus Nervenzellen, sondern aus spezialisierten Muskelfasern.

Der AV-Knoten hat eine verzögernde Wirkung auf die Erregungsausbreitung. Hierdurch werden zu starke Frequenzen nicht auf die Kammern übertragen (Frequenzsieb). Dies ist möglich, weil der AV-Knoten einen kleineren Durchmesser hat und es weniger gap junctions und Natriumkanäle gibt.

Der Sympathikus wirkt über G_s -Proteine:

- positiv inotrop
- positiv lusitrop
- positiv chronotrop
- positiv dromotrop
- positiv bathmotrop

Der Parasympathikus wirkt über G_i -Proteine (nur auf den Vorhof):

- negativ inotrop
- negativ lusitrop
- negativ chronotrop
- negativ dromotrop

3.5. Der Arbeitsablauf am Herzen: Das Arbeitsdiagramm

Das Herz besteht aus zwei Vorhöfen und aus zwei Kammern. Das Blut gelangt über die V. cava superior bzw. inferior aus der Peripherie in den rechten Vorhof. Von da aus kommt es in die rechte Kammer, aus welcher das Blut über die Pulmonalarterien in die Lungen gelangt. In den Lungen wird das Blut oxygeniert (mit Sauerstoff angereichert) und kommt über die Pulmonalvenen zurück zum Herzen, genauer gesagt in den linken Vorhof und dann in die linke Kammer. Anschließend wird es wieder in die Peripherie gepumpt.

Zwischen Vorhof und Kammer sitzen die Segelklappen bzw. AV-Klappen (rechts Trikuspidalklappe, links Mitralklappe). Zwischen rechter Kammer und Truncus pulmonalis liegt die Pulmonalklappe, zwischen linker Kammer und Aorta die Aortenklappe. Sie gehören beide zu den Taschenklappen.

Das linke Herz weist eine höhere Muskelmasse auf. Der Widerstand im Körperkreislauf ist größer als im Lungenkreislauf. Das linke Herz muss deshalb mehr Kraft erzeugen können, um das Blut gegen diesen höheren Widerstand zu pumpen.

Arbeitsdiagramm

Das Arbeitsdiagramm ist eine graphische Visualisierung der Herzarbeit. Es hilft dabei, die Funktionsweise des Herzens besser zu verstehen. Wir werden das Arbeitsdiagramm nun gemeinsam und Schritt für Schritt erstellen. Zur Vereinfachung beschränken wir uns dabei auf das linke Herz. Die Vorgänge lassen sich aber auch analog auf das rechte Herz übertragen.

Ruhedehnungskurve. Für das Arbeitsdiagramm benötigen wir die Ruhedehnungskurve. Sie stellt einen Zusammenhang zwischen der Füllung des Ventrikels und dem intraventrikulären Druck her (sh. Abb. 3.11). Wichtig ist, dass damit der Druck gemeint ist, der passiv durch die Füllung des Herzens entsteht. Betrachtet wird also das Herz in Ruhe. Denn genau wie bei einem Luftballon steigt der Druck im Herzen, wenn wir es füllen. Die Ruhedehnungskurve zeigt, dass der Druck im Ventrikel mit zunehmender Füllung anfangs nur unwesentlich steigt. Erst bei sehr starker Füllung steigt der Druck in der Kammer wesentlich an.

Wir beginnen unser Arbeitsdiagramm mit dem Anfang der Systole an. Unsere Kammer ist also schon mit Blut gefüllt und das Herz muss dieses nun in den Kreislauf auswerfen. In der Zeichnung befinden wir uns bei Punkt A (sh. Abb. 3.11). Um ihn zu finden, müssen wir wissen, dass unser Herz zu Beginn der Systole mit etwa **120 ml** Blut gefüllt ist. Da unser Herz noch ruht, suchen wir uns in der Ruhedehnungskurve also den Punkt bei 120 ml. Der Druck im Herzen beträgt bei Punkt A also etwa 5 mmHg.

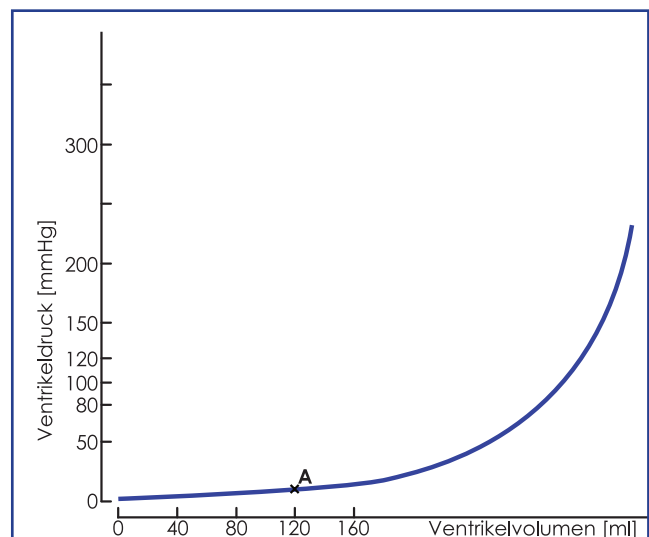


Abb. 3.11: Konstruktion des Arbeitsdiagramms (1): Punkt A kennzeichnet den Beginn der Systole. Das Herz ist gefüllt und beginnt gleich mit der Kontraktion. Noch ist es aber entspannt. Die eingezeichnete Kurve stellt die Ruhedehnungskurve dar.

Nun beginnt die Anspannungsphase. Das Herz kontrahiert sich, die Muskeln spannen sich an. Das Blutvolumen bleibt jedoch unverändert, da die Taschenklappen noch geschlossen sind. Diese Phase nennt man daher **isovolumetrische Anspannungsphase**. Der Druck in der Kammer steigt also an. Die isovolumetrische Anspannungsphase dauert an, bis der diastolische Blutdruckwert erreicht wurde, der in der Aorta herrscht. Typischerweise liegt dieser bei 80 mmHg. Bei diesem Druck können wir also unseren Punkt B einzeichnen (sh. Abb. 3.12).

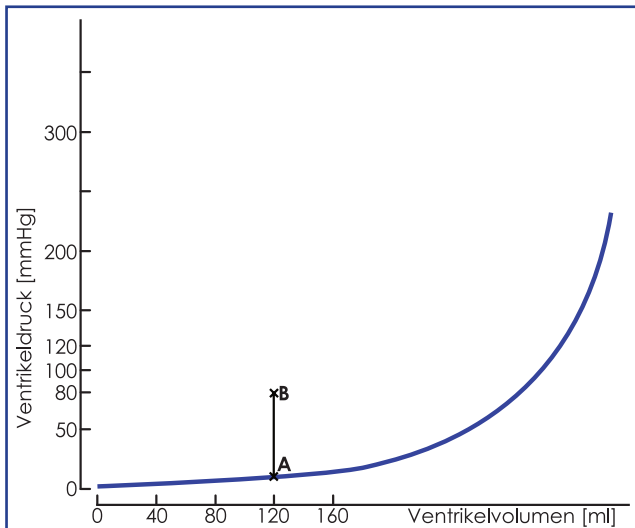


Abb. 3.12: Konstruktion des Arbeitsdiagramms (2): Der Verlauf von A nach B kennzeichnet die isovolumetrische Anspannungsphase. Der Punkt B ist bei Erreichen des diastolischen Blutdrucks einzutragen.

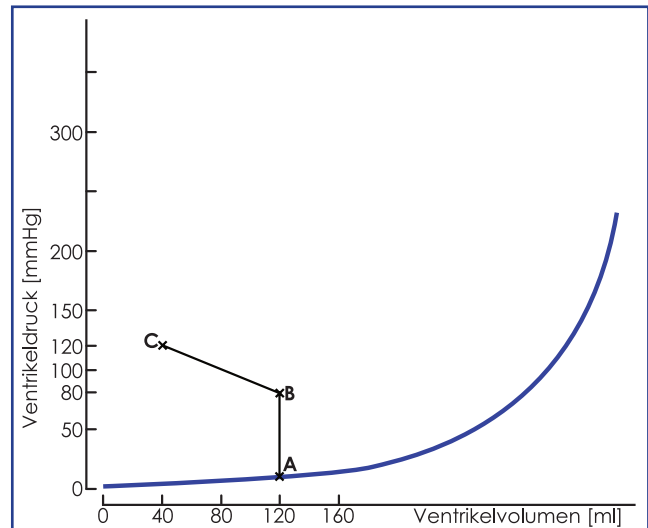


Abb. 3.13: Konstruktion des Arbeitsdiagramms (3): Von B nach C ist die auxotone Austreibungsphase abgebildet. Der Druck bei C entspricht dem systolischen Blutdruck.

Übrigens:

Das Herz drückt während der Anspannungsphase stark auf das Blut. Wenn ihr euch an Physik erinnert, wisst ihr vielleicht noch, dass Flüssigkeiten im Gegensatz zu (idealen) Gasen **inkompressibel** sind. Aus diesem Grund entsteht bei jeder isovolumetrischen Anspannungsphase ein **dumfer und niederfrequenter Ton**. Das Myokard knallt sozusagen auf die stehende Blutsäule. Dies erzeugt den typischen **ersten Herzton**, den man bei der Auskultation des Herzens mit einem Stethoskop hören kann.

Übersteigt der Druck in der Kammer den Druck in der Aorta, wird die Aortenklappe aufgedrückt. Das Blut kann nun ausgeworfen werden. Dabei nimmt der Druck in der Kammer noch stärker zu und erreicht 120 mmHg (wieso der Druck während der Austreibungsphase zunimmt, erklären wir noch im Rahmen des Laplace-Gesetzes). Dabei steigt auch der Blutdruck in der Aorta auf den systolischen Blutdruckwert. Das **Schlagvolumen** (das Volumen, das das Herz in einem Zyklus auswirft), beträgt in etwa 80 ml. Da wir am Anfang 120 ml in der Kammer hatten, verbleiben etwa 40 ml (Punkt C, *sh. Abb. 3.13*). Da sich in dieser Phase sowohl Druck als auch Blutvolumen ändern, nennt man diese Phase auch die **auxotone Austreibungsphase**.

Übrigens:

Oft wird statt dem Schlagvolumen auch die sogenannte Ejektionsfraktion angegeben. Sie bezeichnet, wie viel Prozent vom Blutvolumen, das sich zu Beginn der Systole in der Kammer befand, ausgeworfen wurde. In unserem Beispiel beträgt die Ejektionsfraktion 66% (normalerweise 60-75%).

Nun beginnt die Diastole. Der noch kontrahierte Herzmuskel erschlafft nun erstmal. Sobald der Druck im Herzen unter den Aortendruck gesunken ist, schließen die Taschenklappen. Das Blutvolumen im Herz bleibt konstant. Deshalb nennt man diese Phase **isovolumetrische Erschlaffungsphase** (Punkt D, *sh. Abb. 3.14*).

Übrigens:

Der Schluss der Aortenklappe erzeugt den **zweiten Herzton**, der sehr viel heller und **höherfrequenter** klingt.

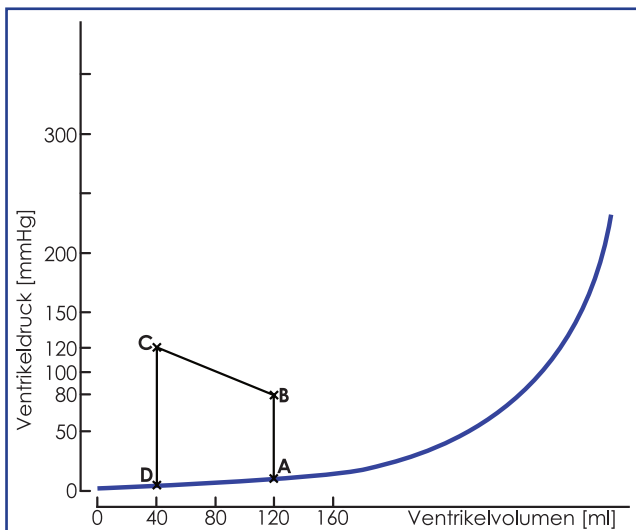


Abb. 3.14: Konstruktion des Arbeitsdiagramms (4): Nach der Austreibungsphase folgt die Erschlaffungsphase, bei der der Druck in der Kammer wieder abfällt, bis er einen Druck entsprechend der Ruhedehnungskurve erreicht hat.

Schließlich öffnen die AV-Klappen. Es folgt die **Füllungsphase**, in der etwa 80 ml Blut aus dem Vorhof in die Kammer einströmt. Die Füllungsphase folgt der Ruhedehnungskurve.

Was wir nun konstruiert haben, ist das Arbeitsdiagramm des Herzens. Es wird auch **Druck-Volumen-Beziehung** genannt und ergibt eine viereckige Fläche. Die

Fläche des Arbeitsdiagramm spiegelt die Herzarbeit wieder. Je größer die Fläche, desto mehr Arbeit muss das Herz leisten.

Vordehnung

Aus dem 2. Kapitel „Muskel“ ist uns schon bekannt, dass ein Muskel mehr Kraft entwickeln kann, wenn er vorgedehnt wurde. Im Skelettmuskel lag das daran, dass die elastischen Rückstellkräfte des Titins steigen und sich dadurch die passiven Rückstellkräfte der Sarkomere erhöhen.

Zwar gibt es Vordehnung auch am Herzen, Titin spielt dafür aber nur eine untergeordnete Rolle. Im Herzen steigt durch Vordehnung die **Calciumsensibilität** der Myofilamente. Das bedeutet, dass schon deutlich niedrigere Calciumkonzentrationen ausreichen, um den Querbrückenzyklus zu aktivieren. Gleichzeitig führen weitere Erhöhungen des Calciumspiegels zu einer stärkeren Zunahme der Kontraktionskraft als normalerweise.

Kurven über Kurven

Man kann das Arbeitsdiagramm noch erweitern und weitere Kurven hinzufügen, die uns später bei der Konstruktion des Arbeitsdiagramms helfen werden (sh. Abb. 3.15).

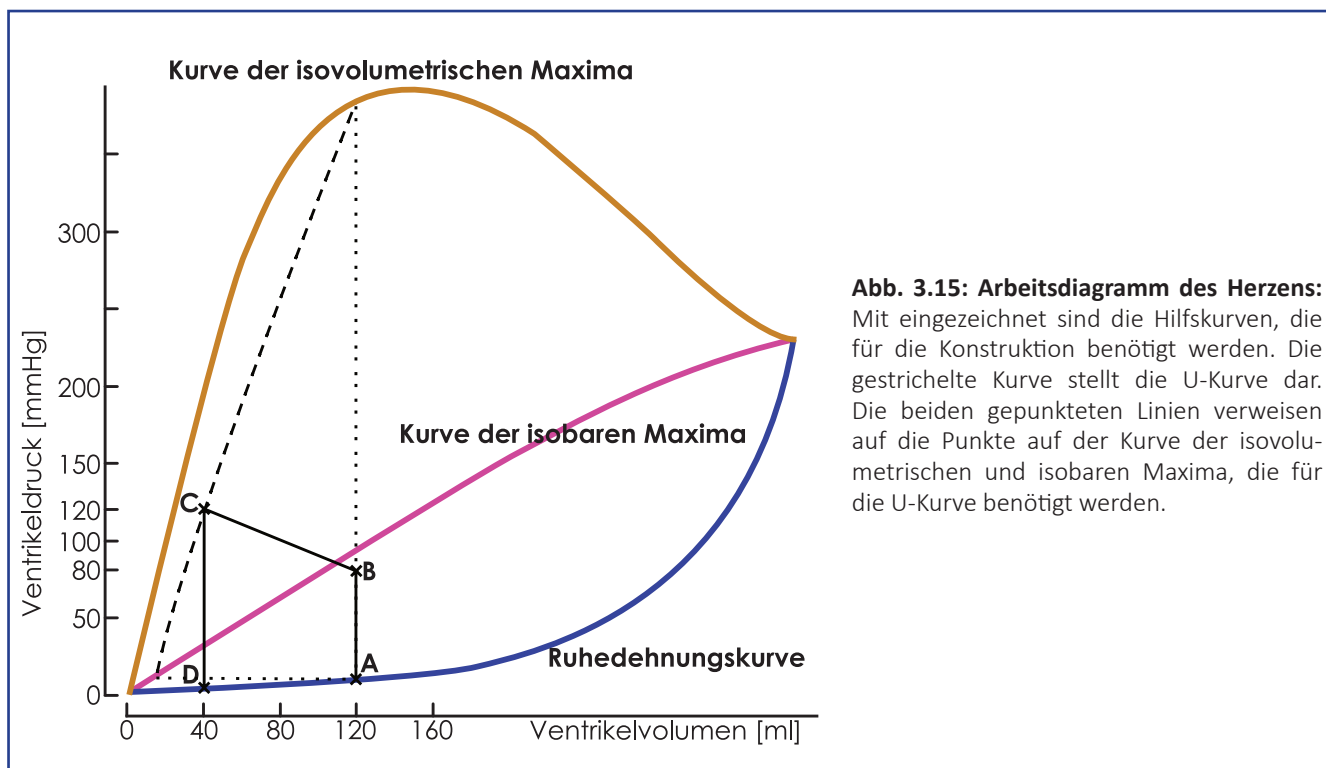


Abb. 3.15: Arbeitsdiagramm des Herzens: Mit eingezeichnet sind die Hilfskurven, die für die Konstruktion benötigt werden. Die gestrichelte Kurve stellt die U-Kurve dar. Die beiden gepunkteten Linien verweisen auf die Punkte auf der Kurve der isovolumetrischen und isobaren Maxima, die für die U-Kurve benötigt werden.

Kurve der isobaren Maxima. Stellen wir uns vor, wir entnehmen im Rahmen eines Experiments das Herz und trennen die Aorta vom Herzen. Stimulieren wir nun das Herz, kann das Blut aus dem Herz ohne Widerstand aus dem Aortenstumpf abfließen. Der Druck in der Aorta stellt nämlich normalerweise einen Widerstand dar, der die Pumparbeit des Herzens erschwert. Schließlich muss das Herz den Druck der Aorta übertreffen, um Blut in sie pumpen zu können.

In unserem Experiment muss das Herz jedoch gegen keinen Widerstand arbeiten. Das führt dazu, dass sich der Druck im Herzen während der Herzaktion nicht ändert, er bleibt konstant. Das Herz kontrahiert sich **isobar**. Nun untersucht man, wie viel Blutvolumen ein Herz maximal auswerfen kann, wenn man es mit einem bestimmten Druck kontrahieren lässt. Trägt man die maximalen Auswurfvolumina für verschiedene Kontraktionsdrücke auf, erhält man die Kurve der isobaren Maxima.

Kurve der isovolumetrischen Maxima. Nun stecken wir einen Stöpsel in den Aortenstumpf. Das Blut kann also aus dem Herz nicht abfließen. Bei einer Herzaktion ist das Volumen im Herzen jetzt konstant. Das Herz kontrahiert sich **isovolumetrisch**.

Trägt man nun graphisch auf, wie hoch der maximale Druck ist, den das Herz bei einem bestimmten Füllungszustand erzeugen kann, erhält man die Kurve der **isovolumetrischen Maxima**.

U-Kurve. Jedem Punkt auf der Ruhedehnungskurve entspricht ein Punkt auf der Kurve der isobaren und isovolumetrischen Maxima. Geht man von dem jeweiligen Punkt auf der Ruhedehnungskurve waagrecht nach links, schneidet er den entsprechenden Punkt auf der Kurve der isobarischen Maxima. Geht man von dem Punkt der Ruhedehnungskurve senkrecht nach oben, gelangt man zum entsprechenden Punkt auf der Kurve der isovolumetrischen Maxima.

Verbinden wir nun die beiden Punkte, die wir erhalten haben, entsteht die U-Kurve. Die U-Kurve ist sehr leicht gekrümmt, weshalb sie fast wie eine Gerade aussieht. Falls du das Arbeitsdiagramm in einem Seminar oder in einer Prüfung anzeichnen sollst, kannst du die U-Kurve aber auch als Gerade durch die beiden Punkte aufzeichnen. Das ist eine gute Näherung.

Konstruktion des Arbeitsdiagramms. Uff, ganz schön harter Tobak, oder? Wozu nun der ganze Aufwand? Keine Sorge, gleich wird (hoffentlich) alles verständlicher.

Das Arbeitsdiagramm, das wir vorhin besprochen haben, solltet ihr konstruieren können. Wir haben in unserem Arbeitsdiagramm den Idealfall besprochen. Es läuft aber nicht jede Herzaktion gleich ab. Was passiert mit den Punkten A, B, C und D, wenn das Herz beispielsweise vermehrt gefüllt wird? Oder was passiert bei Patienten mit Bluthochdruck, wo der Druck in der Kammer mehr ansteigen muss, damit sich die Taschenklappen öffnen? Hierfür benötigt man eine Vorgehensweise, um die Punkte zu konstruieren. Und diese wollen wir nun besprechen (*sh. Abb. 3.15*).

Wir beginnen beim Punkt A_1 . Unsere Kammer ist gefüllt und die Systole kann beginnen. Punkt A_1 liegt auf der Ruhedehnungskurve und gibt an, wie viel Volumen Blut nach der Füllungsphase im Ventrikel ist.

Von Punkt A_1 gehen wir nun senkrecht nach oben, bis wir den diastolischen Blutdruck in der Aorta erreicht haben (normalerweise etwa 80 mmHg). Das ist wieder unsere Anspannungsphase. Wir haben den Punkt B_1 erreicht.

Nun beginnt unsere Austreibungsphase. Die Taschenklappen öffnen sich und das Blut wird in den Kreislauf gepumpt. Aber woher wissen wir jetzt, wo unser Punkt C_1 ist? Der systolische Blutdruck hilft uns etwas. Das ist der maximale Druck, den das Herz bei der Austreibungsphase erzeugt. Wir gehen in diesem Beispiel von einem systolischen Druck von 120 mmHg aus. Punkt C_1 liegt also auf dieser Höhe. Aber wo genau? Wie viel Blut verbleibt im Herzen?

Dafür brauchen wir nun die U-Kurve. Wir haben eben gelernt, dass jedem Punkt auf der Ruhedehnungskurve ein Punkt auf der Kurve der isobaren und isovolumetrischen Maxima entspricht. Diese beiden Punkte suchen und verbinden wir nun und erhalten die U-Kurve. Der gesuchte Punkt C_1 liegt auf dieser U-Kurve. Wir müssen nun nur noch schauen, wo auf der U-Kurve 120 mmHg liegen. Dort ist Punkt C_1 .

Zum Punkt D_1 gelangen wir, indem wir von Punkt C_1 senkrecht nach unten bis zur Ruhedehnungskurve gehen. Dies entspricht der Entspannungsphase.

Die Füllungsphase folgt der Ruhedehnungskurve zu Punkt A_1 .

Frank-Starling-Mechanismus

Ihr glaubt, ihr hättet es jetzt endlich geschafft? Leider nicht. Jetzt wird es noch komplizierter. Aber keine Sorge, das schaffen wir auch noch!

Herr Frank und Herr Starling entdeckten das Phänomen, dass die Herzkraft mit der Vordehnung ansteigt. Welcher Mechanismus dem zugrunde liegt,

haben wir ja schon besprochen: Eine erhöhte Calciumsensibilität.

Der Sinn der Vordehnung am Herzen ist, dass sich das Herz so an eine neue „äußere“ Bedingung anpassen kann. Manchmal kann ein erhöhter Druck in der Aorta herrschen, gegen den angepumpt werden muss. Genauso kann es sein, dass aufgrund eines erhöhten venösen Rückstromes mehr Blut in die Kammern gelangt, welches ebenso herausgepumpt werden muss. In beiden Fällen muss die Herzkraft gesteigert werden. Der Mechanismus, der dies ermöglicht, wird Frank-Starling-Mechanismus genannt.

Wir gehen die beiden genannten Szenarien nun einmal durch.

Erhöhter venöser Rückstrom (Volumenbelastung).

Eine Volumenbelastung entsteht zum Beispiel, wenn mehr Blut in die Kammern fließt als normal. Die Füllung des Herzens nimmt also zu. Dadurch verschiebt sich der Punkt A_1 in dem Diagramm nach rechts zu A_2 zu höheren ml-Werten (verbleibt aber auf der Ruhedehnungskurve). Das Herz ist dadurch gleichzeitig stärker gedehnt und kann mehr Kraft erzeugen, um das erhöhte Volumen auszuwerfen. Dies können wir nun graphisch visualisieren (sh. Abb. 3.16).

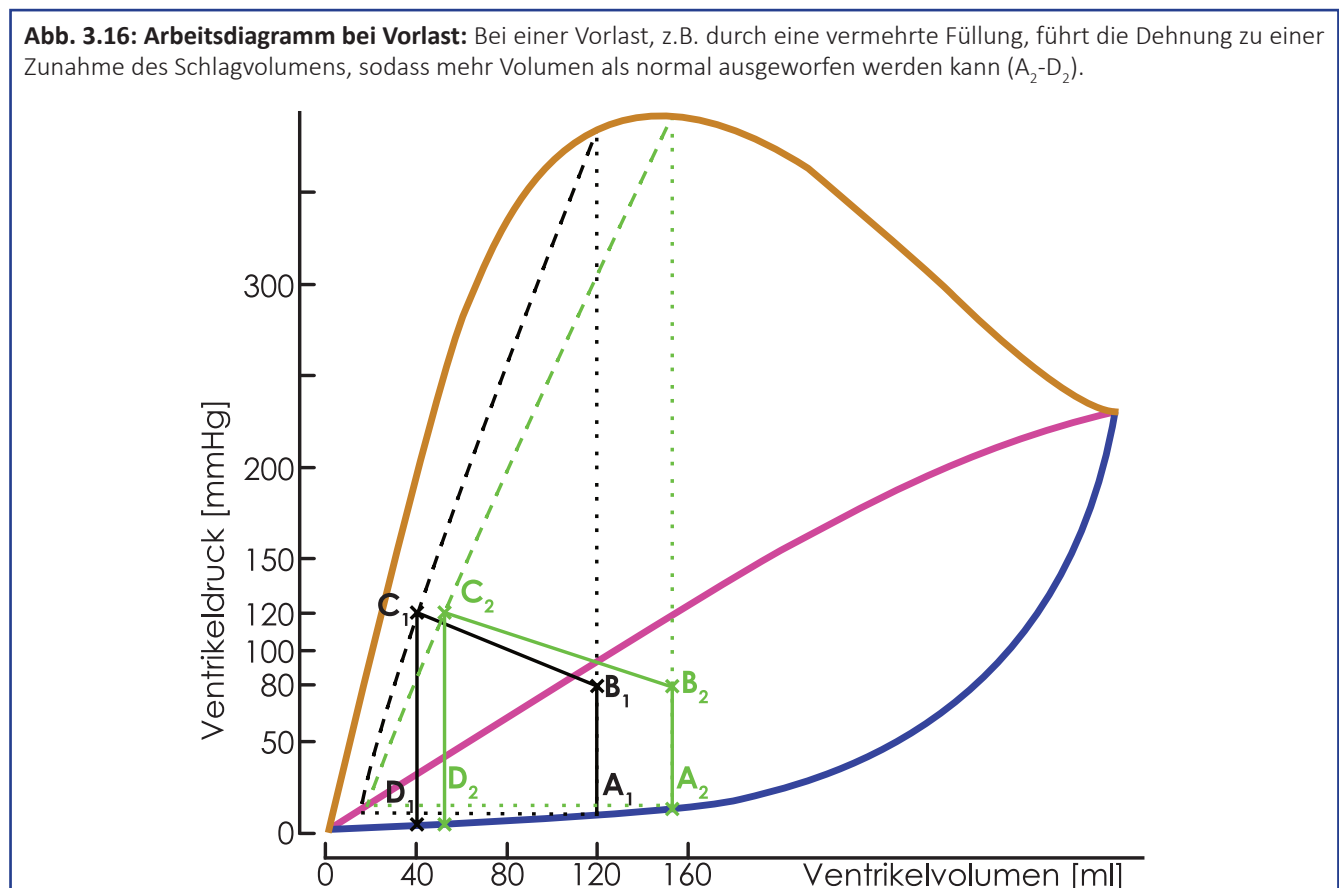
Den Punkt B_2 erhalten wir wieder, indem wir von A_1 senkrecht nach oben gehen, bis wir 80 mmHg erreicht haben (wir gehen davon aus, dass sich der Blutdruck nicht geändert hat).

Für den Punkt C_2 benötigen wir eine neue U-Kurve. Wir suchen uns also die Punkte auf der Kurve der isobaren und isovolumetrischen Maxima, die zum Punkt A_1 gehören und skizzieren die U-Kurve. C_2 liegt dann dort, wo die U-Kurve 120 mmHg erreicht.

Das Arbeitsdiagramm, das wir nun gezeichnet haben, zeigt, dass der neue Punkt D_2 sehr nahe an D_1 liegt. Dies ist ein Indiz dafür, dass das Herz auf die vermehrte Füllung mit einer stärkeren Kraftentwicklung reagiert hat und mehr Blut gepumpt hat. Ganz normalisiert hat sich das Blutvolumen zwar noch nicht. Es ist noch immer etwas mehr Blut in der Kammer als normal. Der Überschuss kann in den nächsten Kontraktionen immer mehr abgebaut werden.

Merke:

Eine Volumenbelastung nennt man auch Vorlast oder Preload.



Übrigens:

Betrachtet man die Fläche der beiden Arbeitsdiagramme, dann zeigt das zweite Arbeitsdiagramm, bei dem das Herz vermehrt gefüllt wurde, eine größere Fläche. Weil die Fläche mit der Arbeit korreliert, zeigt auch das, dass das Herz mehr Arbeit geleistet hat.

Fazit: Eine Volumenbelastung erhöht die Herzkraft und steigert die Arbeit, die das Herz leistet.

Erhöhter Aortendruck. Die Aortenklappe öffnet sich erst dann, wenn der Druck in der Kammer den Aortendruck übersteigt. Bei Patienten mit Bluthochdruck kann sich das Öffnen der Klappe also verzögern. Gehen wir beispielhaft davon aus, dass der diastolische Blutdruck nicht 80 mmHg sondern 120 mmHg beträgt.

Zum Vergleich ist in der Abbildung (sh. Abb. 3.17) von $A_1 - D_1$ das normale Arbeitsdiagramm aufgetragen. Bei unserem Patienten mit Bluthochdruck beginnen wir

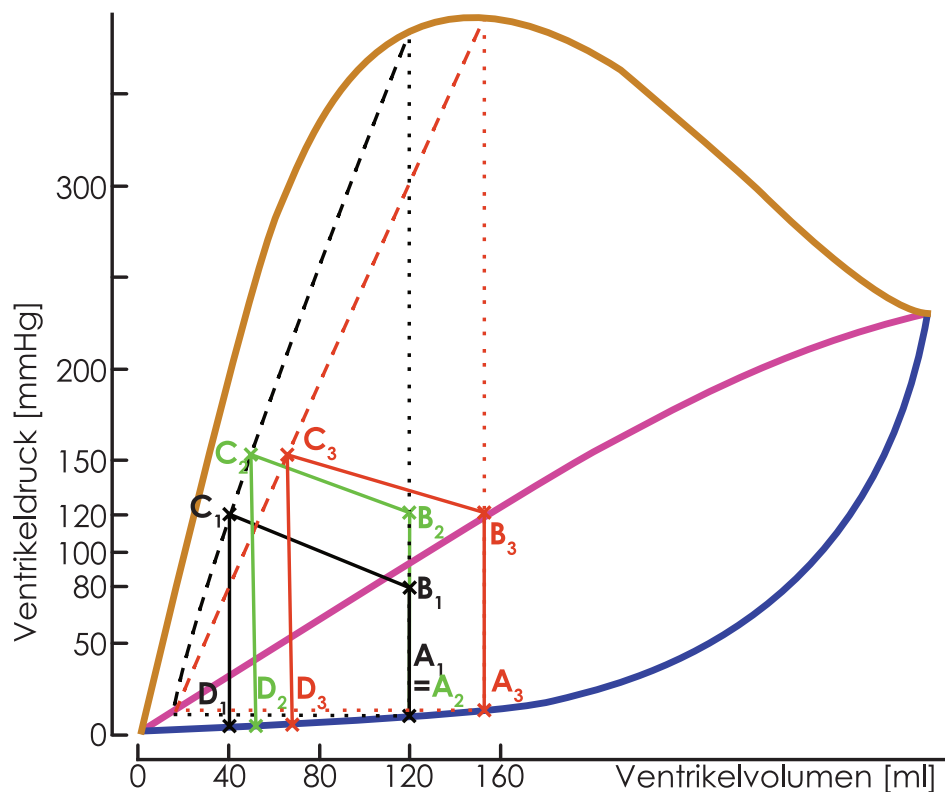
im Arbeitsdiagramm nun bei A_2 . A_2 ist identisch zu A_1 . Das Herz wird nämlich genauso viel gefüllt wie normal. Jetzt beginnt die Anspannungsphase. Wir gehen senkrecht nach oben, bis wir den diastolischen Blutdruck erreicht haben. Diesmal ist das bei 120 mmHg. Wir haben B_2 . Für C_2 benötigen wir wieder unsere U-Kurve, die zu A_2 gehört. Da A_2 identisch zu A_1 ist, haben sie auch identische U-Kurven. Dann tragen wir C_2 dort ein, wo die U-Kurve den systolischen Blutdruck erreicht. In unserem Beispiel ist das bei etwa 150 mmHg.

Von C_2 gehen wir wieder nach unten, bis wir die Ruhe-dehnungskurve erreicht haben. Dann haben wir D_2 gefunden.

Auffällig ist, dass das Schlagvolumen deutlich abgenommen hat. Das liegt daran, dass unser Herz gegen einen größeren Widerstand pumpen musste, darauf aber nicht vorbereitet war. Es hat die gleiche Kraft erzeugt wie immer, die war diesmal aber nicht ausreichend, um das reguläre Blutvolumen auszuwerfen.

Hinweis: Im letzten Beispiel (Vorlast) war das anders. Dort wurde das Herz zwar durch eine vermehrte Füllung auch belastet, die vermehrte Füllung hat aber

Abb. 3.17: Arbeitsdiagramm bei Nachlast: Bei einer Nachlast, z.B. durch eine arterielle Hypertonie, wird aufgrund des erhöhten Widerstandes in der Aorta zunächst weniger Blut als normal ausgeworfen ($A_2 - D_2$). Das führt im nächsten Herzzyklus zu einer erhöhten Füllung des Herzens, was die Herzkraft steigert (Vorlast) und dadurch das Schlagvolumen wieder erhöht ($A_3 - D_3$).



durch die verstärkte Vordehnung dazu geführt, dass das Herz sofort mehr Kraft entwickeln konnte.

Durch das verminderte Schlagvolumen ist am Ende der Systole mehr Blut in der Kammer verblieben. Das Herz wird nun wieder gefüllt. Da die Füllung nicht eingeschränkt ist, führt das dazu, dass unser Herz jetzt mehr gefüllt wird als normal (erhöhtes Restvolumen + normale Füllung = mehr enddiastolisches Blutvolumen). Aus der Nachlast wurde jetzt also eine Vorlast. Unser Herz kann im nächsten Zyklus mehr Kraft entwickeln. Zeichnen wir das nächste Arbeitsdiagramm nach demselben Schema an (A_3 - D_3), dann sehen wir, dass das Schlagvolumen wieder zugenommen hat. Das Herz hat sich an den erhöhten Widerstand angepasst. Durch eine vermehrte enddiastolische Füllung wird es jetzt mehr vorgedehnt und kann gegen den erhöhten Aortendruck pumpen.

Merke:

Bei einem erhöhten Aortendruck spricht man auch von Nachlast oder afterload.

Funktion des Frank-Starling-Mechanismus. Der Sinn des Frank-Starling-Mechanismus ist, dass sich das Herz neuen Gegebenheiten anpassen kann. Sprich: Kommt mehr Blut in die Kammer wird auch mehr gefördert. Erhöht sich der Widerstand im Kreislauf, pumpt das Herz stärker dagegen.

Auf diese Weise können rechtes und linkes Herz auch **synchronisiert** werden. Das bedeutet, dass beide Herzhälften das gleiche Volumen pumpen.

Stellen wir uns vor, der Widerstand im Körperkreislauf erhöht sich (erhöhter Aortendruck). Ohne Frank-Starling-Mechanismus würde das rechte Herz so viel Blut pumpen wie immer, das linke Herz würde aber plötzlich weniger pumpen, weil es mit dem erhöhten Widerstand nicht zurechtkommt. Dann würde sich das Blut vor dem linken Herzen in die Lungen zurückstauen. Das führt dann unter anderem zu Lungenödem, weil das Wasser aus dem Blut in die Lungen gepresst wird.

Übrigens:

Genau das ist das Problem bei einer partiellen Herzinsuffizienz. Ist nur eine Herzhälfte von einer Herzinsuffizienz betroffen, funktioniert die Synchronisation der Herzhälften nicht mehr und das Blut staut sich entweder in die Lunge oder in den Körper zurück.

Der Frank-Starling-Mechanismus stellt also sicher, dass unser Herz ein identisches Volumen pumpt. Das Volumen, das unser Herz pro Zeit auswirft, wird auch **Herzzeitvolumen** (HZV) oder **Herzminutenvolumen** genannt.

$$HZV = \text{Schlagvolumen} \times \text{Herzfrequenz}$$

Sympathikus und Parasympathikus passen das HZV an die Bedürfnisse des Körpers an. Bei körperlicher Anstrengung kann das HZV beispielsweise erhöht werden.

Laplace-Gesetz

Mithilfe des Laplace-Gesetzes können wir beschreiben, wie viel Druck ein Herz erzeugen kann, wenn sich das Herzvolumen oder die Wanddicke ändern. Denn das Herz kann – wie andere Muskeln auch – wachsen (hypertrophieren) wenn es länger stark beansprucht wird. Das Herz kann dann mehr Kraft entwickeln. Unser Herz kann (bzw. darf) aber nicht unbegrenzt groß werden. Ab einer Größe, die etwa 500 g entspricht, kommt es zu Versorgungsengpässen, weil das Myokard dann nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt werden kann.

Übrigens:

Sportler besitzen oft ein großes Herz. Interessanterweise haben diese Sportler einen deutlich niedrigeren Puls als normale Menschen. Das liegt daran, dass ihr Herz so stark pumpen kann, dass es viel mehr Blut in einer Kontraktion auswerfen kann als normal. Das Herz muss dadurch viel seltener kontrahieren um das gleiche HZV aufrecht zu erhalten.

Herr Laplace hat in seinem Gesetz den Zusammenhang zwischen Innendruck p , Innenradius r , Wanddicke d

und Wandspannung K beschrieben. Sein Gesetz gilt eigentlich nur für Kugeln. Deshalb ist es beim Herzen auch nur annäherungsweise richtig.

Bei jeder Kugel gibt es eine Kraft, die diese zusammenhält (oder zusammendrückt), und eine Kraft, die sie sprengen möchte.

Für die zusammenhaltende Kraft gilt:

$$F_1 = K \times 2r \times \pi \times d$$

Für die sprengende Kraft gilt:

$$F_2 = p \times r^2 \times \pi$$

Damit die Kugel existieren kann, müssen beide Kräfte gleich groß sein (ansonsten würde sich die Kugel sprengen oder zusammenziehen). Wenn man die beiden Formeln dann gleichsetzt, erhält man das Laplace-Gesetz:

Merke:

Laplace-Gesetz:

$$K = p \times \frac{r}{2d}$$

oder

$$p = K \times \frac{2d}{r}$$

Je dicker die Wand ist, desto mehr Druck kann das Herz also aufbauen. Je größer das Volumen im Herzen (und damit der Innenradius r), desto schwerer ist es, Druck aufzubauen.

Die genaue Herleitung des Laplace-Gesetzes müsst ihr euch nicht merken. Aber die Grundzüge solltet ihr verstehen.

Übrigens:

Die Wandspannung wird häufig auch **tangentiale Wandspannung** genannt. Das liegt daran, dass ihre Kraft von jedem Punkt der Herzwand tangential weggeführt (sh. Abb. 3.19).

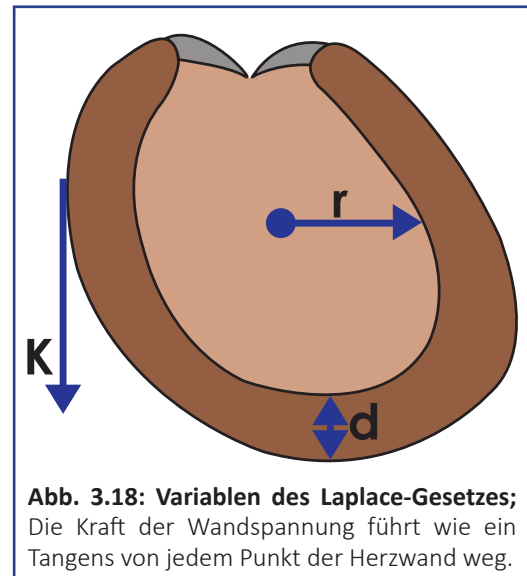


Abb. 3.18: Variablen des Laplace-Gesetzes; Die Kraft der Wandspannung führt wie ein Tangens von jedem Punkt der Herzwand weg.

Howard: „Das ist kein Vita-Krieg. Ich verkaufe den ganzen Kram an Larry aus dem Comicbuchladen.“

Raj: „Wieso Larry? Hat er es als Erster beansprucht?“

Howard: „Vergiss diesen Erster-Mist!“

Leonard: „Er hat mir einen fairen Preis für die ganze Sammlung gemacht.“

Sheldon: „Wie viel zahlt er? Ich gehe mit.“

Raj: „Ich zahle das gleiche plus 1000 Rupien.“

Sheldon: „Wie ist der Wechselkurs?“

Raj: „Das geht dich gar nichts an! Nehm' es oder lass' es!“

The Big Bang Theory

1000 Rupien klingen nach viel. Dabei sind das nur etwa 14 Euro. Das Beispiel vermittelt sehr gut eine der wichtigsten Lehren, wenn es um Rechenaufgaben (bei allen Formeln, nicht nur bei dieser) geht: **Achtet auf die Einheiten!** In Klausurfragen kann es durchaus mal vorkommen, dass die verschiedenen Variablen in unterschiedlichen Einheiten angegeben sind (z.B. Radius in m und Durchmesser in cm). Ihr müsst sie dann erst in eine gemeinsame Einheit umrechnen (z.B. beides in m), bevor ihr sie in die Formel einsetzt.

Mithilfe des Laplace-Gesetzes können wir nun auch beschreiben, wieso in der auxotonen Austreibungs-

phase des Herzens (sh. Arbeitsdiagramm) der Druck in der Kammer noch weiter zunimmt. In der Austreibungsphase wird der Radius kleiner, weil sich das Herz ja entleert. Die Wanddicke dagegen nimmt zu, weil sich der Muskel weiter kontrahiert (sh. Abb. 3.19). Beides begünstigt laut der Formel eine Zunahme des Druckes.

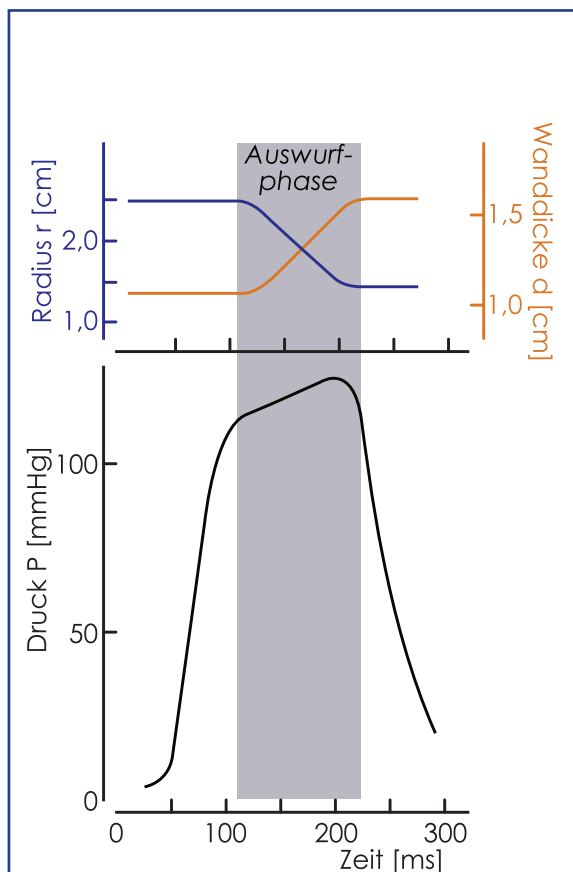


Abb. 3.19: Druckzunahme in der Auswurfphase:
 Oben: Während der Auswurfphase (markierter Bereich) nehmen Radius ab und Wanddicke zu.
 Unten: Entsprechend des Laplace-Gesetzes steigt deshalb während der Auswurfphase der Druck in den Kammern an.

Herzinsuffizienz

Bei einer Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, ein ausreichendes HZV aufzubringen. Eine Herzinsuffizienz entsteht oftmals durch chronische Dauerbelastungen des Herzens, wenn es beispielsweise zu stark gefüllt wird. Die vermehrte Füllung erhöht die Wandspannung K des Herzens. Kompensatorisch führt das dann zu einer Hypertrophie des Herzens und damit zu einer Zunahme der Wanddicke (sh. Abb. 3.20).

Da Wandspannung und Wanddicke **umgekehrt proportional** zueinander stehen (sh. Laplace-Gesetz), kann so der Druck im Herzen konstant gehalten werden. Solange dies möglich ist, spricht man von einer kompensatorischen Hypertrophie.

Steigt die Belastung des Herzens noch weiter an, kann die Wanddicke irgendwann nicht noch weiter zunehmen. Denn die Herzwand muss durch die Koronargefäße mit Blut versorgt werden. Ab einer bestimmten Dicke könnte die Wand allerdings nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt werden. Die Wanddicke bleibt dann konstant, durch die Wandspannung nimmt dann der Radius im Herzen zu. Laut Laplace-Gesetz führt das dann dazu, dass der Druck, den das Herz erzeugen kann, abnimmt und die Ejektionsfraktion sinkt.

Dadurch entsteht ein Teufelskreis. Die verkleinerte Ejektionsfraktion führt zu einem erhöhten enddiastolischen Blutvolumen im Ventrikel. Dadurch wird das Herz noch mehr belastet, weil jetzt noch mehr Blut in der Kammer ist. Die zusätzliche Belastung führt wiederum zu einer Zunahme des Radius und das reduziert Druck und damit Ejektionsfraktion noch weiter.

Übrigens:

Ein Beispiel für eine derartige Belastung ist die Aortenklappenstenose, die eine sehr häufige Ursache für die Linksherzinsuffizienz darstellt. Dabei öffnet die Aortenklappe nicht mehr ausreichend. Das führt dazu, dass das Herz dauerhaft gegen einen größeren Widerstand pumpen muss. Anfänglich kann das durch eine Hypertrophie kompensiert werden. Ist keine weitere Hypertrophie mehr möglich, kann das Herz nicht mehr effizient genug gegen den erhöhten Widerstand pumpen und Restblut verbleibt in der Kammer.

KLINIK: Herztöne und -geräusche

Bei der Auskultation eines Herzens kann man Herztöne und Herzgeräusche hören. Diese muss man jedoch unbedingt scharf trennen. Herzton und Herzgeräusch ist nicht dasselbe.

Herztöne. Diese entstehen durch die Pump- und Entspannungsarbeit des Herzens.

Der **1. und der 2. Herzton** sind physiologisch und sind bei allen gesunden Menschen zu hören. Wie schon erklärt entsteht der 1. Herzton zu Beginn der

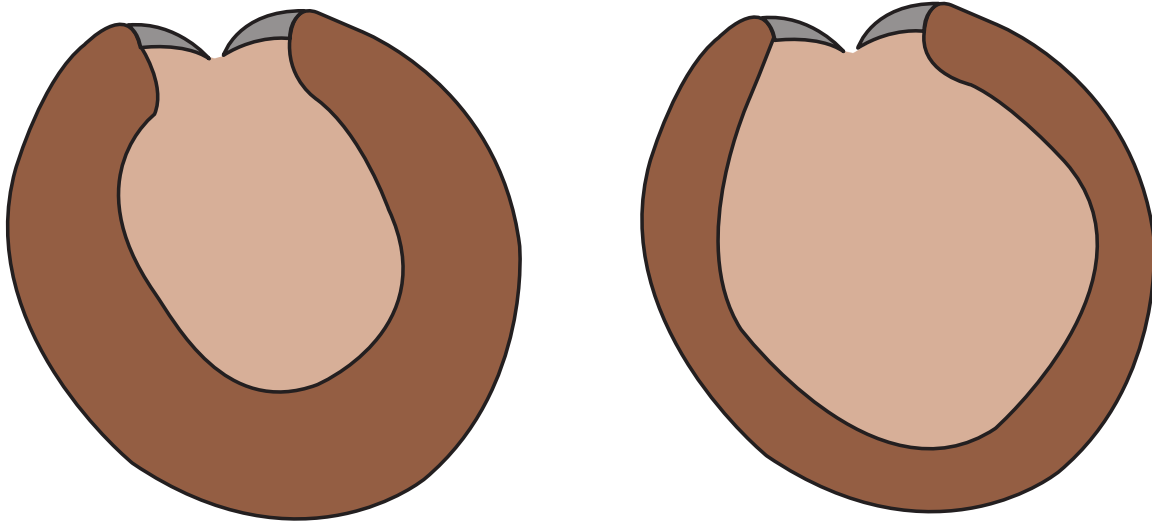


Abb. 3.20: Hypertrophie des Herzens:

Links: Kompensatorische bzw. konzentrische Hypertrophie: Die Vergrößerung des Herzens wird durch eine Zunahme der Wanddicke kompensiert.

Rechts: Dekompensierte bzw. dilatorische Hypertrophie: Das Herz vergrößert sich ohne Zunahme der Wanddicke. Das führt zur Abnahme der Ejektionsfraktion.

Anspannungsphase, wenn der Herzmuskel auf das Blut klatscht, und der 2. Herzton am Ende der Austreibungsphase, wenn die Taschenklappen schließen.

Der **3. Herzton** wird auch „Herzinsuffizienzton“ genannt. Bei einer Herzinsuffizienz wird keine adäquate Ejektionsfraktion erreicht. Das heißt, das normale Blutvolumen wird nicht nach außen befördert und es verbleibt ein erhöhtes Restvolumen im Ventrikel. Wenn jetzt die Diastole einsetzt und sich der Ventrikel noch weiter mit Blut füllt, klatscht das neue Blut aus dem Vorhof auf das Blut, das in der Systole nicht ausgeworfen werden konnte. Der 3. Herzton entsteht. Dieser kann bei manchen Menschen, wie bei vielen Kindern und einigen jungen Erwachsenen physiologisch sein, gilt jedoch ansonsten als pathologisch.

Der **4. Herzton** wird auch Vorhoftton genannt. Er entsteht ähnlich wie der 3. Herzton, wenn die Austreibungsphase gestört ist und mehr Blut in der Kammer verbleibt. Bei der Vorhofkontraktion entsteht dann ein Ton, wenn das Restblut in den übermäßig gefüllten Ventrikel gepumpt wird. Bei Kindern ist der 4. Herzton physiologisch.

Merke:

1. Herzton: Muskelanspannungston (Beginn der Anspannungsphase)
2. Herzton: Klappenschlusston (Ende der Austreibungsphase)
3. Herzton: Ventrikelfüllungston (Füllungsphase)
4. Herzton: Vorhofkontraktion (Ende der Füllungsphase)

Herzgeräusche. Im Gegensatz zu Herztönen sind Herzgeräusche von ihrem Klangcharakter unregelmäßig und nicht so klar (z.B. Rauschen). Geräusche entstehen oft bei Defekten der Herzklappen. Bei einer Klappenstenose (verminderte Öffnung der Klappe) wird das Blut durch eine zu enge Öffnung gedrückt, was ein Geräusch erzeugt. Bei einer Klappeninsuffizienz (inkompletter Schluss einer Klappe) strömt Blut in eine falsche Richtung (bei einer Mitralklappeninsuffizienz beispielsweise in der Systole von der Kammer zurück in den Vorhof).

Zusammenfassung:

Die Herzarbeit kann man in verschiedene Arbeitsschritte unterteilen.

In der Phase der isovolumetrischen Anspannungsphase kontrahiert das Herz und drückt auf das gleichbleibende Blutvolumen. In der darauffolgenden auxotonen Austreibungsphase wird das Blut aus dem Ventrikel in die Peripherie befördert. Diese zwei Phasen machen die Systole aus. Die Diastole wird unterteilt in eine isovolumetrische Erschlaffungsphase (das Herz entspannt sich) und in eine Füllungsphase (die Ventrikel werden mit neuem Blut aus den Vorhöfen gefüllt).

Stellt man die Herzaktionen graphisch dar, so entsteht das Arbeitsdiagramm. Dieses Diagramm kann man durch weitere Hilfskurven ergänzen, die man experimentell bestimmt hat (Kurve der isovolumetrischen Maxima, etc.) und die man für die Konstruktion des Arbeitsdiagramms benötigt.

Der Frank-Starling-Mechanismus sorgt für eine Synchronisierung des rechten und linken Herzen. Dies beruht auf eine Zunahme der Herzkraft durch Vordehnung. Die vermehrte Dehnung erhöht die Empfindlichkeit für Calcium.

Das Laplace-Gesetz setzt Wandspannung, Wanddicke und Druck in der Kammer in Relation. Damit die Ejektionsfraktion konstant gehalten wird, muss beispielsweise die Wanddicke zunehmen, wenn sich die Wandspannung erhöht. Eine Herzinsuffizienz entsteht, wenn die Wanddicke nicht mehr weiter zunehmen kann und daher die Kompensationsmechanismen ausgeschöpft sind.

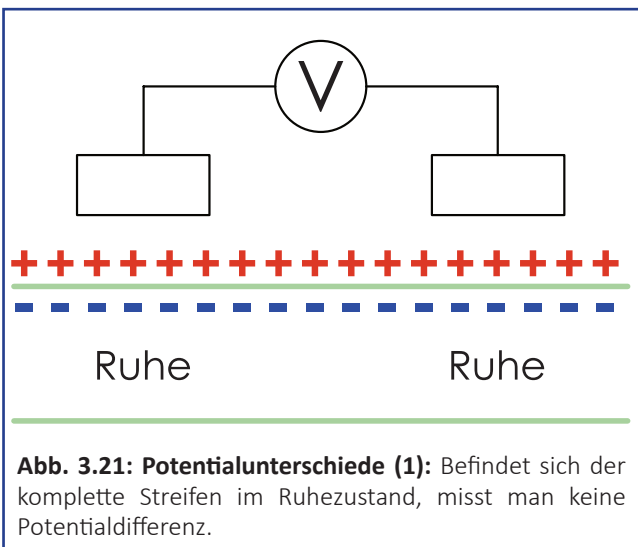
3.6 Mysteriöse Kurven: Das EKG

Priya: „Was ist passiert?“
 Bernadette: „Howards Mutter hat eine Herz-
 attacke, weil ich mit ihm Sex haben
 kann und sie nicht!“
The Big Bang Theory

Das Elektrokardiogramm (EKG), auch Herzstromkurve genannt, ist neben der Sonographie die wichtigste nicht-invasive Methode, um das Herz zu untersuchen. Was hierbei gemessen wird, ist **nicht** der Herzschlag im mechanischen Sinne, sondern die **Erregungsausbreitung**, indem **Potentialunterschiede** zwischen den beiden Elektroden einer Ableitung gemessen werden.

EKG – Grundüberlegungen

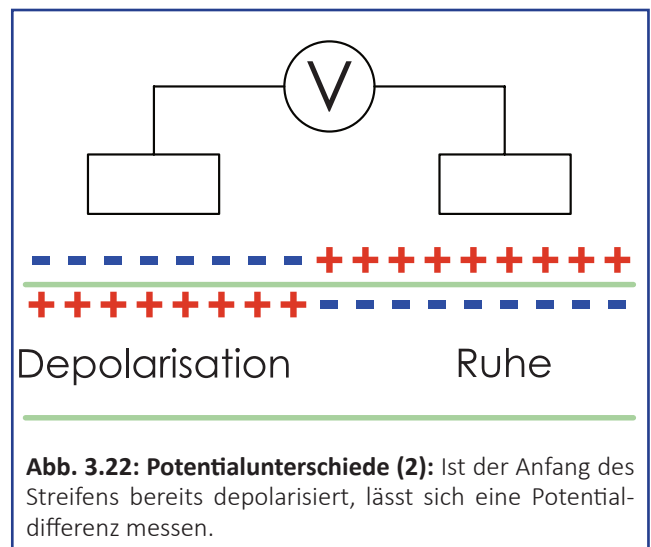
Betrachten wir zur Vereinfachung erst mal nur einen kurzen Streifen von Herzmuskelzellen. Eine Elektrode befindet sich am Anfang des Streifens, die zweite Elektrode am Ende des Streifens. Diese Ableitung des EKGs zeigt nun die Potentialunterschiede zwischen den beiden Elektroden.



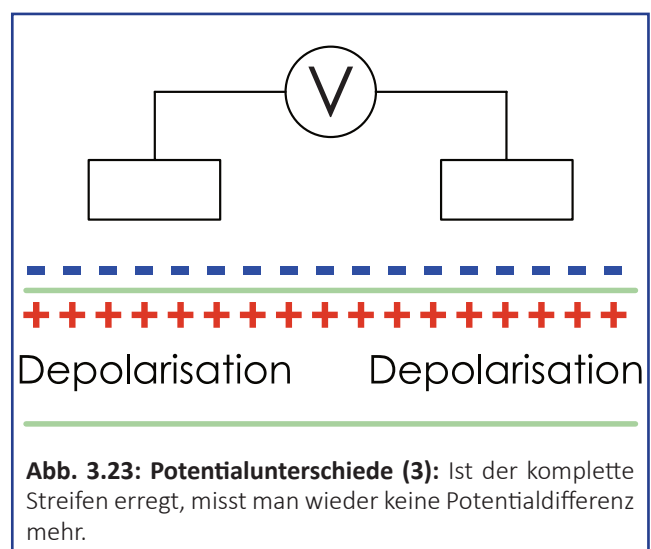
Im Ruhezustand ist das Herzgewebe **intrazellulär negativ** (das Ruhepotential liegt ja bei rund -90 mV), **extrazellulär** dagegen **positiv** geladen (sh. Abb 3.21). In diesem Zustand messen die Elektroden keine Potentialdifferenz, weil unter beiden Elektroden das

gleiche Potential herrscht (der komplette Streifen ist im Ruhepotential).

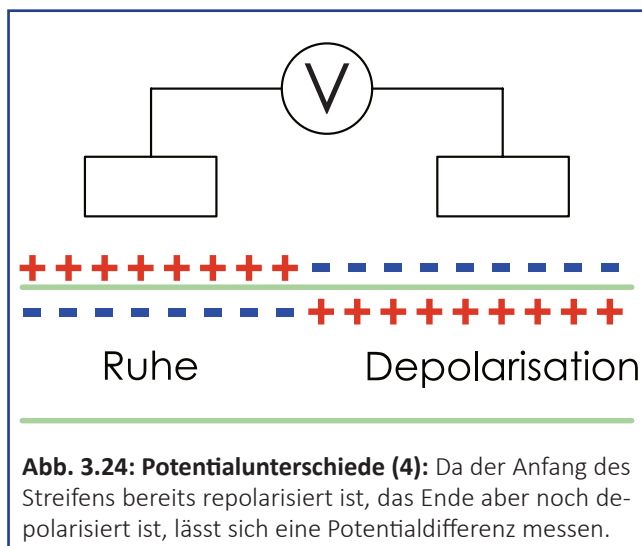
Findet jetzt am Anfang des Streifens eine **Depolarisation** statt, so werden das **Zellinnere positiv** und der **Extrazellularraum negativ**. Das noch nicht erregte Nachbargewebe ist nach wie vor innen negativ und außen positiv geladen. Jetzt gibt es einen Potentialunterschied (sh. Abb. 3.22). Ein **elektrischer Vektor** weist immer von **Minus nach Plus**. Da man mit den Elektroden die **extrazellulären** Verhältnisse misst, zeigt der Richtungsvektor vom erregten Gewebe (außen negativ) in Richtung des nicht-erregten Gewebes (außen positiv).



Da die Herzmuskelzellen über gap junctions verbunden sind, breitet sich die Erregung über den kompletten Streifen aus. Sobald der gesamte Streifen depolarisiert ist, wird wieder kein Potentialunterschied gemessen (sh. Abb. 3.23). Die Elektroden zeigen wieder keinen Ausschlag.



Nun beginnt der Anfang des Streifens sich zu repolarisieren, während das später erregte Ende des Streifens noch depolarisiert ist (sh. Abb. 3.24). Damit herrscht wieder ein Potentialunterschied. Weil der elektrische Vektor von minus nach plus zeigt, zeigt der Richtungsvektor nach links.



Ist dann der komplette Streifen repolarisiert, gibt es wieder keinen Potentialunterschied.

Physikalische Grundlagen. Was sind die physikalischen Grundlagen dahinter?

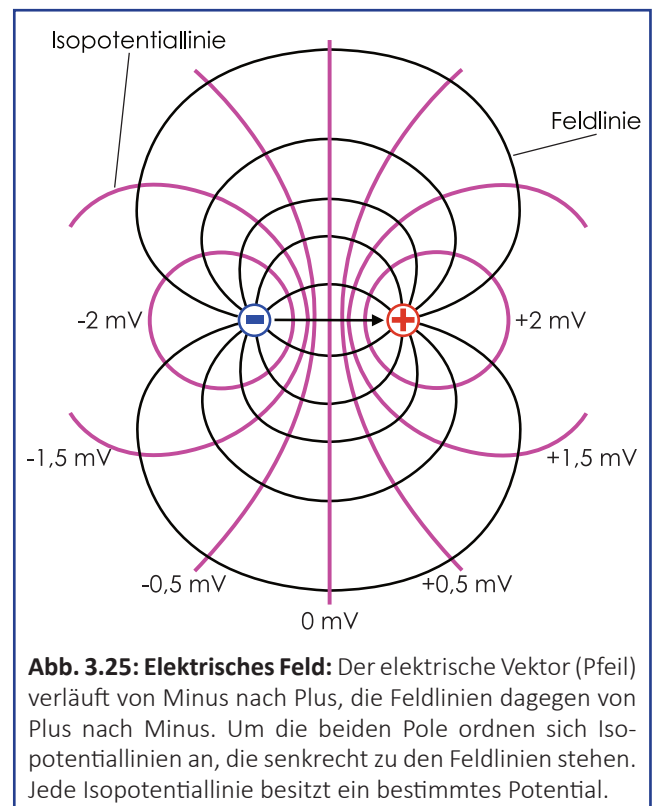
Unser Streifen aus Herzmuskelzellen fungierte als **Dipol**. Ein Dipol entsteht durch das Vorhandensein zweier benachbarter, jedoch gegensätzlicher Pole (Minuspol und Pluspol).

Ein Dipol erzeugt ein **elektrisches Feld**, mit den dazugehörigen Feld- und Isopotentiallinien. Zwischen zwei Ladungen herrscht eine Kraft, die als **Coulombkraft** bezeichnet wird und ein elektrisches Feld erzeugt. Befinden sich in diesem elektrischen Feld Ladungen, wird auf diese Ladungen eine Kraft ausgeübt. Wie stark diese Kraft ist, wird von den Feldlinien verdeutlicht. Die **elektrischen Feldlinien** verlaufen vom **positiven Pol zum negativen Pol**.

Isopotentiallinien verlaufen senkrecht zu den Feldlinien. Bewegt man eine Ladung in einem elektrischen Feld entlang einer Isopotentiallinie, wird keine Arbeit geleistet.

Jede Isopotentiallinie besitzt ein bestimmtes Potential. Je näher sich eine Isopotentiallinie an einem der beiden Pole befindet, desto größer ist ihr Potential. Isopotentiallinien die auf Seiten des Minuspols liegen, haben ein negatives Potential, Isopotentiallinien, die

auf Seiten des Pluspols liegen, haben ein positives Potential. Die Isopotentiallinie, die genau in der Mitte zwischen den beiden Polen liegt, hat ein Potential von 0 (sh. Abb. 3.25).



Was bedeutet das? Stecken wir zwei Elektroden in das elektrische Feld und messen einmal die Spannung. Jede Elektrode befindet sich nun auf einer Isopotentiallinie. Spannung ist immer eine Potentialdifferenz. Die Spannung, die wir messen, ergibt sich also als **Differenz** von deren Potentialen.

Befindet sich eine Elektrode auf der +10 mV Isopotentiallinie und eine auf der -5 mV Isopotentiallinie, wird eine Spannung von +15 mV gemessen (+10 - -5). Befinden sich beide Elektroden jedoch auf der gleichen Isopotentiallinie, misst man kein Potential ($x - x = 0$).

Mit anderen Worten: Legen wir beim EKG unsere Elektroden so auf den Körper auf, dass sie auf einer Isopotentiallinie liegen, messen wir nichts.

EKG – Entstehung

Das EKG zeigt (entsprechend des elektrischen Vektors) definitionsgemäß von - nach +, also von erregtem auf unerregtes Gewebe (da wir ja die extrazellulären Potentiale messen). Man misst natürlich nicht nur eine einzige Herzmuskelzelle, sondern eine Vielzahl, sodass man **Summenpotentiale** ableitet. In dem der Verlauf

der Potentialunterschiede in einer bestimmten Zeit graphisch aufgetragen wird, entsteht das EKG, das wir kennen.

Wie wir schon gelernt haben, werden Vorhöfe und Kammern durch das Herzskelett voneinander getrennt und damit elektrisch voneinander isoliert. Eine Spannungsdifferenz zwischen ihnen kann man daher nicht messen. Sind also beispielsweise die Vorhöfe erregt, die Kammern jedoch nicht, wird dies vom EKG aufgrund der Isolation zwischen Vorhof und Kammer nicht angezeigt. Das EKG zeigt nur Potentialänderungen innerhalb der Vorhöfe bzw. der Kammern.

Entstehung des EKGs am Beispiel der Ableitung II.

Beim EKG werden Elektroden an den Körper geklebt. Es gibt unterschiedliche Ableitungen, die man machen kann. Einen Teil davon werden wir später besprechen. Um uns die Grundlagen des EKGs zu verdeutlichen, nutzen wir die Ableitung II nach Einthoven. Bei ihr wird die negative Elektrode an den rechten Arm, die positive Elektrode an das linke Bein geklebt. Der Vektor der Ableitung zeigt also von rechts oben nach links unten (von minus nach plus). Dies ist für unser Beispiel sehr praktisch, da auch das Herz (in der Regel) so im Körper liegt, dass die Spitze nach links unten zeigt. Da die Erregung des Herzens von der Basis zur Spitze verläuft, sind die Richtung der Erregungsausbreitung des Herzens und der Richtung des Vektors unserer Ableitung etwa gleich.

Einen positiven Ausschlag im EKG erhalten wir immer dann, wenn der Vektor der Erregungsausbreitung dem Vektor unserer Ableitung entspricht. Da wir Ableitung II benutzen, erhalten wir also immer dann einen positiven Ausschlag, wenn eine Erregung am Herzen von der Basis in Richtung Herzspitze verläuft. Denn dann haben wir basal erregtes Gewebe und zur Spitze hin noch unerregtes Gewebe.

Merke:

Ein Ausschlag im EKG ist dann positiv, wenn die Richtung der Erregungsausbreitung der Richtung der Ableitung (von minus nach plus) entspricht.

Nochmals zur Verdeutlichung: Verläuft eine Erregung zur Herzspitze, erhalten wir (in Ableitung II) einen positiven Ausschlag, verläuft eine Erregung von der Herzspitze weg, wird der Ausschlag negativ.

P-Welle. Wie wir wissen, beginnt die Erregung am Sinusknoten und breitet sich von da aus über den Vorhof aus, um schließlich auf den AV-Knoten überzugehen.

Bevor der Sinusknoten eine Erregung generiert, gibt es keinen Potentialunterschied. Das EKG zeigt keinen Ausschlag. Breitet sich dann eine Erregung über den Vorhof aus, wird in der Ableitung ein positiver Ausschlag angezeigt. Die Welle, die dabei im EKG entsteht, wird **P-Welle** genannt. Sie stellt die **Vorhoferregung** dar.

Hinweis: Der Summationsvektor (der elektrische Vektor vom erregten zum unerregten Gewebe) ist in den folgenden Abbildungen als gelber Pfeil dargestellt.

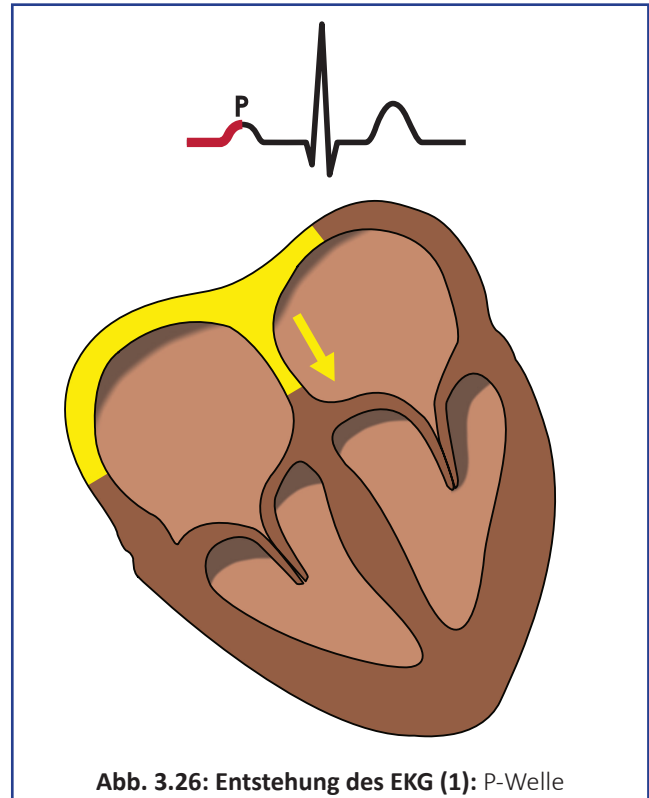


Abb. 3.26: Entstehung des EKG (1): P-Welle

Sind alle Vorhöfe vollständig erregt, gibt es keinen Potentialunterschied mehr. Im EKG wird die 0-Linie wieder erreicht. Während der sogenannten **PQ-Strecke** verläuft die Erregung nun durch den AV-Knoten und das His-Bündel in die Kammern.

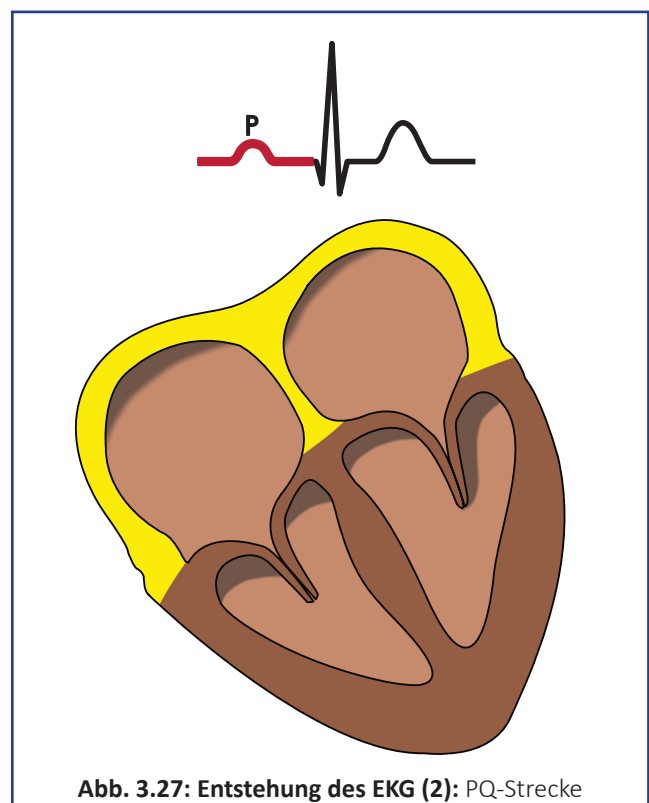


Abb. 3.27: Entstehung des EKG (2): PQ-Strecke

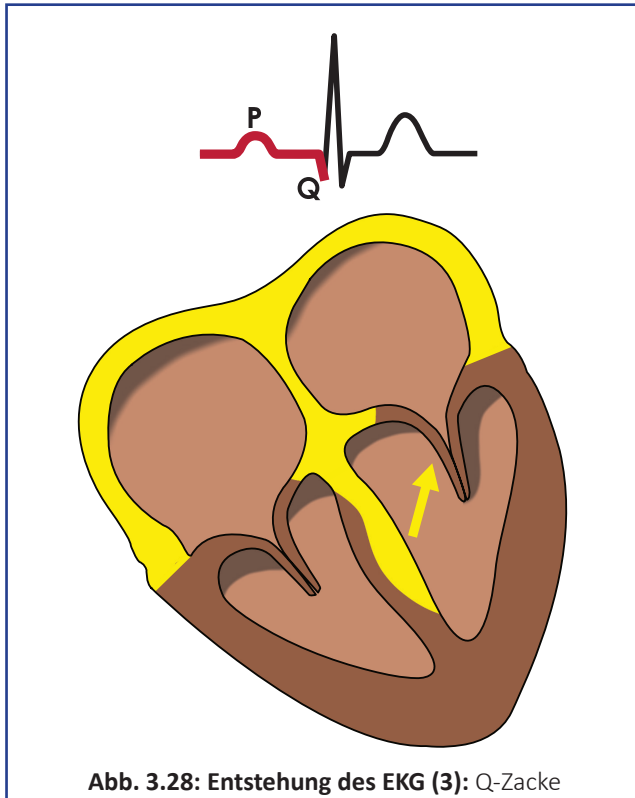


Abb. 3.28: Entstehung des EKG (3): Q-Zacke

QRS-Komplex. Die **Kammererregung** wird als **QRS-Komplex** dargestellt. Zu Beginn der Kammererregung verläuft die Erregung kurzzeitig Richtung Herzbasis. Weil die Erregung damit entgegen der Ableitungsrichtung läuft, macht das eine kurze negative-Zacke, die **Q-Zacke** genannt wird.

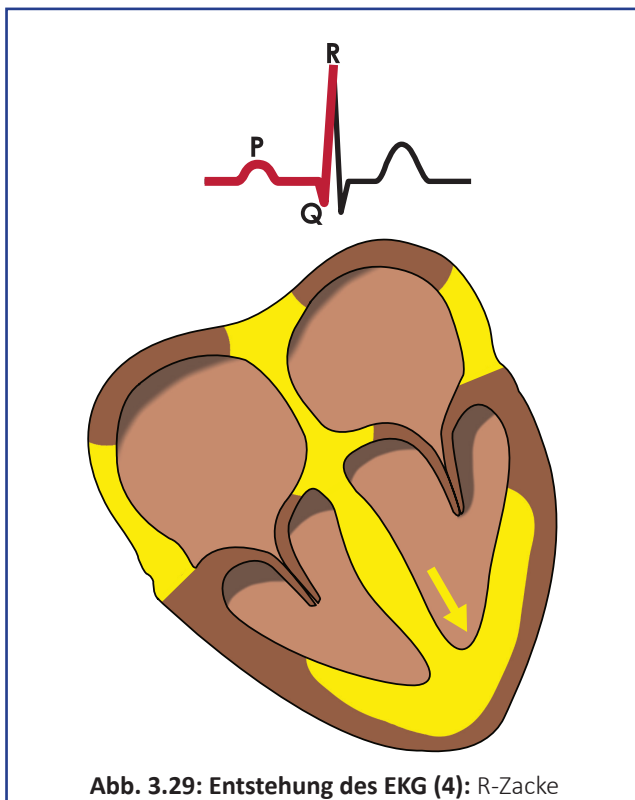


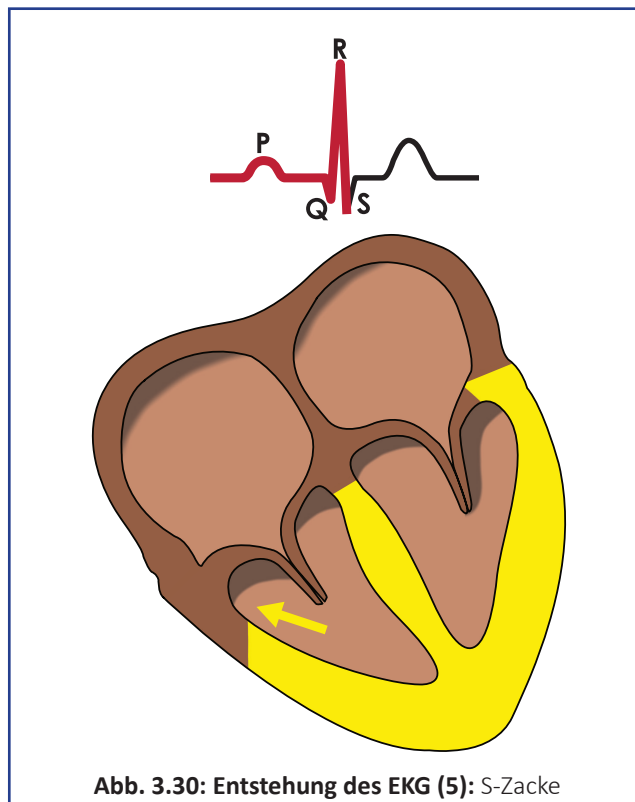
Abb. 3.29: Entstehung des EKG (4): R-Zacke

Anschließend verläuft die Erregung Richtung Herzspitze und depolarisiert den Großteil der Ventrikel. Dies führt zur großen **R-Zacke**.

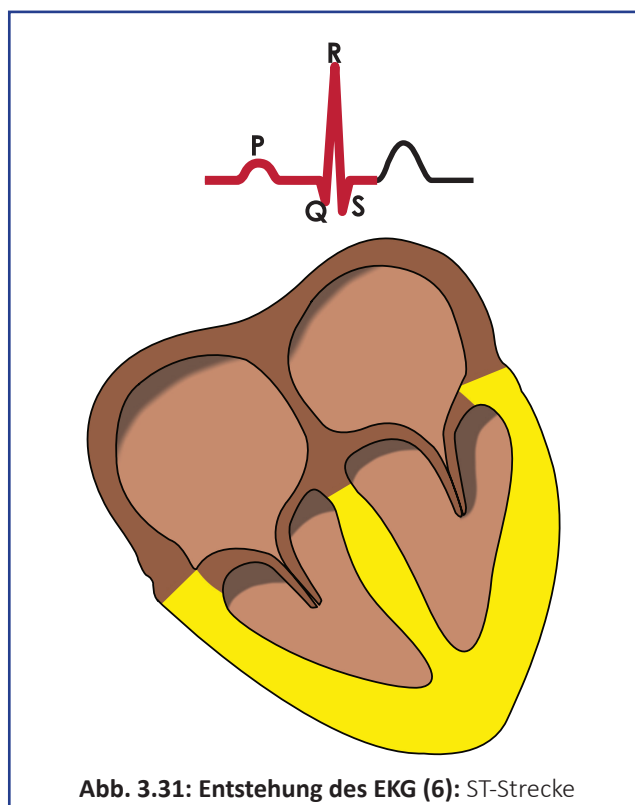
Übrigens:

Die Repolarisation der Vorhöfe erzeugt auch einen Potentialunterschied. Sie ist im EKG jedoch nicht sichtbar, weil sie zeitlich in die Kammerdepolarisation fällt. Da die Potentialunterschiede in der Kammer so groß sind, überlagern sie die Potentialunterschiede der Vorhofrepolarisation.

Hat die Erregung die Herzspitze erreicht, dreht die Erregungsfront wieder und breitet sich seitlich an den Kammerwänden Richtung Herzbasis aus. Dies macht wieder eine negative Zacke, die wir **S-Zacke** nennen.



Sind dann beide Kammern komplett erregt, gibt es keinen Potentialunterschied mehr und das EKG zeigt wieder eine 0-Linie.



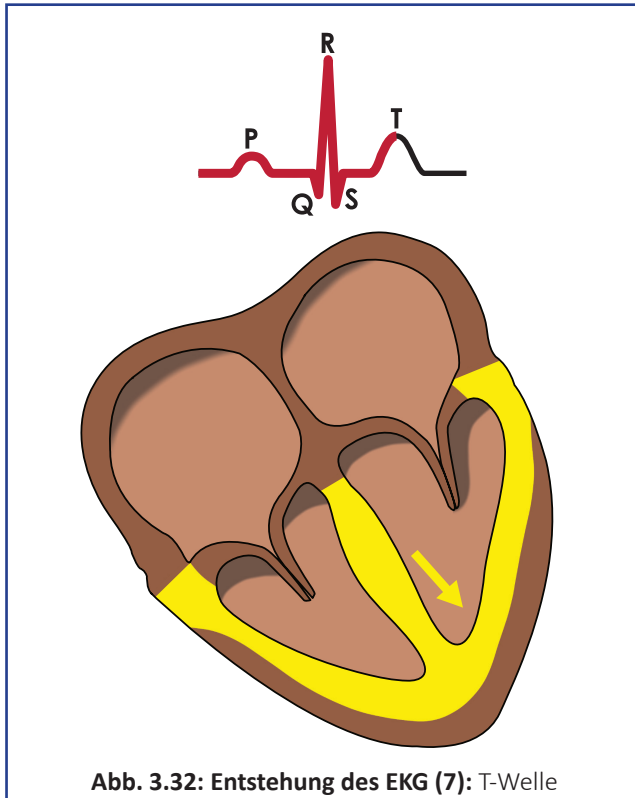


Abb. 3.32: Entstehung des EKG (7): T-Welle

T-Welle. Wenn die Kammern anschließend repolarisieren, entsteht wieder ein Potentialunterschied. Dieser führt allerdings zu einem positiven Ausschlag, den wir **T-Welle** nennen. In den Kammern repolarisieren die Zellen, die zuletzt erregt wurden, als erstes. Das heißt, die Zellen der Herzspitze repolarisieren, während die Zellen basal noch erregt sind und erst danach repolarisieren. Weil der elektrische Vektor ja immer Richtung unerregtes Gewebe zeigt und deshalb auch während der Repolarisation Richtung Herzspitze zeigt, ist die T-Welle also positiv.

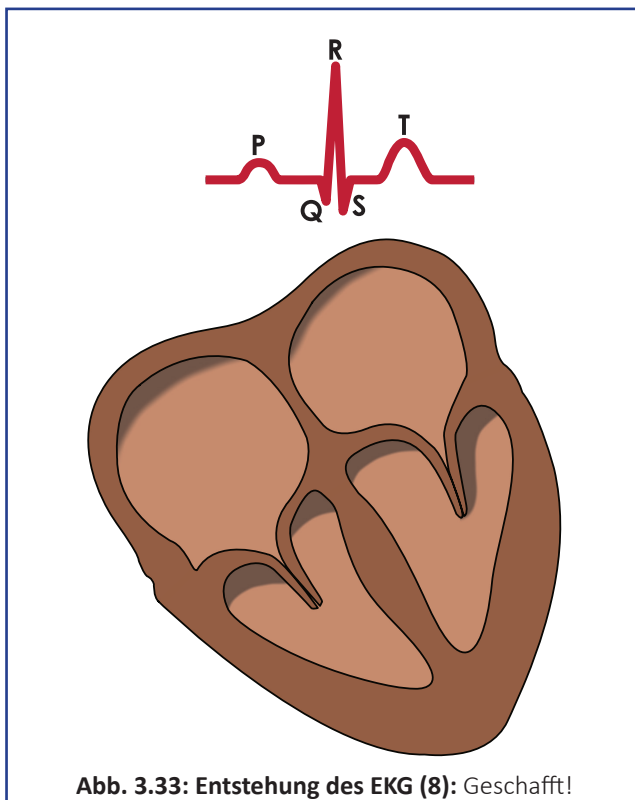


Abb. 3.33: Entstehung des EKG (8): Geschafft!

Sind die Kammern schließlich vollständig repolarisiert, ist das komplette Herz wieder unerregt. Dann zeigt sich kein Ausschlag.

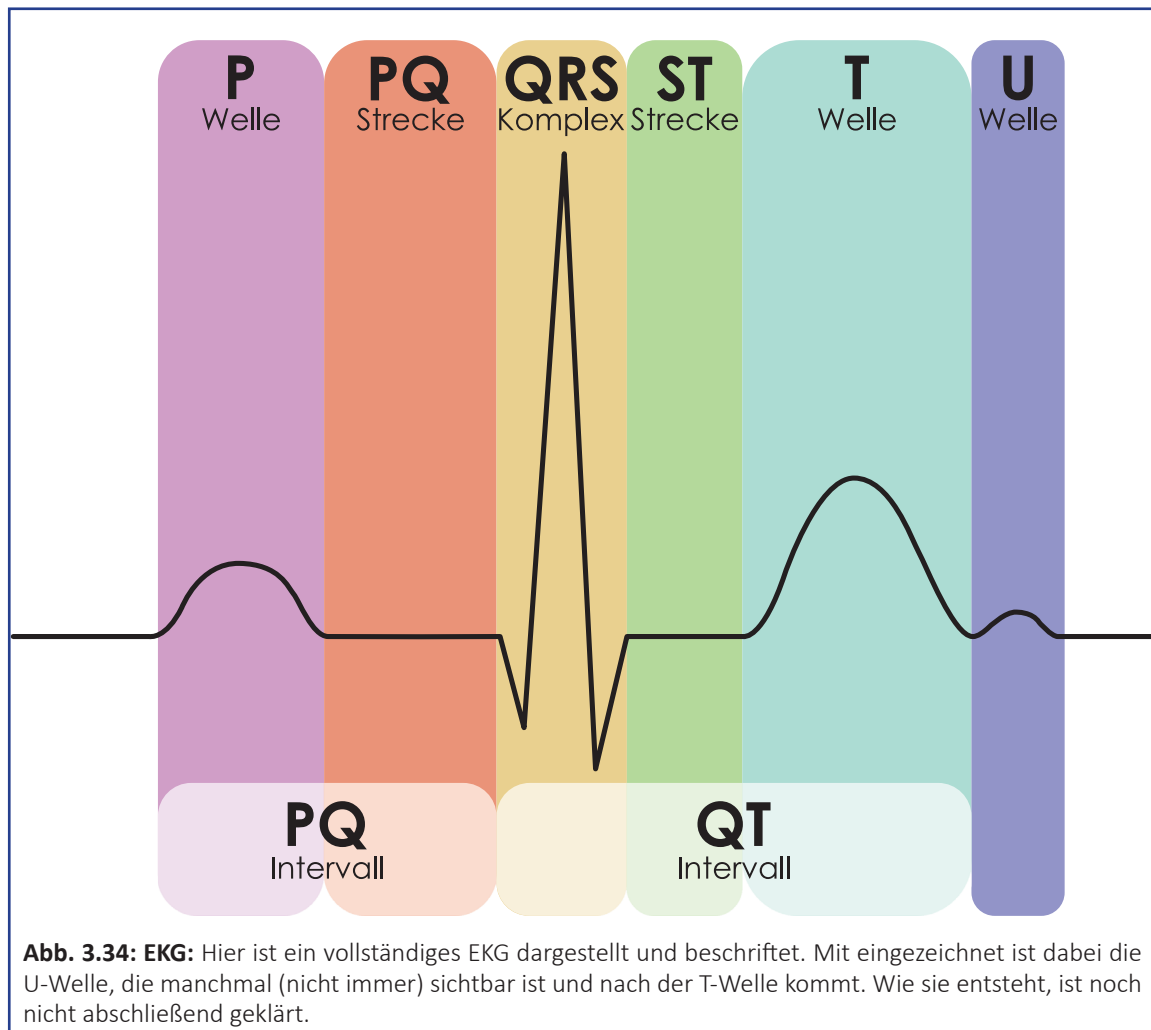


Abb. 3.34: EKG: Hier ist ein vollständiges EKG dargestellt und beschriftet. Mit eingezeichnet ist dabei die U-Welle, die manchmal (nicht immer) sichtbar ist und nach der T-Welle kommt. Wie sie entsteht, ist noch nicht abschließend geklärt.

Merke:

Strecken sind im EKG immer ohne die Wellen bzw. Zacken selbst. Intervalle dagegen können die Wellen und/oder Zacken mit einschließen. Beispielsweise geht das PQ-Intervall vom Anfang der P-Welle bis zum Anfang der Q-Zacke (sh. Abb. 3.34).

Merke:

Ableitung I: rechter Arm (negative Elektrode) & linker Arm (positive Elektrode)
Ableitung II: rechter Arm (negativ) & linkes Bein (positiv)
Ableitung III: linker Arm (negativ) & linkes Bein (positiv)

EKG-Ableitungen

Einthoven-Ableitungen. Um das EKG zu messen, hat Herr Einthoven sich den Menschen als Dreieck vorgestellt und seine Extremitäten als verlängerte Elektroden betrachtet (sh. Abb. 3.37).

Demnach hat er drei bipolare Ableitungsrichtungen festgelegt (sh. Abb. 3.35):

Je nachdem, welche Ableitung man wählt, erhält man verschieden große Ausschläge im EKG. Eine Ableitung, die die gleiche Richtung wie die Erregungsausbreitung hat, zeigt einen großen Ausschlag. Je weiter sich die Ableitungsrichtung von der Erregungsausbreitungsrichtung unterscheidet, desto kleiner wird der Ausschlag, bis er bei einem Winkel von 90° 0 wird. Unterscheiden sich die beiden Richtungen um mehr als 90° , wird der Ausschlag im EKG negativ.

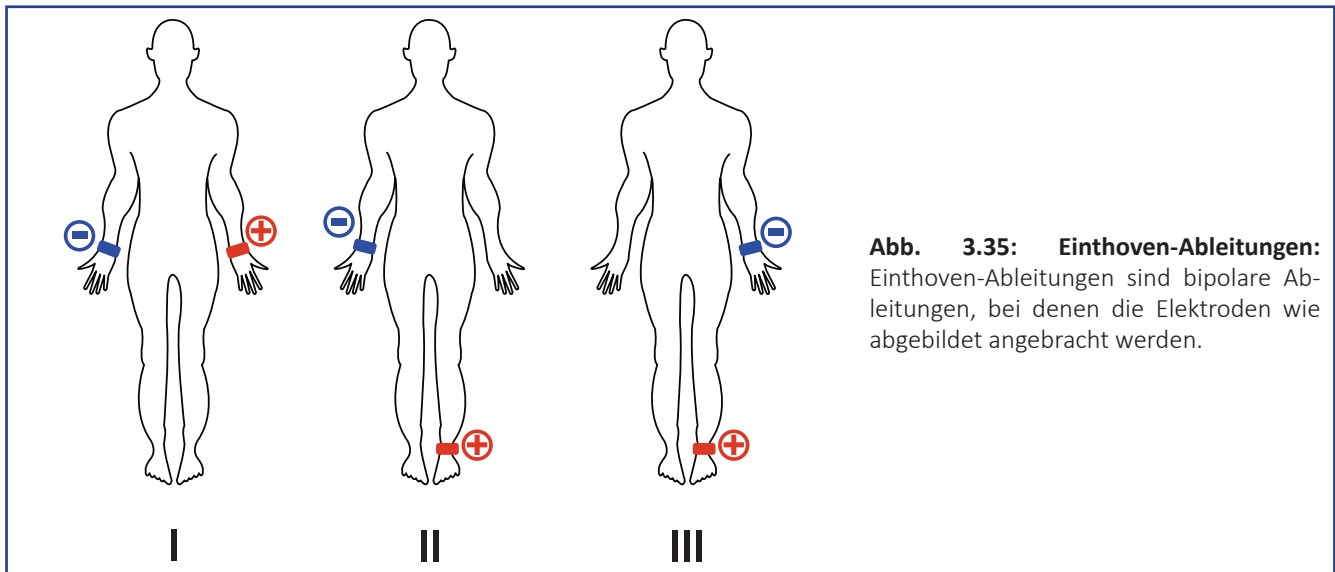


Abb. 3.35: Einthoven-Ableitungen: Einthoven-Ableitungen sind bipolare Ableitungen, bei denen die Elektroden wie abgebildet angebracht werden.

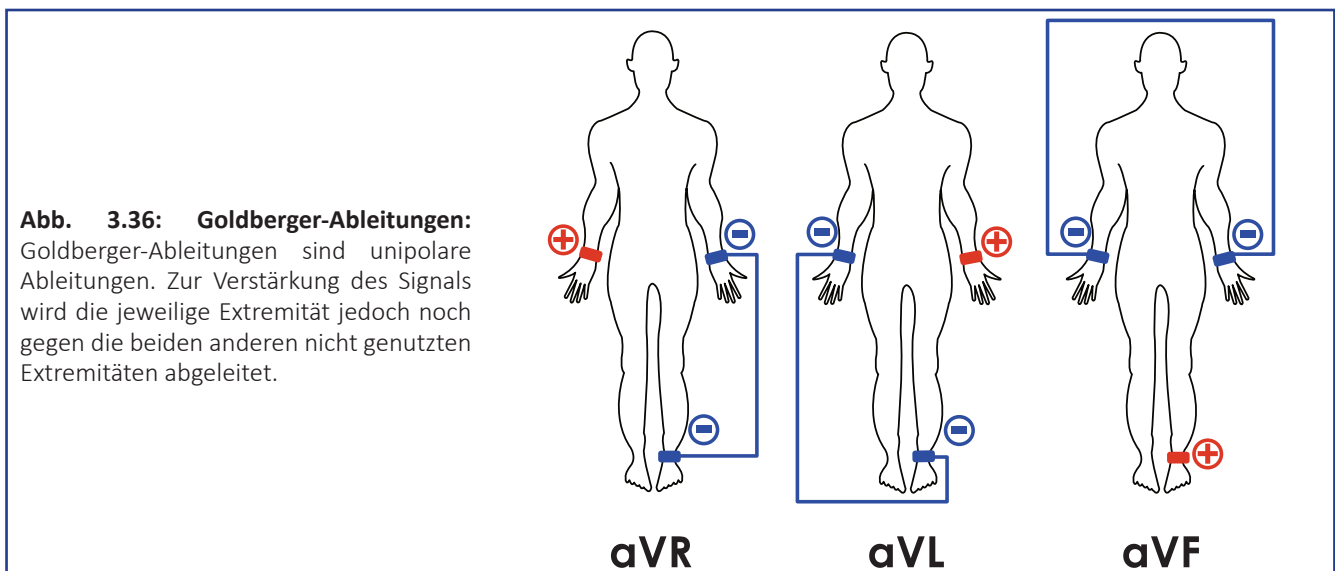


Abb. 3.36: Goldberger-Ableitungen: Goldberger-Ableitungen sind unipolare Ableitungen. Zur Verstärkung des Signals wird die jeweilige Extremität jedoch noch gegen die beiden anderen nicht genutzten Extremitäten abgeleitet.

Übrigens:

Wie wir vorhin besprochen haben, liegen Isopotentiallinien senkrecht auf den elektrischen Feldlinien. Deshalb wird der Ausschlag im EKG auch 0, wenn die Erregung im 90°-Winkel zur Ableitungsrichtung verläuft. Dann befinden sich beide Elektroden nämlich auf der gleichen Isopotentiallinie.

Goldberger-Ableitungen. Neben den Einthoven-Ableitungen gibt es die Goldberger Ableitungen. Es handelt sich bei ihnen um **unipolare Ableitungen**.

Man misst also mit nur einer Elektrode. Das Signal, das man dadurch erhält, wird jedoch zur Verstärkung

des Signals gegen die anderen beiden Elektroden abgeleitet (sh. Abb. 3.36). Daher das „a“ in den Goldberger-Ableitungen. Es kommt von „augmented“ = „verstärkt“.

Übrigens:

Es gibt noch die Brustwandableitungen nach **Wilson**, bei denen an bestimmten Bereichen des Thorax Elektroden angebracht werden. Sie helfen, um die Lokalisation eines Befundes zu bestimmen.

Cabrera-Kreis

Die Ergebnisse der verschiedenen Ableitungen kann man mithilfe des Cabrera-Kreises zur Bestimmung der elektrischen Herzlage benutzen.

Um den Cabrera-Kreis zu erhalten, lassen wir die Vektoren aller Ableitung von einem Punkt losgehen (sh. Abb. 3.38). Darum ziehen wir einen Kreis. Oftmals wird die Ableitung aVR gespiegelt und bei 30° als -aVR angegeben. Das ist sinnvoll, weil die elektrische Herzachse fast nie Richtung aVR zeigt, jedoch oft Richtung -aVR zeigen kann.

Wie wir den Cabrera-Kreis zur Bestimmung des Lagetyps nutzen, besprechen wir gleich. Die elektrische Herzachse kann man in den Cabrera-Kreis eintragen und daraus dann den Lagetyp ablesen. Liegt die Herzachse beispielsweise auf 50° , hätten wir einen Indifferenztyp.

Indifferenztyp und Steiltyp sind völlig normal. Rechts- und Linkstyp oder überdrehter Rechts- und Linkstyp können auf Krankheiten oder andere Störungen hinweisen. Schwangere beispielsweise haben häufig einen überdrehten Linkstyp, weil das Herz vom Kind nach links oben gedrückt wird.

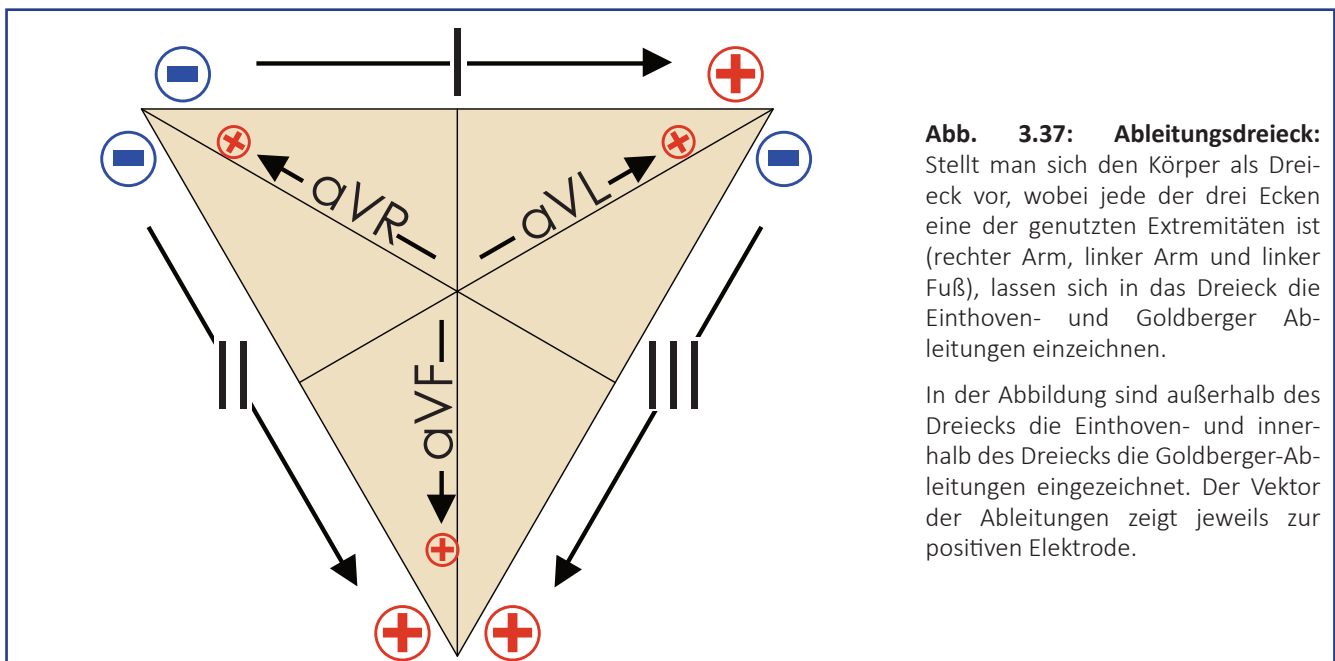


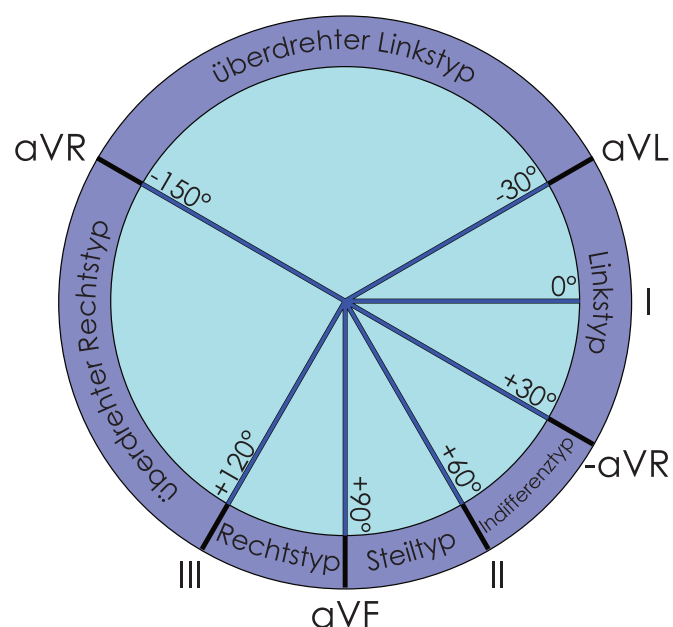
Abb. 3.37: Ableitungsdreieck:

Stellt man sich den Körper als Dreieck vor, wobei jede der drei Ecken eine der genutzten Extremitäten ist (rechter Arm, linker Arm und linker Fuß), lassen sich in das Dreieck die Einthoven- und Goldberger Ableitungen einzeichnen.

In der Abbildung sind außerhalb des Dreiecks die Einthoven- und innerhalb des Dreiecks die Goldberger-Ableitungen eingezeichnet. Der Vektor der Ableitungen zeigt jeweils zur positiven Elektrode.

Abb. 3.38: Cabrera-Kreis: Der Cabrera-Kreis kann genutzt werden, um den Lagetyp (Beschriftung im äußeren Kreis) des Patienten zu ermitteln. Dafür wird die Richtung der elektrischen Herzachse bestimmt. Am Cabrera-Kreis lässt sich dann der dazugehörige Lagetyp ablesen.

Der Cabrera-Kreis lässt sich konstruieren, indem man alle Vektoren (Pfeile) aus Abbildung 3.37 von einem Punkt starten lässt.



Übrigens:

Elektrische und anatomische Herzachse sind nicht identisch. Die anatomische Herzachse gibt an, wie das Herz im Thorax liegt. Die elektrische Herzachse sagt aus, wie die Erregung im Herzen verläuft. Weil die Erregung im Gesunden Richtung Herzspitze verläuft, sind elektrische und anatomische Herzachse normalerweise fast identisch. Bei Erkrankungen können sie sich aber unterscheiden.

Vektor-EKG

Die Erregungsausbreitung besteht letztlich aus einer Vielzahl von Summationsvektoren, die ständig Größe und Richtung ändern. Wenn man die Spitze all dieser Vektoren, die nacheinander entstehen, verbindet, erhält man die sog. Vektorschleife.

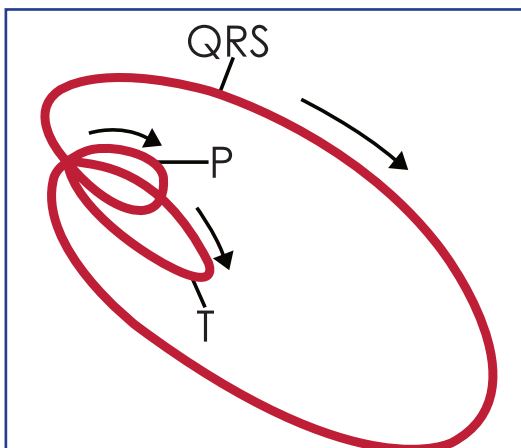


Abb. 3.39: Vektor-EKG: Das Vektor-EKG besitzt drei Schleifen (P, QRS und T), die jeweils für die Vorhoferregung, Kammererregung und Kammerrepolarisation stehen. Da die Vorhofrepolarisation in den Zeitraum der Kammererregung fällt, ist sie nicht sichtbar.

Anders ausgedrückt: Im Vektor-EKG werden während einer Herzaktion ständig die Vektoren graphisch aufgetragen. Dadurch sieht man visuell, wie sich die Erregung ausbreitet.

Zwei Paare von Elektroden – vertikal und horizontal angeordnet – werden mit einem Oszillographen verbunden, um dieses Gebilde entstehen zu lassen. Man erhält drei Schleifen: Eine Vorhofschleife, eine Ventrikelschleife und eine Repolarisationsschleife (sh. Abb. 3.39).

KLINIK: Herzinfarkt

Das EKG spielt eine enorm wichtige Rolle in der Praxis. Besonders wichtig ist es bei der Herzinfarkt Diagnostik. Bei einem Herzinfarkt gehen Herzmuskelzellen (aufgrund eines ischämischen Insults) zugrunde.

Bei einem akuten Herzinfarkt sieht man im EKG (häufig) eine **Anhebung der ST-Strecke**, da die Blutversorgung eines bestimmten Teils des Herzens gestört ist und dieses Areal verzögert de- bzw. repolarisiert. Es bleibt ein ständiger Potentialunterschied zwischen dem erregten gesunden Gewebe und dem unerregten kranken Gewebe und das EKG geht nach der Kammerdepolarisation nicht auf die 0-Linie zurück.

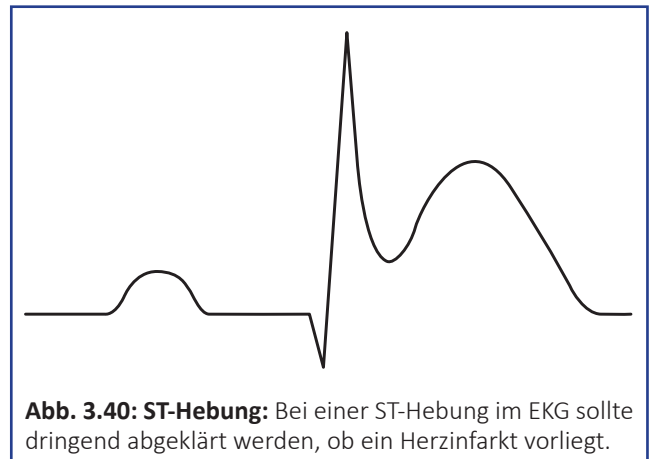


Abb. 3.40: ST-Hebung: Bei einer ST-Hebung im EKG sollte dringend abgeklärt werden, ob ein Herzinfarkt vorliegt.

Sind nach einem abgelaufenen Herzinfarkt Herzmuskelzellen dauerhaft zugrunde gegangen, bildet sich mit der Zeit eine Narbe. Dort ist das Herz nicht mehr erregbar. Das führt dann zu permanenten Veränderungen im EKG, die unterschiedliche Ausmaße annehmen können.

KLINIK: Lagetypbestimmung

Die Bestimmung des Lagetyps ist eine Kunst für sich, an deren Beherrschung selbst Ärzte in der Klinik scheitern. Wir möchten euch hier zwei Methoden vorstellen, die schnell und effektiv umzusetzen sind.

Methode 1. Wir betrachten auf allen Ableitungen die R-Zacken und suchen uns die Ableitung mit der größten R-Zacke. Die Ableitung aVR spiegeln wir im Kopf. So können wir uns vorstellen, wie -aVR aussehen würde.

Die Herzachse entspricht in etwa der Richtung der Ableitung mit der höchsten R-Zacke. Jetzt müssen wir das Ganze aber noch etwas mehr eingrenzen. Dafür suchen wir die Ableitung mit der zweithöchsten

R-Zacke. Die Herzlage liegt dann zwischen den beiden Ableitungen, jedoch etwas mehr in Richtung der ersten Ableitung.

Zur Kontrolle kann man die Ableitung suchen, deren R-Zacke etwa die Fläche 0 hat. Das kann entweder eine R-Zacke mit möglichst wenig Steigung sein oder eine R-Zacke sein, bei der gleich viele Anteile über wie unter der Nulllinie liegen. Diese Ableitung muss dann senkrecht zur Herzlage stehen.

Methode 2. Für Methode 2 machen wir uns die Tatsache zunutze, dass die R-Zacke einer Ableitung nur dann positiv ist, wenn die Herzlage und die Ableitung sich weniger als 90° unterscheiden. Bei 90° wird die Ableitung 0, bei mehr als 90° wird sie negativ.

Ist die R-Zacke einer Ableitung also positiv, entsteht ein 180° großes Gebiet (90° von der Ableitung aus in beide Richtungen) auf dem Cabrera-Kreis, auf dem die Herzlage sein kann.

Übung

Beide Methoden wollen wir an einem Beispiel üben. Im EKG rechts sind der Einfachheit halber lediglich die R-Zacken abgebildet. Darüber findest du nochmals den Cabrera-Kreis, um dir das Hin- und Herblättern zu ersparen. Langfristig solltest du den Cabrera-Kreis aber im Kopf haben.

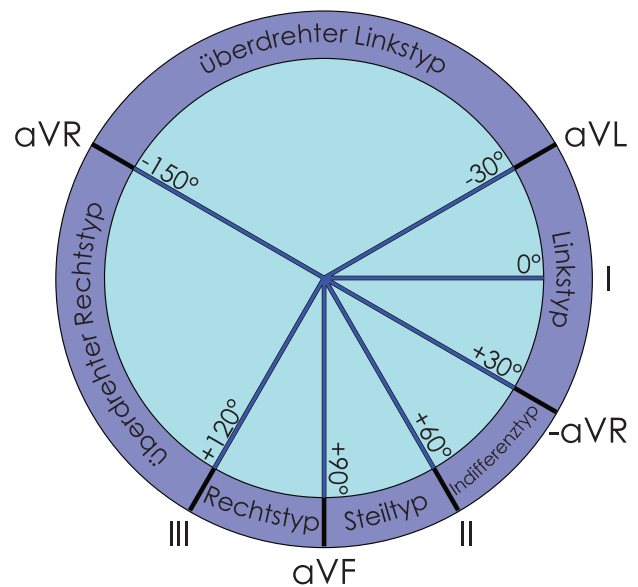
Methode 1. Zu Beginn leiten wir uns $-aVR$ her. Dafür spiegeln wir aVR einfach im Kopf. Dann schauen wir, welche Ableitung die größte R-Zacke hat. Und in der Tat hat $-aVR$ die größte R-Zacke. Die zweitgrößte Ableitung findet man in I. Die Herzachse muss also zwischen $-aVR$ und I liegen, jedoch eher in Richtung $-aVR$.

Zur Kontrolle schauen wir, welche Ableitung in etwa senkrecht auf unserer vermuteten Herzachse liegt. Wenn wir davon ausgehen, dass die Herzachse stark mit $-aVR$ übereinstimmt, müsste die R-Zacke von Ableitung III etwa die Fläche 0 besitzen. Und das ist tatsächlich so.

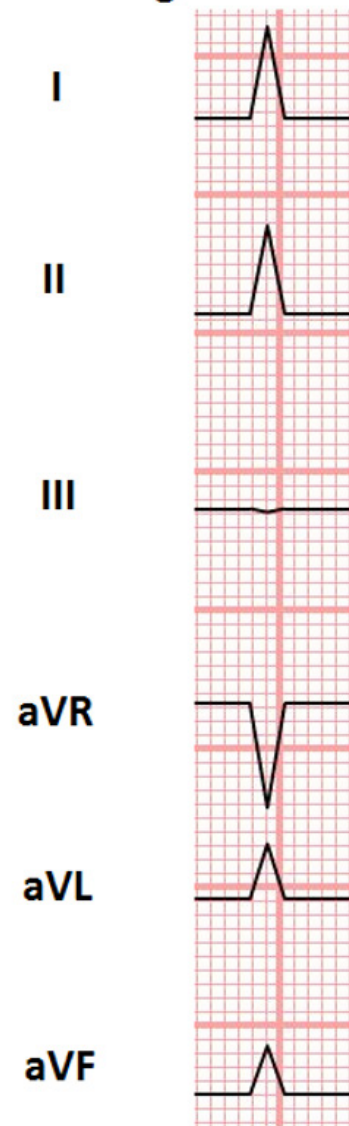
Fazit: Die Herzachse stimmt etwa mit $-aVR$ überein, ist jedoch leicht nach I verschoben. Der Patient ist ein Linkstyp.

Methode 2. Ableitung I ist positiv. Also muss die Herzachse irgendwo zwischen -90° und 90° liegen.

Ableitung aVF ist auch positiv. Dementsprechend liegt die Herzachse irgendwo zwischen 0° und 180° .



Ableitung:



Wenn beides zutreffen muss, liegt die Herzachse also zwischen 0° und 90° (wir bilden gewissermaßen die Schnittmenge).

In der Klinik begnügt man sich häufig mit diesem Schritt. Denn eine Herzachse zwischen 0° und 90° ist nicht pathologisch. In vielen Fällen reicht das also schon aus.

Wollen wir dennoch die genaue Herzachse wissen, achten wir jetzt auf III. III ist leicht negativ. Das bedeutet, dass die Herzachse zwischen 210° und 30° liegen muss (wir gehen also von $-III$ 90° nach rechts und links).

Rechnen wir das noch in unser Ergebnis mit ein, bedeutet das, dass die Herzachse zwischen 0° und 30° liegen muss.

Damit haben wir die Herzachse jetzt eindeutig bestimmt.

Fazit: Der Patient ist Linkstyp.

EKG-Checkliste

Auf was muss ich beim EKG alles achten? Diese Checkliste soll helfen, ein EKG systematisch zu analysieren.

- P-Welle, QRS-Komplex, T-Welle. Alles vorhanden?
- Liegt ein Sinusrhythmus vor? Dafür muss vor allen QRS-Komplexen eine P-Welle sein.

→ Fehlt nur eine P-Welle, spricht das beispielsweise für eine ventrikuläre Extrasystole.

→ Fehlen mehr/alle P-Wellen, ist vielleicht der Sinusknoten ausgefallen und der AV-Knoten hat übernommen. In dem Fall sollte auch die Herzfrequenz zu langsam sein.

- Ist die Herzfrequenz normal? Bei einem gesunden Erwachsenen sollte die Herzfrequenz in Ruhe zwischen 50 und 100 Schlägen/Minute liegen.
- Ist das PQ-Intervall normal? Verlängerungen sprechen für einen AV-Block. Es sollte nicht länger als 0,2 s sein.
- Ist der QRS-Komplex normal?
- Ist das QT-Intervall normal? Verlängerungen sprechen für eine gestörte Repolarisation. Es sollte maximal 0,44 s lang sein.
- Gibt es sonstige Auffälligkeiten?

Tipp: Um die Herzfrequenz zu bestimmen, gibt es einen Trick. Man zählt, wie viele große Kästchen (die kleinen werden nicht gezählt) zwischen zwei R-Zacken liegen. Die Anzahl der großen Kästchen gibt uns die

Frequenz. Hierfür muss man sich nur folgende Zahlenfolge ins Gedächtnis rufen: 300, 150, 100, 75, 60.

Liegen zwischen zwei R-Zacken also beispielsweise 3 große Kästchen, wäre die Frequenz 100 Hz.

Kommt man auf keine gerade Kästchenzahl, muss man ein wenig abschätzen und einen Wert zwischen dem Kästchenwert darüber und darunter wählen.

Zusammenfassung:

Das EKG ist eine nicht-invasive Methode zur Darstellung der Erregungsausbreitung. Es besteht aus P-Welle, QRS-Komplex und T-Welle. Die P-Welle repräsentiert die Vorhoferregung, der QRS-Komplex die Kammererregung und die T-Welle die Repolarisation der Kammern. Man misst Potentialunterschiede zwischen bereits erregtem und nicht-erregtem Gewebe. Da man die Elektroden auf die Haut legt, erfasst man die Potentialdifferenzen von mehreren Zellen gleichzeitig, sodass man Summenpotentiale misst.

Man erhält positive Ausschläge, wenn die Erregungsfront in Ableitungsrichtung läuft. Der Vektor der Ableitungen zeigt dabei immer von minus nach plus. Da extrazelluläre Potentiale gemessen werden, zeigen sie also von erregt nach unerregt.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die Elektroden auf die Körperoberfläche anzulegen:

Einthoven-Ableitungen

- I: rechter Arm (negativ) und linker Arm (positiv)
- II: rechter Arm (negativ) und linkes Bein (positiv)
- III: linker Arm (negativ) und linkes Bein (positiv)

Die Goldberger-Ableitungen sind unipolar. Um die Signale zu verstärken, schaltet man bei aVR den linken Arm und das linke Bein, bei aVL den rechten Arm und das linke Bein und bei aVF die beiden Arme über einen Widerstand zusammen.

Mithilfe der Brustwandableitungen nach Wilson kann man die genaue Lokalisation einer Störung angeben.

Aus dem EKG kann man mit Hilfe des Cabrera-Kreises auch die anatomische Herzlage eines Menschen angeben.

Ein akuter Herzinfarkt lässt sich häufig durch eine Hebung der ST-Strecke erkennen.

3.7 Die Sache mit der Energie: Das Koronarsystem

Durchblutung des Herzens

Das Herz ist außerordentlich gut durchblutet. Eine Herzmuskelfaser wird von einer Kapillare begleitet. Das ist Luxus! Dies sichert dem Herzen die Nährstoff- und Sauerstoffversorgung und erst so kann es auch seine enorme Pumparbeit durchführen.

Die Koronararterien verlaufen zunächst epikardial. Es sind **funktionelle Endarterien**. Das bedeutet, würden sie geschädigt werden, könnte das zugehörige Areal nicht mehr durchblutet werden.

Koronargefäße in Systole und Diastole. Von diesen parallel zur Oberfläche verlaufenden Arterien gehen senkrecht zur Oberfläche Kapillaren ab, die das Endokard erreichen.

Die Koronargefäße fördern pro Minute und pro 100 g Muskelmasse etwa 70–80 ml Blut, was man auch **Koronarfluss** (coronary flow = CF) nennt. Während der Systole beobachtet man das Phänomen, dass der Blutfluss in den Koronararterien fast gegen Null geht. Denn während der Systole kontrahiert das Myokard. Dabei werden auch die Kapillaren zugepresst und der Blutfluss stoppt. Während der Diastole, in der Entspannungsphase, relaxiert das Myokard und die Kapillaren sind wieder durchgängig für das Blut und versorgen ihre Zielorte (sh. Abb. 3.41).

Wir erinnern uns an Anatomie: Die Abgänge der Koronargefäße sind kurz oberhalb der Aortenklappen. Daher wird der Blutfluss in den Koronargefäßen vom Aortendruck angetrieben. Wenn in der Systole der Kammerdruck den Aortendruck übersteigt, werden die Koronargefäße stark zusammengedrückt und der CF stoppt. In der Diastole entspannt das Herz und der Aortendruck wird höher als der Kammerdruck, sodass jetzt die einzelnen Herzschichten wieder mit Blut versorgt werden.

Merke:

Das Herz wird überwiegend nur in der Diastole durchblutet.

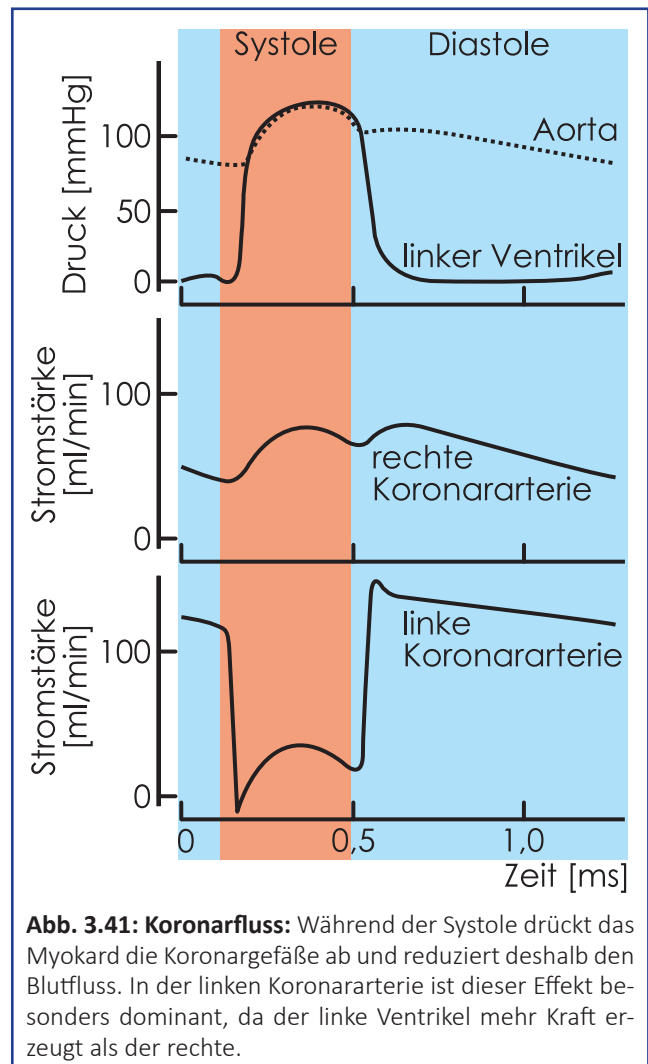


Abb. 3.41: Koronarfluss: Während der Systole drückt das Myokard die Koronargefäße ab und reduziert deshalb den Blutfluss. In der linken Koronararterie ist dieser Effekt besonders dominant, da der linke Ventrikel mehr Kraft erzeugt als der rechte.

Das ist ein Problem. Bei starker Arbeit, wird (durch Steigerung der Herzfrequenz) die Dauer der Systole länger, während die Diastole in Relation dazu kürzer wird. Dies ist einer der Faktoren, der die maximale Herzfrequenz begrenzt. Denn ab einer bestimmten Herzfrequenz würde die Diastole nicht mehr lange genug dauern, um das Herz ausreichend zu versorgen.

Koronarreserve. Das Herz weist eine extrem gute **Sauerstoffextraktion** auf. Aus einem Liter Blut werden fast 140 ml Sauerstoff extrahiert! Das ist enorm effizient.

Wenn es stärker belastet wird, so muss es noch besser durchblutet werden, damit noch mehr Nährstoffe und Sauerstoff ins Herz gelangen. In Ruhe sind die Koronargefäße leicht kontrahiert. Bei Belastung des Herzens dilatieren diese Gefäße und die Durchblutung wird um das **4- bis 5fache** gesteigert. Die mögliche Steigerung der Durchblutung wird auch **Koronarreserve** genannt. Eine Steigerung der Sauerstoffextraktion ist kaum

möglich, weil diese schon unter Ruhebedingungen fast maximal erhöht ist.

Die Gefäße dilatieren wohl auf mehrere Reize hin. So sind „Abfallprodukte“ der Zellen, wie **Kohlenstoffdioxid**, **Adenosin** (als Zeichen des Abbaus von ATP) Dilatatoren der Koronargefäße. Doch auch **endotheliale Faktoren** und **Adrenalin** führen zur Erweiterung der Gefäße. Adrenalin wirkt über Bindung an adrenerge β_2 -Rezeptoren am Endothel gefäß-erweiternd.

Stoffwechsel

Das Besondere am Herzen gegenüber dem Skelettmuskel ist, dass es ein „**Allesfresser**“ ist. Der Skelettmuskel ist dagegen unser größter „Glucose-Fresser“. Der Herzmuskel nimmt dankend alles an, was geliefert wird. So gehören zu seinen Nährstoffen neben Glucose auch Laktat und Fettsäuren.

KLINIK: Angina pectoris

Bei einer Verengung der Koronararterien (Stenose), ist die Durchblutung vermindert und der anschließende Gewebereich wird nicht mehr adäquat versorgt. Die Stenose kann z.B. durch einen atherosklerotischen Plaque, der das Lumen einengt und so zu einer Sauerstoffminderversorgung führt, hervorgerufen werden.

Eine **stabile Angina pectoris** wird in Ruhe von den Betroffenen kaum bemerkt. Das Herz kompensiert die Einengung, indem es schon **in Ruhe** die Koronargefäße weitstellt. Bei Belastung derselben Personen, können die Gefäße dann aber nicht mehr weit genug dilatieren und die Sauerstoffminderversorgung wird symptomatisch. Die Patienten klagen unter einer Angina pectoris, also einer Brustenge („Druck auf der Brust“), die häufig von Atembeschwerden begleitet wird.

Wird die Situation nicht verbessert, so kann ein Herzinfarkt folgen, wobei das nachfolgende Myokard irreversibel untergeht. Symptome sind Brustschmerzen mit Engegefühl und Luftnot (Dyspnoe), und Schmerzen, die klassischerweise in den linken Arm ausstrahlen. Im Blut kann man dann herzspezifisches Troponin nachweisen, welches bei Untergang von myokardialem Gewebe ins Blut gelangt.

Angina pectoris kann mit Betablockern therapiert werden. Besonders erwünscht sind dabei die **negativ inotrope und chronotrope** Wirkung auf das Herz. Dadurch wird nämlich einerseits die Diastole verlängert, andererseits aber auch der Energie- und Sauerstoffbedarf des Herzens vermindert. Auf die

Weise kann eine Stenose der Koronargefäße gut kompensiert werden.

Im Notfall können – bei Verdacht auf einen Herzinfarkt – zusätzlich Morphin (gegen die Schmerzen), Gerinnungshemmer (z.B. ASS und Heparin), Nitroglycerin-Spray und Sauerstoff gegeben werden.

Im Krankenhaus angekommen, sollte baldmöglichst eine PCTA (Perkutane transluminale Koronarangioplastie) durchgeführt werden. Dabei wird ein Katheter durch das arterielle System zum Herzen vorgeschoben, wo der Thrombus, der das Herzkranzgefäß verschließt, beseitigt werden kann.

Übrigens:

Alphablocker wirken nicht auf das Herz, da dort nur β -Rezeptoren zu finden sind. Sie blockieren jedoch die α -Rezeptoren an den Gefäßen und bewirken so eine Vasodilatation. Dies kann die Durchblutung der Koronargefäße verbessern. Da diese jedoch sowieso – um die Erkrankung zu kompensieren – relativ weit gestellt sind, ist die Wirkung nicht allzu groß. Dafür senken sie den peripheren Widerstand und können so auch die Herzarbeit reduzieren. Aber Vorsicht: Der Körper kann auf die Blockade der α -Rezeptoren reagieren, indem er die Sympathikusaktivität reflektorisch steigert. Dies würde auch die Tätigkeit des Herzens steigern und so die Angina-Symptomatik verschlimmern. Alphablocker dürfen also nur in Kombination mit herzwirksamen Medikamenten gegen Angina pectoris (wie Betablocker) verwendet werden.

Zusammenfassung:

Das Herz ist sehr gut durchblutet. Durch die KoronargefäÙe gelangen pro 100 g Muskelmasse bis zu 70–80 ml Blut pro Minute (CF). Eine Besonderheit ist, dass das Herz während der Systole seine eigenen BlutgefäÙe abdrückt und nur während der Diastole gut durchblutet wird. Die Sauerstoffextraktion ist mit etwa 140 ml pro Liter Blut enorm gut. Die KoronargefäÙe sind in einem leicht kontrahierten Zustand. Bei Belastung findet eine Relaxation der GefäÙe statt mit konsekutiver Steigerung des Koronarflusses um das 4- bis 5fache. Das Herz ist ein „Allesfresser“ und verbraucht angelieferte Fette, Zucker, Proteine und sogar Laktat. Dies ist möglich aufgrund der guten Sauerstoffversorgung des Herzens.

Bei der stabilen Angina pectoris kommt es zu einer Einengung der KoronargefäÙe. Reicht die Versorgung des Herzens dann nicht mehr aus, entstehen typischerweise Brustschmerzen und ein Engegefühl in der Brust.

Alphablocker wirken nicht auf das Herz, nur auf die GefäÙe. Sie dilatieren GefäÙe, was zu einer reflektorischen Tachykardie führen kann.

4. Kreislauf

Der menschliche Körper braucht für die Lebenserhaltung seiner Zellen Sauerstoff und diverse Nährstoffe und muss Abfallprodukte wie CO_2 abtransportieren. Das Herz-Kreislauf-System übernimmt dabei die Rolle einer Autobahn. Auf dieser Autobahn „fährt“ das Blut mit den darin enthaltenen Nährstoffen/Abfallprodukten zu dem Zielort (bspw. Zelle), der diese benötigt/abgeben möchte. Da der Mensch aus vielen Zellen besteht (circa 100 Billionen = 10^{14}) muss das Herz-Kreislauf-System wie eine Autobahn viel Blut in wenig Zeit durch den Körper transportieren. **Dazu pumpt es innerhalb einer Minute die gesamte Blutmenge von 5-6 Litern durch sein Herz-Kreislauf-System.** Dabei ist es keine leichte Aufgabe das Blutvolumen kontinuierlich weiter zu transportieren, da unterschiedliche Strömungsgeschwindigkeiten des Blutes in den verschiedenen Gefäßabschnitten herrschen. So muss das Blut nach dem Verlassen des Herzens über Arterien zwar schnell zu den Organen fließen, muss aber in den Kapillaren länger verweilen, um den Stoffaustausch mit den umliegenden Zellen zu gewährleisten. Die Kapillaren sind die Gefäße, welche die Zellen und die dazugehörigen Organe versorgen. Eine zu hohe Geschwindigkeit in den Kapillaren würde dazu führen, dass die auszutauschenden Stoffe durch den Blutstrom mitgerissen werden, bevor es überhaupt zu einem Austausch kommt. Für den Blutstrom gelten dabei in Annäherung die Gesetze der Hydrodynamik (= Kräfte/Bewegung von Flüssigkeiten), da Blut ein wasserähnliches Verhalten hat, und die Gesetze der Elektrizitätslehre.

Die folgenden Erklärungen zu den Gesetzen und Formeln der Kreislaufphysiologie sollten für ein ausreichendes Verständnis des physikalischen Hintergrunds genügen. Wer es aber nicht lassen kann und alles *en detail* wissen möchte, der sollte sein Physikbuch abstauben und sich Hydrodynamik und Elektrizitätslehre anschauen. Besonders empfehlen wir dabei die Gesetze zu Widerständen (Kirchhoff'sche Regeln). Diejenigen, die ihre Physikbücher lieber zu Staub zerfallen sehen wollen, sollten sich wenigstens die Gesetze im folgenden Unterkapitel 4.2 verinnerlichen, denn obwohl wir wissen, dass physikalische Grundlagen kein beliebtes Thema sind, ist ihr Beherrschen die einzige Möglichkeit, das Kreislaufsystem zu verstehen und möglichst lange im Gedächtnis zu behalten (außerdem spart man sich bei der Klausurvorbereitung so manches Auswendiglernen von kleinen Details).

Stephan M. G. Schäfer

4.1 Grundlagen	109
4.2 Blutstrom	111
4.3 Glatte Muskulatur und Organdurchblutung.....	119
4.4 Endothel.....	127
4.5 Druckpuls und Strompuls	133
4.6 Blutdruck.....	137
4.7 Niederdrucksystem	142
4.8 Mikrozirkulation	147

4.1 Grundlagen

CPR: Kreislaufstillstand — Was nun?

Neben seiner Beteiligung am Immunsystem ist das Blut, wie im Vorwort erwähnt, natürlich wichtig für die Versorgung unserer Körperzellen mit Sauerstoff und Nährstoffen. Genauso wichtig ist aber, dass das Blut dazu dient, Abfallprodukte des Stoffwechsels aus den Zellen abzutransportieren. Denn sammelt sich dieser „Müll“ in den Zellen an, können diese geschädigt werden.

Aus genau diesem Grund empfiehlt die AHA, die **American Heart Association**, dass Laien bei der Herzdruckmassage (**CPR = Cardio pulmonary resuscitation**) die sogenannte „hands on“-Methode verwenden. Bei dieser Form der Herzdruckmassage wird die Beatmung weggelassen und permanent gedrückt. Hintergrund ist, dass die Zellen bei Herzstillstand eher durch die Ansammlung von Abfallprodukten des Stoffwechsels geschädigt werden als durch Sauerstoffmangel. Wichtig ist daher eine Wiederherstellung des Blutflusses, damit die Zellen diesen Ballast loswerden.

Zudem geht die AHA davon aus, dass die meisten Laien nicht in der Lage sind, den Patienten richtig zu beatmen. Hierbei muss der Kopf richtig überstreckt werden und es ist darauf zu achten, dass die Luft auch wirklich in den Mund bzw. die Nase geblasen wird. Außerdem sollte vorher sichergestellt werden, dass die Atemwege auch frei sind. Die richtige Beatmung ist also nicht einfach. Und bei einem Laien ist die Gefahr groß, dass die Luft nicht in die Lungen gelangt. In der Zeit, in der der Laie versucht, den Patienten zu beatmen, verliert der Patient also nur Zeit. Statt diese Zeit zu verschwenden, soll der Laie also lieber die ganze Zeit drücken, weil das die Maßnahme ist, mit der er am besten helfen kann.

Für die korrekte Herzdruckmassage beim Erwachsenen sollte man die Hände etwa auf die Mitte des Brustbeins legen und den Brustkorb des Patienten etwa 100-120 Mal pro Minute ca. 5 cm tief eindrücken. Da es schwierig ist, ohne Übung den korrekten Rhythmus zu finden, kann man das Lied „Stayin' Alive“ der Bee Gees als Hilfe nutzen. Das Lied hat einen Rhythmus von 103 beats per minute. Wer zu „Stayin' Alive“ drückt (einfach im Kopf mitsingen), drückt also innerhalb des empfohlenen Tempos. Wird die Herzdruckmassage korrekt ausgeführt, ist das richtig anstrengend. Schließlich muss der Brustkorb tief genug eingedrückt werden. Und das kann auch den sportlichsten Menschen aus der Puste bringen. Es

wird daher empfohlen, sich alle zwei Minuten abzuwechseln. Denn je müder man wird, desto weniger effektiv wird die Wiederbelebung.

Übrigens:

Alternativ könnte man auch das Lied „Highway To Hell“ von AC/DC nutzen. Das hat mit 116 beats per minute einen etwas schnelleren Rhythmus als „Stayin' Alive“.

Wozu der Blutkreislauf?

Doch wieso brauchen wir den Blutkreislauf überhaupt? Oder anders gefragt: Wieso hat sich die Evolution dazu entschieden, unsere Körperzellen mittels Blut zu versorgen? Theoretisch könnten wir den Sauerstoff auch einfach mit der Haut absorbieren. Durch Diffusion würde der Sauerstoff dann in den Körper gelangen. Genauso würden wir die Abfallprodukte per Diffusion wieder abgeben.

Leider ist dies nicht möglich bzw. nicht effizient genug. Zuerst einmal ist Diffusion nur entlang eines elektrochemischen Gradienten möglich. Man darf nicht vergessen, dass jede Zelle Abfall produziert, so wäre es unwahrscheinlich, dass der Abfall von Zellen im Körperinneren einfach nach außen diffundiert. Der Abfall einer Zelle wäre dann nämlich vom Abfall aller umgebenden Zellen umringt und würde sich in der Zelle ansammeln, bis es zum Zelluntergang käme. Ein zweiter wichtiger Faktor ist die Geschwindigkeit. Je größer die Strecke ist, die ein Teilchen diffundieren muss, desto länger dauert die Diffusion natürlich. Die benötigte Zeit steigt mit dem Quadrat der Strecke. Ein kleines Rechenbeispiel: Verdreifacht sich also die Strecke, dauert die Diffusion 3^2 , also 9 Mal so lange. Daher benutzt der Körper stattdessen einen anderen Transportmechanismus: Die Konvektion (lat. für mitgetragen). Die Teilchen, die transportiert werden müssen, werden mit einer Flüssigkeit, dem Blut, mitgetragen.

Aufbau des Gefäßsystems

Unser Blut wird vom linken Herz in den Körperkreislauf gebildet. Das Gefäßsystem folgt einem dichotomen Verzweigungsmuster. Das bedeutet, dass sich ein Gefäß immer nur in zwei kleinere Gefäße und nie in mehr als zwei aufteilt. Die Aorta teilt sich in größere Arterien, aus denen schließlich kleinere Arterien und dann Arteriolen werden. Es folgen die Kapillaren, die dann postkapilläre Venolen abgeben. Aus diesen

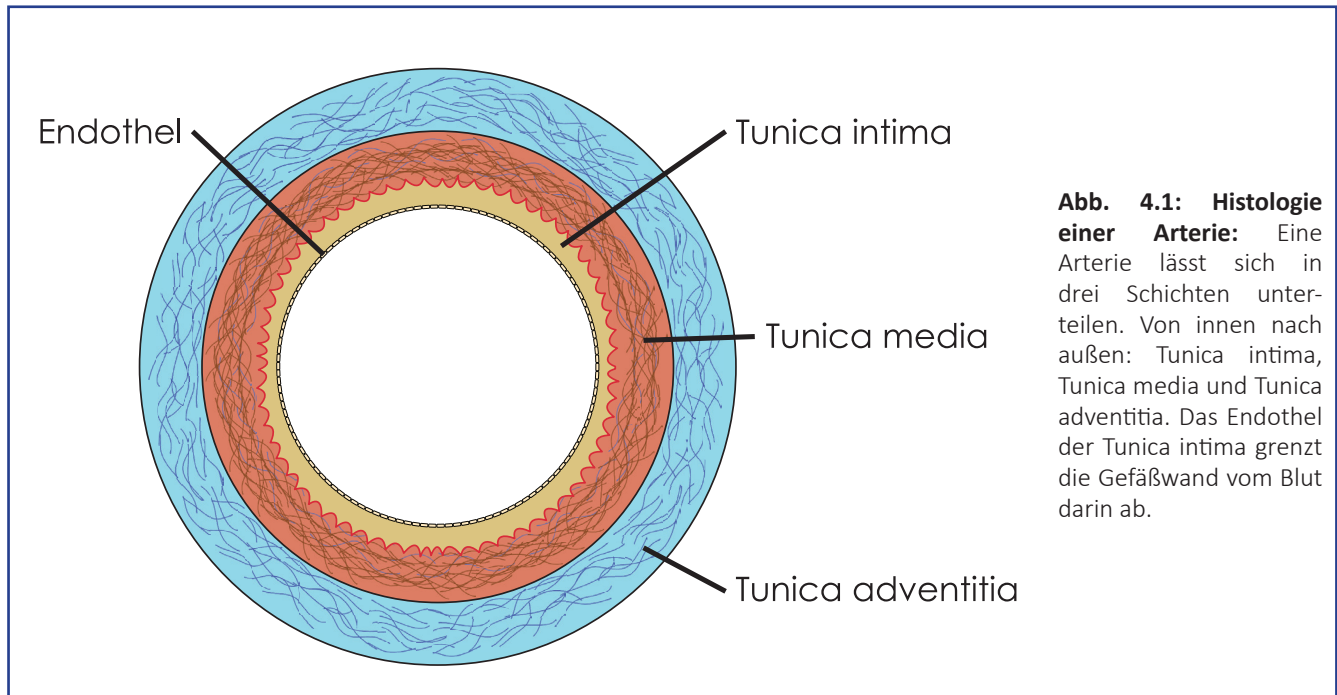


Abb. 4.1: Histologie einer Arterie: Eine Arterie lässt sich in drei Schichten unterteilen. Von innen nach außen: Tunica intima, Tunica media und Tunica adventitia. Das Endothel der Tunica intima grenzt die Gefäßwand vom Blut darin ab.

werden kleinere Venen und dann größere Venen, die in die Venae cavae münden. Die Venae cavae schleusen das Blut zurück zum rechten Herzen, von wo es über den Lungenkreislauf wieder ins linke Herz gelangt.

Unser Herz erzeugt einen Blutdruck, der unser Blut durch unseren Körper drückt. Unser Herz arbeitet dabei gegen den Widerstand, der vom Gefäßsystem erzeugt wird. Der Widerstand, der im Körperkreislauf herrscht, wird auch **total peripherer Widerstand** (TPR) genannt. Den größten Widerstand gibt es in den Arteriolen, gefolgt von den Kapillaren. Deshalb fällt dort der Blutdruck auch am stärksten ab.

Das Herzzeitvolumen des Herzens lässt sich berechnen durch:

$$HZV = \frac{P_a - P_v}{TPR}$$

$p_a - p_v$ ist die Druckdifferenz zwischen dem Druck in der Aorta und dem Druck im rechten Vorhof. Sie gibt an, wie stark der Blutdruck im Körperkreislauf abfällt.

Unser Gefäßsystem lässt sich in ein Hochdruck- und Niederdrucksystem einteilen. Zum Hochdrucksystem gehören der linke Ventrikel (nur in der Systole), die Aorta, Arterien und Arteriolen. Zum Niederdrucksystem gehören alle Venen, das rechte Herz, der Lungenkreislauf, der linke Vorhof und in der Diastole auch der linke Ventrikel.

Die Gefäßwand besteht von innen nach außen aus der Tunica intima, Tunica media und Tunica

adventitia (sh. Abb. 4.1). Das Endothel der Tunica intima grenzt das Lumen von der Gefäßwand ab. Das Endothel produziert aber auch eine Vielzahl von Stoffen, welche vasoaktive Eigenschaften haben, also den Kontraktionszustand des Gefäßes beeinflussen können. Die Tunica media besteht vorwiegend aus Muskelzellen. Kontrahieren sie, verengt sich das Gefäßlumen. Die Tunica adventitia besteht aus Bindegewebe und gibt dem Gefäß Stabilität.

4.2 Blutstrom

Kontinuitätsbedingung der Stromstärke

Der Blutkreislauf ist ein geschlossenes System. Ein geschlossenes System ist ein abgetrennter Bereich, in dem Teilchen weder ein- noch austreten können. Einzig Energie kann das System erreichen bzw. kann es verlassen.

Natürlich gilt diese Definition für unseren Körper nur bedingt. Der morgendliche Toilettengang erinnert uns regelmäßig daran. Dennoch gehen wir einmal von einem Idealmodell eines Menschen aus, wie ihn die Physiker lieben und brauchen, um Gesetzmäßigkeiten zu erkennen.

Die **Stromstärke** (Q) ist das pro Zeiteinheit (Δt) **geförderte Blutvolumen** (ΔV). Die Stromstärke ist im gesamten Kreislaufsystem konstant. Betrachtet man zu einem bestimmten Zeitpunkt also unterschiedliche Abschnitte des Gefäßsystems, herrscht dort die gleiche Stromstärke.

Die Stromstärke errechnet sich durch:

$$Q = \frac{\Delta V}{\Delta t} = A \times v = \text{const.}$$

A ist der Gefäßquerschnitt und v die axiale Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Die Gleichung zeigt, dass, wenn eine der beiden Variablen größer wird, die andere sinken muss, damit die Stromstärke gleich bleibt. A und v sind also **umgekehrt proportional** zu einander.

Gesamtquerschnitt? In der Praxis bedeutet das: Je größer der Gefäßquerschnitt, desto langsamer fließt das Blut. Je kleiner der Gefäßquerschnitt, desto schneller fließt das Blut. So zumindest in der Theorie. Tatsächlich fließt Blut in den Kapillaren deutlich langsamer als in der Aorta. Wieso?

Aus der Aorta entspringen zahlreiche Arterien, die sich wiederum mehrmals aufteilen, bis man bei den Kapillaren ankommt. Es gibt geschätzt 10 Milliarden Kapillaren im menschlichen Körper. Das Blut fließt durch diese Unmenge an Kapillaren nicht nacheinander. Das Blut, das vorher durch die Aorta geflossen ist, teilt sich auf. Durch alle Kapillaren fließt also ein kleiner Teil davon. Man spricht auch davon, dass die Kapillaren **parallel geschaltet** sind (sh. Abb. 4.2).

Übrigens:

Das Gegenstück zur parallelen Schaltung ist die serielle Schaltung. Ein Beispiel dafür wäre der Blutstrom von den Arterien zu den Venen. Das Blut fließt erst durch die Arterien, dann durch die Kapillaren und dann durch die Venen. Arterien, Kapillaren und Venen sind also seriell zueinander geschaltet.

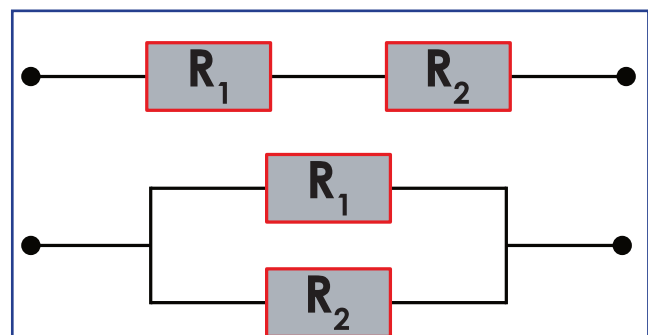


Abb. 4.2: Schaltungen:

Oben: Bei einer Serienschaltung befinden sich die Widerstände hintereinander.

Unten: Bei einer Parallelschaltung befinden sich die Widerstände nebeneinander.

Da also jede Kapillare nur einen Teil des Gesamtbluts transportiert, muss man, wenn man eine Aussage über die Stromstärke in den Kapillaren treffen will, die Gesamtheit aller Kapillaren betrachten. Entscheidend für die Berechnung der Stromstärke ist also der Gesamtquerschnitt, der sich ergibt, wenn man den Querschnitt aller Kapillaren addieren würde.

Merke:

Bei der Kontinuitätsbedingung bezieht sich sowohl die Stromstärke als auch der Querschnitt der Gefäße auf den Gesamtquerschnitt aller Gefäße in einem Kreislaufabschnitt (z.B. alle Kapillaren).

Eine kleine Hilfe um sich die Problematik des Gesamtquerschnitts zu erklären: Wir betrachten alle existierenden Gefäße eines Gefäßtyps (hier: Kapillaren) so, als ob jedes Gefäß eine Spaghettinudel (eine einzelne Kapillare) wäre, die man zu einem Bündel aus Spaghettinudeln (alle existierenden Kapillaren im Körper) zusammenbindet. Nun addiert man die Quer-

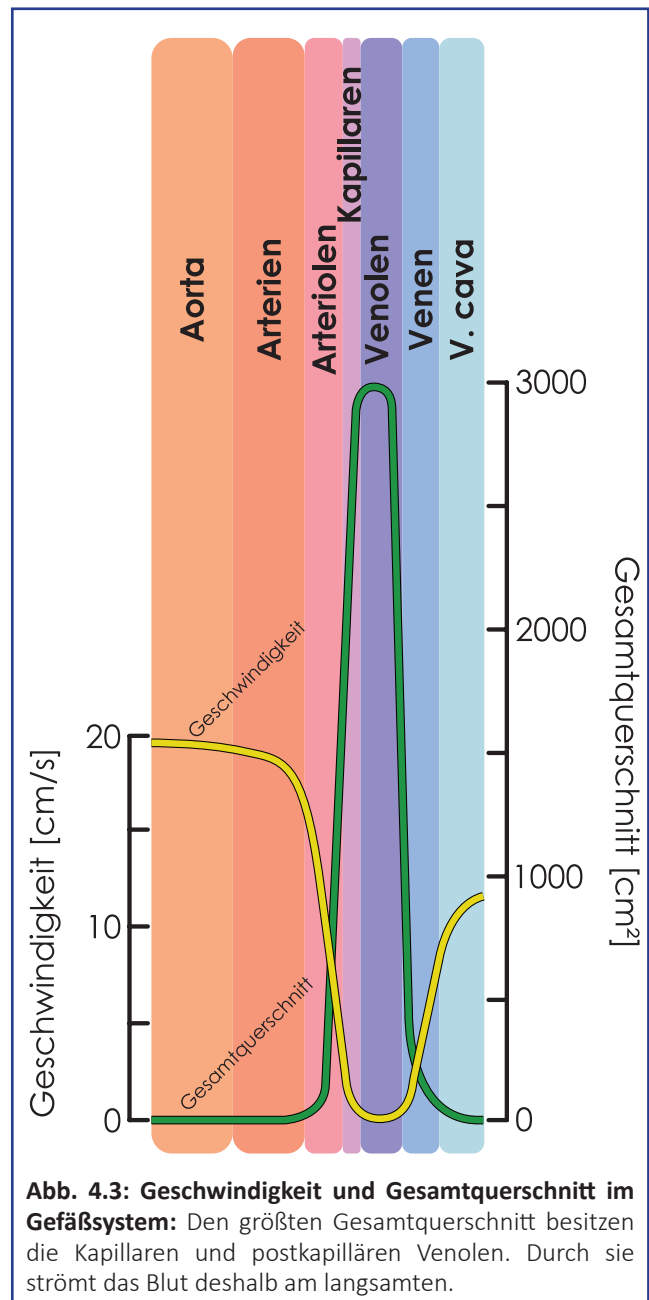
schnitte aller Spaghetti (Kapillaren) im Bündel und man erhält den Gesamtquerschnitt der Kapillaren.

Das Gleiche gilt natürlich auch für die Arterien, Arteriolen, Venen und Venolen: Die Geschwindigkeit des Blutstroms hängt vom Gesamtquerschnitt des jeweiligen Gefäßtyps ab.

Der Gesamtquerschnitt der Kapillaren ist deutlich größer als der Querschnitt der Aorta (sh. Abb. 4.3). Und wie wir vorher gelesen haben, sinkt die Strömungsgeschwindigkeit mit steigendem Gefäßquerschnitt.

Merke:

Da der Gesamtquerschnitt der Kapillaren größer ist als der Querschnitt der Aorta, fließt das Blut in den Kapillaren deutlich langsamer.



Das Ohm'sche Gesetz

Das Blut zirkuliert im Kreislaufsystem gegen einen **Widerstand (R)**. Dieser entsteht durch Reibung zwischen Flüssigkeit (Blut) und dem Gefäß. Um den Widerstand zu überwinden, wird Energie benötigt. Im Kreislaufsystem wird die nötige Energie vom (Blut-) Druck bereitgestellt.

Druck. Ob und in welche Richtung Blut strömt, hängt von der **Druckdifferenz (ΔP)** ab. Blut wird nur durch einen Gefäßabschnitt transportiert, wenn der Druck zu dessen Beginn höher ist als an dessen Ende.

Gibt es keine Druckdifferenz ($\Delta P=0$), dann ist auch die Stromstärke gleich 0. Es gilt beim Blutstrom also ein ähnliches Prinzip wie bei der Diffusion: Blut strömt entlang eines Druckgradienten vom Ort des höheren Drucks zum Ort des niedrigeren Drucks.

Im Umkehrschluss bedeutet das: Je größer die Druckdifferenz desto größer die Stromstärke.

Die Abhängigkeit des Blutstroms vom Druck lässt sich auch weniger physikalisch betrachten: Die Energie wird vom Druck p bereitgestellt. Um das Blut zu transportieren, wird Energie verbraucht. Weil die Energie vom Druck bereitgestellt wird, sinkt der Druck, je weiter das Blut transportiert wird. Je höher der Widerstand in einem

Gefäßabschnitt, desto mehr Energie wird beim Transport des Blutes durch diesen Gefäßabschnitt verbraucht. Je höher der Widerstand, desto rascher sinkt also der Druck.

Ohm'sches Gesetz. Für alle, die sich gefragt haben, wo das Ohm'sche Gesetz bleibt und wofür man es überhaupt braucht: Zur Quantifizierung unserer vorausgegangenen Überlegungen. Das Ohm'sche Gesetz stammt zwar aus der Elektrizitätslehre, man kann es aber umwandeln, um es auf das Kreislaufsystem anzuwenden.

$$I = \frac{U}{R} \quad Q = \frac{\Delta p}{R}$$

Aus der elektrischen Stromstärke I wird unser Q . Während es bei der Elektrizitätslehre die Spannung U ist, die die Energie für den Strom bereitstellt, ist es hier die Druckdifferenz Δp .

Das Ohm'sche Gesetz zeigt, dass Druckdifferenz und Widerstand proportional zueinander stehen. Wenn die Stromstärke konstant ist, wird sich bei verdoppeltem Widerstand auch die Druckdifferenz verdoppeln.

Auch das können wir uns logisch erklären: Verdoppelt sich in einem Gefäßabschnitt der Widerstand, so wird doppelt so viel Energie verbraucht, um das Blut zu transportieren. Damit fällt auch der Druck doppelt so viel ab. Die Druckdifferenz ist die Differenz aus dem Druck zu Beginn und am Ende des Gefäßabschnitts.

Beispiel: Eine Arterie teilt sich in die Arteriolen A und B auf. In beiden Arteriolen herrscht zu Beginn ein Blutdruck von 100 mmHg. In Arteriole A fällt der Blutdruck gegen Ende der Arteriole auf 80 mmHg ab. Der Widerstand in Arteriole B ist doppelt so groß wie in Arteriole A. Der Blutdruck fällt damit auch doppelt so viel ab (2 x 20 mmHg). Gegen Ende der Arteriole B herrscht damit ein Blutdruck von 60 mmHg. Die Druckdifferenz in Arteriole A ist 20 mmHg. Die Druckdifferenz in Arteriole B ist 40 mmHg. Der doppelte Widerstand hat die Druckdifferenz verdoppelt.

Natürlich ist die Stromstärke in unserem Körper nicht den ganzen Tag über gleich. Sie lässt sich an bestimmte Situationen anpassen. Mache ich gerade Sport, fängt unser Herz an kräftiger zu pumpen und erhöht damit den Blutdruck. Gleichzeitig kann durch Erweiterung der Blutgefäße der Widerstand in den Gefäßen erniedrigt werden. Durch die erhöhte Stromstärke können unsere Zellen bei Belastung dann besser versorgt werden.

Hagen-Poiseuille-Gesetz

Widerstand. Das Ohm'sche Gesetz hat uns auch gezeigt, dass der Widerstand indirekt proportional zur Stromstärke ist. Je kleiner der Widerstand, desto schneller strömt das Blut. Doch wie lässt sich der Widerstand berechnen?

$$R = \frac{8 \times \eta \times l}{\pi \times r^4}$$

r steht für den Gefäßinnenradius, gemessen in Metern (Vorsicht beim Rechnen: Wenn der Gefäßradius z.B. in Millimetern angegeben ist, muss er in Meter umgerechnet werden). Der Radius ist die entscheidende Größe für den Widerstand. Je größer der Radius, desto weiter das Gefäß. Dass ein weites Gefäß weniger Widerstand bietet als ein enges, ist einleuchtend. Auffallend ist aber die indirekte Proportionalität des Widerstandes (R) zur **4. Potenz des Gefäßinnenradius (r)!** Das bedeutet, dass schon eine geringe Änderung von r zu einer starken Änderung von R (und damit auch von der Stromstärke Q) führt.

η steht für die **Viskosität** (Zähigkeit) der Flüssigkeit, mit der Einheit Pascal x Sekunden. Je höher die Viskosität des Blutes, desto zäher ist es und desto schwieriger ist es, das Blut zu pumpen. Schließlich fließt auch Honig deutlich schlechter als etwa Wasser und man benötigt viel mehr Kraft, damit es mit gleicher Geschwindigkeit fließt. Die Viskosität erhöht also den Widerstand und mindert die Stromstärke.

l für die **Länge** der Gefäßstrecke, gemessen in Metern. Je länger ein Gefäßabschnitt, desto höher ist dessen Widerstand. Mehr Länge bedeutet schließlich, dass über eine längere Strecke hinweg Reibung entsteht, die dem Blutfluss entgegenwirkt.

Hagen-Poiseuille-Gesetz. Setzen wir nun die Formel für R in das Ohm'sche Gesetz ein, erhalten wir das Hagen-Poiseuille-Gesetz:

Merke:

Hagen-Poiseuille-Gesetz:

$$Q = \frac{\Delta p \times \pi \times r^4}{8 \times \eta \times l}$$

Weil es so wichtig ist noch einmal: Die Stromstärke ist direkt proportional zur 4. Potenz des Gefäßinnenradius!

Ein Rechenbeispiel: Nehmen wir an, der Radius wäre 2. Der Radius trägt dann mit dem Faktor $2^4=16$ zur Stromstärke bei. Würden wir den Radius auf 4 verdoppeln, hätten wir $4^4=256$. Eine einfache Verdoppelung des Radius hätte die Stromstärke dann um ein Vielfaches vergrößert.

Merke:

Die Durchblutung (= Stromstärke) lässt sich am effektivsten über eine Veränderung des Gefäßinnenradius regulieren.

Übrigens:

Genau genommen gilt das Hagen-Poiseuille-Gesetz nur für Newton'sche Flüssigkeiten. Newton'sche Flüssigkeiten sind dadurch definiert, dass ihre Dichte belastungsunabhängig ist. Bei Blut ist dies nicht der Fall. Dessen Dichte hängt von vielen Faktoren ab, weshalb es zu den Nicht-Newton'schen Flüssigkeiten zählt. Die Formel gilt also nur annäherungsweise.

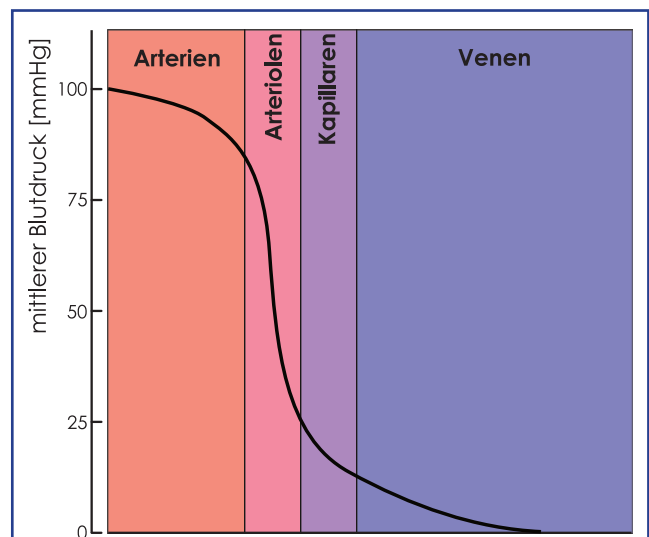


Abb. 4.4: Druckabfall im Kreislaufsystem: Je größer der Widerstand im Gefäß, desto stärker fällt der Druck ab. Der Widerstand ist in den Arteriolen besonders hoch, unter anderem auch deshalb, weil sie ihren Radius stark verkleinern können. Sie werden deshalb auch als Widerstandsgefäße bezeichnet.

Viskosität (η)

Die Viskosität beschreibt die Zähigkeit einer Flüssigkeit. Honig ist zum Beispiel sehr zähflüssig und besitzt daher eine hohe Viskosität.

Schichtenmodell der Viskosität. Stellen wir uns vor, wir haben zwei Metallplatten, die parallel zueinander in einem gewissen Abstand stehen. Dazwischen befindet sich eine beliebige Flüssigkeit. In unserem Gedankenmodell unterteilen wir die Flüssigkeit in viele kleine Schichten, die alle parallel zur Fläche der Metallplatten verlaufen (sh. Abb. 4.5).

Jede Schicht haftet an der angrenzenden Schicht darüber und darunter. Das hat zwei Konsequenzen: Wird eine Schicht bewegt, werden auch die angrenzenden Schichten bewegt. Gleichzeitig wird wegen der Reibung eine sich bewegende Schicht auch abgebremst, wenn sie an eine nicht-bewegende Schicht grenzt.

Bewegen wir die obere Metallplatte, so wird sich die Flüssigkeitsschicht darunter mit nahezu gleicher Geschwindigkeit mitbewegen, da sie an der Metallplatte haftet. Diese Flüssigkeitsschicht wird nun die Schicht darunter mitziehen. Diese wird sich aber etwas langsamer bewegen, weil sie von der Schicht darunter (die noch steht) gebremst wird. Sobald sich die Schicht in Bewegung gesetzt hat, zieht sie die Schicht darunter mit. Auch diese wird die Schicht darunter mitziehen, die sich wiederum etwas langsamer bewegt, weil sie von der Schicht darunter abgebremst wird.

Von oben nach unten wird sich also jede Flüssigkeitsschicht etwas langsamer bewegen bis zur untersten Schicht, die an der unteren nicht bewegten Metallplatte haftet und daher annäherungsweise die Geschwindigkeit 0 hat.

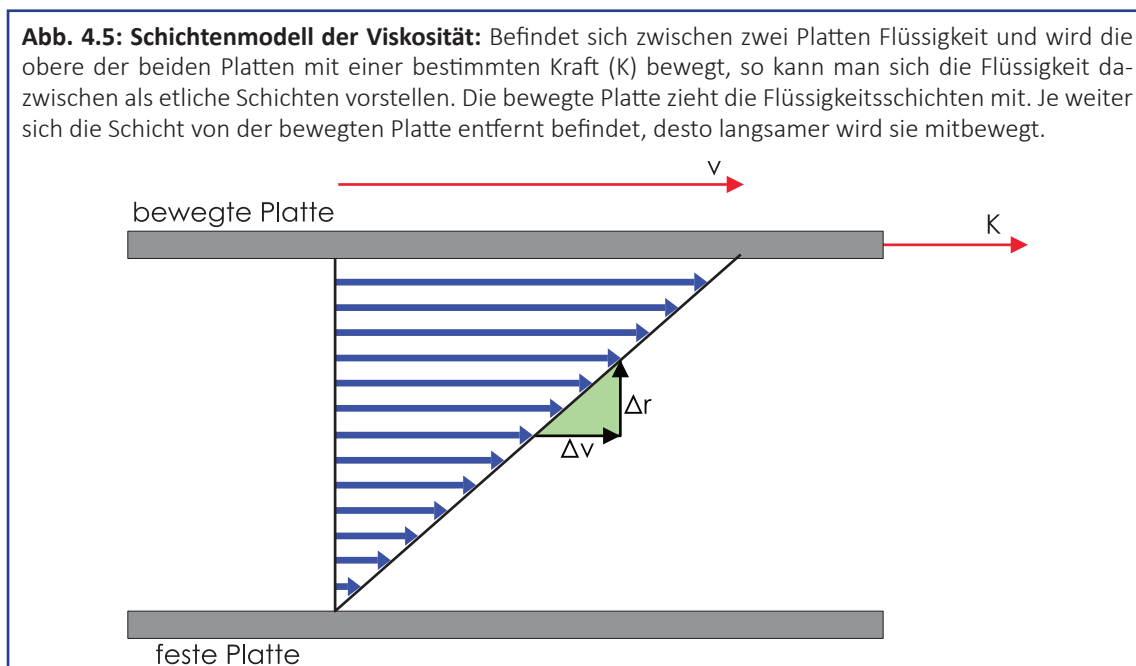
Dieses Modell kann man dazu benutzen, um die Viskosität zu berechnen. Sie ergibt sich als Quotient von **Schubspannung (θ)** und **Scherrate (μ)**.

$$\eta = \frac{\theta}{\mu}$$

Dabei ist die **Schubspannung (θ)** die Kraft **K**, die auf die Fläche **F** einer lamina (= Schicht) wirkt. Die **Scherrate (μ)** ist der Quotient der relativen Verschiebung (Δv) einer lamina zur Nachbarlamina und der Schichtdicke (Δr) und beschreibt damit die Verschiebung der Schichten zueinander.

Viskosität im Blutgefäß. Übertragen wir unser Schichtenmodell auf ein Blutgefäß. Innerhalb einer laminaren Strömung herrschen **Geschwindigkeitsunterschiede**. Die Flüssigkeitsschichten an den Gefäßwänden haben nahezu die Geschwindigkeit 0, da sie von der unbewegten Gefäßwand abgebremst werden. Zur Mitte des Gefäßes hin wird die Geschwindigkeit der Flüssigkeitsschichten immer größer, weil die bremsende Wirkung der Gefäßwand immer kleiner wird. In der Mitte des Gefäßes strömt Blut am schnellsten (sh. Abb. 4.6).

Die Schubspannung ist dort am größten, wo die Reibung am größten ist. Im Gefäß ist das im Bereich



der Gefäßwände. Diese **Wandschubspannung** ist physiologisch wichtig, weil viele vasoaktive Stoffe, die das Endothel produziert, bei einem Anstieg der Wandschubspannung freigesetzt werden (mehr über vasoaktive Stoffe lernen wir in den folgenden Unterkapiteln).

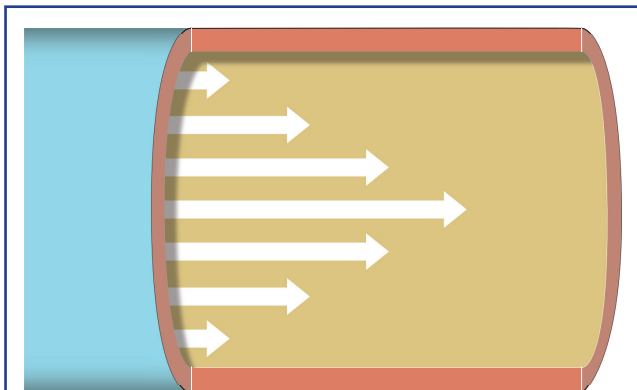


Abb. 4.6: Schichtenmodell im Gefäß: In einem Gefäß mit laminarer Strömung bewegt sich die mittlere Flüssigkeitsschicht am schnellsten. Zur Gefäßwand hin nimmt die Geschwindigkeit immer weiter ab.

Penny: „Hi!“

Leonard: „Hey, sieh dir das an. Das ist nur Wasser und Maisstärke.“

Sheldon: „Sie bilden ein nicht-Newtonsches Fluid, das flüssig ist, sich aber aufgrund der Lautsprechererschütterungen verfestigt.“

Howard: „Dadurch wird das Gemisch funky.“

The Big Bang Theory

Auch wenn wir es schon mal angesprochen hatten: Bei der Anwendung der besprochenen Strömungsgesetze auf das Blut ist Folgendes zu beachten: Diese Gesetze gelten nur für **Newton'sche Flüssigkeiten** (homogene Flüssigkeiten wie Wasser) in starren Rohren. Blut aber ist aufgrund seiner Zusammensetzung (Plasmaproteine, Hämatokrit) heterogen. Die Blutgefäße sind keine starren Rohre, sondern elastisch (der Radius passt sich der Druckänderung an). Und die Strömung ist auch nicht gleichförmig, sondern pulsatil, schwankt also in der Geschwindigkeit durch den vom Herzen erzeugten Puls. Die ganzen Gesetze gelten für das Kreislaufsystem daher nur in Annäherung.

Scheinbare Viskosität

Blut besitzt keine konstante Viskosität. Sie hängt stark von der Zusammensetzung des Blutes und den Strömungsbedingungen ab. Man spricht deshalb auch von der **scheinbaren Viskosität** des Blutes.

Fahraeus-Lindqvist-Effekt. Der Fahraeus-Lindqvist-Effekt beschreibt die Abhängigkeit der Viskosität vom **Gefäßdurchmesser** (sh. Abb. 4.7). Arterien mit einem Durchmesser $> 100 \mu\text{m}$ haben dabei eine 3- bis 4fach höhere Viskosität als Kapillaren (Durchmesser $< 10 \mu\text{m}$).

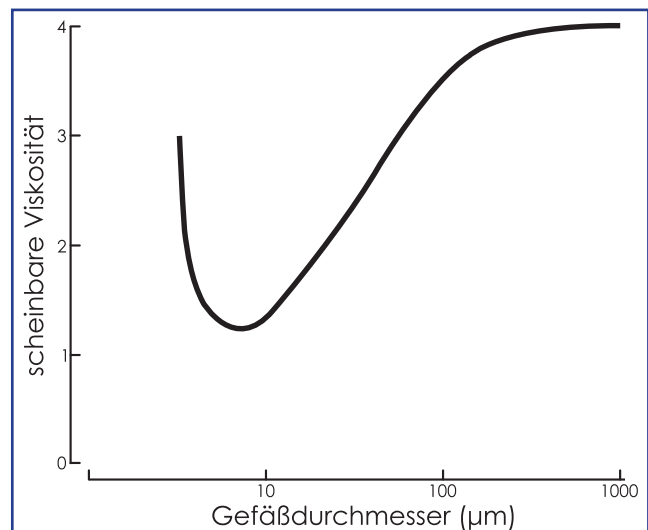
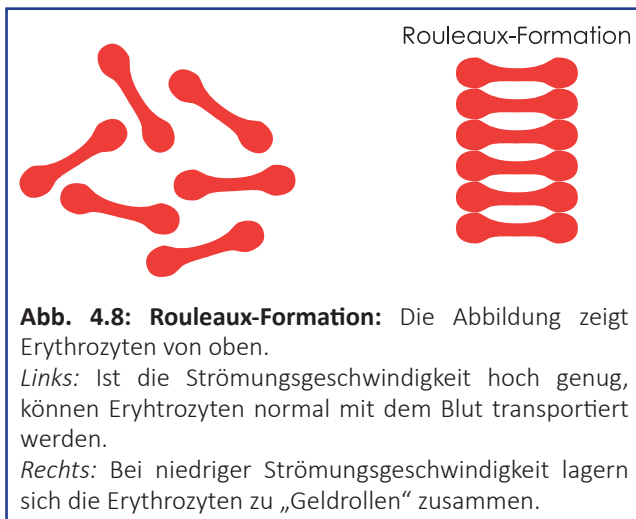


Abb. 4.7: Fahraeus-Lindqvist-Effekt: In Gefäßen, die nur etwas größer als ein Erythrozyt sind, ist die Viskosität am niedrigsten.

In Kapillaren herrscht also die **niedrigste Viskosität** (fast wie von Blutplasma), obwohl sie kaum größer als Erythrozyten sind und das Blut in ihnen nur langsam fließt. Das Paradoxon lässt sich dadurch erklären, dass die Kapillaren so klein sind, dass die Erythrozyten in ihnen nur in der Achsenmitte fließen können. Zwischen den Erythrozyten in der Gefäßmitte und der Gefäßwand ist fast nur Plasma. Und da Plasma keine zellulären Bestandteile hat, hat es eine sehr niedrige Viskosität und wird von der Gefäßwand kaum abgebremst. Dadurch wirkt sich die Reibung der Gefäßwand kaum auf die Erythrozyten aus die **fast reibungsfrei** die Kapillare entlang strömen können.

Ist ein Gefäß kleiner als ein Erythrozyt, steigt die Viskosität wieder rapide an, weil der Radius so klein ist, dass die Erythrozyten zusammengedrückt werden, damit sie noch durchpassen und daher an der Wand entlang „schrammen“.

Ketchup-Effekt. Ist die Strömungsgeschwindigkeit besonders niedrig, ist auch die Scherrate, also die Verschieblichkeit der Strömungsschichten im Blut, gering und dadurch steigt die Viskosität. Die kleine Geschwindigkeit sorgt nämlich dafür, dass sich die Erythrozyten zu sogenannten „Geldrollen“ zusammenlagern, auch bekannt als **Rouleaux-Formation** (französisch für „Geldrollenbildung“). Dadurch entstehen größere Zellverbände, die im Blut strömen, was die Viskosität erhöht (sh. Abb. 4.8).



Übrigens:

Der Begriff „Geldrolle“ ist an die Reservemünzen angelehnt, die Kassierer im Supermarkt in Rollen gebündelt aufbewahren.

Bei hoher Geschwindigkeit werden die einzelnen Erythrozyten wieder auseinander gerissen und die Viskosität nimmt ab. Dieses Phänomen wird auch **Ketchup-Effekt** genannt: Wie beim Blut gelten auch beim Ketchup die Regeln der **Viskositätsänderung** bei

Änderung der Schubspannung. Dreht man die offene Ketchupflasche um, läuft kein Ketchup aus ihr heraus. Bei geringer Schubspannung besitzt das Ketchup nämlich das Verhalten eines Festkörpers (hohe Viskosität). Schüttelt man verzweifelt die Flasche oder gibt einen Schlag auf den Flaschenboden, so bewirkt dies eine größere Schubspannung, das Ketchup verhält sich wie eine Flüssigkeit (niedrige Viskosität) und tritt in großer Menge aus der Flasche (was auch zur Verzweigung führen kann).

Hämatokrit. Außerdem erhöht natürlich ein steigender Hämatokrit (= Anteil der Erythrozyten am Blutvolumen) die Viskosität. Je mehr Teilchen im Blut, desto zäher wird das Blut.

Blutströmung

Laminar und turbulent. Fließt Flüssigkeit in geordneten Schichten, spricht man auch von **laminarer Strömung**. Obwohl der Großteil des Kreislaufsystems eine laminare Strömung besitzt, so herrschen an manchen Abschnitten Bedingungen, welche eine **turbulente Strömung** verursachen (zum Beispiel an Gefäßverzweigungen). Die Flüssigkeit bewegt sich dabei wirbelartig im Gefäß und gibt einen Teil ihrer kinetischen Energie (also ihrer Bewegungsenergie) durch erhöhte Reibung an die Gefäßwände als Wärme ab (sh. Abb. 4.9).

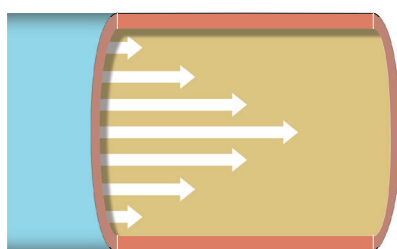
Wie wir beim Ohm'schen Gesetz gesehen haben, ist die Stromstärke direkt proportional zur Druckdifferenz:

$$Q \sim \Delta p$$

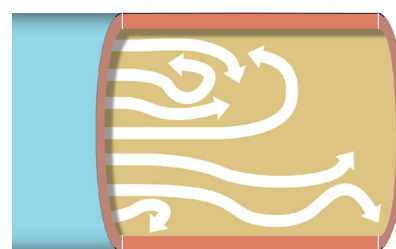
Dies gilt aber nur bei laminaren Strömungen. Bei turbulenten Strömungen geht ein Teil der Energie für die Wirbelbildung verloren. Die Stromstärke ist daher nur direkt proportional zur Wurzel der Druckdifferenz:

Abb. 4.9: Strömungsformen: Ist die Strömungsgeschwindigkeit zu hoch, wandelt sich die laminare Strömung zu einer turbulenten Strömung um. Die turbulente Strömung ist weniger effizient, da ein Teil der Energie in Wirbelbildungen umgesetzt wird und nicht mehr zum Weitertransport des Blutes genutzt werden kann.

Laminare Strömung



Turbulente Strömung



$$Q \sim \sqrt{\Delta p}$$

Rechenbeispiel: Bei einer laminaren Strömung führt eine Vervierfachung der Druckdifferenz zu einer Vervierfachung der Stromstärke. Bei einer turbulenten Strömung führt eine Vervierfachung der Druckdifferenz nur zu einer Verdoppelung der Stromstärke.

Reynolds-Zahl. Die Reynolds-Zahl (RE), ist eine dimensionslose Größe (besitzt also keine Einheit), die das Fließverhalten einer Flüssigkeit beschreibt.

$$RE = \frac{v \times D \times \rho}{\eta}$$

v ist die Strömungsgeschwindigkeit in Metern pro Sekunde, D der Gefäßinnendurchmesser in Metern. ρ ist die spezifische Dichte der Flüssigkeit. η steht für die Viskosität.

Ist die **Reynolds-Zahl** > **2000**, kann die laminare Strömung in eine turbulente Strömung umschlagen. Bedingungen, welche eine turbulente Strömung begünstigen, sind hohe Strömungsgeschwindigkeit (verengte Gefäßstellen, Aorta während Systole), Gefäßverengungen, Gefäßverzweigungen oder Abnahme der Blutviskosität (kommt bei Anämie vor).

Übrigens:

Man erzeugt beim Blutdruckmessen absichtlich eine turbulente Strömung, die man dann beim Messen hören kann.



Blutströmung an der Karotis-Gabelung: Übergang von laminarer Strömung zu turbulenter Strömung

Button 3

<https://www.dps-medical.de/v3rl1nkun63n>

Zusammenfassung:

Da der Blutkreislauf ein geschlossenes System ist, ist die Stromstärke konstant. Es gilt:

$$Q = \frac{\Delta v}{\Delta t} = A \times v = \text{const.}$$

Da der Gesamtquerschnitt in den Kapillaren größer ist als in der Aorta, ist dort auch die Strömungsgeschwindigkeit kleiner.

Das Ohm'sche Gesetz gilt auch für den Blutkreislauf. Es lässt sich zum Hagen-Poiseuille-Gesetz erweitern:

$$Q = \frac{\Delta p \times \pi \times r^4}{8 \times \eta \times l}$$

Besondere Beachtung verdient dabei der Radius, der in die 4. Potenz genommen wird und daher besonders großen Einfluss auf die Stromstärke hat.

Die Viskosität ist der Quotient aus Schubspannung und Scherrate. Beim Blut spricht man von der scheinbaren Viskosität. Sie wird kleiner mit sinkendem Gefäßdurchmesser (Fahraeus-Lindqvist-Effekt), steigender Strömungsgeschwindigkeit und sinkendem Hämatokrit.

Die Reynolds-Zahl dient der Abschätzung, ab wann eine laminare Strömung in eine turbulente übergeht. Dies ist ab einem Wert von 2000 oder mehr der Fall.

$$RE = \frac{v \times D \times \rho}{\eta}$$

4.3 Glatte Muskulatur und Organdurchblutung

In diesem Thema beschäftigen wir uns nochmals (als Wiederholung) mit dem Thema Muskel. Wie funktionieren glatte Muskelzellen im Gefäßsystem? Und wie steuert unser Körper sie?

Allgemeines zur glatten Muskulatur

Aufbau. Die glatte Muskulatur besitzt zwar wie die quergestreifte Muskulatur Aktin und Myosin, dafür sind diese allerdings nicht so streng angeordnet. Daher findet man bei den glatten Muskelzellen **keine Querstreifung**.

Statt Z-Streifen finden sich „**dense bodies**“, auch als Verdichtungszone bekannt, die eine ähnliche Funktion erfüllen, nämlich die Befestigung der Aktinfilamente. Zusätzlich werden die kontraktile Bestandteile an Anheftungsplaques an vielen Stellen der Zellwand befestigt. Das ermöglicht es der glatten Muskelzelle, sich wesentlich stärker als die quergestreifte zu verkürzen.

Glatte Muskulatur ist häufig Gefäß- und Organmuskulatur, welche nicht willkürlich angesteuert

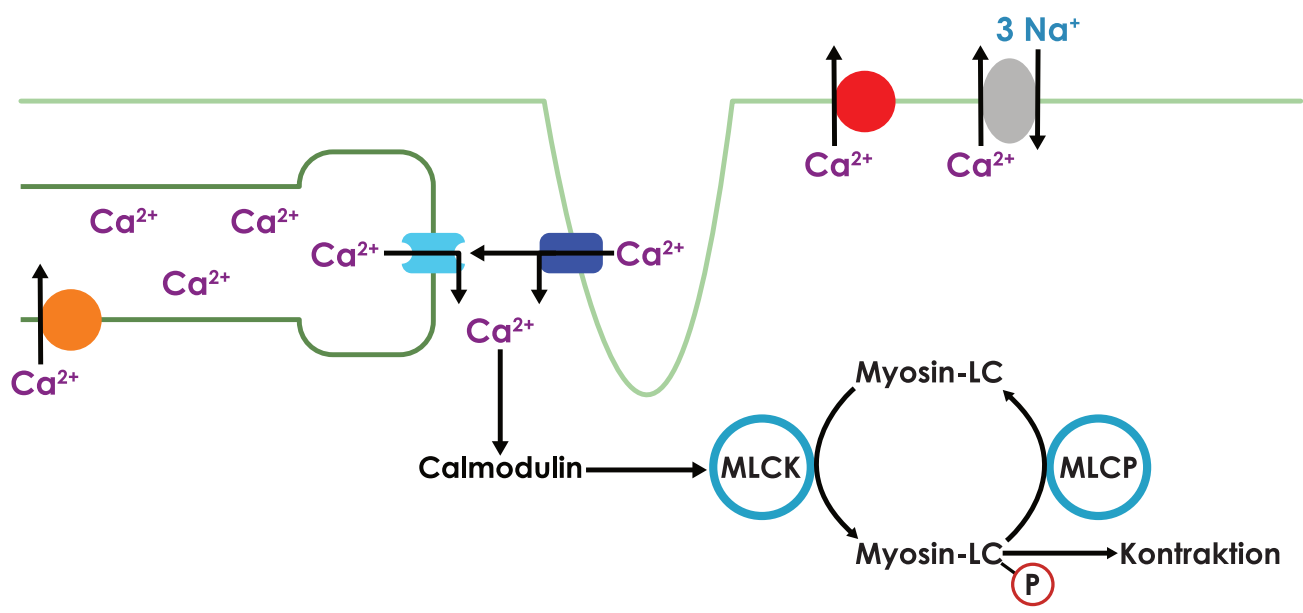
werden kann, sondern vom vegetativen (= autonomen) Nervensystem beeinflusst wird. Dabei überwiegt bei der Gefäßmuskulatur der **multi-unit-Typ**. Dabei sind die Muskelzellen nicht durch gap junctions verbunden, sondern werden einzeln vom Nervensystem innerviert.

Elektromechanische Kopplung. Die Rezeptoren **DHPR** (Dihydropyridin-Rezeptor) und **RyR Typ 2** (Ryanodin-Rezeptor) sind in glatten Muskelzellen nicht direkt gekoppelt. Stattdessen ist der DHPR ein funktionierender spannungsgesteuerter L-Typ-Calciumkanal, welcher bei Depolarisation Calcium einströmen lässt. Das Ca^{2+} gelangt zum **Sarkoplasmatischen Retikulum (SR)**, wo es an den RyR binden kann. Der RyR fungiert als Calciumkanal. Durch die Bindung von Calcium öffnet er, wodurch Ca^{2+} aus dem SR in das Zytoplasma strömt. Dies bezeichnet man als **CICR** (**C**alcium **i**nduced **c**alcium **r**elease).

In glatten Muskelzellen gibt es kein Troponin. Die Aufgabe des Calciumsensors übernimmt Calmodulin. Pro **Calmodulin** können bis zu 4 Ca^{2+} -Moleküle gebunden werden. Ist die Calciumkonzentration hoch genug (mind. 10^{-5} mol/l), wird durch Calmodulin die **MLCK** (auch: Myosin-leichte-Ketten-Kinase = MLCK) aktiviert. Diese phosphoryliert (und aktiviert damit) die leichte Kette des Myosins. Nun kann der Querbrückenzyklus wie bei der Skelettmuskulatur ablaufen.

Gegenspieler zur MLCK ist die **MLCP** (auch: Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase = MLCP), welche die

Abb. 4.10: Elektromechanische Kopplung im glatten Muskel: Calcium strömt durch Dihydropyridin-Rezeptoren in die Muskelzelle und aktiviert dort Ryanodin-Rezeptoren (CICR). Calcium diffundiert daraufhin auch aus dem SR ins Sarkoplasma des Muskels. Dort bindet es an Calmodulin. Calcium-gebundenes Calmodulin aktiviert die MLCK. Diese phosphoryliert die leichte Kette des Myosins und ermöglicht dadurch die Kontraktion.



leichte Myosinkette wieder **dephosphoryliert** und dadurch deaktiviert. Der Querbrückenzyklus wird so beendet. Nach dem Querbrückenzyklus muss das Calcium aus dem Zytoplasma zurück ins SR und in den Extrazellularraum transportiert werden. Die **SERCA** (**S**arcoplasmatisch **e**ndoplasmatische **C**alcium-**A**TPase) pumpt Calcium unter ATP-Verbrauch ins SR. In der Zellmembran sitzen zudem eine **Ca²⁺-ATPase** und ein **Na⁺-/Ca²⁺-Antiporter** (3 Natrium im Austausch mit 1 Calcium), welche Ca²⁺ in den Extrazellularraum pumpen.

Merke:

In Gefäßen spricht man spezifisch von einer Vasokonstriktion (Kontraktion der glatten Muskelzellen) und Vasodilatation (Erschlaffung der glatten Muskelzellen).

Ruhedurchblutung

Unser Körper ist darauf getrimmt, so energiesparend wie möglich zu arbeiten. Unser Kreislaufsystem ist daher bemüht, jedes Organ nur so stark zu durchbluten, wie es für seine momentane Aktivität notwendig ist. Dafür muss es die Durchblutung der einzelnen Organe regulieren können, was durch verschiedenste Regulationsmechanismen geschieht, von Einflüssen des vegetativen Nervensystems bis hin zur Autoregulation der Blutgefäße. Im Folgenden werden wir diese Regulationsmechanismen kennenlernen.

Das Herzzeitvolumen (HZV) ist das Blutvolumen, das unser Herz pro Minute durch unseren Körper pumpt und beträgt in Ruhe etwa 5 l/min. Das HZV verteilt sich im Körperkreislauf auf die verschiedenen Organen. In Ruhe verteilt sich das Blut so: Herz (Koronararterien) 4 %, Gehirn 13 %, Leber und Gastrointestinaltrakt 24 %, Skelettmuskeln 21 %, Nieren 20 % und 18 % sonstige Organe.

Demgegenüber steht die **Lunge** mit **100 %** des HZV. Schließlich gelangt unser Blut, nachdem es durch den Körperkreislauf geströmt ist, über das rechte Herz in die Lunge. Dort kann es sich wieder mit Sauerstoff anreichern.

Ruhedurchblutung und Durchblutungssteigerung.

Die Durchblutung eines Organs schwankt je nach Aktivität. Als Ruhedurchblutung bezeichnet man die Durchblutung eines Organs in Ruhe, also wenn das Organ gerade nicht beansprucht wird (*sh. Abb. 4.11*). Um besser vergleichen zu können, wie gut verschiedene Organe durchblutet werden, ist es sinnvoll,

die relative Ruhedurchblutung in Bezug auf das Organgewicht zu betrachten. Mit anderen Worten: Wie viel Blut erhält 1g eines bestimmten Organs?

Unsere Nieren haben eine besonders **hohe konstante Ruhedurchblutung**. Sie gehört zu den am besten durchbluteten Organen in unserem Körper! Dies hat zwei Gründe: Zum einen sind unsere Nieren ständig am Arbeiten. Zum anderen filtern unsere Nieren unser Blut von Abfallstoffen. Je mehr Blut durch unsere Nieren strömt, desto mehr können sie filtern. Weil die Nieren in Ruhe schon so gut durchblutet werden, kann die Durchblutung der Nieren aber auch nicht mehr viel gesteigert werden.

Anders ist das bei der Skelettmuskulatur. In Ruhe verbraucht sie kaum Energie, weshalb die Ruhedurchblutung auch nur sehr gering ist. Wird die Muskulatur beansprucht, kann die Durchblutung enorm gesteigert werden, um dem erhöhten Energiebedarf gerecht zu werden.

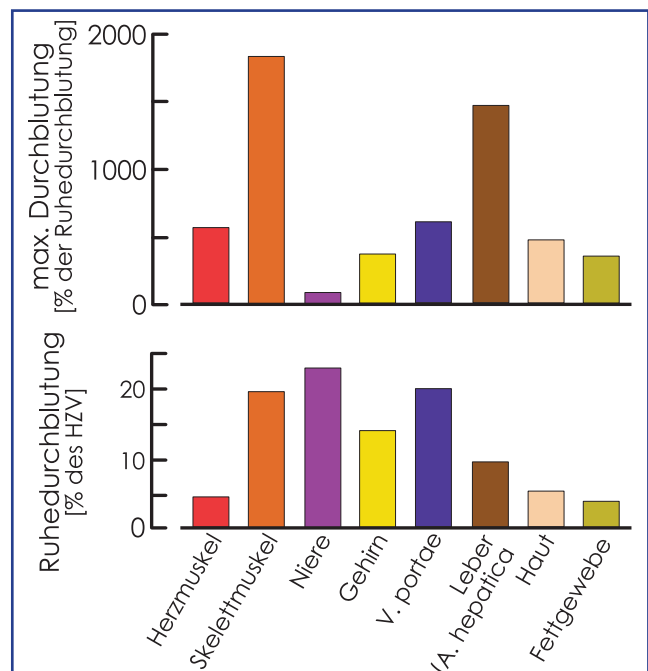


Abb. 4.11: Ruhedurchblutung und Durchblutungssteigerung: Das Herzzeitvolumen verteilt sich unterschiedlich auf die Organe. Die Ruhedurchblutung lässt sich je nach Organ noch unterschiedlich stark steigern.

Die Ruhedurchblutung eines Organs wird am effektivsten über die **Arteriolen** bestimmt. Die Arteriolen werden oft auch Widerstandsgefäße genannt, weil sie besonders stark kontrahieren können. Die Durchblutung eines Organs hängt also davon ab, ob die vorgeschalteten Arteriolen kontrahiert oder dilatiert sind.

Ruhtonus und Durchblutungsreserve. Der **Ruhtonus** beschreibt das Maß der Kontraktion eines Blutgefäßes unter Ruhebedingungen. Denn auch in Ruhe werden Blutgefäße durch kontrahierende und dilatorische Botenstoffe beeinflusst. Bei vielen Gefäßen überwiegt in Ruhe der konstriktorische Einfluss, weswegen sie leicht kontrahiert sind.

Übrigens:

Der kontrahierte Zustand von Gefäßen selbst im Ruhezustand lässt sich dadurch erklären, dass das Ruhemembranpotential der glatten Muskelzellen mit etwa -50 mV nahe am Schwellenpotential von spannungsgesteuerten Calciumkanälen liegt. Bereits sehr schwache Reize können deshalb über einen Calciumeinstrom zu einer Kontraktion führen.

Der Ruhtonus setzt sich aus Basistonus und nerval vermitteltem Tonus zusammen. Der **Basistonus** ist der Gefäßtonus, den das Gefäß ohne Einfluss von Nerven erzeugt. Er entsteht durch Botenstoffe aus der Gefäßwand selbst oder aus der unmittelbaren Umgebung. Der **nerval vermittelte Tonus** entsteht dagegen durch sympathische Nervenfasern, die eine Kontraktion der Muskelzellen bewirken. Interessanterweise ist bei Organen, bei denen die Durchblutung je nach Aktivität schwankt (z.B. Muskel), der Ruhtonus vor allem nerval vermittelt. Bei Organen mit einer eher konstanten Ruhedurchblutung (z.B. Nieren) wird der Ruhtonus vor allem durch den Basistonus erzeugt.

Die **Durchblutungsreserve** (= maximal mögliche Durchblutungssteigerung) ist vom Ruhtonus der Gefäße abhängig. Je stärker sie in Ruhe vor-kontrahiert sind, desto mehr Spielraum haben sie bis zur maximalen Dilatation. Und wenn dann ein entsprechender Stimulus kommt, kann die Durchblutung um einiges mehr gesteigert werden (= hohe Durchblutungsreserve).

Ist dagegen ein Gefäß schon im Ruhezustand sehr dilatiert, kann die Durchblutung nicht mehr allzu stark gesteigert werden. Ein Gefäß kann schließlich nicht unbegrenzt stark dilatieren.

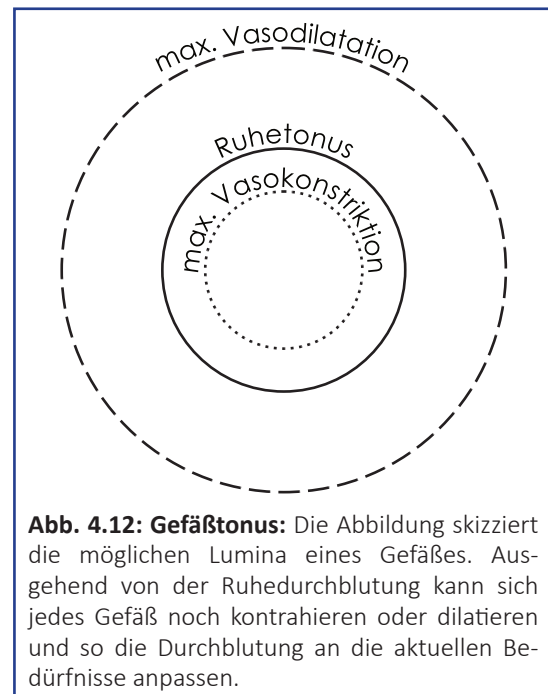


Abb. 4.12: Gefäßtonus: Die Abbildung skizziert die möglichen Lumina eines Gefäßes. Ausgehend von der Ruhedurchblutung kann sich jedes Gefäß noch kontrahieren oder dilatieren und so die Durchblutung an die aktuellen Bedürfnisse anpassen.

Blutdruck. Unser Blutdruck setzt sich aus einem systolischen und diastolischen Blutdruck zusammen. In der Systole wirft unser Herz Blut in den Kreislauf. Der systolische Blutdruck wird deshalb durch die Kraft unseres Herzens bestimmt. In der Diastole füllt sich unser Herz wieder. Der diastolische Blutdruckwert hängt vom Gefäßtonus ab, insbesondere vom Tonus der Widerstandsgefäße.

Merke:

Der systolische Blutdruckwert hängt von der Inotropie des Herzens (= Herzkraft) ab. Der diastolische Blutdruckwert wird durch den Gefäßtonus der Widerstandsgefäße festgelegt.

Regulation durch den Sympathikus

Der **Sympathikus** ist deutlich mehr an der Regulation des Gefäßdurchmessers beteiligt als der Parasympathikus. Am besten innerviert sind die Arteriolen. Dies ist auch sinnvoll. Denn wie wir eben erläutert haben, entscheidet der Kontraktionszustand der Arteriolen maßgeblich, wie gut ein Organ durchblutet wird.

Noradrenalin. Noradrenalin wird von sympathischen Neuronen ausgeschüttet. Das Noradrenalin bindet an **α_1 -Adrenorezeptoren** der glatten Muskelzellen der Gefäße. Das sind G_q -Protein gekoppelte Rezeptoren,

welche die **Phospholipase C** aktivieren. Diese setzt aus PIP_2 (**P**hosphatidyl**i**nositol**bis**phosphat) IP_3 (**I**nositol**t**ri**p**hosphat) unter Abspaltung von **D**iacyl**g**lycerin (DAG) frei. IP_3 bindet an Rezeptoren des Sarkoplasmatische Retikulums und bewirkt so einen **Calcium-Einstrom**. Der Anstieg von Ca^{2+} im Zytosol führt zur Aktivierung des Querbrückenzyklus. Dadurch kommt es zur Kontraktion der glatten Muskelzellen und schließlich zur **Vasokonstriktion**.

DAG kann außerdem die Phospholipase C aktivieren. Diese vermindert die Aktivität der MLCP und erleichtert dadurch das Ablaufen des Querbrückenzyklus (sh. Abb. 4.13).

Adrenalin. Adrenalin kann bei Sympathikusaktivierung aus dem Nebennierenmark in die Blutbahn freigesetzt werden. Adrenalin bindet an β -Adrenorezeptoren. An der Gefäßmuskulatur gibt es β_2 -Adrenorezeptoren, die vor allen in den Gefäßen von Herz, Skelettmuskel und Leber vorkommen. Die Rezeptoren sind G_s -gekoppelt und führen durch Aktivierung der Adenylatcyclase zur Bildung von cAMP. cAMP stimuliert die Proteinkinase A, welche die MLCP phosphoryliert und aktiviert und damit die MLCK hemmt. Dadurch wird der Querbrückenzyklus erschwert und es kommt zu einer **Vasodilatation** (sh. Abb. 4.13).

Übrigens:

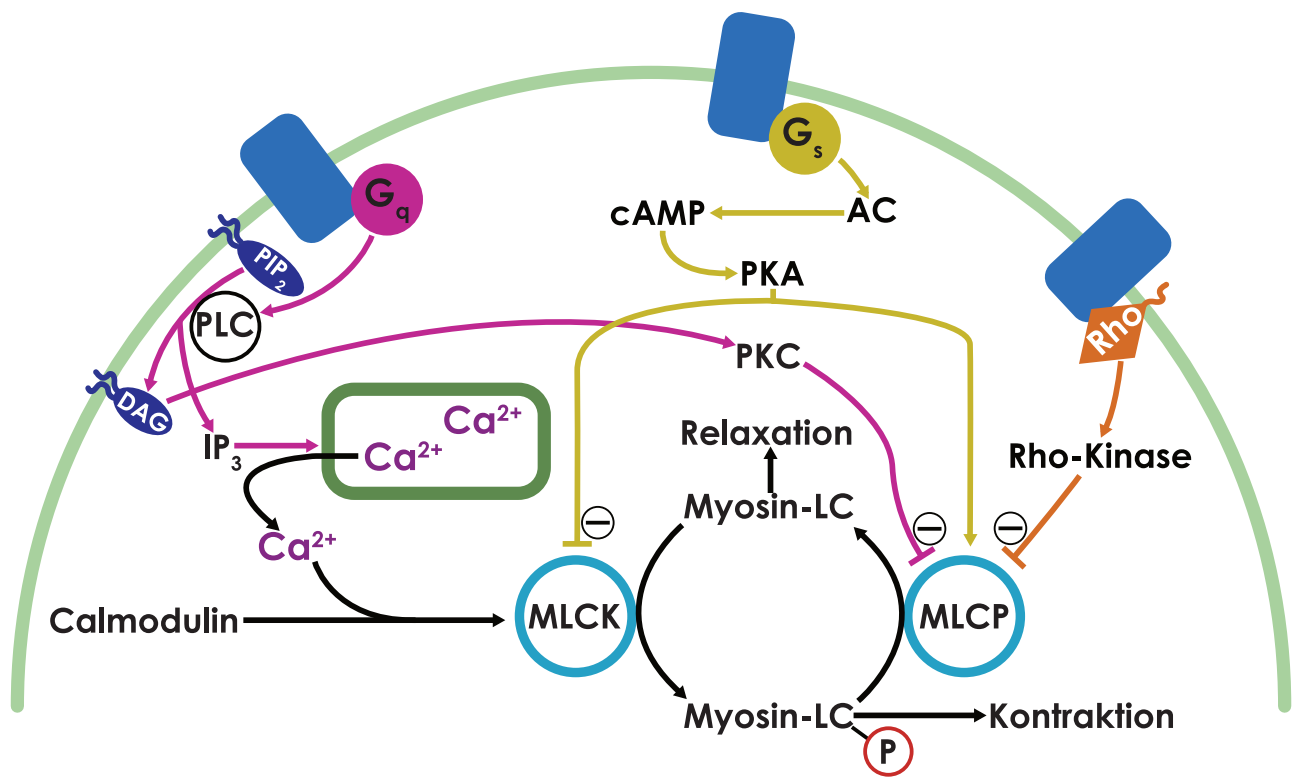
Injiziert man einem Patienten Noradrenalin, kommt es also durch Aktivierung von α_1 -Adrenorezeptoren zur Vasokonstriktion. Dies erhöht den Widerstand in den Arteriolen und hebt den systemischen (diastolischen) Blutdruck.

Merke:

Aktivierung von α_1 -Adrenorezeptoren erzeugt eine Vasokonstriktion. Aktivierung von β_2 -Adrenorezeptoren hingegen erzeugt eine Vasodilatation.

Aufgepasst! In **hoher Dosierung** kann Adrenalin auch an α_1 -Adrenorezeptoren binden und damit eine Vaso-

Abb. 4.13: Regulation der glatten Muskelzellen: G_q -Protein gekoppelte Rezeptoren (z.B. α_1 -Adrenorezeptoren) führen über die Freisetzung von Calcium aus dem SR und Hemmung der MLCP zur Kontraktion. G_s -Protein-gekoppelte Rezeptoren (β_2 -Adrenorezeptoren) erschweren eine Kontraktion, indem die MLCK gehemmt und die MLCP aktiviert wird. Verschiedene Botenstoffe (z.B. Thromboxan A_2) können das kleine G-Protein Rho aktivieren. Dieses hemmt die MLCP und erleichtert damit die Kontraktion.



konstriktion auslösen. Im Skelettmuskel ist die notwendige Adrenalin-Konzentration allerdings so hoch, dass sie unter physiologischen Bedingungen in der Regel kaum erreicht wird. Das macht auch Sinn. Denn bei Sympathikusaktivierung sollen unsere Muskeln ja gut durchblutet werden.

Übrigens:

Injiziert man einem Patienten Adrenalin, kann sich der Blutdruck sogar etwas erniedrigen. Denn da die Skelettmuskulatur 21% des HZV ausmacht, kann die Vasodilatation in den Muskeln die Adrenalin-vermittelte Vasokonstriktion in den übrigen Gefäßen vollständig kompensieren.

Calciumsensitivierung. Kann der Querbrückenzyklus bereits bei niedrigerer Calciumkonzentration als üblich ablaufen, spricht man von einer **Calciumsensitivierung** der glatten Muskelzellen. Der Muskel wird gewissermaßen sensibler für Calcium. Dies ist beispielsweise bei Noradrenalin der Fall. Durch DAG wird die Aktivität der MLCP reduziert. Die leichten Myosin-Ketten sind also schon bei niedrigerer Calciumkonzentration phosphoryliert und der Querbrückenzyklus kann leichter ablaufen.

Adrenalin dagegen führt zu einer **Calciumdesensitivierung**, indem durch Stimulation der MLCP und Hemmung der MLCK die Phosphorylierung der leichten Myosin-Ketten erschwert werden. Es ist mehr Calcium als normal notwendig, um eine Kontraktion auszulösen.

Kontraktion oder Dilatation. Wie wird nun entschieden, ob sich ein Gefäß bei Sympathikusaktivierung kontrahieren oder dilatieren soll?

Entscheidend ist die Verteilung der Rezeptoren. Organe, die bei Sympathikusaktivierung vermehrt durchblutet werden sollen (z.B. Skelettmuskulatur), besitzen mehr β - als α -Adrenorezeptoren. So ist der vasodilatatorische Einfluss größer und es kommt zur Vasodilatation. Organe dagegen, die bei Sympathikusaktivierung weniger durchblutet werden sollen (z.B. Gastrointestinaltrakt), besitzen mehr α - als β -Adrenorezeptoren. So kontrahieren ihre Gefäße.

Ein anschauliches Beispiel:

Tiger hat Hunger auf Mensch → Mensch sieht hungrigen Tiger und überlegt, ob Verdauung oder Weglaufen gerade wichtiger ist → Sympathikusaktivierung durch Stress nimmt dem Menschen die Entscheidung

ab und leitet die Durchblutung des Verdauungstraktes durch Vasokonstriktion in die Skelettmuskulatur um → Mensch kann besser weglaufen → Tiger bleibt hungrig.

Übrigens:

In den Koronargefäßen dominieren die β -Adrenorezeptoren. Das hat auch eine klinische Relevanz. Angina pectoris (Brustenge) ist ein Erkrankungsbild, bei dem Patienten aufgrund einer mangelnden Durchblutung in den Koronargefäßen Schmerzen über der linken Brust verspüren. Da es in den Koronargefäßen jedoch kaum α -Adrenorezeptoren gibt, helfen Alphablocker therapeutisch nicht, weil sie keine ausreichende Vasodilatation der Koronargefäße bewirken. Stattdessen werden Betablocker gegeben. Diese wirken auf die β -Adrenorezeptoren am Herzen und senken die Herzkraft. Das Herz benötigt deshalb weniger Energie, sodass die Durchblutung über die Koronargefäße nun wieder ausreicht.

Regulation durch Parasympathikus und Schmerz-Neurone

Parasympathikus. Der Parasympathikus innerviert nur wenige Blutgefäße, hauptsächlich die der Genitalorgane (daneben auch bestimmte Hirnarterien und Koronararterien). Der Parasympathikus setzt dort als Transmitter **Acetylcholin** frei. Dieses führt indirekt über das NO-System (das noch besprochen wird) zu einer **Vasodilatation**.

Schmerzneurone. Werden Schmerzneurone erregt, schütten sie **CGRP** (**C**alcitonin-**g**ene **r**elated **p**eptide) aus. Dieses sorgt an den innervierten Bereichen der Hautgefäße für eine **Vasodilatation**. So entsteht die typische Rötung, die die Haut erfährt, wenn sie mechanisch gereizt wird. Man denke nur daran, wie rot das Gesicht nach einer Ohrfeige werden kann.

Regulation durch Botenstoffe

Angiotensin II. Angiotensin II entsteht im Rahmen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System der Niere. Angiotensin II führt über eine G-Protein-abhängige Signalkaskade zur Aktivierung der Phospholipase A_2 . Wie wir gelernt haben, kommt es dabei zur Bildung

von IP_3 und DAG, was die intrazelluläre Calciumkonzentration erhöht und die Phosphorylierung der leichten Myosin-Kette begünstigt. Angiotensin II führt so zu einer Vasokonstriktion.

Thromboxan A_2 . Thromboxan A_2 , freigesetzt von Thrombozyten, sorgt wie Angiotensin II durch Aktivierung der Phospholipase A_2 für eine **Vasokonstriktion**. Thromboxan A_2 aktiviert außerdem das kleine G-Protein Rho (*sh. Abb. 4.13*). Rho wiederum stimuliert die Rho-Kinase, welche die MLCP durch Phosphorylierung hemmt, was eine Phosphorylierung der leichten Myosin-Kette begünstigt.

Der Vollständigkeit halber soll hier erwähnt werden, dass auch das Endothel, das die Gefäße von innen auskleidet, die Kontraktilität der Gefäßmuskelzellen beeinflusst. Wir werden uns damit im nächsten Thema genauer befassen. Daher ist dieser Abschnitt eher als Zusammenfassung zu verstehen.

Die Endothelzellen können **NO (Stickstoffmonoxid)** herstellen. NO ist ein Gas und kann zu den glatten Muskelzellen diffundieren. Dort aktiviert es die **Guanylatzyklase** und sorgt so für die Bildung von **cGMP**. cGMP aktiviert die Proteinkinase G, die wie die Proteinkinase A die MLCP stimuliert und so zu einer **Vasodilatation** führt. Außerdem erhöht NO die **Kalium-Leitfähigkeit** und bewirkt eine frühere Repolarisation der Muskelzellen, was den Calciumeinstrom reduziert.

Prostazykline, freigesetzt vom Endothel durch Erhöhung von Blutstrom bzw. Schubspannung, aktivieren die Adenylatzyklase und bildet so cAMP, welches für eine **Erschlaffung** der Gefäßmuskulatur sorgt.

Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) entsteht im Endothel aus Arachidonsäure. EDHF öffnet **Kalium-Kanäle** und sorgt so für eine Hyperpolarisation. Dadurch können Calciumkanäle schlechter öffnen. Der erschwerte Calciumeinstrom begünstigt eine **Vasodilatation**.

Regulation durch den Stoffwechsel

Je aktiver das Gewebe ist, desto wichtiger wird seine Blutversorgung. Organe setzen durch ihren Stoffwechsel Metabolite in den umliegenden Interstitialraum frei. Diese können den Tonus der Blutgefäße des betreffenden Organs regulieren.

Aktive Gewebe verbrauchen viel ATP. Aus dessen Abbau entstehen **AMP**, **ADP** und **Adenosin**. Außerdem verbrauchen sie mehr Sauerstoff. Der **pO₂** (Sauerstoff-Partialdruck) sinkt. Gleichzeitig kommt es zu

einer Erhöhung der **Protonen-Konzentration** und des **pCO₂** (Kohlendioxid-Partialdruck).

Alle genannten Faktoren (Erhöhung von AMP, ADP, Adenosin, pCO₂ und Erniedrigung des pO₂) führen zu einer **Vasodilatation**.

Aktive Hyperämie. Als aktive Hyperämie bezeichnet man die durch Vasodilatation verstärkte Durchblutung bei erhöhter Stoffwechselaktivität.

Reaktive Hyperämie. Wird die Blutversorgung eines Organs unterbrochen oder ist der Blutabfluss vom Organ weg gestört, kommt es zu einer Ischämie (Minderdurchblutung eines Organs und folglich Minderversorgung mit Sauerstoff). Dadurch reichern sich die Abfallprodukte aus dem Stoffwechsel im Organ an.

Wird das Organ wieder durchblutet, kommt es zu einem raschen Anstieg dieser Stoffwechselmetabolite im Blut, was zu einer enormen Vasodilatation führt. Diesen Mechanismus bezeichnet man als reaktive Hyperämie.

Übrigens:

Um eine Blutentnahme durchzuführen, muss man die Venen mit einem Stauschlauch stauen, um sie besser sichtbar zu machen. Staut man das Blut zu lange, bevor man es abnimmt, so steigen z.B. die **Kaliumwerte** im Blut und damit auch in der Blutprobe pathologisch an. Durch die lange Stauung gehen nämlich Zellen zugrunde und geben ihr intrazellulär hochkonzentriertes Kalium in den Extrazellulärraum und damit ins Blut ab. Auch andere im Intrazellulärraum hochkonzentrierten Elektrolyte und Stoffe werden ins Blut freigesetzt und können die Messergebnisse bei der Blutabnahme massiv verfälschen. (Tipp für die Klinik: Wenn man länger benötigt, um eine geeignete Vene zu finden, sollte man vor dem Blutabnehmen den Stauschlauch einmal kurz lösen und dann wieder anlegen).

Übrigens:

Ein Beispiel für die reaktive Hyperämie wäre die Blutdruckmessung mithilfe einer Manschette. Wird die Manschette um den Arm gelegt und aufgepumpt, werden die Blutgefäße abgedrückt. Wird der Druck aus der Manschette wieder abgelassen, kann man bei Patienten mit besonders heller Haut sehen, dass sich der Arm rot verfärbt, weil die Durchblutung durch die reaktive Hyperämie gesteigert wird.

Regulation durch Gefäßdehnung

Admiral Ackbar: „Es ist eine Falle!“

Krieg der Sterne - Eine neue Hoffnung

Ihr glaubt, dass sich der Gefäßquerschnitt vergrößert, wenn das Gefäß gedehnt wird? Falsch. Es ist eine Falle!

Steigt der Blutdruck, so werden die Gefäße natürlich gedehnt. Diese Dehnung hält jedoch nur für kurze Zeit, denn sie aktiviert **mechanosensitive Kationen-Kanäle** in den Muskelzellen. Diese Kanäle werden durch einen mechanischen Reiz – wie Dehnung – aktiviert und öffnen. Es kommt durch den Kationeneinstrom (positiv geladene Ionen) zu einer Depolarisation, die spannungsgesteuerte Calciumkanäle öffnet. Das einströmende Calcium führt dann zur **Vasokonstriktion**.

Dieser Vorgang wird **Bayliss-Effekt** oder **Auto-regulation** genannt: Eine durch Dehnung induzierte Vasokonstriktion.

Der Bayliss-Effekt dient dazu, die **Durchblutung** (also die Stromstärke) möglichst **konstant** zu halten. Würden die Gefäße auf eine Druckänderung passiv reagieren, würde sie der Blutdruck aufdrücken. Bei einem Blutdruckanstieg würden die Organe dann viel zu stark durchblutet werden. Der Bayliss-Effekt wirkt dem entgegen, indem er die Gefäße kontrahiert und so den Widerstand erhöht.

Wie funktioniert das im Detail?

Wir erinnern uns:

$$Q = \frac{\Delta p}{R}$$

Wenn nur der Blutdruck steigt, würde die Stromstärke zunehmen. Dank dem Bayliss-Effekt kommt es

in den Arteriolen, den Widerstandsgefäßen vor den Kapillaren, zu einer Kontraktion. Dadurch steigt der Widerstand. Wenn Widerstand und Blutdruck steigen, bleibt die Stromstärke konstant.

Oder anders erklärt: Durch die Kontraktion der Widerstandsgefäße sinkt der Blutdruck dort stärker ab als normal, sodass er **nach** den Widerstandsgefäßen (also in den Kapillaren) wieder normal groß ist.

Dieser Effekt kommt nicht in allen Organen gleich stark vor, sondern ist in Organen, die besonders auf eine konstante Durchblutung angewiesen sind, sehr prominent. Dazu gehören die Niere und das Gehirn. Vor allem die Niere ist empfindlich gegenüber Erhöhungen des Blutdrucks. Dank des Bayliss-Effekts kann sichergestellt werden, dass der Blutdruck in den glomerulären Kapillaren auch bei Bluthochdruck noch normal ist. Die **Lunge** hingegen reagiert auf Blutdruckanstieg anders. Sie reagiert **druckpassiv**. Das bedeutet, dass ihre Gefäße bei einem Blutdruckanstieg gedehnt werden. Bei einem Blutdruckabfall dagegen ziehen sich die Gefäße zusammen. Gleichzeitig werden in der Lunge bei einem Anstieg des Blutdrucks Reservekapillaren rekrutiert. Diese sind normalerweise geschlossen, öffnen aber bei Blutdruckanstieg, um die Durchblutung der Lunge noch weiter zu steigern.

Die Durchblutung nimmt in der Lunge bei steigendem Druck also zu! Das ist auch sinnvoll. Denn der Blutdruck steigt in der Regel bei körperlicher Belastung. Wird die Lunge mehr durchblutet, kann sie auch mehr Blut auf einmal mit Sauerstoff anreichern.

Übrigens:

Der Bayliss-Effekt funktioniert nur in einem bestimmten Druckbereich. In der Niere liegt dieser zwischen 60 und 180 mmHg. Steigt der Blutdruck also über 180 mmHg an, kann die Durchblutung in der Niere nicht mehr konstant gehalten werden. Sie steigt an.

KLINIK: Hypoxie

Hypoxie bezeichnet einen verminderten Sauerstoffgehalt im Gewebe bzw. im Blut und entsteht durch die Mangelversorgung des Körpers mit Sauerstoff. Der Normwert der Sauerstoffsättigung (angegeben als Sauerstoffpartialdruck im Blut) errechnet sich durch:

$$pO_2 = 120 - (\text{Lebensalter} \times 0,33) \quad [\text{mmHg}]$$

Ein 20-Jähriger sollte also einen Sauerstoffgehalt von 95,4 mmHg haben.

Ursachen für Hypoxie können Asthma, Fremdkörper in den Atemwegen, Anämien, Atherosklerose, Embolie oder eine mangelnde Sauerstoffverwertung der Zellen sein. Der Körper reagiert darauf mit einer **NO-Freisetzung**, was die Gefäße erweitert. Auch der **Cushing-Reflex** kann eintreten: Wird bei einem Hirnödem die Durchblutung des Gehirns durch einen erhöhten Hirndruck vermindert, kommt es zum Sauerstoffmangel im Hirn, da der Perfusionsdruck kleiner als der Hirndruck wird. Der Sympathikus erhöht dann reflektorisch den Blutdruck auf systolische Werte von bis zu 300 mmHg! Wenn das Ödem zurückgeht, normalisiert sich der Blutdruck wieder.

Zum Vergleich: Hypoxie ist eine Mangelversorgung mit Sauerstoff. Ischämie ist eine Mangelversorgung mit Blut, also eine Durchblutungsstörung. Ein hypoxisches Gewebe kann daher normal durchblutet werden. Im Blut ist lediglich zu wenig Sauerstoff. Ein ischämisches Gewebe erhält zu wenig Blut (und damit auch zu wenig Sauerstoff). Das Blut an sich kann genügend Sauerstoff enthalten. Es kommt lediglich nicht zum Gewebe. Für alle, die denken, dass diese Unterscheidung Erbsenzählerei ist, denen sei gesagt, dass man eine Hypoxie anders als eine Ischämie therapieren muss. Bei Ischämie muss man die Durchblutung der betroffenen Stelle steigern, hier reicht eine Sauerstoffanreicherung des Blutes in der Regel nicht aus. Bei Hypoxie hingegen muss man die Sauerstoffkonzentration erhöhen und ggf. (falls die Hypoxie durch eine Ischämie entstanden ist) die Durchblutung steigern.

Zusammenfassung:

Die Tunica media der Gefäßwand besteht aus glatter Muskulatur. Bei dieser sind Dihydropyridin-Rezeptoren und Ryanodin-Rezeptoren nicht direkt miteinander gekoppelt. Calciumeinstrom durch Dihydropyridin-Rezeptoren bewirkt am SR eine Calcium-induzierte Calciumfreisetzung. Calcium bindet an Calmodulin, welches dann durch Aktivierung der MLCK den Querbrückenzyklus ermöglicht. Abschließend wird das Calcium durch ATPasen am SR und an der Zellmembran und durch einen Natrium-Calcium-Antiporter an der Zellmembran abtransportiert.

Jedes Organ besitzt eine spezifische Ruhedurchblutung. Sie wird hauptsächlich durch die Arteriolen bestimmt, welche durch Änderungen ihres Durchmessers die Durchblutung regulieren. Der Ruhetonus beschreibt das Maß der Kontraktion in Ruhe, die Durchblutungsreserve die mögliche Durchblutungssteigerung.

Der Sympathikus wirkt über α_1 -Adrenorezeptoren (G_q -gekoppelt) vasokonstriktiv, über β_2 -Adrenorezeptoren (G_s -gekoppelt) vasodilatierend. Der Parasympathikus spielt eine untergeordnete Rolle. Er wirkt hauptsächlich auf Genitalorgane und bestimmte Gehirnarterien und ist vasodilatierend.

NO wirkt über die Aktivierung der cytosolischen Guanylatcyclase vasodilatierend. Prostazykline und EDHF sind ebenfalls vasodilatierend, Thromboxane dagegen vasokontrahierend.

Organe schütten Metabolite ins Blut aus. Diese wirken ebenfalls vasodilatierend. Die gesteigerte Durchblutung nach Ischämie entsteht durch eine Ansammlung dieser Metabolite und wird als reaktive Hyperämie bezeichnet.

Unter Bayliss-Effekt versteht man eine Vasokonstriktion, die durch eine Dehnung der Gefäße (z.B. bei Bluthochdruck) entsteht. Ursache ist die Stimulierung mechanosensitiver Kationenkanäle. In der Lunge existiert dieser Mechanismus nicht.

Hypoxie ist eine verminderte Versorgung des Körpers mit Sauerstoff.

4.4 Endothel

Das Endothel – so unscheinbar es auch wirken mag – erfüllt wichtige Funktionen für das Gefäß. Und diese wollen wir nun durchleuchten.

Funktionen des Endothels

- **Barrierefunktion:** Das Endothel trennt das Blut vom umliegenden Gewebe ab. Dabei kann sich die Kapillarpermeabilität abhängig vom Aufbau des Endothels unterscheiden. Das Endothel ist außerdem an der Blut-Hirn-Schranke beteiligt, die das Eindringen vieler Substanzen aus dem Blut ins Gehirn verhindert.
- **Anti-thrombotische Oberfläche:** Das Endothel exprimiert „Antikoagulanzen“, die die Blutgerinnung hemmen oder verlangsamen, und fördert die Fibrinolyse (Auflösung von Thromben). Ein gesundes Endothel schützt uns also vor Thrombosen.
- **Anpassung des Widerstandes von Leitungsgefäßen** durch Freisetzung von vasokonstriktiven oder vasodilatativen Stoffen.
- „Fine tuning“ der Blutdruckregulation: Antagonisierung des myogenen Tonus/Regulation des arteriellen Widerstands.
- **Synthese von Autakoiden:** Als Autakoide bezeichnet man vasoaktive Stoffe (Stoffe mit Wirkung auf Gefäße). Im Unterschied zu Hormonen, die über die Blutbahn eine längere Distanz zu den Zielzellen zurücklegen können, werden Autakoide parakrin (von benachbarten Zellen) oder autokrin (von der Zielzelle selbst) sezerniert und müssen deshalb nur eine kurze Strecke per Diffusion zurücklegen. Autakoide werden oft auch Geweshormone genannt, weil sie in dem Gewebe verbleiben, in dem sie freigesetzt werden. Sie bewirken unter anderem:
 - **Hemmung der Leukozytenadhäsion:** Indem sie verhindern, dass sich Immunzellen an das Gefäß anlagern, können Entzündungsreaktionen vermieden werden.
 - **Hemmung der Thrombozytenaggregation:** Verhindert Thrombosen.
 - **Hemmung der Proliferation von Muskelzellen:** Eine übermäßige Proliferation von Muskelzellen kann die Gefäßfunktion beeinträchtigen.

Die wichtigsten Autakoide, die das Endothel synthetisiert, sind **NO**, **Prostazyklin**, **Endothelium-derived hyperpolarizing Factor (EDHF)**, **CNP**, **Endothelin-1** und **Urotensin II**.

Durchblutungsregulation durch das Endothel

Das Endothel der Blutgefäße grenzt mit seiner luminalen Seite an das Blut. Während das Blut durch das Gefäß strömt, drückt es auf das Endothel. Man spricht von **hämodynamischen Kräften**, die auf das Endothel wirken. Abgesehen davon können aber auch bestimmte Botenstoffe im Blut Auswirkungen auf das Endothel haben. Das Endothel wiederum kann als Reaktion auf beide Stimuli mit der Abgabe von vasoaktiven Substanzen reagieren.

Die abluminale Seite der Endothelzellen (die entgegengesetzte Seite der Zelle) grenzt an die Muskelzellen der Blutgefäße.

Durch seine Lage ist das Endothel für die **Regulation der Durchblutung** extrem wichtig. Das Endothel kann vasoaktive Stoffe entweder abluminal abgeben, von wo sie zu den Muskelzellen diffundieren können, oder ins Blut abgeben, wo sie in andere Gefäßabschnitte transportiert werden, um dort den Gefäßtonus zu regulieren.

Stickstoffmonoxid

Die Endothelzellen sind in der Lage, **NO** (Stickstoffmonoxid) auszuschütten. NO führt zu einer **Vasodilatation** der Gefäße. Das wirkt der Vasokonstriktion durch den Sympathikus entgegen und sorgt so für ein **Gleichgewicht zwischen Vasodilatation und Vasokonstriktion**.

Den genauen Ablauf wollen wir uns nun ansehen:

eNOS. Das Enzym **endotheliale NO-Synthase (eNOS)** stellt aus **L-Arginin** – einer Aminosäure – (unter Abspaltung von L-Citrullin) Stickstoffmonoxid her. Die eNOS ist auch in Ruhe aktiv. Sie bildet also kontinuierlich NO und trägt daher zum Ruhetonus bei. Weil in Ruhe der vasokonstriktive Einfluss überwiegt, sind die meisten Gefäße im Ruhezustand aber trotzdem leicht kontrahiert.

Die Aktivität der eNOS kann durch eine erhöhte Schubspannung des Blutstroms gesteigert werden. Schubspannung entsteht durch den Druck des Blutes auf das Endothel. Je stärker der Blutstrom ist, desto höher ist die Schubspannung und desto mehr wird die eNOS stimuliert. Man bezeichnet diesen Mechanismus auch

als **blutflussinduzierte Vasodilatation**. Dieser Vorgang ist in den Arteriolen besonders stark ausgeprägt. Fließt nämlich das Blut durch Widerstandsgefäße (= Arteriolen), so nimmt die **Wandschubspannung** bei erhöhter Durchblutung im Vergleich mit anderen Gefäßtypen besonders stark zu, da Arteriolen einen besonders hohen Widerstand haben.

Schubspannung öffnet **dehnungssensitive Kationenkanäle** in der Membran von Endothelzellen. Dadurch können Kationen, zu denen auch Calcium zählt, in die Zelle strömen. Ca^{2+} bindet und aktiviert Calmodulin. Ca^{2+} -aktiviertes Calmodulin erhöht die eNOS-Aktivität und steigert dadurch die NO-Produktion. NO führt dann zu einer Vasodilatation (sh. Abb. 4.14). Durch eine Zunahme des Gefäßdurchmessers wird dann die Schubspannung reduziert. Das ist sinnvoll, weil eine zu hohe Schubspannung das Endothel schädigen kann.

Übrigens:

Die Aktivität der eNOS wird durch zahlreiche Kinasen und Proteine sehr präzise gesteuert. Deren Kenntnis würde allerdings den Rahmen dieses Lehrbuches sprengen.

Merke:

Calcium im Endothel führt über NO zur Vasodilatation. Calcium im glatten Muskel führt über Aktivierung der MLCK zur Vasokonstriktion.

Übrigens:

In der Peptidkette von eNOS gibt es einen sogenannten „auto-inhibitory loop“. Das ist eine Formation, welche die Aktivität der eNOS ständig drosselt (so als würde man mit angezogener Handbremse fahren). Ca^{2+} -aktiviertes Calmodulin verhindert die Wirkung dieser Formation. Es aktiviert die eNOS also nicht direkt sondern indirekt über die Hemmung einer Hemmung.

Metabolitinduzierte Vasodilatation. Die eNOS kann allerdings nicht nur durch Schubspannung stimuliert werden, sondern zum Beispiel auch durch verschiedene Metabolite, die im Stoffwechsel anfallen

und in der Blutbahn zirkulieren. Die Effektivität dieser metabolitinduzierten Vasodilatation variiert je nach Gefäßabschnitt und Organ. Denn die Konzentration der Metabolite und die Dichte der Metabolit-Rezeptoren schwankt.

Viele dieser Metabolite erhöhen durch eine Signalkaskade die Calciumkonzentration in den Endothelzellen und führen dadurch zu einer Vasodilatation. Wichtige Metabolite sind:

- ACh (Acetylcholin)
- ATP
- Serotonin
- Bradykinin

Übrigens:

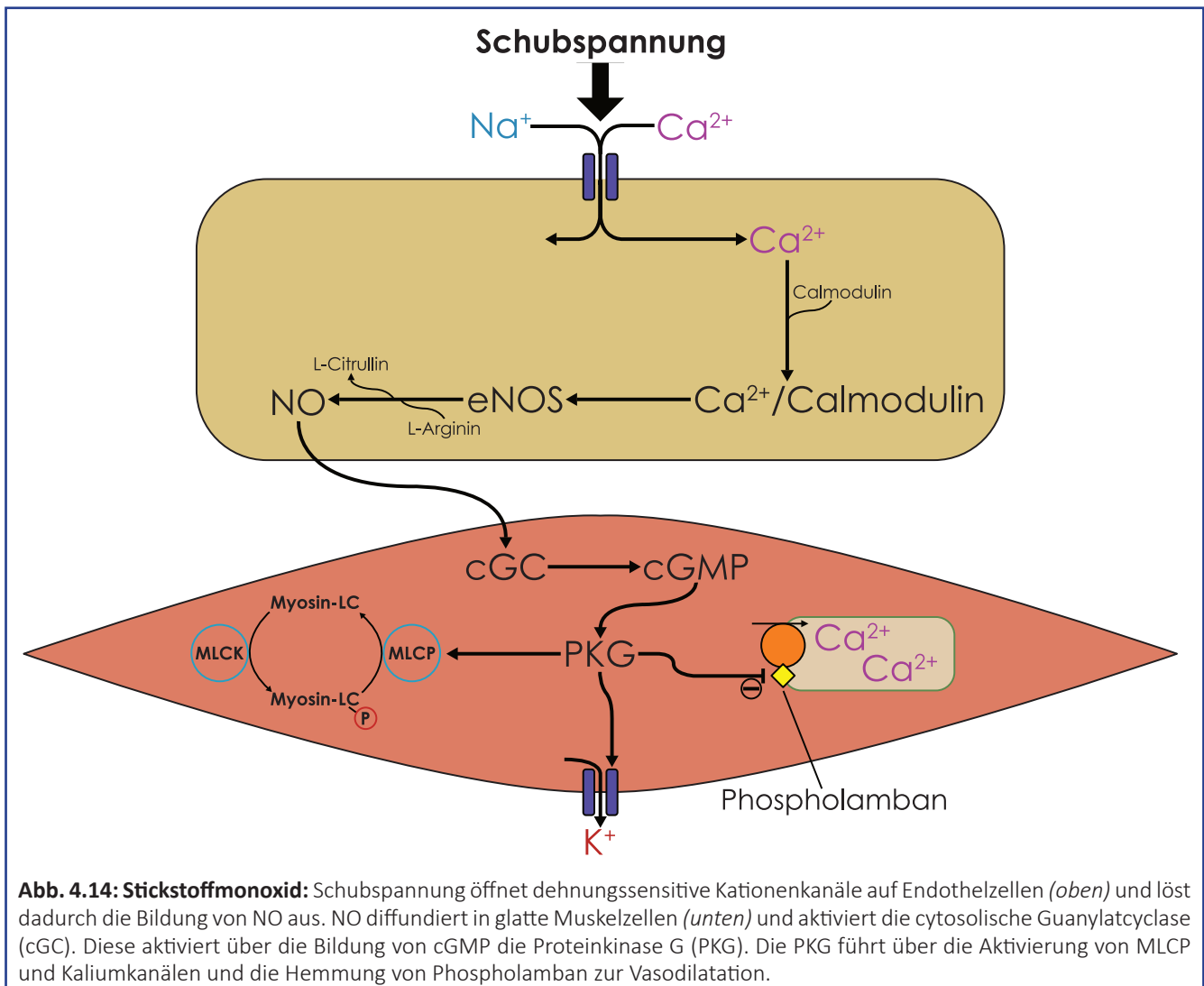
Es gibt noch weitere NO-Synthasen, nämlich die induzierbare NO-Synthase iNOS (in Makrophagen), die neuronale NO-Synthase nNOS (in Neuronen) und die mitochondriale NO-Synthase mtNOS.

Funktion von NO. Was macht NO?

NO ist ein Gas und kann beinahe problemlos über Zellmembranen diffundieren. Es kann deshalb leicht von den Endothelzellen in die Muskelzellen wandern. Dort aktiviert es die **cytosolische Guanylatzyklase**, die aus GTP **cGMP** herstellt. cGMP aktiviert die **Proteinkinase G**. Die Kinase vermittelt in der Muskelzelle verschiedene Wirkungen:

- Ähnlich wie die Proteinkinase A stimuliert sie die MLCP. Durch die Aktivierung dieser Phosphatase wird die leichte Kette des Myosins dephosphoryliert, was den Querbrückenzyklus erschwert.
- Proteinkinase G hemmt Phospholamban und erhöht dadurch die Aktivität der SERCA. Diese kann dann Calcium effektiver aus dem Cytosol in das SR pumpen und damit die cytosolische Calciumkonzentration reduzieren.
- Proteinkinase G erhöht die Offenwahrscheinlichkeit von calcium-aktivierten Kaliumkanälen. Durch den Kaliumausstrom reduziert sich das Membranpotential, wodurch das Öffnung von spannungsgesteuerten Calciumkanälen erschwert wird.

Alle Mechanismen sorgen dafür, dass NO zu einer **Vasodilatation** führt.



Übrigens:

Man sollte sich merken, dass NO die **cytosolische** Guanylatzyklase aktiviert. Es gibt nämlich auch die membranständige Guanylatcyclase. Über diese werden wir im Kapitel „Niere“ sprechen. Sie wird durch ANP aktiviert, welches vom Herzen ausgeschüttet wird.

NO vermittelt nicht nur die Vasodilatation sondern hat auch zahlreiche protektive Effekte:

- Regulation von Proliferation und Differenzierung von glatten Muskelzellen
- Hemmung der Thrombozytenaggregation
- Hemmung der Expression von Adhäsionsmolekülen (erschwert die Adhäsion von Immunzellen an das Endothel)

- Hemmung von Entzündungsreaktionen
- Steuerung von Angiogenese

NO spielt damit eine herausragende Rolle für den Erhalt einer physiologischen Gefäßfunktion und schützt uns vor vielen Gefäßkrankheiten, z.B. Atherosklerose.

Übrigens:

Man wusste lange Zeit um einen Faktor, der vom Endothel produziert wird und eine Vasodilatation bewirkt. Da man ihn jedoch nicht identifizieren konnte, nannte man diesen Faktor EDRF (**E**ndothelium-**d**erived **r**elaxing **f**actor). Erst über 10 Jahre später erkannte man, dass es sich dabei um NO handelt.

Andere vasodilatierende Autakoide

Das Endothel produziert nicht nur NO sondern noch einige weitere Autakoide, die zu einer Vasodilatation führen. Zwei wichtige Vertreter wollen wir nun besprechen.

EDHF. EDHF (**E**ndothelium-**d**erived **h**yperpolarizing **f**actor) ist eine Substanz oder ein Signal, das im Endothel erzeugt wird und im glatten Muskel eine Dilatation bewirkt. Worum es sich beim EDHF genau handelt, ist jedoch noch immer nicht klar. Möglicherweise ist EDHF ein Derivat der Arachidonsäure, das vom Endothel erzeugt wird und von da aus zu den glatten Muskelzellen gelangt. Dort erhöht es die Leitfähigkeit von Kaliumkanälen und bewirkt eine Hyperpolarisation im Muskel, was dessen Erregung verhindert und so eine Dilatation bewirkt. Eventuell ist EDHF aber auch gar keine einzelne Substanz, sondern eine Kette von Reaktionen. Ein Anstieg der Calciumkonzentration in Endothelzellen könnte zu einer Öffnung von calciumabhängigen Kaliumkanälen führen. Das Endothel hyperpolarisiert dadurch. Durch gap junctions wird die Hyperpolarisation dann bis zu den Muskelzellen weitergeleitet. Die Muskelzellen hyperpolarisieren und dilatieren.

Prostazyklin. Prostazyklin (Prostaglandin I_2) wird in Endothelzellen mithilfe der Prostazyklinsynthase aus Arachidonsäure hergestellt. Es diffundiert zu den glatten Muskelzellen und bindet dort an einen G_s -gekoppelten Prostazyklin-Rezeptor. Dadurch wird cAMP gebildet und die Proteinkinase A aktiviert. Wie wir wissen, sorgt das für eine Aktivierung der MLCP, was zur Dilatation führt.

Vasokonstriktion durch das Endothel

Das Endothel produziert nicht nur vasodilatierende, sondern auch vasokonstriktive Autakoide. Dazu gehören Endotheline (ET) und Urotensin II.

Endothelin. Die vorherrschende Isoform von Endothelin in den Gefäßen ist das **Endothelin vom Typ 1 (ET-1)**. Es gilt als einer der stärksten Vasokonstriktoren in unserem Körper. Das kleine Polypeptid (21 Aminosäuren lang) entsteht durch Spaltung des großen Vorstufenproteins „big endothelin“. Diese Reaktion wird durch das spezifische ECE (**e**ndothelin **c**onverting **e**nzyme) vermittelt. ET-1 wird auf der abluminalen Seite des Endothels ausgeschüttet und aktiviert den spezifischen **ET_A-Rezeptor** (ein G-Protein gekoppelter Rezeptor). Dieser induziert eine **Aktivierung von Kationenkanälen**, die einen Einstrom von Calcium

ermöglichen und dadurch zu einer Vasokonstriktion führen.

Urotensin. Auch **Urotensin II** ist ein vasokonstriktives Peptid, welches durch das Endothel gebildet wird. Sein Wirkmechanismus ähnelt dem von Endothelin.

Angiogenese

Unter Angiogenese versteht man die Ausbildung eines (neuen) Gefäßnetzwerks. Sie hat vor allem in der embryonalen Entwicklung eine große Bedeutung. Beim ausgewachsenen Menschen findet Angiogenese nur noch selten statt, z.B. bei der Wundheilung und im Endometrium der Frau im Rahmen des Zyklus. Eine klinisch wichtige Rolle spielt die Angiogenese bei Tumorerkrankungen. Besonders maligne Tumorerkrankungen wachsen teilweise so stark, dass die Blutversorgung über das bestehende Gefäßsystem nicht mehr ausreicht. Tumoren sind dann oft in der Lage, Signalstoffe auszuschütten, welche durch Angiogenese die Ausbildung neuer Blutgefäße induziert. So kann der Tumor sicherstellen, dass er ausreichend mit Blut versorgt wird.

Übrigens:

Ein wichtiger Ansatz in der Tumorthherapie stellt die Verhinderung der Angiogenese dar (z.B. durch Hemmung des angiogenen Faktors VEGF). Ohne Angiogenese würden schnell wachsende Tumoren aufgrund einer mangelnden Blutversorgung zugrunde gehen oder zumindest kleiner werden.

Ein wichtiger Stimulus für die Angiogenese ist Hypoxie, also der Sauerstoffmangel im Gewebe. Sie führt zur Produktion angiogener Faktoren, wie VEGF (**v**ascular **e**ndothelial **g**rowth **f**actor). Aus bereits existierenden postkapillären Venolen sprossen Endothelzellen aus, die neue Kapillaren bilden. Diese können untereinander Anastomosen ausbilden und so bereits eine Durchblutung ermöglichen. Durch die Freisetzung von PDGF (**p**latelet-**d**erived **g**rowth **f**actor) aus dem Endothel können dann Perizyten und glatte Muskelzellen rekrutiert werden, welche das neue Gefäß stabilisieren.

KLINIK: Endotheliale Dysfunktion

Wird das Endothel geschädigt und in seiner Funktion eingeschränkt, spricht man von einer endothelialen Dysfunktion. Ursachen für die Störung sind **kardiovaskuläre Risikofaktoren** (z.B. Bluthochdruck, Rauchen, Diabetes), **kardiovaskuläre Erkrankungen** (z.B. Herzinsuffizienz) und **Entzündungen**, die das Endothel betreffen.

Das Endothel verliert dadurch seine wichtigen, **protektiven Eigenschaften**. Durch die vermehrte Expression und Freisetzung von Adhäsionsmolekülen begünstigt das die Entstehung einer **Atherosklerose**. Das erhöht das Risiko eines Herzinfarkts bzw. des plötzlichen Herztods.

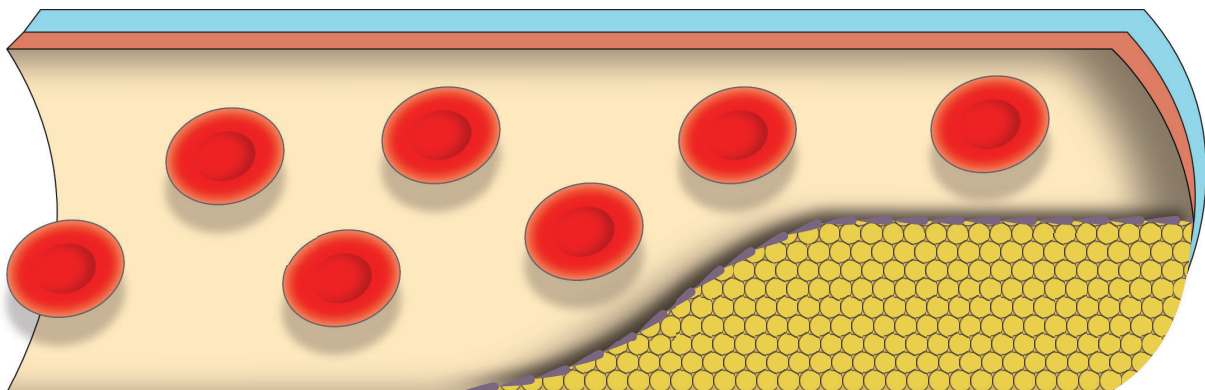
Atherosklerose. Insbesondere bei **Hypercholesterinämie können sich Lipide in die Gefäßwand einlagern**. Ohne die Produktion der vasoprotektiven Autakoide exprimiert das Endothel Adhäsionsmoleküle, welche das Andocken von **Monozyten** an das Endothel erleichtert. Im Rahmen einer Entzündungsreaktion werden die Monozyten durch Bindung von Zytokinen zu **Makrophagen**. Die wiederum nehmen die Lipide auf und werden zu sogenannten **Schaumzellen**. So bildet sich in der Gefäßwand ein Plaque aus Fett und Schaumzellen, der immer größer werden kann. Muskelzellen bilden um diesen Plaque eine Kappe aus Elastin und Kollagen (*sh. Abb. 4.15*). Der Plaque kann das Gefäß einengen und so die Durchblutung beeinträchtigen. Rupturiert der Plaque, kann der Propf aus Fett und Schaumzellen ins Blut gelangen. Man spricht dann von einem **Thrombus**. Dieser kann beispielsweise ins Herz oder ins Hirn geschwemmt werden und dort ein Gefäß verstopfen. Das führt zu einem Herzinfarkt bzw. Schlaganfall.

Besonders anfällig für die Plaque-Bildung sind Stellen mit hämodynamischen Besonderheiten (Krümmungen, Abzweigungen). Dort herrschen turbulente Strömungen, die das Endothel mehr belasten als laminare Strömungen.

Therapie. Im Anfangsstadium ist eine **Umstellung des Lebensstils** sehr effektiv (Gesunde Ernährung, Abnehmen, Sport, etc.). Wird dieses Ziel nicht erreicht/abgelehnt (leider bei vielen Patienten der Fall) muss man zur medikamentösen Therapie wechseln. Infrage kommen beispielsweise **ACE-Hemmer**, **Betablocker** und **Calciumantagonisten**, die den **Blutdruck senken**. Auch Gerinnungshemmer und Medikamente, die den Cholesterinspiegel verringern, helfen.

Kommt es zu einem Herzinfarkt, muss die Blutversorgung des Herzens wiederhergestellt werden. Häufig wird dafür ein Stent benutzt. Ein Stent ähnelt einer Kugelschreiberfeder. Nachdem die verengte Koronararterie durch einen Ballon aufgedehnt wurde, wird der Stent an der betroffenen Stelle eingesetzt. Er verhindert dann, dass sich das Gefäß an der Stelle erneut verengt. Alternativ kann ein sogenannter Bypass implantiert werden. Beim Bypass wird ein kleineres Gefäß, z.B. die V. saphena magna oder die A. thoracica interna (= A. mammaria), entnommen und im Herzen als künstliche Koronararterie angebracht. So kann das Blut über einen neuen Umgehungskreislauf den verengten Gefäßabschnitt umgehen.

Abb. 4.15: Atherosklerose: Ein Plaque aus Schaumzellen und Fett verengt ein Gefäß. Der Plaque wird durch eine Kappe aus Elastin und Kollagen vom übrigen Gefäß abgekapselt. Rupturiert der Plaque, gelangen Schaumzellen und Fett ins Lumen und können dort einen Thrombus bilden.



Zusammenfassung:

Das Endothel hat Barrierefunktion, besitzt eine antithrombotische Oberfläche, fördert die Fibrinolyse, synthetisiert Autakoide, ist in der Lage den Gefäßwiderstand anzupassen und dient dem fine tuning der Blutdruckregulation.

Das Endothel exprimiert die endotheliale NO-Synthase, welche aus L-Arginin NO herstellt. Dieses diffundiert in die Muskelzellen und aktiviert die cytosolische Guanylatzyklase. cGMP führt dann zur Vasodilatation.

Die Aktivität der eNOS kann durch eine erhöhte Schubspannung gesteigert werden, indem dehnungs-sensitiven Kationenkanäle aktiviert werden. Acetylcholin, ATP, Serotonin und Bradykinin erhöhen die eNOS-Aktivität ebenfalls.

EDHF und Prostazykline wirken direkt vasodilatierend. Endotheline und Urotensin wirken über ET_A -Rezeptoren vasokonstriktiv.

Unter Angiogenese versteht man die Bildung eines neuen Gefäßnetzwerkes. Ein wichtiger Stimulus ist die Hypoxie, die unter anderem zur Bildung des angiogenen Faktors VEGF führt.

Bei der endothelialen Dysfunktion kommt es zu einem Defekt des Endothels, z.B. durch Bluthochdruck, Rauchen und Diabetes. Es verliert dadurch seine protektiven Funktionen, was die Entstehung von Gefäßerkrankungen, wie Atherosklerose begünstigt.

4.5 Druckpuls und Strompuls

Reservoirgefäß Aorta

Das Herz kontrahiert sich in der Systole und füllt sich in der Diastole. Der linke Ventrikel pumpt daher nicht gleichmäßig, sondern **pulsatil** Blut in die Aorta und von da in die nachfolgenden Gefäße. Wäre unsere Aorta ein starres Rohr, würde unser Blut in der Systole beschleunigt werden und in der Diastole dann wieder langsamer werden. Wir wollen jedoch einen kontinuierlichen Blutfluss, der in Systole und Diastole etwa gleich ist.

Um dies zu verwirklichen, sind die Aorta und großen Arterien **dehbare Röhren**. Dafür sorgt der hohe Gehalt an Elastin und Kollagen. Dadurch können sie als **Volumenreservoir** (= Speicher) dienen. In der Systole dehnen sich die Gefäße durch den ansteigenden Druck. Sie können so etwa 2/3 des aus dem Herzen ausgeworfenen Blut speichern. Lediglich 1/3 fließt in die Peripherie weiter.

Und was dann? In der Diastole sinkt der Blutdruck wieder. Durch die **passiven Rückstellkräfte** ziehen sich die Gefäßwände dann zusammen. Das gespeicherte Blut wird mobilisiert und weitertransportiert.

Das Blut kommt in den nächsten Abschnitt, wo das Gleiche passiert. Das Gefäß wird gedehnt und ein Teil des Blutes wird gespeichert. Ziehen sich die Arterien wieder zusammen, wird das restliche Blut weitertrans-

portiert. Dieser Vorgang wiederholt sich stetig (sh. Abb. 4.16).

Die elastischen herznahen Arterien sind aber nicht nur ein Volumenreservoir sondern auch **Druckreservoir**. Denn mit dem gespeicherten Blut wird auch Druck gespeichert. Wenn sich die Gefäße zusammenziehen und das Blut weitergedrückt wird, wird damit auch Druck weitergegeben.

Sinn und Zweck der Speicherung von Druck und Volumen ist ein möglichst **kontinuierlicher Blutfluss** und Blutdruck, trotz pulsatiler Herzaktion. Den beschriebenen Mechanismus nennt man auch **Windkesselleffekt**.

Übrigens:

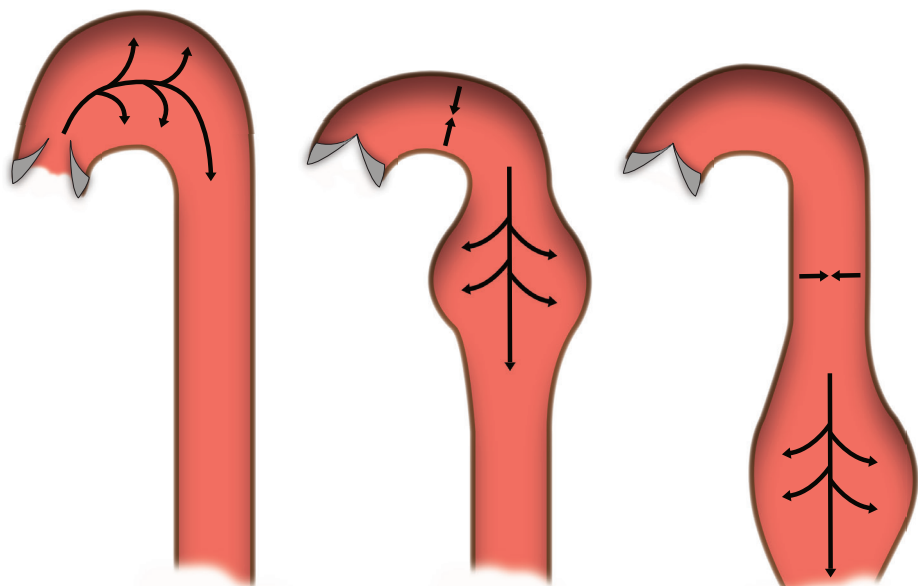
Der Name „Windkessel“ leitet sich von bestimmten Pumpen ab, die den Druck in einem starren Rohr gleichhalten und zwar durch das Komprimieren einer im Rohr eingebauten Luftblase, die die Druckschwankungen auffängt.

Pulswelle und Stromwelle

Durch die pulsatilen Herzaktionen entstehen Wellen. Einerseits entsteht durch die **Druckänderungen** die **Pulswelle**, andererseits durch **Volumenver-schiebungen** die **Stromwelle**. Bei Aufnahmen des ausgeworfenen Blutvolumens dehnt sich der betreffende Gefäßabschnitt und es entsteht ein erhöhter Druck an dieser Stelle. Dadurch entsteht ein Druckgefälle strom-

Abb. 4.16: Windkesselleffekt:

Aufgrund ihrer elastischen Wand kann die Aorta einen Teil des ausgeworfenen Blutes durch Dehnung speichern. In der Diastole zieht sich die Wand wieder zusammen und drückt das gespeicherte Blut weiter. Auf diese Weise, kann auch in der Diastole ein ausreichender Blutfluss gewährleistet werden.



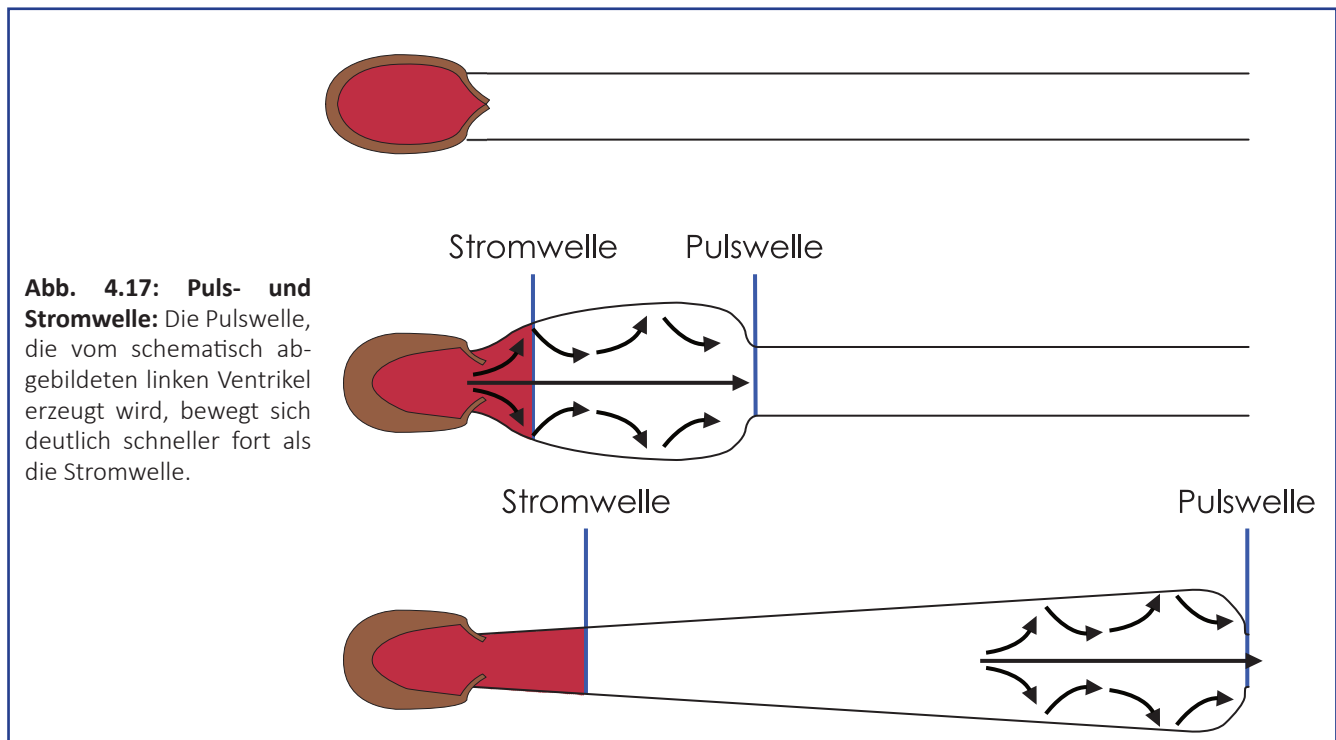


Abb. 4.17: Puls- und Stromwelle: Die Puls- oder Druckwelle, die vom schematisch abgebildeten linken Ventrikel erzeugt wird, bewegt sich deutlich schneller fort als die Stromwelle.

abwärts (in Richtung Peripherie) und das Blutvolumen bewegt sich weiter, um den Druck auszugleichen (Blut muss sich weiterbewegen, da es eine Flüssigkeit und daher nicht komprimierbar ist; es wird also vom Druck weitergepumpt). Das führt wiederum zu einer Dehnung (und damit Druckanstieg) der stromabwärts gelegenen Gefäße und der Blutstrom bewegt sich kontinuierlich weiter.

Die Puls- oder Druckwelle, also der Druck, bewegt sich dabei viel schneller vorwärts als das Volumen in Form der Stromwelle. Denn das Blutvolumen besitzt eine Masse und reagiert daher aufgrund seiner Trägheit langsamer. Oder kurz ausgedrückt: Der Druck, der vom Herzen erzeugt wird, breitet sich im Kreislauf schneller aus als das Volumen, das ausgeworfen wird (sh. Abb. 4.17).

Druckpuls

Den Druckpuls an einem bestimmten Abschnitt des Gefäßsystems misst man, indem man dort den Blutdruck während einer Herzaktion misst. Man sieht dann, wie sich die Druckwelle an dem Gefäßabschnitt vorbeibewegt.

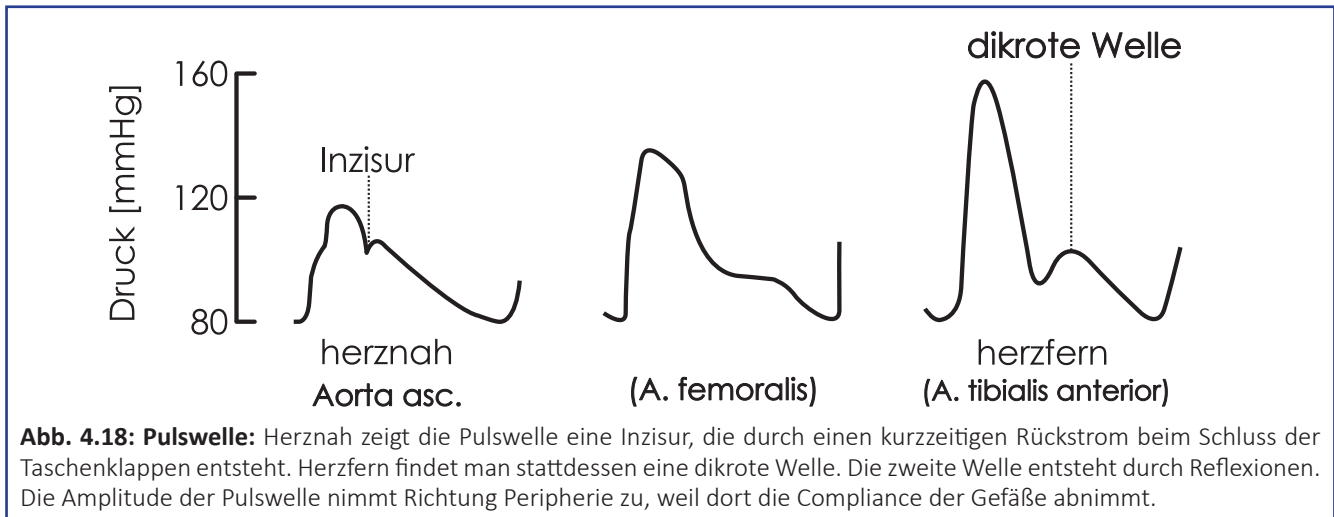
Der Druckpuls in der Aorta variiert zwischen 80 mmHg (Diastole; Minimum) und 120 mmHg (Systole; Maximum). Die Differenz zwischen Maximum und Minimum ist als **Blutdruckamplitude** definiert. Dabei ist der Druckpuls je nach Entfernung zum Herzen unterschiedlich in Blutdruckamplitude und in Form seines Graphen (sh. Abb. 4.18).

Herznah besitzt der der Druckpuls eine **Inzisur**. Diese entsteht am Ende der Systole, wenn die Aortenklappe schließt. Das Blut strömt dann für kurze Zeit zurück, was den Blutdruck kurzzeitig absinken lässt. Dieser Effekt ist stromabwärts durch Dämpfung nicht mehr zu sehen.

Herzfern sieht man im Druckpuls ein zweites Druckmaximum. Man spricht auch von einer **dikroten Welle**. Dieses Phänomen entsteht durch **Wellenreflexion**. Die Puls- oder Druckwelle wird durch den größeren Wellenwiderstand in der Peripherie (= herzfern) an Gefäßwänden und Gefäßverzweigungen **reflektiert**. Die reflektierte Welle wandert Richtung Herz, wird dort von den Aortenklappen reflektiert und wandert wieder Richtung Peripherie, um am gemessenen Gefäßabschnitt die ursprüngliche Puls- oder Druckwelle zu verstärken. Damit kommt es zu dem gemessenen zweiten Druckgipfel.

Reflexion. Eine Reflexion kann man sich auch als Echo vorstellen. Echos findet man vor allem in Schluchten und Höhlen. Das sind Orte, die harte Wände und dabei gleichzeitig ein kleines Volumen besitzen. Diese beiden Eigenschaften, welche zu einem hohen Widerstand führen, besitzen auch die Gefäße in der Peripherie.

Der **Wellenwiderstand** (gleichzusetzen mit Strömungswiderstand) ist bedingt durch seitliche Abzweigungen, Änderungen von Gefäßquerschnitt, Wanddicke und Dehnbarkeit (Compliance). Je höher der Wellenwiderstand, desto eher wird der Druckpuls reflektiert.



Er lässt sich berechnen durch:

$$Z = \frac{\Delta p}{\Delta l} = \rho \times c \times A$$

wobei c = Wellengeschwindigkeit und A = Gefäßquerschnitt.

Compliance. Die **Amplitude** des Druckpulses nimmt stromabwärts zu (sh. Abb. 4.18), was sich durch die abnehmende Compliance (= Dehnbarkeit) der Gefäße erklären lässt. Je weniger das Gefäß dehnbar ist, desto weniger kann es dem Druck nachgeben. Das Dehnen der Gefäße baut den Druck gewissermaßen ab, weil die Energie des Drucks in die Dehnung des Gefäßes umgewandelt wird. Ist dies bei einem steiferen Gefäß nicht mehr möglich, bleibt der Druck hoch.

Die **Compliance (C)** bezeichnet die elastische Dehnbarkeit der Gefäße:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta p}$$

Die Compliance wird größer, wenn die Volumenänderung (Volumenaufnahmefähigkeit des Gefäßabschnitts) zunimmt. Im Gegensatz dazu steht der **Elastizitätskoeffizient**. Der Begriff Elastizität bezeichnet die Steifheit (nicht wie im Volksmund die Dehnbarkeit) des Gefäßes. Er ist der **Kehrwert der Compliance**:

$$E = \frac{\Delta p}{\Delta V}$$

Außerdem lässt sich noch das **Elastizitätsmodul** κ definieren. Man erhält es, indem man die Volumen-

änderung in Bezug auf ein Gesamtvolumen setzt. Es beschreibt also die relative Volumenänderung:

$$\kappa = \frac{\Delta p}{\Delta V} \times V$$

Pulswellengeschwindigkeit

Die Pulswelle erreicht vom Herzen aus den Fuß in nur 0,15 Sekunden. Dabei ist ihre Geschwindigkeit in Aorta (**herznah**) = 3-5 m/s und in der A. radialis (**herzfern**) = 8-12 m/s. Ihre Geschwindigkeit ist von der Dehnbarkeit (Compliance) der Gefäßwand abhängig. Dehnung kostet Zeit. Je weniger sich ein Gefäß dehnen kann, desto schneller wird der Puls auch weitergegeben. Je geringer die Dehnbarkeit, also je größer die Steifheit der Wände, umso schneller kann sich die Pulswelle fortpflanzen.

Strompuls

Beim **Strompuls** misst man an einem bestimmten Abschnitt des Kreislaufs den Verlauf der Strömungsgeschwindigkeit während eines Herzzyklus. Auch er verläuft in den verschiedenen Gefäßabschnitten unterschiedlich und seine Amplitude nimmt in Richtung Peripherie hin ab. Das Phänomen, dass im Graphen manche Abschnitte eine **negative Strömungsgeschwindigkeit** anzeigen, lässt sich durch kurzzeitiges Zurückfließen des Blutes erklären. Der Rückfluss wiederum erklärt sich dadurch, dass der Druck sich beim Schließen der Taschenklappen kurzzeitig umkehrt, was die Flussrichtung des Blutes beeinflusst. Dieser Effekt nimmt Richtung Peripherie zunächst zu, dann jedoch wieder ab (sh. Abb. 4.19).

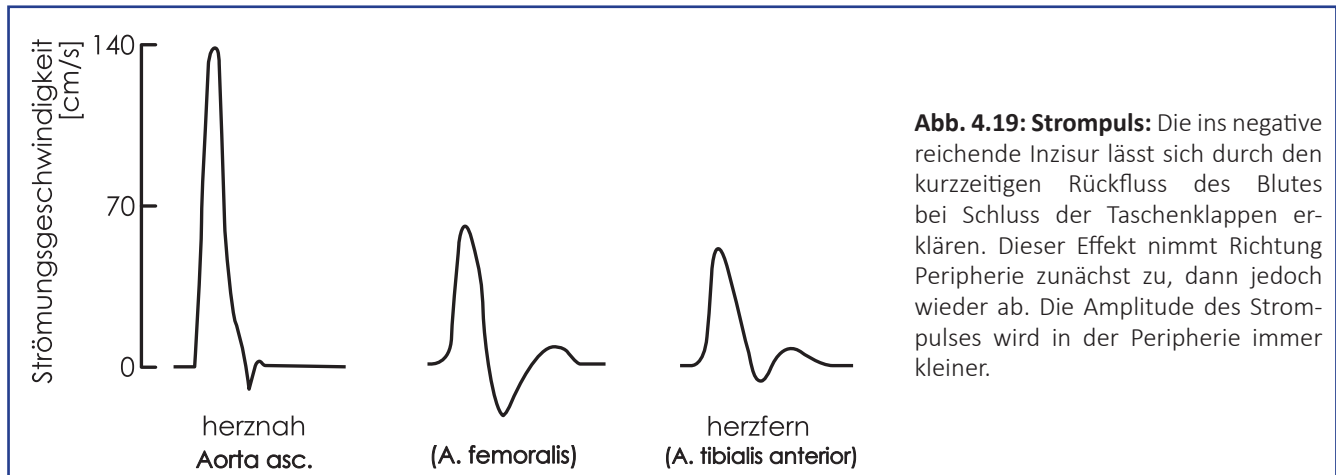


Abb. 4.19: Strompuls: Die ins negative reichende Inzision lässt sich durch den kurzzeitigen Rückfluss des Blutes bei Schluss der Taschenklappen erklären. Dieser Effekt nimmt Richtung Peripherie zunächst zu, dann jedoch wieder ab. Die Amplitude des Strompulses wird in der Peripherie immer kleiner.

Strömungsgeschwindigkeit

Die durchschnittliche Strömungsgeschwindigkeit ist wesentlich geringer als die Pulswellengeschwindigkeit. Während das Blutvolumen während des Auswurfs gerade erst den Aortenbogen erreicht, ist die dazugehörige Pulswelle schon bis zur Fußarterie gewandert. Die Strömungsgeschwindigkeit variiert in den verschiedenen Gefäßabschnitten. Bei Zunahme des Gesamtquerschnitts (z.B. Kapillaren) nimmt sie ab und bei Abnehmen des Querschnitts nimmt sie wieder zu (beachte dazu die Kontinuitätsbedingung aus dem Thema „Blutstrom“). Die Geschwindigkeit beträgt in der **Aorta maximal 1,5 m/s**. Die Richtung Peripherie kleiner werdende Amplitude des Strompulses lässt sich durch die Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit in der Peripherie erklären. Denn durch den größer werdenden Gesamtquerschnitt sinkt die Geschwindigkeit.

Die Geschwindigkeit in **großen Arterien** beträgt **0,18 m/s** und in **Kapillaren** nur noch **0,001–0,002 m/s**.

KLINIK: Pathologische Pulswellengeschwindigkeit

Man kann anhand der Pulswellengeschwindigkeit die **Steifheit der Gefäße** beurteilen, wodurch man Kreislauferkrankungen wie Hypertonie (= Bluthochdruck) feststellen kann. Die Pulswellengeschwindigkeit ist bei jungen Menschen wegen der sehr dehnbaren Gefäße kleiner, bei älteren Menschen wird sie größer. Das liegt an **Strukturveränderungen der Gefäßwände**, die mit dem Alter zunehmen. So versteifen die Gefäße durch atherosklerotische Ablagerungen, verkalken und erhöhen damit die Pulswellengeschwindigkeit krankhaft.

Zusammenfassung:

Über den Windkesseneffekt der Aorta kann die pulsatile Arbeit des Herzens in einen kontinuierlichen Blutfluss umgewandelt werden.

Man kann Druckpuls und Strompuls unterscheiden. Der Druckpuls breitet sich allerdings deutlich schneller aus.

Der Druckpuls besitzt herznah eine Inzision durch den Schluss der Taschenklappen. Herzfern entsteht eine dikrote Welle, bedingt durch Reflexionen in der Peripherie, die herzwärts laufen und dort erneut reflektiert werden. Die Amplitude nimmt nach peripher zu, da die Compliance der Gefäße abnimmt.

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta p}$$

Der Strompuls wird in der Peripherie kleiner. In manchen Abschnitten wird er kurzzeitig negativ, bedingt durch den Blutrückfluss bei Schluss der Taschenklappen.

Im Alter oder durch Atherosklerose nimmt die Compliance ab. Die Pulswellengeschwindigkeit nimmt dann zu.

4.6 Blutdruck

Allgemeines zum Blutdruck

Systolischer Blutdruck (S) = Blutdruck während der Systole; Wert am höchsten Punkt der Druckpulscurve (Maximum).

Diastolischer Blutdruck (D) = Blutdruck während der Diastole; Wert am niedrigsten Punkt der Druckpulscurve (Minimum).

Wenn man vom Blutdruck spricht, sind damit eigentlich der systolische und diastolische Druck der Arterien gemeint. Während er bei der Diastole des Herzens bei 80 mmHg liegt, steigt er während der Systole auf 120 mmHg (natürlich nur im Idealfall).

Eine wichtige Größe ist der **arterielle Mitteldruck**, also der mittlere Blutdruck zwischen Systole und Diastole (sh. Abb. 4.20). Herznah kann man den Mitteldruck durch Bildung des Durchschnitts zwischen systolischem Druck und diastolischem Druck berechnen.

Rechenbeispiel:

$$\begin{aligned} \text{Herznaher arterieller Mitteldruck} &= \\ &= \frac{120 \text{ mmHg}_{\text{Syst.}} + 80 \text{ mmHg}_{\text{Diast.}}}{2} = 100 \text{ mmHg} \end{aligned}$$

Vorsicht ist jedoch bei der Berechnung des Mitteldrucks in der Peripherie (bspw. bei Blutdruckmessung am Oberarm) geboten. Dort muss man beachten, dass die **Systole** im Verhältnis kürzer ist als die Diastole. Die Diastole trägt deshalb mehr zum Mitteldruck bei als die Systole. Dabei gilt als gute Näherung zur Berechnung:

$$P_{\text{Mitteldruck}} = P_{\text{Diastole}} + \frac{1}{3}(P_{\text{Systole}} - P_{\text{Diastole}})$$

Rechenbeispiel:

$$\begin{aligned} \text{Herzferner arterieller Mitteldruck} &= \\ &= 80 \text{ mmHg}_{\text{Diast.}} + \frac{1}{3}(120 \text{ mmHg}_{\text{Syst.}} - 80 \text{ mmHg}_{\text{Diast.}}) = \\ &= 80 \text{ mmHg} + \frac{1}{3}(40 \text{ mmHg}) \approx 93,33 \text{ mmHg} \end{aligned}$$

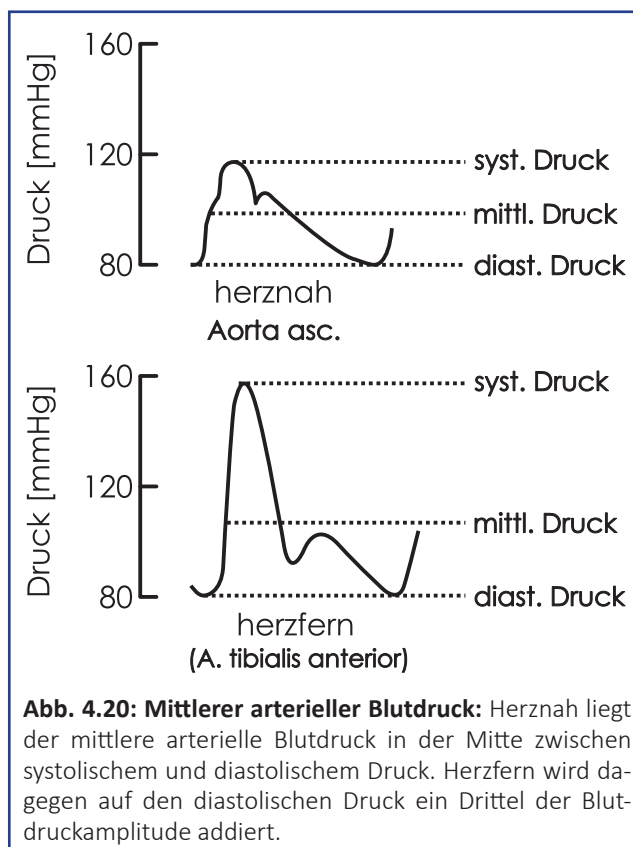


Abb. 4.20: Mittlerer arterieller Blutdruck: Herznah liegt der mittlere arterielle Blutdruck in der Mitte zwischen systolischem und diastolischem Druck. Herzfern wird dagegen auf den diastolischen Druck ein Drittel der Blutdruckamplitude addiert.

Einflüsse auf den Blutdruck

TPR. Der Kreislaufwiderstand bzw. Strömungswiderstand wird – bezogen auf das gesamte Gefäßsystem – auch **total peripherer Widerstand (TPR)** genannt.

Er berechnet sich als:

$$TPR = \frac{\text{Arteriovenöse Druckdifferenz}}{HZV}$$

Für den Körperkreislauf gilt:

$$\begin{aligned} \text{Arteriovenöse Druckdifferenz} &= \\ &= \text{Mitteldruck}_{\text{Aorta}} - \text{Mitteldruck}_{\text{re. Vorhof}} \end{aligned}$$

Der TPR ist davon abhängig, ob die Gefäße in einem dilatierten oder kontrahierten Zustand sind. Dilatieren die Gefäße, sinkt der TPR. Kontrahieren sie, steigt der TPR. Die Formel für den TPR zeigt, dass er direkt proportional zur Druckdifferenz ist. Je höher der TPR, desto höher die Druckdifferenz. Je niedriger der TPR, desto niedriger die Druckdifferenz.

Herzeitvolumen. Auch das **HZV** spielt für den Blutdruck natürlich eine Rolle. Je stärker das Herz pumpt, desto höher der Blutdruck. Ihr solltet dabei auch nicht

vergessen, dass es sehr bedeutend ist, wie viel Blut momentan zirkuliert. Über **Wasseraufnahme** und **-ausscheidung** kann das variieren. Je mehr Blut wir in unserem Körper haben, desto voller sind unsere Gefäße. Und natürlich steigert das den Druck.

Übrigens:

Der systolische Blutdruckwert wird überwiegend durch die Herzkraft (Druck, den das Herz in der Auswurfphase erzeugt) bestimmt, der diastolische Wert dagegen durch den TPR. Darum steigt bei Belastung zwar der systolische Druck (Herzkraft nimmt zu), der diastolische Druck bleibt aber gleich oder nimmt sogar ab (Vasodilatation vieler Gefäße und dadurch Abnahme des TPR).

KLINIK: Blutdruckmessung

Der Blutdruck kann entweder direkt oder indirekt gemessen werden.

Direkte Blutdruckmessung. Bei der direkten Variante wird ein Katheter direkt in eine Arterie (oder Vene) geschoben. Damit verbunden ist ein Manometer, das über einen Drucksensor in der Arterie den Blutdruck messen kann. Vorteil dieser Methode ist, dass man den Blutdruck durchgängig und sehr präzise messen kann (möchte man z.B. bei Patienten auf der Intensivstation machen).

Trägt man auf einen Graphen ein, wie der Blutdruck sich über die Zeit ändert, erkennt man drei unterschiedliche Wellenarten (sh. Abb. 4.21):

- Wellen 1. Ordnung: Der Blutdruck schwankt ständig zwischen dem systolischen und diastolischen Wert. Die Wellen, die dadurch entstehen, sind Wellen 1. Ordnung.
- Wellen 2. Ordnung: Die Wellen 1. Ordnung sind keine glatten Linien. Sieht man genau hin, sieht man, dass der Druckverlauf zu zittern scheint. Dies sind die Wellen 2. Ordnung. Sie entstehen dadurch, dass der Blutdruck durch die Atmung leichten Schwankungen unterworfen ist.
- Wellen 3. Ordnung: Betrachtet man den Blutdruck längere Zeit, dann fällt auf, dass der Blutdruck um einen gewissen Sollwert schwankt. Mal ist der Blutdruck höher, mal niedriger. Insbesondere nachts fällt der Blutdruck oft ab. Diese

Schwankungen sind völlig normal. Die Wellen, die dadurch entstehen, sind Wellen 3. Ordnung.

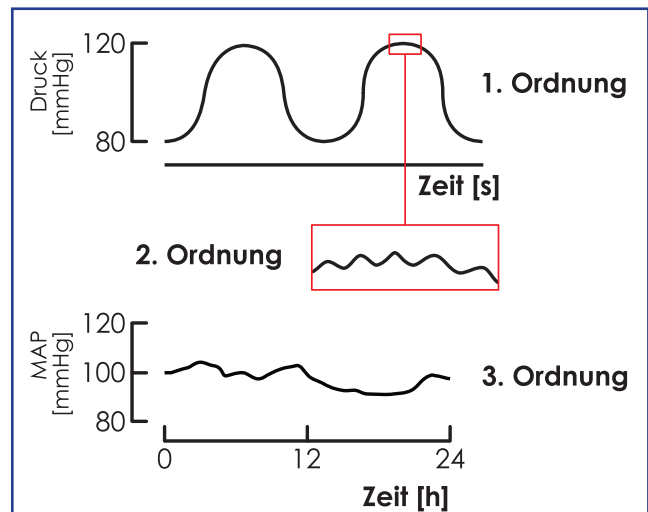


Abb. 4.21: Blutdruck

Oben: Wellen 1. Ordnung entstehen durch die Schwankungen des Blutdrucks zwischen systolischem und diastolischem Wert.

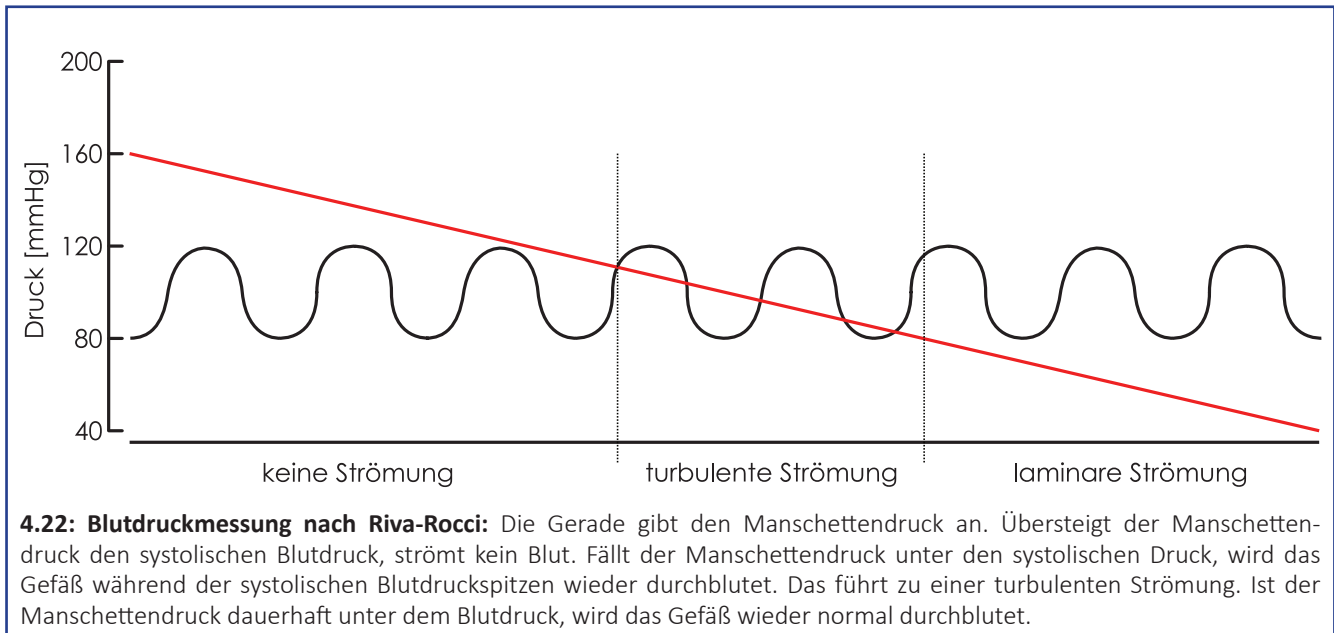
Mitte: Wellen 2. Ordnung sind feine Schwankungen des Blutdrucks innerhalb der Wellen 1. Ordnung.

Unten: Gezeigt ist der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) im Verlauf von 24 Stunden. Der Blutdruck schwankt um einen gewissen Sollwert. Das ergibt die Wellen 3. Ordnung.

Der größte Nachteil einer direkten Blutdruckmessung ist natürlich, dass es eine invasive Methode ist (man denke an den ganzen Aufwand, Infektionsgefahren bei längerer Nutzung und dem für den Patienten unangenehmen Einführen) und sie daher für schnelle Blutdruckmessungen im Alltag wenig geeignet ist.

Indirekte Blutdruckmessung. In der Praxis ist die indirekte Blutdruckmessung nach **Riva-Rocci (= RR)** am weitesten verbreitet. Das Manometer ist hierbei mit einer Manschette verbunden, die dem Patienten um den Oberarm und damit über die **Arteria brachialis** gelegt wird. Nun wird die Manschette so lange aufgepumpt bis die Arterie verschlossen ist, also die Durchblutung der A. brachialis unterbunden wurde. Dieser Punkt ist erreicht, wenn der Druck der Manschette über dem systolischen Blutdruck des Patienten liegt. Die Arterie wird durch den hohen Druck dann dauerhaft komprimiert.

Durch ein **Stethoskop** wird die Arterie abgehört. Jetzt wird durch das Öffnen eines Ventils der Druck in der Manschette abgelassen (sh. Abb. 4.22). Erst bei Unterschreiten des systolischen Drucks sind Geräusche mit dem Stethoskop hörbar, nämlich ein Pochen bei jedem Pulsschlag, die sogenannten **Korotkow-Geräusche**.



In der Systole übersteigt der Druck jetzt nämlich den Manschettendruck. Dann öffnet sich die Arterie und es fließt Blut. In der Diastole unterschreitet das Gefäß den Manschettendruck und wird wieder zugeedrückt. Die Geräusche entstehen durch einen kurzzeitigen **turbulenten Blutfluss** durch die leicht geöffnete Arterie.

Sinkt der Manschettendruck unter den diastolischen Druck, verschwinden die Geräusche, da die turbulente Strömung in eine **laminare** übergeht. Das Gefäß ist nun wieder dauerhaft geöffnet.

Wichtig ist, dass die Manschette ungefähr auf **Herzhöhe** liegt (Abweichungen erzeugen Fehler durch Einfluss des hydrostatischen Drucks) und die richtige Manschettengröße (Manschettenbreite etwa halber Armumfang) gewählt wird.

Kurzfristige Blutdruckregulation – Barosensorenreflex

Der Kreislauf muss auf schnelle Blutdruckänderungen reagieren können, z.B. auf den Blutdruckabfall, wenn man nach längerem Liegen schnell aufsteht. Das wird über Kreislaufreflexe geregelt, z.B. den Barosensorenreflex.

Barosensoren. Barosensoren (= Pressorezeptoren) messen den Blutdruck und leiten Informationen darüber an das Kreislaufzentrum im Gehirn weiter. Unerwünschte Blutdruckänderungen können angepasst werden, indem das Kreislaufzentrum über Nerven des vegetativen Nervensystems HZV und Gefäßwiderstand beeinflusst.

Barosensoren finden sich in hoher Dichte am Aortenbogen, am Karotissinus und an den Herzvorhöfen (und zwar an Gefäßintima und Adventitia). Barosensoren sind **dehnungssensitiv** und fungieren als **Proportional-Differential-Sensoren** (PD-Sensoren). Das bedeutet, sie messen sowohl die **absolute Änderung** des Blutdrucks (wie stark hat sich der Blutdruck im Vergleich zum Zustand vorher verändert → Proportional-Komponente) als auch **wie schnell** sich der Blutdruck geändert hat (→ Differentialkomponente). Barosensoren besitzen dehnungssensitive Kanäle für Natrium und Calcium. Werden sie durch eine Drucksteigerung gedehnt, wird ein Aktionspotential ausgelöst, das dann weitergeleitet werden kann. Die Informationen (**Blutdruck, Blutdruckamplitude** und **Herzfrequenz**) codieren die Barosensoren dabei mit ihrer Impulsfrequenz (viele Impulse = hoher Druck; wenige Impulse = niedriger Druck) und senden sie über N. glossopharyngeus und N. vagus (neunter und zehnter Hirnnerv) an das Kreislaufzentrum. Bei hohem Blutdruck (viele Impulse) **hemmt** das Kreislaufzentrum wiederum die **sympathischen** Nerven zum Herz und zu den Gefäßen und **stimuliert** die **parasympathischen** Nerven zum Herzen. Dadurch sinkt das HZV und die Gefäße dilatieren (Erniedrigung des TPR).

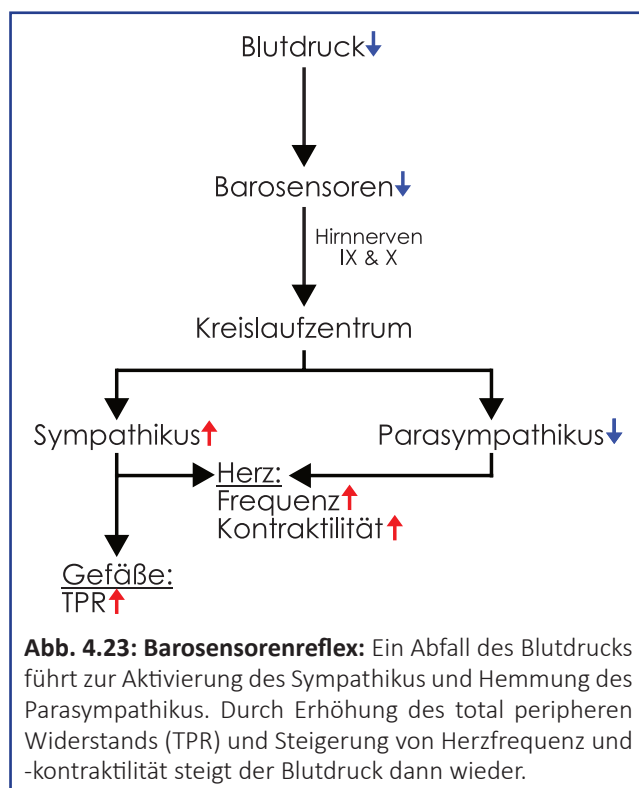
Die Barorezeptoren sind auch in Ruhe (also z.B. beim Lesen dieses Buches) aktiv. Während der Systole werden sie stimuliert, in der Diastole ruhen sie. Sie drosseln also den Blutdruck etwas.

Barosensorenreflex. Fällt durch z.B. schnelles Aufstehen (ca. 500 ml Blut verlagern sich nach unten in die Bein Gefäße) der **Blutdruck plötzlich ab**, nimmt durch

die schwächere Dehnung der Barosensoren auch die Frequenz ihrer Impulse ab. Durch die niedrige Impulsfrequenz wird der Sympathikus nicht mehr gehemmt, der Parasympathikus nicht mehr stimuliert. Als Folge wird Noradrenalin ausgeschüttet, was Herzfrequenz, Tonus der Widerstandsgefäße (Vasokonstriktion) und damit den TPR (totaler peripherer Widerstand) erhöht. Dadurch **steigt der Blutdruck** (sh. Abb. 4.23).

Merke:

Beim Barosensorenreflex kommt es nicht direkt zu einer Stimulation von Sympathikus und Hemmung von Parasympathikus, sondern indirekt durch Wegfall der Sympathikus-Hemmung und Wegfall von Parasympathikus-Aktivierung.

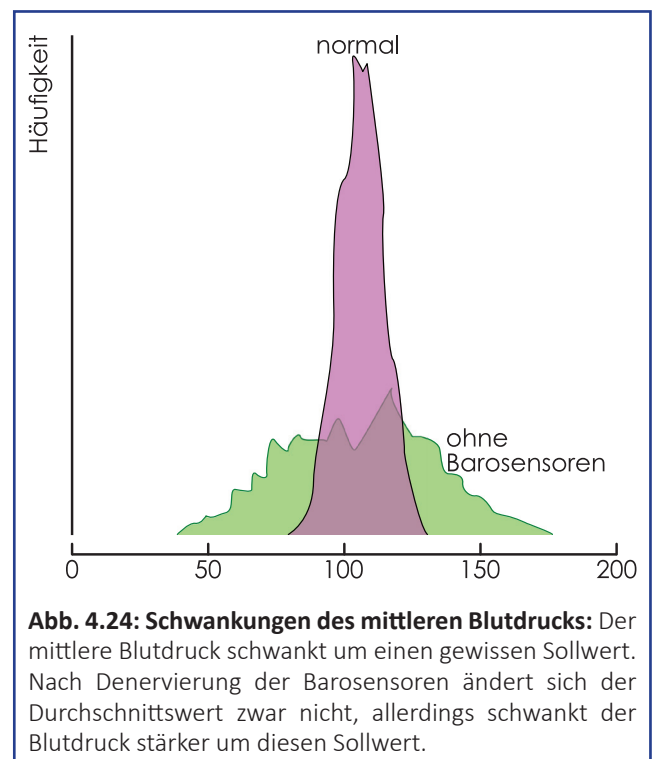


Der Barosensorenreflex kann also Schwankungen des Blutdrucks senken. Am effektivsten ist dies im Bereich 80 bis 120 mmHg. Zu beachten ist, dass dieser Reflex nur kurzzeitig den Blutdruck regulieren kann, langfristig sind diese Sensoren nicht wirksam, da sie sich **an länger andauernde Blutdruckabweichungen „gewöhnen“**. Das ist physiologisch sinnvoll, weil sich der Blutdruck bei körperlicher Belastung ja gewollt erhöhen soll. Die Barorezeptoren gewöhnen sich des-

halb bei Sport an den hohen Blutdruck und halten dann stattdessen diesen aufrecht.

Blutdruckschwankungen ohne Barosensoren.

Wenn wir den mittleren Blutdruck betrachten, schwankt dieser – wie wir wissen – um einen gewissen Sollwert. Werden die Barorezeptoren zerstört, bleibt der Durchschnittswert der gleiche. Allerdings schwanken die einzelnen mittleren Blutdruckwerte deutlich stärker und weichen mehr vom Sollwert ab (sh. Abb. 4.24).



Langfristige Blutdruckregulation

Damit der Kreislauf den Blutdruck langfristig regulieren kann, muss er in das **hormonelle System** und in den **Wasser- und Elektrolythaushalt** eingreifen. Der Wasser-/Elektrolythaushalt wird von der Niere gesteuert und erst im Kapitel „Niere“ genauer besprochen. Daher folgt hier nur eine Kurzfassung:

Das Herz registriert eine Druckerhöhung durch die Dehnungsrezeptoren im rechten Vorhof. Dies sorgt für eine Hemmung der **ADH**-Freisetzung (**A**nti-**d**iuretisches **H**ormon) aus dem Hypophysenhinterlappen (= Hormonausschüttungsorgan des Gehirns), was zu einer vermehrten Wasserausscheidung führt und so den Blutdruck senkt (**Henry-Grauer- Reflex**).

Gleichzeitig wird **ANP** (**a**triales **n**atriuretisches **P**eptid) freigesetzt, welches eine vermehrte Natrium- und damit auch Wasserausscheidung verursacht.

Wird die Niere dagegen unzureichend durchblutet (durch einen niedrigen Blutdruck), wird **Renin** aus Polkissen (liegen in Vas afferens der Niere) freigesetzt, die das **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System** aktivieren und zur Bildung von **Angiotensin II** und **Aldosteron** führen. Aldosteron führt zu einer vermehrten Natrium-/Wasserretention. Angiotensin II steigert zudem die Wirkung des Sympathikus und führt zu Vasokonstriktion.

KLINIK: Hypertonie

Von **Hypertonie** spricht man (laut AHA-Guideline von 2017) bei einem Blutdruck **systolisch > 130 mmHg** und **diastolisch > 80 mmHg** (noch in mehrere Grade unterteilbar).

95 % der Patienten haben eine **primäre Hypertonie**, bei der keine genaue Ursache ausgemacht werden kann. Man sagt, dass die Krankheit multifaktoriell entsteht. Zu den auslösenden Faktoren zählen beispielsweise schlechte Ernährung, mangelnde körperliche Betätigung und Nikotinkonsum. Sehr wahrscheinlich spielt auch die genetische Prädisposition der Betroffenen eine größere Rolle.

Bei der **sekundären Hypertonie** ist der Bluthochdruck die Ursache anderer Erkrankungen (deswegen der

Begriff sekundär). Häufige Ursachen sind dabei Erkrankungen der Nieren und der Gefäße. Wird die auslösende Erkrankung geheilt, verschwindet auch der Bluthochdruck.

Eine Folge der Hypertonie ist die **Atherosklerose**, weil der Bluthochdruck zu einer Schädigung des Endothels führt. Aber auch Erkrankungen von Niere und Herz sind häufig.

Therapie. Betroffenen wird häufig eine **Änderung ihres Lebensstils** geraten (kein Rauchen, kein Alkohol, gesunde Ernährung, Sport). Wenn das nicht ausreicht oder von den Patienten nicht konsequent eingehalten wird, können Medikamente wie **Betablocker** (blockieren β -Rezeptoren, senken dadurch Blutdruck und Herzfrequenz), **ACE-Hemmer** (reduzieren Bildung von Angiotensin II und Aldosteron) und **Calcium-Antagonisten** (Muskelerschlaffung und dadurch Vasodilatation) helfen. Auch harntreibende Medikamente (Diuretika) können durch eine vermehrte Urinproduktion und damit Reduzierung des Blutvolumens den Blutdruck senken.

Zusammenfassung:

Der arterielle Mitteldruck ist herznah das Mittel zwischen systolischem und diastolischem Druck. Herzfern addiert man ein Drittel der Blutdruckamplitude auf den diastolischen Druck.

Bei der direkten Blutdruckmessung wird ein in eine Arterie eingebrachter Katheter mit einem Manometer verbunden. Man misst Wellen verschiedener Ordnung. Wellen 1. Ordnung spiegeln die Blutdruckschwankungen wider, Wellen 2. Ordnung sind atemsynchrone Schwankungen, Wellen 3. Ordnung entstehen dadurch, dass der Blutdruck um einen Sollwert schwankt.

Bei der indirekten Blutdruckmessung nach Riva-Rocci wird eine Manschette auf Herzhöhe angebracht und über den systolischen Wert aufgepumpt. Sinkt der Druck dann unter den systolischen und ist noch über dem diastolischen Wert, entsteht zwar ein Blutfluss, durch Quetschen der Arterie entstehen jedoch Turbulenzen, die man hören kann. Sie verschwinden, wenn der Druck unter den diastolischen Druck sinkt und das Gefäß wieder ganz geöffnet ist.

Barosensoren sind PD-Sensoren. Sie dienen der kurzfristigen Blutdruckregulation, indem sie bei Stimulation den Sympathikus hemmen und den Parasympathikus aktivieren. Langfristig kommt es zu einer Gewöhnung (Adaption). Zur langfristigen Blutdruckregulation eignen sich ADH, das RAAS und ANP.

Von einer Hypertonie spricht man bei einem systolischen Druck über 130 mmHg und einem diastolischen Druck über 80 mmHg. Eine primäre Hypertonie hat multifaktorielle Ursachen. Eine sekundäre Hypertonie entsteht durch andere Erkrankungen, wie eine Nierenarterienstenose.

4.7 Niederdrucksystem

Allgemeines zum Niederdrucksystem

Zum Niederdrucksystem gehören alle Gefäßabschnitte, deren mittlerer Blutdruck **unter 25 mmHg** liegt. Dazu gehören Körpervenen, das rechte Herz, die Lungengefäße, der linke Vorhof und in der Diastole auch der linke Ventrikel.

Die Gefäße im Niederdrucksystem besitzen eine **200-fach höhere Compliance** (Dehnbarkeit) als die Arterien im Körperkreislauf. Deshalb ist ca. **80% des gesamten Blutvolumens** im Niederdrucksystem lokalisiert. Der Blutdruck im Niederdrucksystem wird hauptsächlich durch das Blutvolumen bestimmt. Im Gegensatz zum arteriellen System tragen HZV (wegen der größeren Entfernung zum Herzen) und Gefäßwiderstand (wegen der hohen Compliance) kaum zum Blutdruck bei.

Übrigens:

Durch eine Bluttransfusion (oder andere Volumenzugaben) erhöht man vorwiegend das Volumen im Niederdrucksystem. Das kann dazu führen, dass bis zu 98% des gegebenen Volumens im Niederdrucksystem gespeichert wird. So kann man erklären, wieso sich der arterielle Blutdruck bei Volumeninfusionen unter Umständen nicht oder kaum ändert.

Weil in Venen ein niedriger Druck herrscht und ihre Wand sehr dünn ist, hängt die Querschnittsform der Venen stark vom sogenannten transmuralen Druck ab. Der transmurale Druck ist die Differenz aus dem Druck in der Vene und dem Druck, der von außen auf die Vene drückt. (sh. Abb. 4.25):

- Negativer Druck (Außendruck größer als Innendruck): Venen sind kollabiert, nur seitlich sind kleine Lumina offen
- Druck zwischen 0 und 5 mmHg (Innendruck ähnlich dem Außendruck): Venenquerschnitt hat elliptische Form.
- Druck > 5 mmHg (Innendruck größer als Außendruck): Venenquerschnitt ist kreisrund. Mit steigendem Druck dehnt sich das Gefäß immer weiter auf.

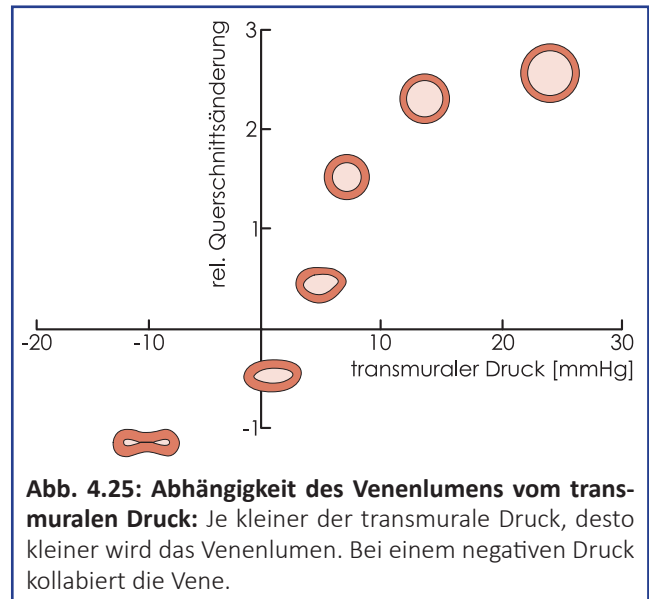


Abb. 4.25: Abhängigkeit des Venenlumens vom transmuralen Druck: Je kleiner der transmurale Druck, desto kleiner wird das Venenlumen. Bei einem negativen Druck kollabiert die Vene.

Statischer Blutdruck

Bei einem **Herzstillstand** gleichen sich in unserem Gefäßsystem alle Blutdruckunterschiede aus, indem sich unser Blut von Orten höheren Drucks zu Orten niedrigeren Drucks verschiebt. Aufgrund der unterschiedlichen Compliance der Gefäße verschiebt sich das Blut unterschiedlich. Da das Arteriensystem stärkere Rückstellkräfte besitzt (weniger Compliance) verteilt sich ihr Blut zum Venensystem (höhere Compliance), dessen Wände sich mehr dehnen können. Dann herrscht an jedem Ort des Gefäßsystems der gleiche Druck: etwa **7 mmHg**. Dies wird als statischer Blutdruck bezeichnet.

Zentraler Venendruck

Der zentrale Venendruck beschreibt den Blutdruck in den **herznah gelegenen Venen**. Er liegt bei etwa **3-5 mmHg** und ist damit ca. 2 mmHg kleiner als der statische Druck.

Der zentrale Venendruck gibt Auskunft über die Füllung der großen Venen und damit das intravasale Flüssigkeitsvolumen, sowie die Funktion des rechten Herzens.

Das rechte Herz pumpt das Blut aus den herznahen Venen weiter in die Lunge und zum linken Herz. Funktioniert das rechte Herz nicht mehr so gut (Rechtsherzinsuffizienz) staut sich das Blut in den herznahen Venen. Der zentrale Venendruck kann dann auf Werte von bis zu 33 mmHg ansteigen.

Venenpuls

Während des Herzzyklus schwankt der Blutdruck im rechten Vorhof und überträgt sich dabei auf die herznah gelegenen Venen. Diese Druck- und Durchmesser-schwankungen können als **Venenpuls** gemessen werden. Dies ist nichts anderes als der Druckverlauf im rechten Vorhof, lediglich zeitlich etwas verzögert, da er an der V. jugularis gemessen wird (sh. Abb. 4.26).

- Durch die Vorhofkontraktion (Ende der Diastole) fließt das Blut kurz in die herznahen Venen zurück, sichtbar als die a-Welle des Graphen.
- Zu Beginn der Systole (Anspannungsphase) entsteht die c-Welle. Hier steigt der Druck in der Kammer und die Trikuspidalklappe schließt nicht nur, sondern wölbt sich in den Vorhof hinein, was die c-Welle verursacht.
- Während der Austreibungsphase wirkt durch den Ventilebenenmechanismus des Herzens ein Sog auf die Venen (das Herz „zieht“ an den Venen) und erzeugt dadurch einen Abfall des Drucks auf ein Minimum, die x-Senke.
- Anschließend steigt der Druck während der Ventrikelentspannung (Diastole) im Vorhof wieder. Hier füllt sich der Vorhof. Da die AV-Klappen geschlossen sind, bleibt das Blut im Vorhof und der Druck steigt. Die v-Welle entsteht.
- Nachdem die AV-Klappen öffnen, sinkt der Druck im Vorhof aber wieder ab, weil sich das Blut in vom Vorhof in die Kammern entleert. Das bezeichnet man als y-Senkung.
- Während der weiteren Ventrikelfüllung steigt der Druck im Vorhof wieder, bis die a-Welle durch die Vorhofkontraktion erneut entsteht.

Das Betrachten der Kurve gibt Aufschluss über Funktionstüchtigkeit von rechtem Vorhof und Klappen, sowie den Blutfluss.

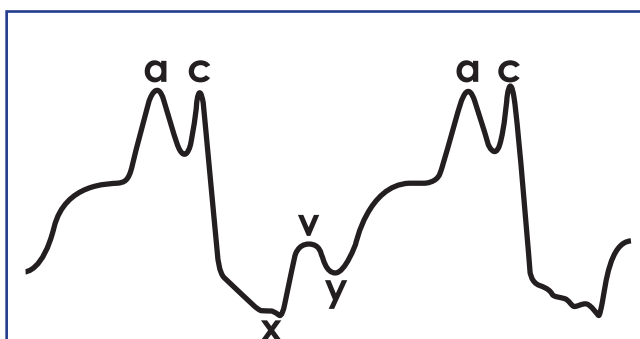


Abb. 4.26: Venenpuls: Der Venenpuls beschreibt die Druckänderungen in den herznah gelegenen Venen während eines Herzzyklus.

Hydrostatische Indifferenzebene

Befindet sich ein Mensch in Orthostase (= senkrecht zum Boden, also im Stehen), so wird zu dem normalen hydrodynamischen Druck (das ist der normale Blutdruck, der durch das Herz erzeugt wird) noch ein weiterer Druck hinzugerechnet, nämlich der **hydrostatische Druck**. Dieser entsteht durch die Schwerkraft und spielt in Orthostase eine große Rolle. Misst man an einer bestimmten Stelle den Blutdruck, wird dieser durch das Blut über der Messtelle erhöht. Dieses Blut drückt nämlich aufgrund der Schwerkraft von oben auf das darunterliegende Blut.

Im Liegen sind alle Punkte des Gefäßsystems (ungefähr) auf gleicher Höhe. Der hydrostatische Druck spielt daher dann keine Rolle mehr.

Im Körper gibt es eine Ebene, in der sich der Druck und Gefäßquerschnitt bei Lagewechsel (Liegen, Stehen, Kopfstand) nicht ändert. Diese Ebene nennt man hydrostatische Indifferenzebene. Sie liegt beim Menschen etwa 5-10 cm unter dem Zwerchfell. In der hydrostatischen Indifferenzebene beträgt (im Normalfall) der arterielle Mitteldruck **100 mmHg** und der venöse Mitteldruck **11 mmHg**.

Steht der Untersuchte (Orthostase), so ist der Blutdruck oberhalb der Indifferenzebene niedriger, unterhalb der Ebene ist der Blutdruck höher (sh. Abb. 4.27).

Berechnung des hydrostatischen Drucks. Wie kann ich berechnen, wie hoch der hydrostatische Druck in mmHg ist?

Der hydrostatische Druck wird in Zentimeter Wassersäule (cmH_2O) angegeben. Man misst also, wie viel Zentimeter Wasser über der zu messenden Stelle im Körper liegen. Der Blutdruck wird aber in mmHg angegeben. Wir müssen also den hydrostatischen Druck von cmH_2O in mmHg umrechnen.

Quecksilber hat eine Dichte von ca. $13,6 \text{ g/cm}$. Wasser dagegen eine Dichte von 1 g/cm . 1 cm Quecksilbersäule baut also 13,6-mal mehr Druck auf als Wasser. 1 mm Quecksilbersäule besitzt damit 1,36-mal mehr Druck als 1 cm H_2O .

Also: $1 \text{ mmHg} = 1,36 \text{ cmH}_2\text{O}$.

Mithilfe des Dreisatzes kann man nun berechnen, wie viel mmHg 1 cmH_2O entspricht:

$1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0,74 \text{ mmHg}$.

Mithilfe des hydrostatischen Druckes kann man berechnen, wie hoch der Blutdruck an einer bestimmten Stelle ist. Interessiert mich der Blutdruck in einem Gefäß unter der hydrostatischen Indifferenzebene, ad-

diere ich auf den hydrostatischen Druck auf den Druck in der hydrostatischen Indifferenzebene.

Ein Rechenbeispiel:

Die Füße befinden sich etwa 1 m unter der hydrostatischen Indifferenzebene. Zwischen hydrostatischer Indifferenzebene und den Füßen befindet sich also eine Blutsäule von 100 cm.

Die oben hergeleitete Formel zur Berechnung des hydrostatischen Drucks ($1 \text{ cm H}_2\text{O} = 0,74 \text{ mmHg}$) gilt eigentlich nur für eine Wassersäule. Für eine Blutsäule ist es also nur eine ungefähre Näherung und kein exakter Wert. 100 cm Blutsäule entsprechen also ungefähr 100 cm Wassersäule. Das ergibt einen Druck von 74 mmHg. Der mittlere arterielle Blutdruck in den Füßen beträgt also $100 \text{ mmHg} + 74 \text{ mmHg} = 174 \text{ mmHg}$.

Merke:

Unterhalb der Indifferenzebene wird der hydrostatische Druck auf den Druck der Indifferenzebene addiert.

Oberhalb der Indifferenzebene wird der hydrostatische Druck in aufsteigender Richtung (also zum Kopf) immer niedriger. Der mittlere arterielle Druck in einer nach oben ausgestreckten Hand beträgt beispielsweise nur noch ca. 55 mmHg.

Merke:

Oberhalb der Indifferenzebene wird der hydrostatische Druck von der Indifferenzebene subtrahiert.

Übrigens:

Wenn man den venösen Druck in einer nach oben ausgestreckten Hand berechnet, kommt man auf -45 mmHg . Tatsächlich herrscht dort aber ein venöser Druck von -30 mmHg . Dieses Paradoxon lässt sich dadurch erklären, dass die Venen durch den niedrigen Druck kollabieren, was den venösen Widerstand erhöht. Daher wird der effektive venöse Druck nicht ganz so negativ, sondern beträgt „nur“ -30 mmHg .

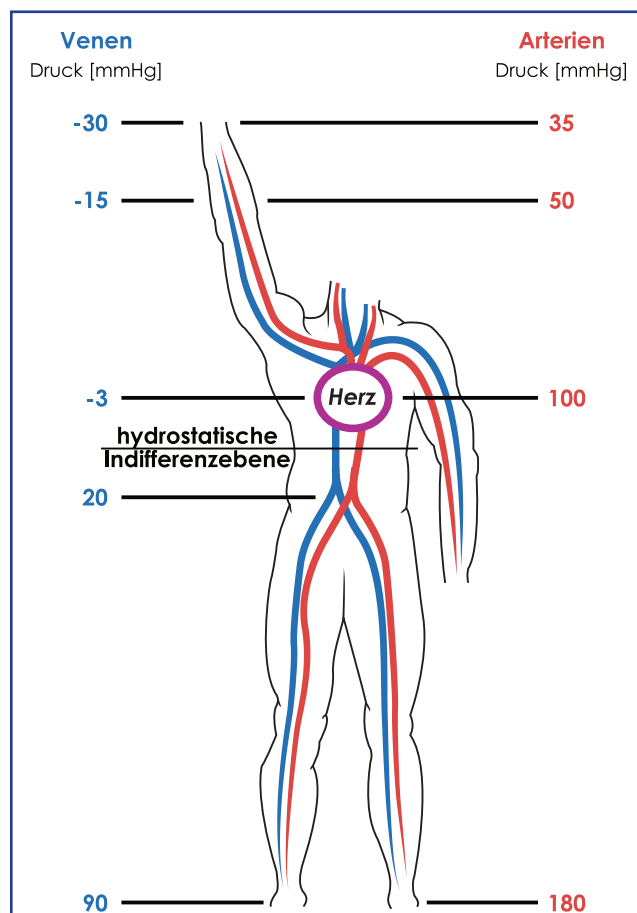


Abb. 4.27: Einfluss des hydrostatischen Drucks auf den Blutdruck: Der Blutdruck ergibt sich als Summe aus hydrodynamischem Druck und hydrostatischem Druck. Der Anteil des hydrostatischen Drucks ändert sich bei Lagewechsel und variiert je nach Höhe der Blutsäule. In der hydrostatischen Indifferenzebene ist der Blutdruck bei Lagewechsel konstant.

Da wir weder Finger noch Zehen zeichnen können, haben wir diese in der Abbildung aus ästhetischen Gründen weggelassen. Wir bitten dich um Verständnis.

Wieso kann durch eine kollabierte Vene überhaupt noch Blut fließen?

Wie wir vorhin schon besprochen haben, formt eine kollabierte Vene ein ∞ . Die Venenwände berühren sich in zwei Punkten. Daneben verbleiben jedoch zwei kleine Öffnungen, durch die das Blut noch strömen kann.

Merke:

Liegen wir zuerst und stellen uns dann hin, dann wird der Druck unter der Indifferenzebene steigen und über der Indifferenzebene sinken.

KLINIK: Chronisch-venöse Insuffizienz

Venen besitzen nur eine schwach ausgeprägte Media und damit kaum glatte Muskulatur. Das erschwert im Stehen den Rücktransport des Blutes aus den Venen des Beins zurück zum Herzen. Aushilfe verschafft die sogenannte Muskelpumpe. Viele Venen sind in die Skelettmuskulatur eingebettet. Bewegen wir uns, wird das Blut in den Venen durch die Kontraktion unserer Beinmuskeln nach oben gepresst. Diese Venen besitzen nämlich Venenklappen, die sicherstellen, dass das Blut nur Richtung Herz und nicht zurück fließen kann.

Übrigens:

Steht man längere Zeit still ohne sich zu bewegen (z.B. Soldaten bei einer Parade oder Chirurgen bei einer langen OP), gibt es keine Muskelpumpe. Der Rücktransport des venösen Blutes funktioniert dann unter Umständen kaum noch. Deshalb besteht dann das Risiko, in Ohnmacht zu fallen.

Bei einer **chronisch-venösen Insuffizienz (CVI)** ist die Wirkung der **Muskelpumpe** aufgrund von insuffizienten Beinvenenklappen nur eingeschränkt effektiv. Denn ohne die Venenklappen kann nicht mehr sichergestellt werden, dass das Blut in die richtige Richtung gedrückt wird. Dies führt zu einer **venösen Hypertonie**. Durch den gestörten Abfluss kommt es zu Venen- und Hautveränderungen. Da der Körper versucht, den Abfluss zu verbessern, bilden sich **Varizen** (Krampfadern, also erweiterte Venen). Eine CVI kann angeboren sein oder z.B. durch eine Beinvenenthrombose auftreten. Eine Einteilung in drei Stadien ist möglich, wobei Stadium I reversibel ist und es bei Stadium III zu offenen Geschwüren (**Ulcera**) kommt.

Therapie. Sitzen und Stehen muss vermieden werden. Bewegen und Hochlagern der Beine, sowie Kompressionsstrümpfe helfen. Ulcera müssen eventuell behandelt werden.

KLINIK: Venenthrombose

Eine **Venenthrombose** beschreibt das Auftreten eines Blutgerinnsels in den Venen. Häufig ist die Beinvenenthrombose.

Es gibt drei Risikofaktoren für das Entstehen einer Venenthrombose, die man als **Virchow-Trias** bezeichnet:

- 1. Schaden der Gefäßwand.** Die normalerweise glatte Wand wird durch Entzündungsprozesse oder Verletzungen rau. Damit können winzige Gerinnsel, die auch im gesunden Menschen laufend entstehen, haften bleiben. Das festgesetzte Gerinnsel kann dann immer größer werden.
- 2. Langsamer Strom.** Langsamer oder nicht gleichmäßiger Blutfluss kann ebenfalls eine Ursache sein, weil sich Blutbestandteile bei langsamem Strom besser zusammenlagern können. Deshalb bilden sich Thromben auch bevorzugt an Gefäßabzweigungen.
- 3. Höhere Viskosität.** Dickeres Blut gerinnt leichter als dünnes. Eine hohe Viskosität bedingt durch Flüssigkeitsmangel entsteht durch zu wenig Trinken und trockene Luft oder vermehrtes Schwitzen.

Löst sich ein Thrombus, kann er kleine Gefäße verengen oder sogar vollständig verschließen. Insbesondere eine chronisch-venöse Insuffizienz erhöht das Risiko einer Beinvenenthrombose. Löst sich der Thrombus, kann er in die Lunge gelangen und dort zu einer Lungenembolie führen. Dieses lebensbedrohliche Krankheitsbild muss mit gerinnungshemmenden Medikamenten (z.B. Heparin) behandelt werden. Bei größeren Thromben werden gerinnselauflösende Medikamente verabreicht.

Zusammenfassung:

Das Niederdrucksystem beinhaltet etwa 80 % unseres Blutvolumens und besitzt eine 200-fach größere Compliance. Zu ihm gehören alle Gefäßabschnitte mit einem mittleren Blutdruck unter 25 mmHg.

Der statische Blutdruck ist der Blutdruck, der sich nach Herzstillstand einstellt. Er beträgt 7 mmHg. Der zentrale Venendruck bezieht sich auf die herznahen Venen und beträgt 3–5 mmHg. Der Venenpuls gibt die Druckschwankungen im rechten Vorhof wider.

Die hydrostatische Indifferenzebene, ist die Körperebene, bei der sich der Druck bei Lagewechsel nicht ändert. Die Ebene liegt 5–10 cm unter dem Zwerchfell und weist einen arteriellen Druck von 100 mmHg und einen venösen Druck von 10 mmHg auf.

Bei einer chronisch-venösen Insuffizienz kommt es zu einer Insuffizienz der Beinvenenklappen. Die Muskelpumpe büßt daher an Effektivität ein und das venöse Blut kann nicht abfließen. Es kommt zur venösen Hypertonie.

Eine Beinvenenthrombose entsteht durch Blutgerinnsel. Die Ursachen werden in der Virchow-Trias umschrieben: Schaden der Gefäßwand, langsamer Strom und hohe Viskosität.

4.8 Mikrozirkulation

Funktion der Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation findet in der **terminalen Strombahn** statt, die einen Übergang vom arteriellen in das venöse System bildet und daher aus den terminalen Arteriolen, Kapillaren und den sich anschließenden postkapillären Venolen besteht. Die Mikrozirkulation ist dabei nichts anderes als der **Austausch von Gasen** (z.B. O_2 und CO_2), **Nährstoffen** (wie Glucose), Elektrolyten, nützlichen Produkten und Abfallstoffen aus dem Stoffwechsel.

Dieser Austausch findet **zwischen dem Gewebe** (Interstitium) und **dem Blut im Gefäßinnenraum** (Intravasalraum) statt. Es gibt drei Arten um diesen Austausch zu gewährleisten, nämlich die **Diffusion**, **Filtration** und **Reabsorption**.

Die wichtigsten Gefäßtypen für den Stoffaustausch sind die **Kapillaren** und **postkapillären Venolen**. Durch eine Blutflussgeschwindigkeit von circa 0,3–1 mm/s und einer Strecke (zwischen Blut und Gewebe) von 0,5–1 mm in den Kapillaren, liegt das Zeitfenster für den Stoffaustausch bei 0,5–2 Sekunden. Wie in den vorigen Themen beschrieben, ergibt sich dieser **langsame Blutfluss** aus dem im Vergleich zu den Arterien

viel größeren Gesamtquerschnitt aller Kapillaren. Der große Gesamtquerschnitt ergibt auch eine **extrem große Austauschfläche von circa 300 Quadratmetern** im Körper.

Blutflussregulation in der Mikrozirkulation

Die Blutflussregulation in der terminalen Strombahn hängt von den in ihr enthaltenen Gefäßabschnitten ab und wurde beim Thema Glatte Muskulatur und Organdurchblutung schon erläutert. Jetzt muss nur noch verstanden werden, welcher Gefäßabschnitt wie reguliert wird und daher machen wir einen kleinen Ausflug in die Histologie:

Arteriolen und terminale Arteriolen. Arteriolen und terminale Arteriolen (Innendurchmesser 40–100 μm) gehen aus den kleinen Arterien hervor und verzweigen sich stärker als diese. Die **muskuläre Wand** ist im Verhältnis zum Gefäßdurchmesser sehr **dick** und wird durch den **Sympathikus** innerviert. Den Arteriolen schließen sich die terminalen Arteriolen (Metarteriolen) an, welche nur noch eine **dünne muskuläre Wand** besitzen und daher auch **schlechter innerviert** sind. Sowohl Arteriolen als auch Metarteriolen regulieren ihren Gefäßtonus durch

lokale Metabolite (also durch Stoffwechselprodukte des umliegenden Gewebes).

Kapillaren. Auf die Metarteriolen folgen die Kapillaren (Innendurchmesser ca. 20 μm). Eine Muskelschicht sucht man hier vergebens, stattdessen besteht die Wand nur aus einer Endothelzellschicht plus die umgebende Basalmembran. Die einzige Ausnahme ist der teilweise vorkommende präkapilläre Sphinkter an der arteriellen Seite (also an der Grenze zu den Metarteriolen). Dieser Sphinkter kann die kapilläre Durchblutung etwas regulieren

Postkapilläre Venolen. Diese schließen sich aus den venösen Kapillaren zusammen. Ihre Wände enthalten, genau wie bei den Kapillaren, **Endothelzellen** aber **keine Muskulatur**. Dafür liegen der Endothelzellschicht **kontraktile Perizyten** (besondere Bindegewebszellen) auf, welche das Gefäßlumen verengen können.

Austauschmechanismen der Kapillartypen

Es gibt **drei verschiedene Kapillartypen**, die sich durch den Aufbau des Endothels unterscheiden: kontinuierliches Endothel, fenestriertes Endothel und diskontinuierliches Endothel (sh. Abb. 4.28).

Kontinuierlicher Typ. Das kontinuierliche Endothel liegt als **geschlossener Zellverband** vor. Die Zellen darin werden durch **tight junctions** verbunden. Dieser Kapillartyp hat eine hohe Permeabilität für **lipophile**

Teilchen (die können ja die lipophilen Membranen problemlos passieren), und eine geringe für hydrophile Teilchen (einschließlich Wasser), weil ein parazellulärer Transport wegen der tight junctions nicht möglich ist.

Vorkommen: in **Lunge** (wegen Blut-Luft-Schranke) und **Gehirn** (wegen Blut- Hirn-Schranke), Muskeln (von **Skelett und Herz**), Gewebe (**Fett und Bindegewebe**).

Fenestrierter Typ. Das fenestrierte Endothel ist gefenestert (hat also Lücken), die **Basalmembran** ist jedoch **geschlossen**. Durch das gefenesterte Endothel wird dieser Kapillartyp jedoch **100-1000 Mal permeabler für hydrophile Teilchen** (einschließlich Wasser), wenn man es mit dem kontinuierlichen Endothel vergleicht.

Vorkommen: In **Niere**, im **Darm** (in dessen Mucosa) und in **Drüsen** (exo- und endokrin).

Diskontinuierlicher Typ. Das diskontinuierliche Endothel besitzt **große Lücken** und die **Basalmembran ist perforiert** (= durchlöchert). Dieser Kapillartyp ist daher sogar für **Proteine und andere Makromoleküle** gut permeabel.

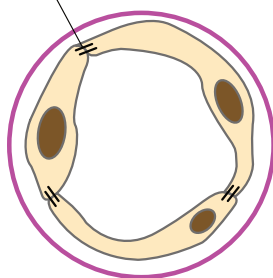
Vorkommen: **Milz, Leber** und **Knochenmark**.

Das Endothel stellt in allen Fällen eine **semipermeable Membran** dar, durch die der Stoffaustausch mittels Diffusion stattfindet. Wenn wir uns an das Kapitel „Zellphysiologie“ erinnern, wissen wir, dass man die Diffusion durch das **1. Fick'sche Diffusionsgesetz** quantifizieren kann.

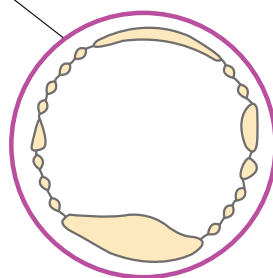
Abb. 4.28: Kapillartypen: Das Endothel von Kapillaren des kontinuierlichen Typs bildet einen geschlossenen Zellverband und ist mit tight junctions abgedichtet. Kapillaren vom fenestrierten Typ haben zwar Lücken innerhalb des Endothels, die Basalmembran ist allerdings geschlossen. Kapillaren vom diskontinuierlichen Typ haben große Lücken im Endothel und eine perforierte Basalmembran.

tight junction

Basalmembran



kontinuierlich



fenestriert



diskontinuierlich

$$\text{flux} = -D \times \frac{F}{d} \times \Delta c$$

flux steht für die Anzahl der ausgetauschten Teilchen pro Zeit, also die Austauschrate. *D* ist der Diffusionskoeffizient. Das ist eine Konstante, welche durch Teilchen-, Membran- und Temperatureigenschaften beeinflusst wird. *F* steht für die Austauschfläche, *d* für die Membrandicke. Δc ist der Konzentrationsgradient zwischen innen (in der Kapillare) und außen (im Gewebe).

Die dünne Gefäßwand der Kapillaren, der langsame Blutfluss (mehr Zeit für die Diffusion) und die große Austauschfläche ermöglichen eine **effektive Diffusion der auszutauschenden Teilchen**.

Die Kapillarmembran hat je nach Typ eine unterschiedliche Permeabilität (= Durchlässigkeit).

Diffusionswege

Die Eigenschaften der Stoffe bestimmen, welchen Diffusionsweg sie beschreiten (sh. Abb. 4.29).

Lipophile Stoffe. Lipophile Stoffe wie Gase (z.B. die Atemgase O_2 und CO_2) können die Endothelmembran auf dem **transzellulären** Weg durchqueren. Ihnen sind also durch die Zellwände keine Grenzen gesetzt. Sie können deshalb die gesamte Endothelfläche als Austauschfläche nutzen. Man spricht bei lipophilen Stoffen daher auch vom **durchblutungslimitierten Austausch**: Die Diffusion ist so effizient, dass die Teilchen bereits nach kurzer Zeit über die endotheliale Barriere diffundiert sind. Es gilt daher: Je stärker die Durchblutung, desto mehr lipophile Teilchen können über die Zellmembran diffundieren.

Hydrophile Stoffe. Hydrophile Stoffe können die lipophile Zellmembran der Endothelzellen nur schwer überwinden. Daher müssen diese Stoffe über Umwege an der Zellmembran vorbeikommen, z.B. **parazellulär** durch sogenannte **Interzellularspalten** (also zwischen zwei Zellen hindurch) oder **transzellulär durch Poren oder Transporter** in der Zellmembran. Durch die beschränkte Membrandurchquerung ist für hydrophile Stoffe die Austauschfläche wesentlich kleiner. Die Permeabilität für hydrophile Stoffe nimmt mit steigendem Molekulargewicht ab. Je kleiner ein Teilchen, desto besser passt es durch Öffnungen des Endothels. Das nennt man **molekulare Siebung**. Da hydrophile Stoffe auf Interzellularspalten und Transporter angewiesen sind, spricht man vom **diffusionslimitierten Transport**: Im Gegensatz zu lipophilen Stoffen benötigen hydrophile Teilchen für die Diffusion viel mehr Zeit. Eine Erhöhung der Durchblutung hätte keinen Vorteil für die Diffusion, weil dadurch das Blut ja noch schneller an der Kapillare vorbeiströmen würde und das die Zeit für die Diffusion verkürzt. Es gilt daher: Je länger die Kapillare bzw. je länger das Blut in der Kapillare verbleibt, desto mehr hydrophile Teilchen können über die Zellmembran diffundieren.

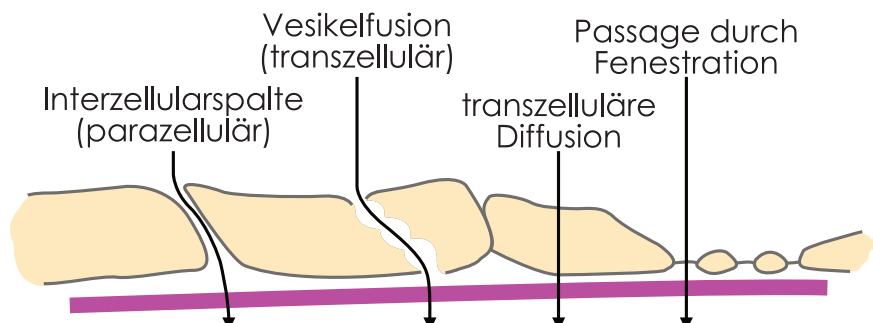
Übrigens:

Für lipophile Stoffe spielt die Kapillarlänge kaum eine Rolle, da der Austausch schon nach sehr kurzer Zeit stattgefunden hat.

Besonderheiten bei Lunge, Darm und Niere

Lunge: Die Lunge besitzt den sogenannten Euler-Liljestrand-Mechanismus. Bei Hypoxie kontrahieren

Abb. 4.29: Diffusionswege: Teilchen stehen verschiedene Wege zur Verfügung, um die Kapillarwand zu überwinden. Die transzelluläre Diffusion ist im Regelfall lipophilen Stoffen vorbehalten. Hydrophile Stoffe diffundieren vorwiegend parazellulär. Poren, die z.B. durch Vesikel entstehen, können hydrophilen Teilchen aber auch den transzellulären Transport ermöglichen.



die entsprechenden Gefäße. Das verhindert, dass Alveolen, die schlecht belüftet werden, weiterhin durchblutet werden. Mehr dazu im Kapitel „Atmung“.

Niere: Die Niere ist an der Filtration des Blutes beteiligt. Sie besitzt daher ein fenestriertes Epithel. Mehr dazu im Kapitel „Niere“.

Darm: Der Darm besitzt fenestriertes Endothel.

Volumenfluss in der Mikrozirkulation

Nun lernen wir die beiden anderen Stoffaustausch-Arten der Mikrozirkulation kennen, die neben der Diffusion eine Rolle spielen: die **Filtration** und die **Reabsorption**. Die Möglichkeiten der Diffusion sind limitiert, da sie nur entlang eines Konzentrationsgefälles erfolgen kann. Filtration und Reabsorption dagegen werden durch den Blutdruck ermöglicht. Sie ermöglichen den **Flüssigkeitsaustausch** zwischen Intravasalraum und Interstitium auch gegen einen Konzentrationsgradienten. Ob eine Filtration oder eine Reabsorption stattfindet, kann durch den effektiven Filtrationsdruck errechnet werden:

$$P_{\text{eff}} = \Delta p - \Delta \pi = \\ = (p_i - p_a) \times (\pi_i - \pi_a)$$

Der effektive Filtrationsdruck: Der effektive Filtrationsdruck (P_{eff}) entscheidet darüber in welche Richtung und wie effektiv der Flüssigkeitsaustausch erfolgt. Ist P_{eff} **positiv**, so besteht ein Nettofluss aus dem Gefäß (Intravasalraum) in das umliegende Gewebe (Interstitium). Man spricht dann von **Filtration**. Nimmt P_{eff} **negative Werte** an, so dreht sich der Nettofluss in Richtung des Intravasalraums um und man spricht von **Reabsorption**.

Kapillärer hydrostatischer Druck (P_i): Dieser Wert beschreibt den Blutdruck im Gefäßlumen. Auf arterieller Seite mit **25–50 mmHg** fällt er nach der Kapillarestrecke auf 10–15 mmHg ab. Dieser Druck ist stark abhängig vom aufgebauten **Widerstand der präkapillären Arteriolen** (vorgesaltete Gefäße) und **postkapillären Venolen** (nachgeschaltete Gefäße). Ein hoher Widerstand der präkapillären Arteriolen führt zu einem Blutdruckabfall und damit zu einem niedrigeren kapillären hydrostatischen Druck. Ein hoher Widerstand der postkapillären Venolen erhöht den kapillären hydrostatischen Druck, weil sich das Blut vor den postkapillären Venolen staut. Vasodilatation und Vaskonstriktion dieser Gefäße haben also einen großen Einfluss auf P_i .

Interstitieller Druck (P_a): Dieser Wert beschreibt den Druck im umliegenden Gewebe. Er beträgt **5–6 mmHg**. Durch die hohe Compliance (= Dehnbarkeit) des Gewebes **ändert er sich nur wenig**. **Ausnahmen** sind feste Gewebe wie **Niere, Gehirn, Knochenmark**.

Kapillärer kolloidosmotischer Druck (π_i): Der kolloidosmotische Druck ist dem hydrostatischen Druck entgegengerichtet. Er entsteht hauptsächlich durch Proteine, wie Albumin und Globuline. Je höher die Konzentration der Proteine, desto höher wird der kolloidosmotische Druck. Ein hoher kolloidosmotischer Druck hält Wasser zurück. Er verhindert deshalb die Filtration. In den Kapillären beträgt er etwa **25 mmHg**.

Interstitieller kolloidosmotischer Druck (π_a): Dieser Wert beschreibt den kolloidosmotischen Druck im umliegenden Gewebe. Hier ist wieder die fehlende Permeabilität des Kapillarendothels für Proteine zu beachten. Im Interstitium gibt es also kaum Proteine. Daher ist dieser Druck in fast allen Organen **vernachlässigbar klein** (und kann in der Gleichung guten Gewissens weggelassen werden).

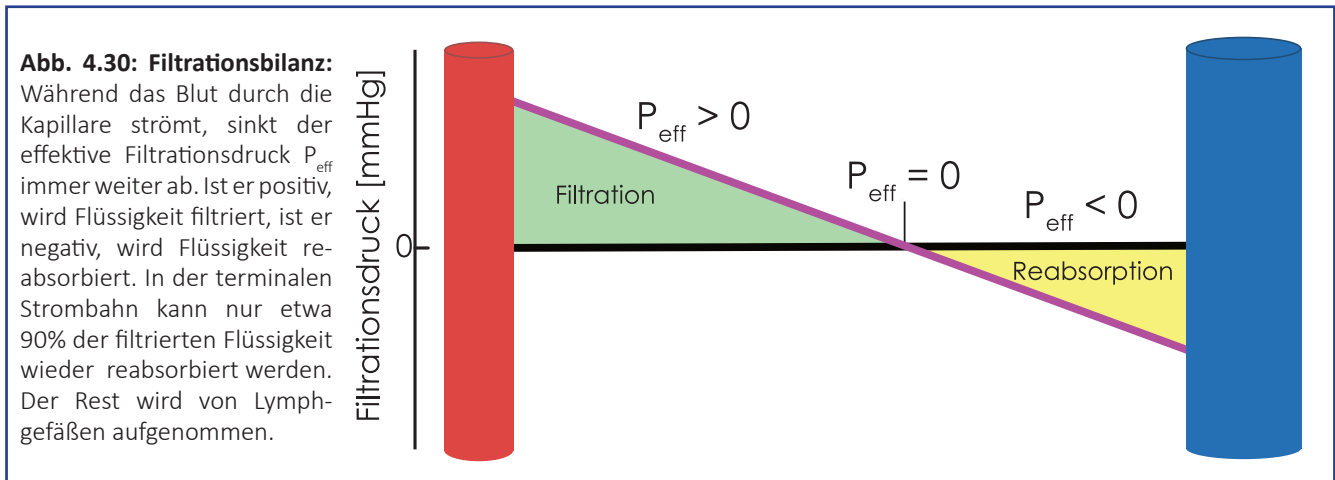
Filtrationsbilanz. Am Anfang des Filtrationsvorgangs, also **in den beginnenden Anteilen der Kapillaren**, herrscht eine **Auswärtsfiltration** von Flüssigkeit ins Interstitium (da die hydrostatische Druckdifferenz größer ist als die kolloidosmotische). Der effektive Filtrationsdruck ist also positiv.

An den **Enden der Kapillaren und im Bereich der postkapillären Venolen** dreht sich der Nettofluss um. Der kapilläre hydrostatische Druck sinkt nämlich im Verlauf der Kapillare (Druck wird verbraucht, um das Blut gegen den Widerstand der Kapillare zu pumpen). Da Wasser durch die Auswärtsfiltration die Kapillare verlässt, die Proteine aber im Blut zurückbleiben, steigt die Konzentration der Proteine und damit der kapilläre kolloidosmotische Druck. Der effektive Filtrationsdruck wird also kleiner. Irgendwann erreicht er dann negative Werte, sodass die Flüssigkeit vom Gewebe in die Gefäße gesogen wird, es kommt zur **Reabsorption**.

An dem Punkt, an dem die hydrostatische Druckdifferenz gleich der kolloidosmotischen Druckdifferenz ist, herrscht kein Nettofluss ($P_{\text{eff}}=0$), also weder Filtration noch Reabsorption.

Durch den Wechsel von Filtration und Reabsorption können sowohl Stoffe in das Gewebe abgegeben werden als auch Stoffe aufgenommen werden, die dann zu anderen Zellen unseres Körpers transportiert werden können.

Starling-Gleichung. Mithilfe der Starling-Gleichung kann die Stromstärke der Mikrozirkulation berechnet



werden. Analog zum effektiven Filtrationsdruck gilt auch hier, dass positive Werte für eine Filtration und negative Werte für eine Reabsorption sprechen.

$$J_V = K_f \times P_{\text{eff}}$$

Dabei steht J_V für die Stromstärke und P_{eff} für den effektiven Filtrationsdruck. K_f ist der Filtrationskoeffizient. Er hängt von der Größe der Austauschfläche und der Art der Kapillarwand ab.

Reabsorption von Gewebeflüssigkeit

Die vorhin besprochene Reabsorption im venösen Teil der **terminalen Strombahn reabsorbiert ca. 90 %** der in das Interstitium filtrierten Flüssigkeitsmenge. Die restlichen **10 % nehmen die Lymphgefäße auf**.

Würden die restlichen 10 % nicht durch die Lymphgefäße wieder aufgenommen werden, würde sich im Gewebe immer mehr Wasser anstauen und es käme zur Ödembildung (mehr dazu gleich). Das Lymphgefäßsystem ist ein **unidirektionales System**, also ein System, welches nur in eine Richtung transportiert, nämlich Flüssigkeit und Stoffe aus dem Interstitium in das venöse Gefäßsystem. Das Lymphsystem beginnt mit **blind endenden Lymphkapillaren**, die in das Gewebe hineinragen. Diese Kapillaren vereinigen sich zu Lymphgefäßen, welche als große Leitungsbahnen (Ductus thoracicus oder Ductus lymphaticus dexter) in den **Venenwinkeln** (Anguli venosi) münden.

Die **Lymphgefäße besitzen große Endothellücken**, die nicht nur Wasser, Fette (z.B. aus dem Darm) oder Proteine in das Lymphsystem passieren lassen, sondern auch Fremdkörper und Zelltrümmer (diese beiden werden über die **Lymphknoten** aus dem Lymphsystem entfernt). Diese ganzen Stoffe bilden die

Lymphflüssigkeit (= **Lympe**) mit einer Menge von **2–3 Litern** täglich.

Größere Lymphgefäße sind von **glatten Muskelzellen** umgeben, welche spontan rhythmisch kontrahieren. Zudem sorgen **Klappen** wie in den Venen für einen **gerichteten Transport** der Stoffe. Wenn die Filtrationsrate von Flüssigkeit ins Interstitium stark gesteigert wird, kann die Lymphmenge sogar bis zu 100-fach ansteigen. Die **Stoffkonzentrationen können in der Lympe schwanken**, beispielsweise ist die Proteinkonzentration vom Kapillartyp und damit Organsystem abhängig (z.B. sehr hoch in Leber mit 60 g/l und niedrig im Skelettmuskel mit 5 g/l).

Übrigens:

Da es in der Lympe auch Fibrinogen gibt, ist sie gerinnungsfähig.

KLINIK: Ödeme

Unter einem **Ödem** versteht man eine pathologische Flüssigkeitsansammlung im Interstitium. Es muss also mehr Filtration als Resorption stattfinden. Betrachtet man die vorhin besprochene Starling-Gleichung, kann man sich schon herleiten, welche Ursachen dies haben kann.

Erhöhung des kapillären Filtrationsdrucks. Dilatieren die **vorgeschalteten Arteriolen**, geht dort weniger Druck verloren. Es resultiert ein höherer Druck in den Kapillaren. Eine andere Möglichkeit wäre ein **höherer venöser Druck**. Auch dies steigert den kapillären Filtrationsdruck, weil der Druck gegen Ende der Kapillare nicht mehr tief genug absinkt. Ursachen sind metabolische Störungen, die den Gefäßtonus ändern, oder venöse Abflussstörungen.

Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks. Ernährungsbedingter **Eiweißmangel** führt zu dem – vor allem in Afrika häufigen – Hungerödem (stark aufgeblähter Bauch). Denn dadurch sinkt der kolloidosmotische Druck in den Gefäßen. Die Flüssigkeit wird schlechter in den Gefäßen zurückgehalten.

Gesteigerte Permeabilität der Kapillaren. Durch diverse Einflussfaktoren, z.B. Entzündungen, kann es zu einer Steigerung der Kapillarpermeabilität kommen.

Störung des Lymphabflusses. Mit den Kapillaren kann auch alles in Ordnung sein. Dann liegt die Ursache evtl. im Lymphsystem. Schließlich werden rund 10 % des filtrierten Wassers über die Lymphe resorbiert.

Zusammenfassung:

Die Mikrozirkulation findet in der terminalen Strombahn statt. Sie dient dem Austausch von Gasen und Nährstoffen zwischen dem Blut und dem Gewebe.

Man unterscheidet kontinuierliches, fenestriertes und diskontinuierliches Endothel. Das Endothel ermöglicht die Diffusion in unterschiedlicher Weise. Sie erfolgt nach dem Fick'schen Diffusionsgesetz:

$$flux = -D \times \frac{F}{d} \times \Delta c$$

Lipophile Stoffe weisen einen durchblutungslimitierten Transport auf, hydrophile Stoffe dagegen werden durch die Diffusion limitiert.

Die Lunge besitzt ein kontinuierliches Epithel, das der Niere und des Darms ist fenestriert.

Der Volumenfluss der Mikrozirkulation lässt sich durch die Starling-Gleichung beschreiben:

$$J_V = K_f \times P_{eff}$$

Der kolloidosmotische Druck steigt mit zunehmendem Flüssigkeitsaustausch, sodass die effektive Filtration irgendwann den Wert 0 erreicht und anschließend bei negativen Werten sogar einen Rücktransport der Flüssigkeit in das Lumen begünstigt. 90 % der filtrierten Flüssigkeit wird auf diese Weise wieder reabsorbiert. Die übrigen 10 % werden durch das Lymphsystem aufgenommen.

Ödeme können entstehen durch einen erhöhten kapillären Filtrationsdruck, einen erniedrigten kolloidosmotischen Druck, eine gesteigerte Permeabilität der Kapillaren oder eine Störung des Lymphabflusses.

5. Niere

Die Niere ist ein komplexeres Organ als es zuerst den Anschein hat. Sie hat einen enormen Einfluss auf das Milieu unseres Körpers. So lässt sich erklären, dass viele Erkrankungen der Niere eine bedeutende Rolle in der Klinik spielen. Die Themen, die hier behandelt werden, spielen daher nicht nur eine große Rolle in der Klausur, sondern auch in der Klinik.

Kevin de Silva

5.1 Glomeruläre Filtration	154
5.2 Proximaler Tubulus	164
5.3 Harnkonzentrierung.....	170
5.4 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)	179
5.5 Diuretika.....	183
5.6 Atrionatriuretisches Peptid (ANP)	188

5.1 Glomeruläre Filtration

Eine der Hauptaufgaben der Niere ist die Filtration des Blutes. Die Niere ist dafür zuständig, überschüssiges Wasser, Elektrolyte und Giftstoffe als Urin auszuscheiden. Sie reguliert unseren Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalt und beeinflusst den Blutdruck.

Durchblutung der Niere

Beim Erwachsenen macht die Durchblutung der Niere in Ruhe etwa 20–25 % des Herzminutenvolumens aus. Das ist etwa 1 l Blut in der Minute. In Relation zu ihrem Gewicht mit 150–300 g gehört sie damit zu den bestdurchbluteten Organen.

Anatomie. Aus der Aorta abdominalis zweigt auf Höhe des 1. oder 2. Lendenwirbels die Arteria renalis ab. Diese Hauptarterie spaltet sich im weiteren Verlauf in Aa. interlobares, aus welchen dann die Aa. arcuatae werden. Senkrecht aus diesen entspringen die Aa. interlobulares. Aus diesen gehen die Vasa afferentia hervor, die zu den Glomeruli führen. Die Vasa afferentia bilden Glomerulumkapillaren, die durch

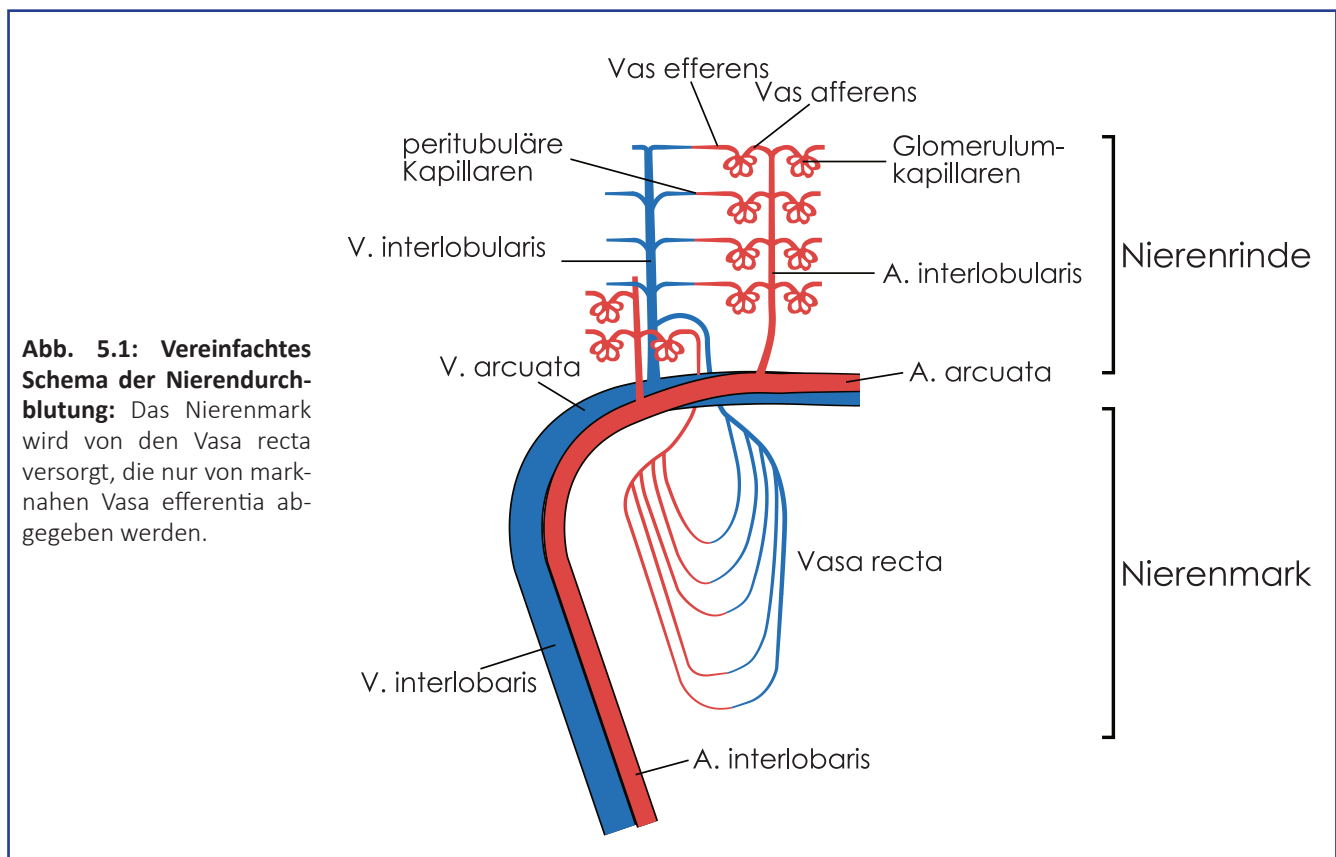
die Glomeruli ziehen und dann als Vasa efferentia aus den Glomeruli hinausführen. Efferenzen aus tiefer gelegenen Glomeruli geben noch Vasa recta ab, die ins Nierenmark eintauchen. Die Vasa efferentia oberflächlich gelegener Glomeruli dagegen geben peritubuläre Kapillaren ab. Diese bilden ein Gefäßnetz um die Tubuli in der Nierenrinde (*sh. Abb. 5.1*).

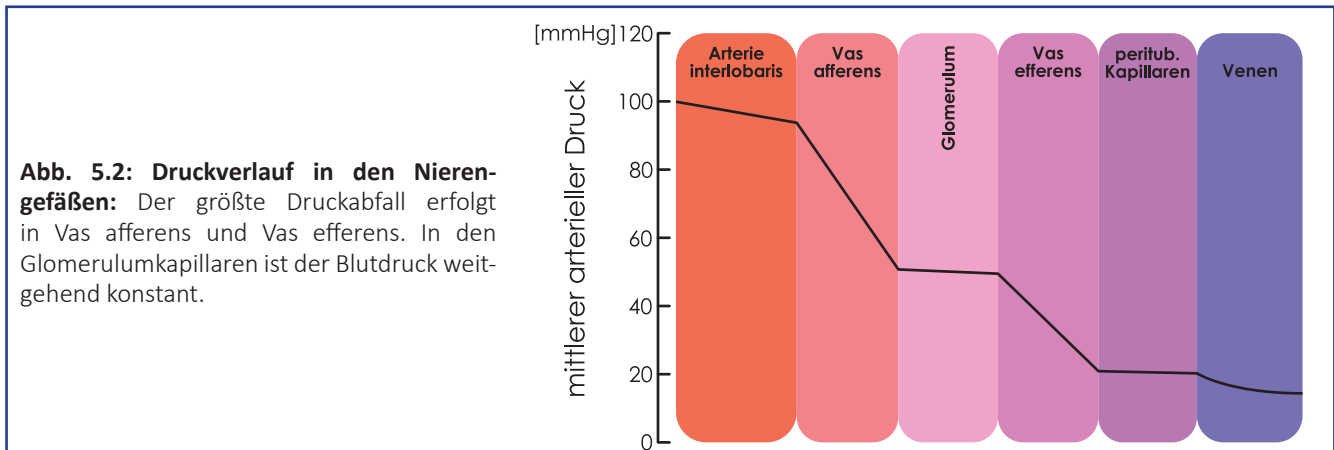
Der venöse Abfluss erfolgt über gleichnamige Venen, welche den Arterien folgen.

Merke:

Das Nierenmark wird nur über die Vasa efferentia der tiefen Glomeruli versorgt. Obwohl das Mark etwa ein Drittel der Nierenmasse ausmacht, wird es nur von 10 % des renalen Blutstroms erreicht. Durchblutungsstörungen der Niere manifestieren sich daher sehr häufig dort als Erstes.

Wichtig ist auch, dass in der Niere zwei Kapillarnetze hintereinandergeschaltet sind: Die Glomerulumkapillaren und die peritubulären





Kapillaren bzw. Vasa recta. Das erste Kapillarnetz dient der Filtration, das zweite der Blutversorgung der Niere.

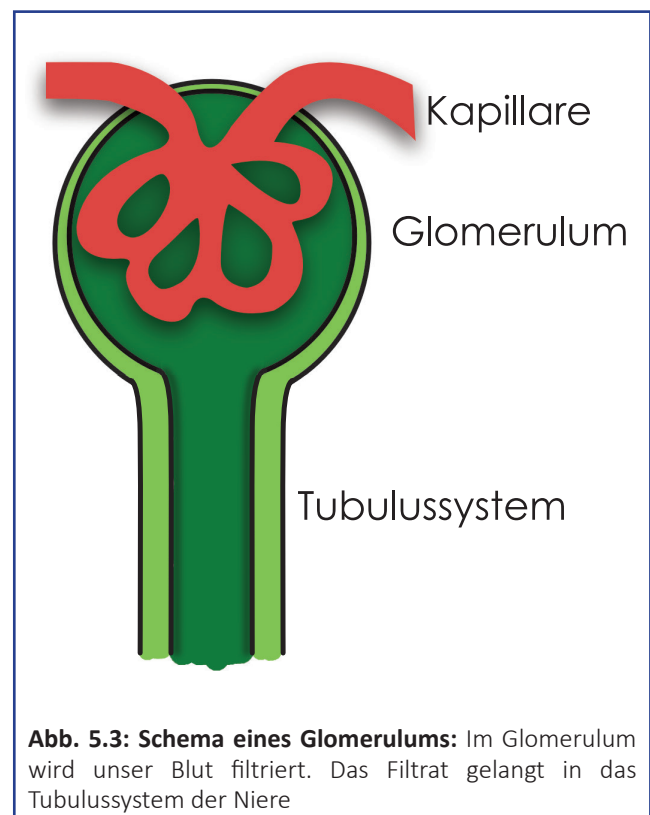
Nach der ersten Kapillare kommt also noch eine Arterie, die in eine zweite Kapillare übergeht. Dies bezeichnet man auch als **Wundernetz**. Lediglich das zweite Kapillarnetz dient der Versorgung der Niere. Die Glomerulumkapillaren dienen ausschließlich der Filtration.

Druckverlauf. Als Wiederholung aus dem Kreislauf-Kapitel müssen wir uns noch einmal verdeutlichen, dass der Gefäßwiderstand den Druck in den Gefäßen entscheidend prägt. Der Blutdruck versteht sich als Energie, die dazu dient, das Blut weiter zu transportieren. An Widerständen sinkt der Blutdruck, weil Energie benötigt wird, um das Blut an dem Widerstand vorbeizubringen.

In der A. renalis ist der Widerstand sehr klein. Es kommt also zu kaum einem Blutdruckabfall. In den Aa. interlobares steigt der Widerstand, damit sinkt der Blutdruck. Der größte Widerstand liegt im Bereich der Vasa afferentia, weshalb vor den Glomeruli der Blutdruck noch einmal stark abfällt (*sh. Abb. 5.2*). In den Glomerulumkapillaren ist der Widerstand sehr gering. Das liegt daran, dass sich die Vasa afferentia in sehr viele Glomerulumkapillaren aufteilen und der Gesamtquerschnitt dadurch stark steigt. Außerdem sind die Glomerulumkapillaren sehr kurz. In den Vasa efferentia ist der Widerstand dann wieder groß. Das ist auch wichtig. Der hohe Widerstand sorgt dafür, dass der Blutdruck in den Glomerulumkapillaren hoch bleibt. Man kann sich vorstellen, dass sich das Blut vor dem hohen Widerstand staut und deshalb der Blutdruck steigt. Der hohe Blutdruck ist wichtig, weil er die Filtration in der Niere antreibt.

Aufbau des Filters

Die Filterfunktion wird von den Glomeruli übernommen, von denen die Niere etwa 1 Millionen besitzt. Diese „Nierenkörperchen“ sind in der Nierenrinde lokalisiert.



Das Glomerulum besteht von innen nach außen aus:

- den Endothelzellen, welche das Kapillarbett auskleiden, das das Glomerulum durchdringt,
- Podozyten, Zellen mit fußförmigen Fortsätzen, die als Deckzellen auf den Kapillaren sitzen,

- und Mesangiumzellen im Inneren des Glomerulus, die mechanische Stabilität gewähren.

Merke:

Ob eine Substanz filtriert wird, hängt letztlich von vier Faktoren ab:

- **Größe:** Die effektive Filtergröße beträgt 5 nm. Moleküle mit einer Masse bis 5 kD können in der Regel nahezu frei filtriert werden.
- **Form:** Die Poren sind nichts anderes als ein Schlüsselloch. Ob ein Schlüssel passt, hängt nicht nur von seiner Größe ab, sondern auch von seiner Form.
- **Ladung:** Die Podozyten sind von einer negativ geladenen Glykokalix überzogen. Positive Teilchen können somit besser filtriert werden. Negative dagegen werden häufig abgestoßen.
- **Plasmaeiweißbindung:** Proteine werden in der Regel nicht filtriert. Teilchen, die an Proteine gebunden werden, werden deshalb auch weniger abfiltriert.

Merke:

Wieso hat die Konzentration keinen Einfluss auf die Filtrierbarkeit? Stellen wir uns vor, Elefanten wollen sich durch ein Schlüsselloch zwängen. Dann ist völlig egal, wie viele Elefanten sich vor dem Schlüsselloch drängen. Wenn die Öffnung nicht passt, wird kein einziger der Elefanten hindurchgelangen.

Merke:

Der Filter an sich besteht aus drei Lagen, von innen nach außen (sh. Abb. 5.4):

- Endothelzellen, die 50–100 nm große Poren bilden.
- Eine dreischichtige Basalmembran (Lamina densa, Lamina rara interna, Lamina rara externa), die Moleküle mit mehr als 400 kD blockiert.
- Fortsätze der Podozyten, die 5 nm dünne Schlitzze bilden

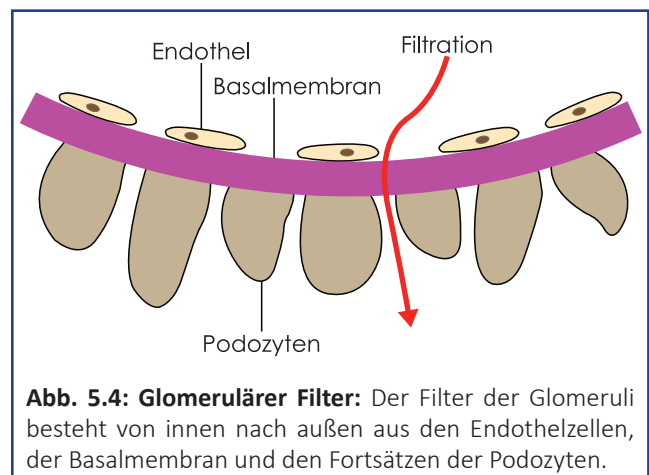


Abb. 5.4: Glomerulärer Filter: Der Filter der Glomeruli besteht von innen nach außen aus den Endothelzellen, der Basalmembran und den Fortsätzen der Podozyten.

Filtration

Bevor wir uns mit der Filtration an sich beschäftigen, wollen wir kurz drei wichtige Transportvorgänge definieren, von denen Teilchen betroffen sein können.

- **Filtration:** Ein Stoff wird filtriert, wenn er aus dem Plasma durch den Filter der Glomeruli in den Harn „gepresst“ wird.
- **Sekretion:** Ein Stoff wird sezerniert, wenn er im Tubulussystem der Niere durch aktive oder passive Transportvorgänge in den Harn transportiert wird.
- **Resorption:** Ein Stoff wird resorbiert, wenn er im Tubulussystem der Niere durch aktive oder passive Transportvorgänge aus dem Harn zurück ins Blut transportiert wird.

Die Filtration lässt sich auf mathematische Weise ausdrücken, indem wir den Volumenfluss berechnen, der uns angibt, wie viel Volumen pro Zeit filtriert wird:

$$J_v = F \times k \times (\Delta P - \Delta \pi)$$

F steht für die Fläche des Filters. Es leuchtet sicher ein, dass der Volumenfluss steigt, wenn die Fläche des Filters bzw. die Gesamtlänge der Filterporen steigt.

k ist die hydraulische Leitfähigkeit. Das ist eine Konstante, die von der Art des Filters abhängt. Fläche und hydraulische Leitfähigkeit werden oft zum Ultrafiltrationskoeffizienten K_f zusammengefasst.

Treibende Kraft für die Filtration ist die Druckdifferenz zwischen dem Kapillarlumen und der Bowman-Kapsel, die das Glomerulum umgibt (ΔP). Von dieser Druckdifferenz muss jedoch noch der kolloidosmotische Druck π abgezogen werden, welcher das Wasser im Blut zurückhalten möchte.

π entsteht durch die nicht filtrierbaren Proteine im Blut. Entlang der Glomerulumkapillare wird immer mehr Wasser aus dem Blut filtriert, weshalb die Konzentration der Proteine zunimmt. Der kolloidosmotische Druck wird also mit fortschreitender Filtration immer größer. Dadurch sinkt der effektive Filtrationsdruck (je länger filtriert wird, desto niedriger wird er). Wenn π gleich ΔP geworden ist, erreicht der effektive Filtrationsdruck den Wert 0. Dies ist typischerweise am Ende der Kapillarschlinge der Fall. Es ist also der kolloidosmotische Druck, der die Filtration begrenzt.

Übrigens:

Genau genommen muss man, wie in der Formel angegeben, $\Delta\pi$, also die Differenz von kolloidosmotischem Druck im Kapillarlumen und kolloidosmotischen Druck in der Bowman-Kapsel, berechnen. Der kolloidosmotische Druck in der Bowman-Kapsel ist aber so niedrig, dass er praktisch vernachlässigt werden kann und die Bestimmung des kolloidosmotischen Drucks im Kapillarlumen für eine gute Näherung ausreicht.

Am Beginn der Kapillare errechnet sich für den effektiven Filtrationsdruck:

$$\begin{aligned} P_{eff} &= P_{Kap} - P_{Bow} - \pi_{Kap} = \\ &= 50 \text{ mmHg} - 12 \text{ mmHg} - 25 \text{ mmHg} = \\ &= 13 \text{ mmHg} \end{aligned}$$

Der mittlere effektive Filtrationsdruck (also gemittelt über die ganze Länge der Kapillare) beträgt etwa 5 mmHg.

Übrigens:

Diese Werte wurden nicht beim Menschen, sondern bei der Katze ermittelt. Aus ethischen Gründen hat man diese Art von Experimenten nicht am Menschen durchführen können.

Klärrate (Clearance)

Durch die Filtration wird ständig ein Anteil der filtrierbaren Substanzen von der Niere ausgeschieden. Die Betonung liegt hierbei auf dem Wort „Anteil“. Ein Teil der Stoffe wird filtriert, der Rest verbleibt im Blut. Dies müssen wir uns klar machen, um die Definition der Klärrate zu verstehen:

Merke:

Die Klärrate (KR) ist das fiktive Volumen, das von einem Stoff vollständig geklärt, bzw. gesäubert wird.

Die Klärrate bezieht sich auf ein fiktives Volumen. Wie darf man das verstehen?

Durch die Niere fließen in der Minute 600 ml Plasma (die übrigen Blutbestandteile vernachlässigen wir zur Vereinfachung). Darin sind beispielsweise 10 mg des Medikamentes *Physio-Fun* gelöst. Davon werden 2 mg filtriert, sodass 8 mg im Plasma verbleiben. Das fiktive Volumen, auf das sich die Klärrate bezieht, ist nun die Menge Plasma, in denen die 2 mg *Physio-Fun* theoretisch gelöst wären. Mittels Dreisatz lässt sich berechnen, dass 2 mg *Physio-Fun* in 120 ml Plasma gelöst wären: Ein Fünftel von *Physio-Fun* wird filtriert, daher wird pro Minute ein Fünftel des Plasmas ($600/5=120$) von *Physio-Fun* geklärt.

Das fiktive Volumen, das von einem Stoff vollständig geklärt bzw. gesäubert wird, wäre in unserem (stark vereinfachten) Beispiel also 120 ml. Die Klärrate für *Physio-Fun* beträgt 120 ml/min.

Merke:

Die Klärrate der Niere bezieht sich immer auf einen bestimmten Stoff, da verschiedene Stoffe in der Niere unterschiedlich gut filtriert werden.

Herleitung der Klärrate. Nun, da wir verstanden haben, worauf sich die Klärrate bezieht, müssen wir noch lernen, wie sie in der Praxis berechnet wird.

Hierfür ist es notwendig, die Einfuhr- und Ausfuhrate zu betrachten. Die Einfuhrate (ER) ist die Stoffmenge, die der Niere pro Zeit zur Klärung zugeführt wird. Die Ausfuhrate (AR) dagegen ist die Stoffmenge, die pro Zeit ausgeschieden wird.

Die Menge, die zur Klärung in die Niere eingebracht wird, lässt sich berechnen durch:

$$ER = \dot{V}_{KR} \times c_{PL}$$

wobei \dot{V}_{KR} = Klärrate und c_{PL} = Plasmakonzentration.

Für die Ausfuhrate gilt dagegen:

$$AR = \dot{V}_U \times c_U$$

wobei \dot{V}_U = Urinflussrate und c_U = Urinkonzentration.

Die zur Klärung eingebrachte Menge ist natürlich gleich der Menge, die den Körper über den Urin verlässt. Es gilt also:

$$ER = AR$$

$$\dot{V}_{KR} \times c_{PL} = \dot{V}_U \times c_U$$

Durch Umformung lässt sich nach der Klärrate auflösen:

Merke:

$$\dot{V}_{KR} = \frac{\dot{V}_U \times c_U}{c_{PL}}$$

Die Klärrate eines Stoffes lässt sich also berechnen, indem man Urinstromrate und Urinkonzentration multipliziert und durch die Plasmakonzentration teilt.

Übrigens:

Um in der Klinik die Urinstromrate zu bestimmen, kann man beispielsweise bei einem Patienten den Urin über 24 Stunden sammeln. Das Urinvolumen in 24 Stunden lässt sich dann in Liter/Minute umformen.

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Beim Erwachsenen werden im Normalfall 20 % des Plasmavolumens, das durch die Niere fließt, filtriert. Wie wir bereits gelernt haben, wird das Organ von 1 l Blut die Minute durchströmt. Geht man von einem Hämatokrit von 0,4 (= 40 %) aus (der Hämatokrit bezeichnet den Anteil der Erythrozyten am Blut), wären das 600 ml Plasma/min. 20 % davon sind 120 ml Plasma-Ultrafiltrat pro Minute.

Diese 120 ml/min stellen beim gesunden Menschen die glomeruläre Filtrationsrate dar.

Merke:

Die glomeruläre Filtrationsrate ist das Gesamtvolumen des Primärharns, das von den Glomeruli beider Nieren gefiltert wird.

Berechnen lässt sie sich letztlich über die bereits erwähnte vereinfachte Formel für den Volumenfluss:

$$GFR = F \times k \times P_{eff} = K_f \times P_{eff}$$

An einem Tag werden so **180 l Primärharn** hergestellt.

Bei einem Patienten kann die glomeruläre Filtrationsrate aufgrund einer Erkrankung gestört sein. Die Bestimmung der GFR ist dann wichtig, um die Funktion der Nieren quantifizieren zu können. Leider eignet sich die Formel für den Volumenfluss dafür nicht, weil wir die einzelnen Variablen bei einem Patienten nicht bestimmen können.

Übrigens:

Genau genommen ist der Hämatokrit etwas größer, nämlich ungefähr 0,45. Mit 0,4 lässt es sich jedoch leichter rechnen. Die Werte, die wir hier erhalten, reichen als gute Annäherung vollkommen aus.

Bestimmung der GFR. Wir müssen die GFR also experimentell bestimmen. Dafür benötigt man einen Stoff, welcher sich wie Wasser verhält, also frei filtriert wird und weder sezerniert (zusätzlich zur Filtration abgegeben) noch resorbiert (nach der Filtration wieder aufgenommen) wird.

Bei so einem Stoff ist die Klärrate gleich der glomerulären Filtrationsrate, weil der Stoff ausschließlich durch Filtration geklärt wird.

$$GFR = \frac{\dot{V}_U \times c_U}{c_{PL}}$$

Merke:

Die Formel der Klärrate darf nur dann für die GFR genutzt werden, wenn der Stoff in der Niere nur filtriert und weder sezerniert noch resorbiert wird.

Ein Beispiel für einen derartigen Stoff ist Kreatinin. Kreatinin entsteht frei im Muskelstoffwechsel wird frei filtriert, nicht resorbiert und (fast) nicht sezerniert. Seine Clearance beträgt im Normalfall logischerweise 120 ml/min (sh. Abb. 5.5).

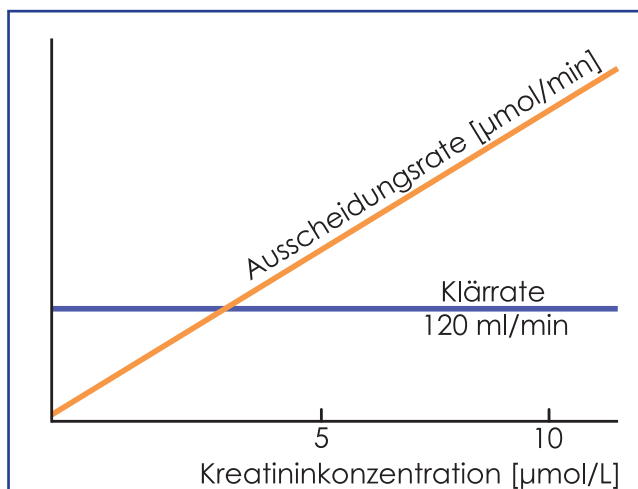


Abb. 5.5: Kreatinin-Ausscheidung: Im Normalfall wird ein konstantes Plasmavolumen von Kreatinin geklärt. Je höher die Kreatininkonzentration im Plasma, desto mehr wird jedoch ausgeschieden (Anstieg der Ausscheidungsrate).

Übrigens:

Die Werte kommen dem aufmerksamen Leser vielleicht bekannt vor. Unser Medikament Physio-Fun verhält sich anscheinend genauso wie Kreatinin. Deshalb entsprach auch seine Clearance der GFR.

Übrigens:

Früher nutzte man statt Kreatinin die Inulin-Clearance. Inulin ist ein Zucker, der im Körper nicht vorkommt. Es wird per Dauerinfusion intravenös zugeführt. Der Vorteil von Inulin ist daher, dass es keinen Stoffwechselschwankungen unterliegt (wie Kreatinin). Da die Bestimmung der Inulin-Clearance durch die Infusion aber deutlich aufwendiger ist, hat sich Kreatinin trotz vernachlässigbarer Nachteile durchgesetzt.

Abfall der GFR. Geht die GFR krankheits- oder altersbedingt zurück, wird weniger Kreatinin filtriert. Dadurch steigt die Plasmakreatininkonzentration. Dies führt dazu, dass auch wieder mehr Kreatinin filtriert wird (es werden ja immer 20 % filtriert) und die Kreatininkonzentration sinkt wieder.

Die Plasmakreatininkonzentration kann damit langfristig auch bei Rückgang der GFR nahezu konstant gehalten werden. Erst ab einem Rückgang der glomerulären Filtrationsrate auf etwa 80 ml/min lassen sich merkbare Abweichungen vom Normwert feststellen (sh. Abb. 5.6).

Übrigens:

Im Alter nimmt die GFR ab. Das ist vollkommen physiologisch. Misst man bei diesen Patienten die Kreatinin-Clearance, ist ein schlechter Wert also unproblematisch und bedarf – solange er nicht zu dramatisch ist – keiner Behandlung.

Merke:

Verwechsele Kreatinin nicht mit Kreatin oder Keratin! Kreatin dient der Energieversorgung der Muskeln und ist eine Vorstufe von Kreatinin. Keratin ist ein Faserprotein, das in Haaren und Finger-/Zehennägeln vorkommt.

Renaler Plasmafluss (RPF)

Die GFR gibt nur an, wie viel die Niere filtriert. Um allerdings den renalen Plasmafluss bestimmen zu

können (also wie viel Plasma durch die Niere fließt), benutzt man **para-Aminoh**ippursäure (PAH; eine Aminosäure des Pferdes). Es handelt sich um eine Substanz, die innerhalb eines Nierendurchlaufs (fast) vollständig ausgeschieden wird. Es werden also nicht nur die 20 % frei filtriert, die verbliebenen 80% werden im Tubulussystem der Niere noch vollständig sezerniert. Diese Aufgabe übernehmen spezielle Carrier für körperfremde organische Säuren, die PAH in den Primärharn transportieren. Die Aminosäure wird dadurch fast vollständig eliminiert.

Mit anderen Worten: Das gesamte Blutplasma, das durch die Niere strömt, wird von PAH geklärt. Die Klärrate entspricht also dem renalen Plasmafluss und beträgt beim Gesunden damit annähernd 600 ml/min.

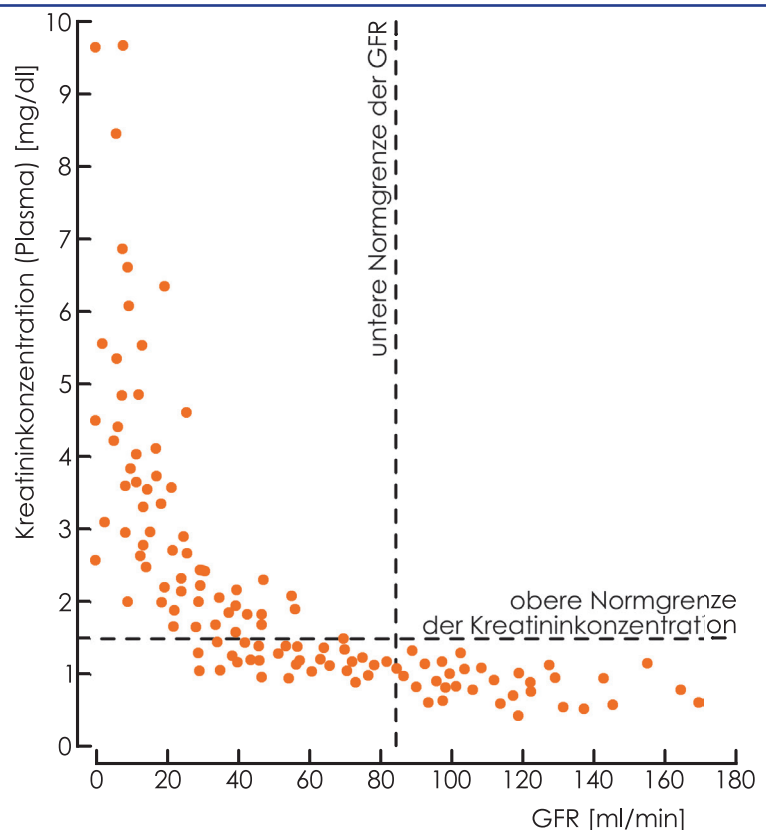
In der Klinik kann PAH Patienten als Infusion gegeben werden, um dann die Nierendurchblutung zu ermitteln. Eine reduzierte PAH-Klärrate spricht für eine reduzierte Nierendurchblutung.

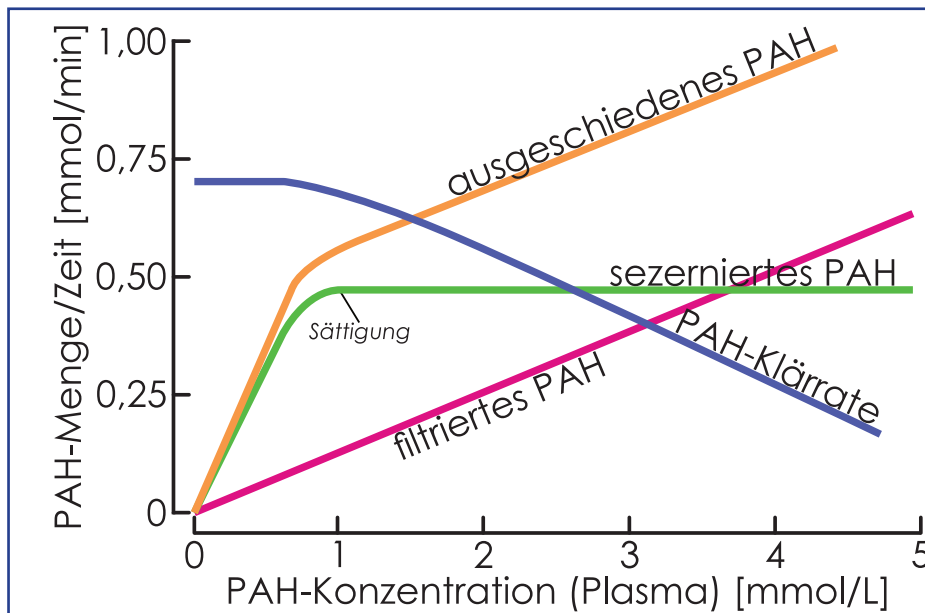
Übrigens:

Theoretisch kann es bei einer erniedrigten PAH-Klärrate auch sein, dass die Nierendurchblutung in Ordnung ist, aber die Sekretionsmechanismen der Niere nicht mehr richtig funktionieren. Dies ist jedoch sehr selten.

Abhängigkeit von der Plasmakonzentration. Wenn wir uns an das 1. Kapitel (Zellphysiologie) erinnern, wissen wir, dass Carrier eine maximale Transportrate besitzen. Wird stetig PAH per Infusion zugeführt, wird deshalb irgendwann eine derart hohe Plasmakonzentration erreicht, bei der die Carrier, die für die Sekretion zuständig sind, gesättigt sind. Ab dieser Konzentration kann die Sezernierung von PAH nicht mehr gesteigert werden. Ein **Steady-State** wurde erreicht (*sh. Abb. 5.7*). Mit noch weiter zunehmender Konzentration beginnt die PAH-Klärrate dann wieder zu sinken, weil der ansteigenden Konzentration keine ansteigende Sekretion entgegengesetzt werden kann und dadurch immer mehr PAH im Plasma verbleibt.

Abb. 5.6: Zusammenhang zwischen GFR und Kreatininkonzentration: Bei einem Abfall der GFR bleibt die Kreatininkonzentration im Plasma weitestgehend normal. Erst ab einem Abfall der GFR auf etwa 80 ml/min beginnt die Kreatininkonzentration merklich zu steigen.



**Abb. 5.7: PAH-Ausscheidung:**

Steigt die Plasmakonzentration von PAH an, kommt es zur Sättigung der Carrier. Die Menge an sezerniertem PAH erreicht dann das Maximum. Eine weitere Steigerung der PAH-Konzentration führt dann zur Abnahme der Klärrate, weil PAH im Plasma zurückbleibt. Die Ausscheidungsrate, die sich aus der Rate von sezerniertem und filtriertem PAH zusammensetzt, steigt zwar weiter an, weil mit zunehmender Plasmakonzentration mehr filtriert wird, allerdings steigt die Ausscheidungsrate nicht mehr so stark wie vorher.

Übrigens:

Als **Filtrationsfraktion (FF)** wird das Verhältnis von GFR zu RPF bezeichnet. Im Normalfall gilt:

$$FF = \frac{GFR}{RPF} = \frac{120 \frac{ml}{min}}{600 \frac{ml}{min}}$$

Berechnung der Durchblutung. An dieser Stelle soll verdeutlicht werden, wie sich vom Plasmafluss auf das Blutvolumen schließen lässt, welches die Niere durchfließt.

Der Hämatokrit, der durch eine einfache Blutentnahme bestimmt werden kann, bezeichnet den Anteil der zellulären Elemente am Gesamtblut. Ziehen wir vom Gesamtblut (1) den Hämatokrit ab, erhalten wir den Anteil des Blutplasmas am Gesamtblut. Das Plasmavolumen berechnet sich dann durch:

$$Plasmavolumen = Blutvolumen \times (1 - Hämatokrit)$$

Durch Auflösen ergibt sich dann:

$$Blutvolumen = \frac{Plasmavolumen}{1 - Hämatokrit}$$

Übersicht

Da die ganzen Begriffe, die wir jetzt gelernt haben, etwas verwirrend sind, hier noch mal zur Übersicht:

- **Klärrate (Clearance):** Die Klärrate beschreibt das fiktive Blutplasmavolumen, das von der Niere pro Minute von einem bestimmten Stoff gesäubert wird.
- **Glomeruläre Filtrationsrate:** Die GFR beschreibt das Volumen, das von den beiden Nieren pro Minute filtriert wird. Die GFR ist gleich der Klärrate, wenn der Stoff nur filtriert, aber weder sezerniert noch resorbiert wird.
- **Renaler Plasmafluss:** Der RPF ist das Plasmavolumen, das pro Minute durch die beiden Nieren fließt. Der RPF ist gleich der Klärrate, wenn der Stoff vollständig aus dem Plasma entfernt wird.

KLINIK: Niereninsuffizienz

Als **Niereninsuffizienz** bzw. **Nierenversagen** bezeichnet man eine **Unterfunktion** der Niere. Die Nierenleistung kann dabei auf Werte von weniger als 15 % der Norm sinken. Entsprechend nimmt die glomeruläre Filtrationsrate stark ab. Überprüfen lässt sich dies durch Bestimmung der Kreatinin-Clearance.

Die **akute Niereninsuffizienz** entsteht – wie es der Name schon vermuten lässt – durch eine akute Schädigung der Niere, z.B. durch einen Thrombus in den Nierengefäßen oder einen starken Abfall des Blutdrucks. Durch die Schädigung der Niere kommt es zunächst zu einem Absinken der glomerulären Filtrationsrate und damit auch der Harnproduktion.

Im Normalfall kann sich die Niere von den Schäden wieder erholen. Allerdings erholen sich die Glomeruli schneller als das Tubulussystems. Das führt dazu, dass sich die GFR zwar erholt, die Resorptionsmechanismen aber noch gestört sind. Die Folge ist eine vorübergehende starke Erhöhung der Harnproduktion.

Die **chronische Niereninsuffizienz** entsteht durch länger währende Schädigungen der Niere. Risikofaktoren sind Diabetes, Bluthochdruck, Übergewicht, Rauchen und familiäre Vorbelastungen. Der Schweregrad der Erkrankung wird entsprechend der glomerulären Filtrationsrate eingeteilt.

Symptome. Im Rahmen der sinkenden GFR bei einer Niereninsuffizienz steigt die Konzentration von harnpflichtigen Substanzen im Blut, z.B. Harnstoff (Urämie). Diese können eine toxische Wirkung auf unseren Körper haben. Die Harnproduktion geht zurück (Oligurie) oder wird ganz eingestellt (Anurie). Da gleichzeitig die tubuläre Resorption zurückgeht, fällt der Rückgang der Harnproduktion zunächst nicht auf (es wird zwar weniger filtriert, aber auch weniger resorbiert). Der Urin ist jedoch kaum konzentriert.

Symptome sind u.a. auch Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Stauung der Lunge, Anämien, renale Osteopathie und hormonelle Störungen.

KLINIK: Nierenersatzverfahren (Dialyse)

Wird die Nierenfunktion durch eine akute oder chronische Schädigung zu stark reduziert, kann ein Nierenersatzverfahren notwendig werden. Diese soll die Nierenfunktion solange ersetzen, bis die Funktion der Niere wiederhergestellt ist. Erholt sich die Niere nicht wieder, kann ein Nierenersatzverfahren lebenslang notwendig werden, sollte sich keine Spenderniere finden oder der Patient für eine Nierentransplantation nicht stabil genug sein.

Indikation für die Einleitung eines Nierenersatzverfahrens ist unter anderem die Entgleisung von Elektrolythaushalt oder Kreislauf, welche unter konventioneller Therapie nicht behandelt werden kann. Diese Entgleisung kann zum Beispiel als Hyperkaliämie, Hypervolämie, Übersäuerung des Blutes oder durch erhöhte Harnstoffwerte auffallen.

Zum Ersatz der Nierenfunktion finden vor allem folgende Verfahren Anwendung:

Hämodialyse. Bei der Hämodialyse wird das Blut des Patienten durch ein Dialysegerät gepumpt. Im Gerät befindet sich eine keimarme Lösung, die nur durch

einer semipermeablen Membran vom Blut getrennt ist. Diese Membran lässt kleine Moleküle, wie Wasser, Elektrolyte und harnpflichtige Substanzen passieren, blockiert aber größere Proteine und Zellen. Nach dem Gesetz der Diffusion können so die harnpflichtigen Substanzen aus dem Blut (hohe Konzentration) in die keimarme Lösung (niedrige Konzentration) diffundieren. Vorteil der Hämodialyse ist, dass die Lösung an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden kann. Bei einem Patienten mit Hyperkaliämie kann zum Beispiel eine kaliumarme Lösung genutzt werden, damit das Kalium aus dem Blut diffundiert. Wichtig für die Hämodialyse sind Kreislaufstabilität, genügend Blutvolumen und ein guter Zugang am Patienten. Die Hämodialyse wird deshalb häufig bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung genutzt, die eine häufige Dialyse benötigen, und nicht in Notfällen.

Hämofiltration. Bei der Hämofiltration imitiert das Dialysegerät die Glomeruli: Das Blutplasma wird durch einen Filter gezogen und damit aus dem Blutkreislauf entfernt. Der Filter lässt auch alle nierenpflichtigen Stoffe passieren. Im Gegensatz zur Hämodialyse können aber auch mittelmolekulare Stoffe gefiltert werden (die für die Hämodialyse zu groß sind). Die entzogene Flüssigkeit wird durch eine Elektrolytlösung ersetzt. Die Hämofiltration findet beispielsweise in Notfällen bei Vergiftungen Einsatz. Für Patienten mit chronische Nierenerkrankungen (die Zuhause leben und regelmäßig für die Dialyse in die Klinik kommen) ist das Verfahren jedoch ungeeignet, weil es 24 Stunden in Anspruch nimmt.

Hämodiafiltration. Die Hämodiafiltration ist eine Kombination aus Hämodialyse und Hämofiltration. Sie wird bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen eingesetzt, bei denen die einfache Hämodialyse nicht ausreicht.

Peritonealdialyse. Die Peritonealdialyse ist im Wesentlichen eine Sonderform der Hämodialyse. Bei ihr dient das Peritoneum als semipermeable Membran. Die Spüllösung wird über einen Katheter in den Peritonealraum eingebracht und dann wieder daraus entfernt. Das Peritoneum wird gut durchblutet. Die harnpflichtigen Substanzen können aus dem Blut durch die Peritonealwand in die Spüllösung diffundieren. Vorteil der Peritonealdialyse ist die Möglichkeit, diese selbstständig Zuhause (z.B. über Nacht) mithilfe einer Maschine durchzuführen. Patienten können so weitestgehend unbeeinträchtigt am täglichen Leben teilnehmen.

Zusammenfassung:

Die Nieren werden mit 1 l Blut pro Minute versorgt. Jedoch erreichen nur 10 % das Nierenmark.

Die Filterfunktion wird von den Glomeruli übernommen. Der Filter besteht aus den Endothelzellen, der Basalmembran und den Podozyten. Filtriert wird dabei nach Größe, Form, Ladung und Plasmaeiweißbindung, jedoch nicht nach Konzentration.

Der Volumenfluss berechnet sich durch:

$$J_V = F \times k \times (\Delta P - \Delta \pi)$$

Entscheidend ist dabei der effektive Filtrationsdruck. Die Clearance ist das fiktive Volumen, das von einem Stoff vollständig gesäubert wird. Ihre Formel lautet:

$$\dot{V}_{KR} = \frac{\dot{V}_U \times c_U}{c_{PL}}$$

Die glomeruläre Filtrationsrate lässt sich mithilfe von Kreatinin bestimmen und sollte 120 ml/min betragen. Für die Ermittlung des renalen Plasmaflusses ist man auf die PAH-Clearance angewiesen. Sie beträgt 600 ml/min.

Bei Niereninsuffizienz sinkt die Kreatinin-Clearance. Man unterscheidet die akute und chronische Niereninsuffizienz. Verschiedene Nierenersatzverfahren können dabei helfen, die Filterfunktion der Niere zu ersetzen.

5.2 Proximaler Tubulus

Unsere Reise durch die Niere geht weiter. An den Filter schließt sich das Tubulussystem, in dem das Filtrat landet. Es lässt sich unterteilen in einen proximalen Tubulus, distalen Tubulus und das Sammelrohr. In diesem Thema wollen wir uns einen Überblick über die Vorgänge am proximalen Tubulus verschaffen.

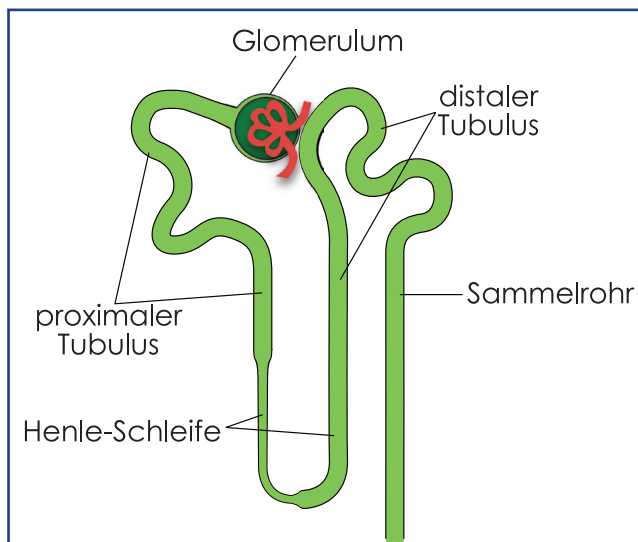


Abb. 5.8: Tubulussystem der Niere: Das Glomerulum der Niere filtert das Blut in ein Tubulussystem. Proximaler und distaler Tubulus können noch weiter in einen gewundenen (Pars convoluta) und einen gestreckten Anteil (Pars recta) unterteilt werden.

Aufgaben des proximalen Tubulus

Der glomeruläre Filter kann natürlich nicht spezifisch steuern, was filtriert wird. Alles, was durchpasst, geht auch durch. Das führt dazu, dass auch Stoffe filtriert werden, die wir eigentlich behalten wollen.

Dazu gehören Glucose und Aminosäuren, die unserem Körper Energie bereitstellen, und Bikarbonat, das ein wichtiger Puffer in unserem Blut ist und einen konstanten pH-Wert aufrechterhält. Außerdem filtriert die Niere viel zu viel Wasser. Es werden täglich fast 180l Primärharn filtriert. Würden wir das alles in unseren Urin abgeben, würden wir schnell dehydrieren.

Der Körper muss also diese Substanzen wieder **rückresorbieren**. Dies ist eine der Hauptgaben im proximalen Tubulus. Außerdem kann der proximale Tubulus Säuren und Basen **sezernieren**, die nicht durch den Filter gepasst haben, aber trotzdem den Körper verlassen sollen.

Die Hauptaufgaben des proximalen Tubulus sind also die Rückresorption von Wasser und Wertstoffen, sowie die Gift-Sekretion.

Merke:

Ein grober Überblick:

Resorption:

- Wasser: 67 %
- Na^+ , Cl^- , K^+ : 67 %
- Glucose: komplett
- Aminosäuren, Laktat, Peptide: komplett
- Bicarbonat: sehr viel
- Phosphat: viel

Sekretion:

- Säuren
- Basen

Um die Effektivität dieser Prozesse zu steigern, weisen die Zellen des proximalen Tubulus eine Vielzahl von Villi (Zotten) zur **Oberflächenvergrößerung** und Mitochondrien zur Deckung des Energiebedarfs auf.

Die Zellen sind untereinander verzahnt. Dabei entstehen zwischen den Zellen Gänge, die für Wasser durchlässig sind. Wasser kann also an den Zellen vorbei (parazellulär) aus dem Tubuluslumen ins Interstitium und damit ins Blut diffundieren. Sie sind zudem polar aufgebaut. Man kann eine apikale (zum Lumen gerichtete) und basale (zum Blut gerichtete) Seite unterscheiden (*sh. Abb. 5.9*).

Hinweis: Zur Vereinfachung sprechen wir im Folgenden oft von „Blutseite“ oder „Blut“, wenn wir von dem Gewebe sprechen, das an die basale Seite der Tubuluszellen grenzt. Eigentlich befindet sich basal der Tubuluszellen aber Nierengewebe (Nierenrinde oder Nierenmark). Gibt die Tubuluszelle also basal Teilchen ab, landen diese erst mal im interstitiellen Nierengewebe, bevor sie in Gefäße diffundieren und abtransportiert werden.

Auf der basalen Seite findet sich die wohlbekannte Na^+/K^+ -ATPase. Während Na^+ intrazellulär eine Konzentration von etwa 15 mmol/l hat, liegt es im Lumen und im Blut in einer Konzentration von ca. 150 mmol/l vor. Dieser Natriumgradient ist die treibende

Kraft für eine Vielzahl von Transportmechanismen im proximalen Tubulus.

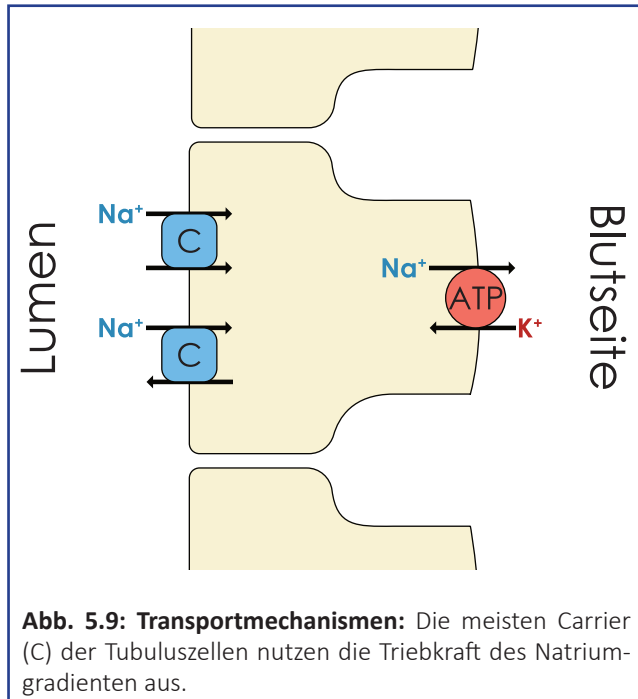


Abb. 5.9: Transportmechanismen: Die meisten Carrier (C) der Tubuluszellen nutzen die Triebkraft des Natriumgradienten aus.

Übrigens:

Kaliumkanäle befinden sich in den Zellen des proximalen Tubulus sowohl in der apikalen als auch in der basalen Membran. Kalium verlässt die Zelle also auf beiden Seiten der Zelle.

Resorption von Glucose

Der luminalen Glucosetransport wird durch zwei unterschiedliche Transportprozesse bewerkstelligt. Zu Beginn des proximalen Tubulus befindet sich der niederaffine **Transporter SGLT2** (sodium dependent glucose transporter), der Glucose im Symport mit einem Na^+ -Ion transportiert. Niederaffin bedeutet, dass er Glucose nur schwach bindet und daher nicht in der Lage ist, sämtliche Glucose zu resorbieren. Im späteren Abschnitt des proximalen Tubulus, wo die Glucosekonzentration durch Resorption immer mehr abfällt, findet sich der hochaffine **SGLT1**-Symporter. Dieser koppelt ein Glucosemolekül mit zwei Natriumionen und arbeitet deshalb effektiver. Er kann dadurch die verbleibenden Glucosemoleküle aus dem Tubuluslumen in die Zelle transportieren (sh. Abb. 5.10).

Merke:

Der SGLT1 besitzt eine höhere Affinität für Natrium als der SGLT2. Er transportiert Glucose effektiver.

Über den basal sitzenden Uniporter **GLUT2** kann die Glucose schließlich die Zelle verlassen und ins Blut übertreten.

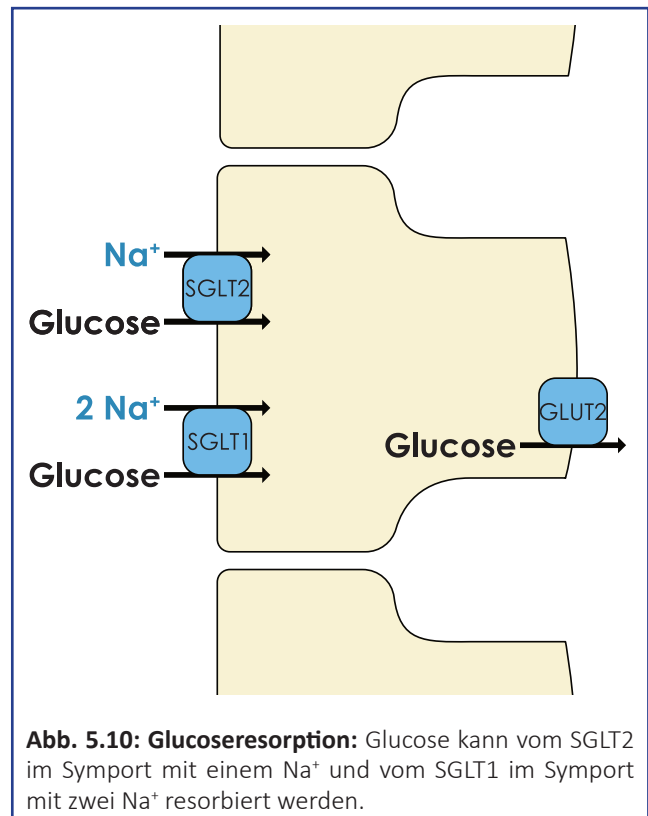


Abb. 5.10: Glucoseresorption: Glucose kann vom SGLT2 im Symport mit einem Na^+ und vom SGLT1 im Symport mit zwei Na^+ resorbiert werden.

Resorption von Aminosäuren und Peptiden

Für die Resorption von Aminosäuren gibt es mehrere Symporter, die den Transport von Aminosäuren mit Natrium koppeln. Jeder Symporter transportiert bestimmte Aminosäuren. Als grobe Faustregel kann man sich dabei merken, dass jeder Transporter für eine bestimmte Gruppe von Aminosäuren (z.B. saure Aminosäuren) zuständig ist.

Di- und Tripeptide werden im Symport mit Protonen aufgenommen. Außerdem sitzen in der apikalen Membran Enzyme, die Peptide zu Aminosäuren spalten.

Größere Peptide und Proteine werden durch Endozytose aufgenommen. Die entstehenden Vesikel

werden zu Lysosomen transportiert, in denen die Peptide bzw. Proteine dann zu Aminosäuren abgebaut werden.

Die Aminosäuren können basal dann durch sekundär-aktive Prozesse ins Blut abgegeben werden (sh. Abb. 5.11).

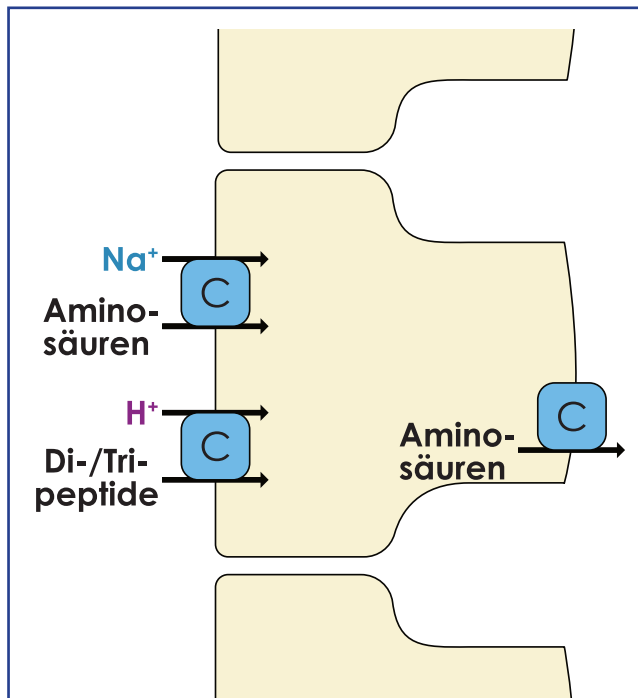


Abb. 5.11: Resorption von Aminosäuren und Peptiden: Aminosäuren werden von verschiedenen Symportern gemeinsam mit Natrium resorbiert. Di- und Tripeptide können im Symport mit Protonen aufgenommen werden. Basal können die Aminosäuren durch verschiedene sekundär aktive Prozesse abgegeben werden.

Übrigens:

Die Kapazität der Protein-Resorption ist sehr beschränkt, weil der glomeruläre Filter für Proteine ohnehin fast nicht permeabel ist. Kommt es durch Erkrankungen zu einer Schädigung des Filters und dadurch zu einer erhöhten Filtration von Proteinen, können diese dann oftmals nicht vollständig resorbiert werden. Daraus resultiert die sogenannte Proteinurie, bei der Proteine mit dem Urin ausgeschieden werden. Charakteristisch für eine Proteinurie ist ein schäumender Urin.

Bikarbonatresorption (und Protonensekretion)

Quantitativ am bedeutsamsten ist ein **Na⁺/H⁺-Antiporter**. Er transportiert Protonen im Austausch mit Natrium ins Lumen. Die Protonen reagieren im Tubuluslumen mit dem filtrierten Bikarbonat (HCO_3^-) zu CO_2 . Da diese Reaktion normalerweise sehr langsam ablaufen würde, wird sie von der **Carboanhydrase** Typ IV unterstützt, die auf der luminalen Zellmembran sitzt (sh. Abb. 5.12).

Das gebildete Kohlenstoffdioxid ist ein Gas und daher in der Lage, über die Membran in die Zelle zu diffundieren. Die intrazelluläre Carboanhydrase Typ II katalysiert dort die Rückreaktion zu H^+ und HCO_3^- .

Ein basal sitzender Symporter transportiert drei Bikarbonatmoleküle im Symport mit einem Natriumion ins Blut. Die Protonen dagegen stehen für einen erneuten Durchlauf bereit.

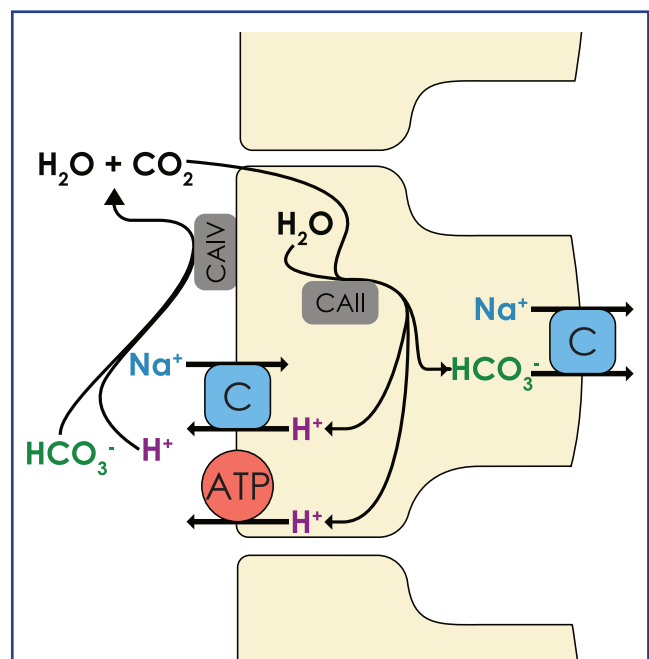


Abb. 5.12: Bikarbonatresorption: Protonen werden primär aktiv und im Antiport mit Natrium ins Tubuluslumen sezerniert. Dort katalysiert die Carboanhydrase IV (CAIV) die Reaktion von Bikarbonat und Protonen zu Wasser und CO_2 . CO_2 kann in die Tubuluszelle diffundieren und dort mithilfe der Carboanhydrase II (CAII) wieder in Bikarbonat umgewandelt werden. Ein Symporter transportiert Bikarbonat und Natrium dann basal aus der Zelle.

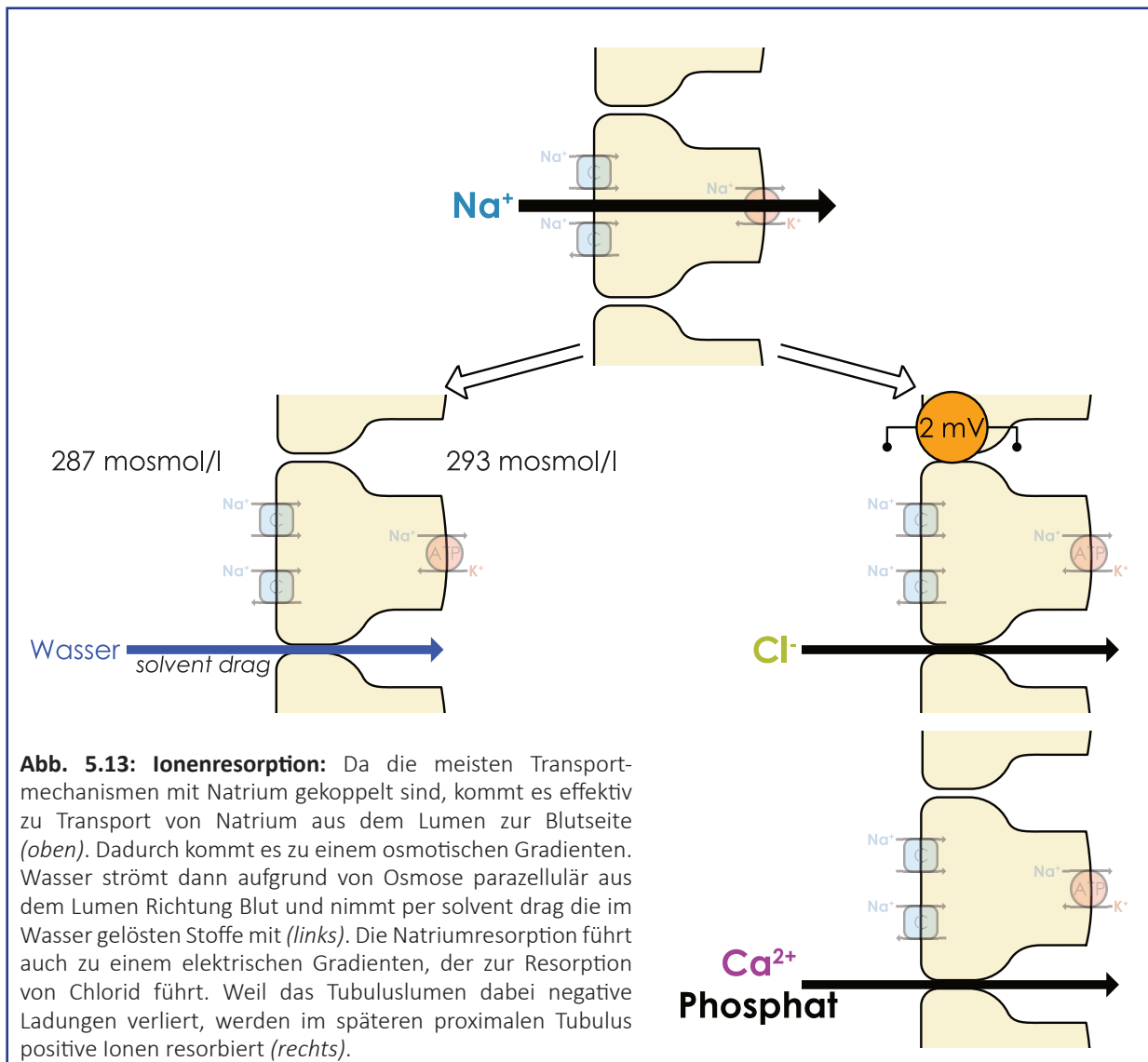


Abb. 5.13: Ionenresorption: Da die meisten Transportmechanismen mit Natrium gekoppelt sind, kommt es effektiv zu Transport von Natrium aus dem Lumen zur Blutseite (*oben*). Dadurch kommt es zu einem osmotischen Gradienten. Wasser strömt dann aufgrund von Osmose parazellulär aus dem Lumen Richtung Blut und nimmt per solvent drag die im Wasser gelösten Stoffe mit (*links*). Die Natriumresorption führt auch zu einem elektrischen Gradienten, der zur Resorption von Chlorid führt. Weil das Tubuluslumen dabei negative Ladungen verliert, werden im späteren proximalen Tubulus positive Ionen resorbiert (*rechts*).

Übrigens:

Bei fast allen sekundär-aktiven Transportprozessen in unserem Körper, bei denen Natrium beteiligt ist, wird die Triebkraft von Natrium genutzt. Der $\text{HCO}_3^-/\text{Na}^+$ -Symporter an der basalen Membran der Zellen des proximalen Tubulus stellt den einzigen (nennenswerten) sekundär-aktiven Transport dar, bei dem nicht die Triebkraft von Natrium genutzt wird. Natrium wird hier nämlich entgegen des Konzentrationsgefälles transportiert. Die Energie für diesen Symport wird vom Gradienten für Bikarbonat geliefert.

Resorption von Harnstoff und Harnsäure

Harnstoff und Harnsäure werden im proximalen Tubulus durch verschiedene Transportproteine resorbiert. So werden im proximalen Tubulus etwa 50% des filtrierten Harnstoffs und 90% der filtrierten Harnsäure wieder aufgenommen.

Resorption von Ionen

Wie wir nun gesehen haben, nutzen viele Transportprozesse Natrium als treibende Kraft. Dadurch wird effektiv Natrium vom Lumen ins Blut transportiert (*sh. Abb. 5.13*).

Weil Natriumionen osmotisch aktive Teilchen sind, entsteht ein Osmolaritätsunterschied. Das Lumen hat eine Osmolarität von ca. 287 mosmol/l , das Blut dagegen ca. 293 mosmol/l .

Dies führt dazu, dass Wasser parazellulär durch die Lücken zwischen den Zellen vom Lumen ins Blut fließt. Alles, was im Wasser gelöst ist, wird vom Wasser mitgerissen. Dieses Prinzip bezeichnet man als **solvent drag**. Ca^{2+} und Harnstoff, aber auch Cl^- und Phosphat werden mittels solvent drag resorbiert.

Merke:

Als solvent drag bezeichnet man einen Mechanismus, bei dem in Wasser gelöste Teilchen transportiert werden, indem sie vom Wasserstrom mitgerissen werden.

Natrium ist positiv geladen. Durch den Transport von Natrium aus dem Lumen in Richtung Blut werden deshalb auch positive Ladungen in Richtung Blut verschoben. Das Lumen wird negativer, die Blutseite positiver. Dadurch entstehen ein **elektrischer Gradient** und eine Spannung von etwa 2 mV wird aufgebaut. Dieser elektrische Gradient beeinflusst die Resorption der Ionen. Das negativ geladene Lumen stößt die negativ geladenen **Chloridionen** ab. Sie diffundieren dann entlang ihres elektrischen Gradienten parazellulär Richtung Blut. Dadurch verliert das Lumen jetzt negative Ladungen und wird im späteren Bereich des proximalen Tubulus positiv geladen. Das führt dann dazu, dass positiv geladene Ionen, wie **Calcium** und **Phosphat**, aus dem Lumen abgestoßen werden und parazellulär ins Blut diffundieren können.

Übrigens:

Phosphat kann auch durch Symporter resorbiert werden, die Phosphat gemeinsam mit drei Natriumionen transportieren.

KLINIK: Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (zu Deutsch: honigsüßer Durchfluss) wird in Typ 1 und Typ 2 eingeteilt. Bei Diabetes mellitus Typ 1 herrscht absoluter Insulinmangel. Das Pankreas ist nicht mehr in der Lage, ausreichend Insulin herzustellen. Bei Diabetes Typ 2 dagegen liegt ein relativer Insulinmangel vor. Der Körper produziert zwar ausreichend Insulin, das Insulin kann jedoch nicht genutzt werden, weil entweder der Insulinrezeptor oder Teile der Signalkaskade, die durch den Insulinrezeptor aktiviert wird, geschädigt sind. Man spricht dabei auch von Insulinresistenz.

Insulin dient dazu, unseren Blutzuckerspiegel zu senken, indem die Glucose in die Zellen aufgenommen werden kann. Bei Diabetes mellitus steigt unser Blutzuckerspiegel deshalb an.

Bei Gesunden liegt die Glucoseplasmakonzentration im Nüchternzustand bei etwa 5 mmol/l. Bei dieser Konzentration ist es für die Carrier der Niere kein Problem, die filtrierte Glucose zu resorbieren, sodass keine Glucose im Urin verbleibt. Bei Diabetikern wird jedoch wegen des erhöhten Blutzuckerspiegels mehr Glucose als üblich filtriert. Steigt die Blutglucosekonzentration auf 10 mmol/l oder mehr, wird so viel Glucose filtriert, dass die Carrier gesättigt sind (sie können nicht mehr alle Glucose resorbieren) und ein Teil der Glucose verbleibt im Harn. Diese Plasmakonzentration wird als Nierenschwelle bezeichnet.

Merke:

Als Nierenschwelle bezeichnet man die Plasmakonzentration eines Stoffes, ab der er nicht mehr vollständig resorbiert werden kann. Die Nierenschwelle für Glucose beträgt 10 mmol/l.

Glucose ist osmotisch aktiv. Durch die Glucose im Harn steigt dessen Osmolarität. Dadurch verbleibt mehr Wasser im Harn. Der Körper produziert also mehr Urin als üblich. Man spricht von Überlaufglukosurie. Diabetiker müssen sehr häufig auf Toilette und leiden (wegen des erhöhten Wasserverlusts) unter vermehrtem Durst.

Zusammenfassung:

Die Hauptaufgabe des proximalen Tubulus besteht in der Rückresorption von Wertstoffen und der Sekretion von Giften. Zudem werden hier 67 % des Wassers resorbiert. Eine Konzentrierung erfolgt jedoch nicht.

Viele Stoffe wie Aminosäuren und Laktat werden im Symport mit Natrium aufgenommen. Dadurch entsteht eine Spannung von 2 mV. Der elektrische Gradient wird von Chlorid genutzt, um parazellulär resorbiert zu werden. Der dadurch entstehende Überschuss an positiven Ladungen entzieht dem Lumen positive Ionen. Der Osmolaritätsunterschied lässt zudem parazellulär Wasser abfließen. Per solvent drag werden dabei auch andere Solute resorbiert.

Quantitativ bedeutsam ist der ein Na^+/H^+ -Antiporter. Die Protonen reagieren mithilfe der Carboanhydrase IV mit Bikarbonat zu Kohlenstoffdioxid, das in der Zelle wieder zu Protonen und Bikarbonat umgewandelt wird.

Glucose wird durch den niederaffinen SGLT2-Symporter und den hochaffinen SGLT1-Symporter resorbiert.

Bei Diabetes mellitus kann die Glucoseplasmakonzentration über 10 mmol/l ansteigen und die Nierenschwelle überschreiten. Durch Sättigung der Carrier kommt es zur Überlaufglukosurie.

5.3 Harnkonzentrierung

Wieso Harnkonzentrierung?

Der proximale Tubulus ist in der Lage, 2/3 des filtrierten Wassers zu resorbieren. Das ist immer noch zu wenig; es muss noch mehr Wasser resorbiert werden. Denn bei 180 l Primärharn pro Tag würden wir sonst immer noch 60 l Urin ausscheiden.

Außerdem kann der proximale Tubulus nicht steuern, wie viel Wasser ausgeschieden werden soll. Haben wir zu viel Blut im Körper, da wir zum Beispiel zu viel getrunken haben, muss die Niere das Blutvolumen reduzieren, indem sie mehr Harn produziert. Ist unser Blutvolumen dagegen zu niedrig, weil wir beispielsweise zu wenig getrunken haben, kann die Niere die Harnausscheidung reduzieren, um so Wasser zu sparen.

Die Niere ist also in der Lage, den Harn abhängig von unseren körperlichen Bedürfnissen anzupassen. Diese Mechanismen laufen im Tubulussystem nach dem proximalen Tubulus ab.

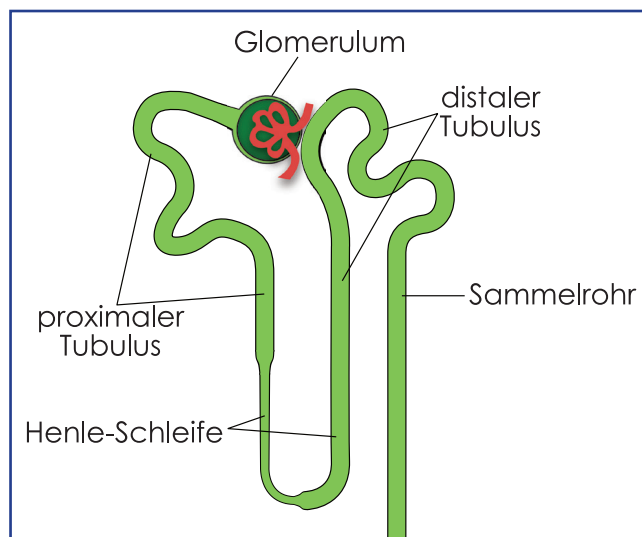


Abb. 5.14: Tubulussystem der Niere: Das Glomerulum der Niere filtert das Blut in ein Tubulussystem. Proximale und distale Tubulus können noch weiter in einen gewundenen (Pars convoluta) und einen gestreckten Anteil (Pars recta) unterteilt werden.

Antidiurese und Diurese. Soll Wasser eingespart werden, wird dem Urin Wasser entzogen. Dadurch steigt die Konzentration der Teilchen im Harn und

es entsteht ein hochkonzentrierter Urin mit einer Osmolarität von 1200-1400 mosmol/l. Diesen Prozess der Harnkonzentrierung nennt man **Antidiurese**. Bei Antidiurese kann die Urinproduktion auf einen halben Liter Urin pro Tag abfallen. Aufgrund der hohen Konzentration ist die Farbe dieses Urins stark gelb.

Das Gegenteil der Antidiurese ist die **Diurese**. Hier soll viel Wasser im Harn verbleiben. Weil die Teilchen im Urin deshalb stark verdünnt werden, ist die Osmolarität mit 30-50 mmol/l vergleichsweise sehr niedrig. Bei Diurese produziert die Niere bis zu 20 l Urin pro Tag. Seine Farbe ist sehr hell und klar.

Zum Vergleich: Das Ultrafiltrat (Primärharn) betrug 180 l am Tag mit 300 mosmol/l.

Übrigens:

Wir können also anhand der Farbe unseres Urins sehen, wie viel wir getrunken haben. Je heller unser Urin, desto mehr haben wir getrunken.

Die Harnkonzentrierung kann nicht im proximalen Tubulus stattfinden. Denn um den Harn zu konzentrieren müssen Resorption von Wasser und Teilchen separat gesteuert werden können. Im proximalen Tubulus kann das Wasser aber parazellulär durch die Schlitze zwischen den Zellen fließen. Jegliche Änderung der Osmolarität wird dadurch ausgeglichen. Werden beispielsweise Teilchen resorbiert, sinkt die Osmolarität im Tubuluslumen und Wasser strömt aus dem Lumen ins Blut. Dadurch steigt die Osmolarität wieder.

Für die Konzentration des Harns müssen Ionentransport und Wassertransport also unabhängig voneinander funktionieren.

Sammelrohr

Ein Großteil der Regulation von Urinmenge und Osmolarität wird im Sammelrohr vorgenommen.

Aufbau. Im Gegensatz zum proximalen Tubulus ist ein parazellulärer Transport (von Wasser) im Sammelrohr nicht möglich. Denn die Zell-Zell-Kontakte sind über tight junctions **abgedichtet**. Dafür gibt es **Aquaporine** in der apikalen und basalen Membran der Zellen. Dies sind spezifische Wasserkanäle. Durch sie können nur Wasser aber keine Solute (Ionen, Glucose, etc.) diffundieren. An der basalen Membran sitzen Aquaporine vom **Typ 1**. Diese sind **konstitutiv**

und damit immer vorhanden. Die apikal gelegenen Aquaporine vom **Typ 2** dagegen sind **induzierbar**.

Normalerweise sind Aquaporine 2 nämlich in der Membran von intrazellulärer gelegenen Vesikeln gespeichert. Das **antidiuretische Hormon** (ADH; Synonym: **Vasopressin**), das aus dem Hypophysenhinterlappen des Gehirns ausgeschüttet wird, kann jedoch an den metabotropen Rezeptor **V₂** der Sammelrohrzellen binden, der mit einem G_s-Protein assoziiert ist. cAMP stimuliert dann via Proteinkinase A den **Einbau** der Wasserkanäle in die Membran.

Ähnlich wie im proximalen Tubulus befindet sich die Na⁺-/K⁺-ATPase in der basalen Zellmembran. Apikal befinden sich Natriumkanäle, die man abgekürzt auch eNaC nennt (**e**ndothelial **Na**⁺ **c**hannel). Kaliumkanäle befinden sich sowohl apikal als auch basal (*sh. Abb. 5.15*).

Funktion. Die Osmolarität im Lumen zu Beginn des Sammelrohrs beträgt etwa **300 mosmol/l**, der Extrazellularraum auf der Blutseite weist dagegen **1200 mosmol/l** auf.

In Abwesenheit von ADH ist die Zellmembran für Wasser abgedichtet, weil die Aquaporine 2 nicht in die apikale Membran eingebaut werden. Natrium wird apikal resorbiert. Die Na⁺-/K⁺-ATPase pumpt das aufgenommene Natrium dann basal in Richtung Blut. Dabei gelangt Kalium in die Zelle. Da wir aber Kaliumkanäle auf beiden Seiten der Zelle haben, verlässt Kalium die Zelle apikal und basal. Für jedes Natriumion, das resorbiert wird, wird statistisch nur ein halbes Kaliumion ins Lumen abgegeben. Insgesamt verliert das Tubuluslumen also osmotisch aktive Teilchen. So kann die Osmolarität im Lumen von 300 mosmol/l auf **50 mosmol/l** gesenkt werden.

Werden durch ADH die Aquaporine Typ 2 in die apikale Membran eingebaut, kann der entstandene osmotische Gradient ausgenutzt werden. Wasser diffundiert vom Lumen ins Blut. Die Osmolarität zwischen Lumen und Blutseite gleichen sich dadurch an. Die Osmolarität im Lumen kann dann auf Werte von etwa **1100 mosmol/l** steigen und ein hochkonzentrierter Harn entsteht.

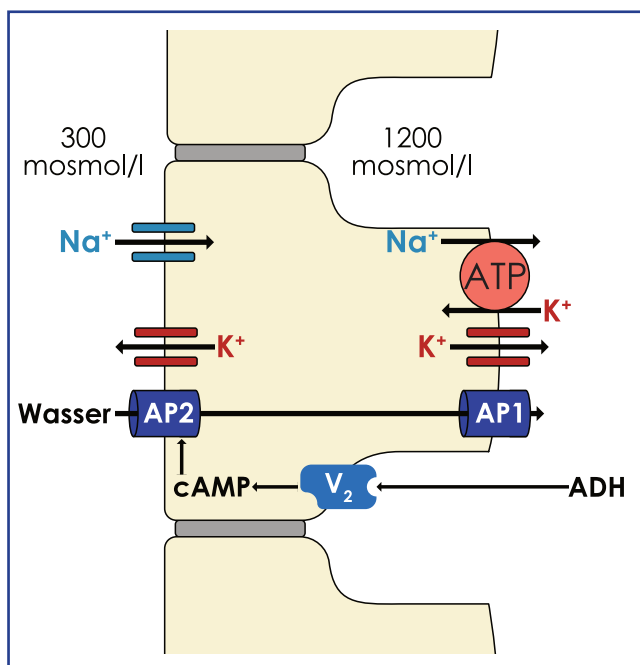


Abb. 5.15: Sammelrohr: ADH führt zum Einbau von Aquaporinen Typ 2 in die apikale Membran von Sammelrohrzellen. Das ermöglicht die Wasserresorption entlang des osmotischen Gradienten. Das apikal resorbierte Natrium wird basal von der Na^+/K^+ -ATPase wieder abgegeben. Das dabei in die Zelle gepumpte Kalium verlässt die Zelle entweder apikal oder basal durch Kaliumkanäle.

Regelkreis von ADH

Die Freisetzung von ADH entscheidet also darüber, ob unsere Niere Diurese oder Antidiurese betreibt. Denn natürlich wird ADH nicht permanent ausgeschüttet. Die Sekretion des Hormons wird sehr präzise gesteuert (sh. Abb. 5.16).

Die Freisetzung von ADH führt, wie wir eben gelernt haben, zur Resorption von Wasser. Als Faustregel kann man sich deshalb merken, dass die ADH-Freisetzung durch zu wenig Wasser im Körper stimuliert wird.

Der wichtigste Reiz für die ADH-Freisetzung ist eine erhöhte Osmolarität unseres Blutes. Haben wir im Blut zu wenig Wasser, steigt darin die Konzentration von Teilchen und Zellen und damit die Osmolarität. Dies kann von Osmorezeptoren erkannt werden, die Kerne im Hypothalamus (ein Hirnbereich, der für die Steuerung unserer vegetativen Körperfunktionen eine wichtige Rolle spielt) aktivieren. Der Hypothalamus kann dann die Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen) zur Sekretion von ADH antreiben.

Im Zentralen Nervensystem wird durch ADH ein **Durstgefühl** ausgelöst, welches den Menschen zur Wasseraufnahme bewegt. Gleichzeitig wird durch die **Antidiurese** im Sammelrohr Wasser eingespart.

Durch den Transport von Wasser ins Blut sinkt dann die Konzentration der Teilchen im Blut und dessen Osmolarität sinkt wieder.

ADH wird allerdings nicht nur durch eine Zunahme der Osmolarität ausgeschüttet. Auch ein niedriger Blutdruck, der von **Barorezeptoren** in der Peripherie registriert wird, kann dies bewirken. Sinkt der Blutdruck um mehr als 10 %, steigt die freie ADH-Konzentration nennenswert. Dieser Mechanismus schützt uns bei starkem Blutverlust, beispielsweise bei einer Verletzung. Bei Blutungen ändert sich unsere Osmolarität (zumindest anfangs) nicht, weil Wasser, Teilchen und Zellen durch die Verletzung gleichermaßen verloren gehen. Das durch den abfallenden Blutdruck ansteigende ADH kann durch Wasserresorption den Blutdruck wieder steigern. Da für die Blutversorgung ein ausreichender Blutdruck essentiell ist, kann dieser Mechanismus lebensrettend sein.

Merke:

ADH reguliert die Ausscheidung von freiem Wasser. Die Konstanzhaltung der Plasmaosmolarität gehört zu den wichtigsten Aufgaben der Niere.

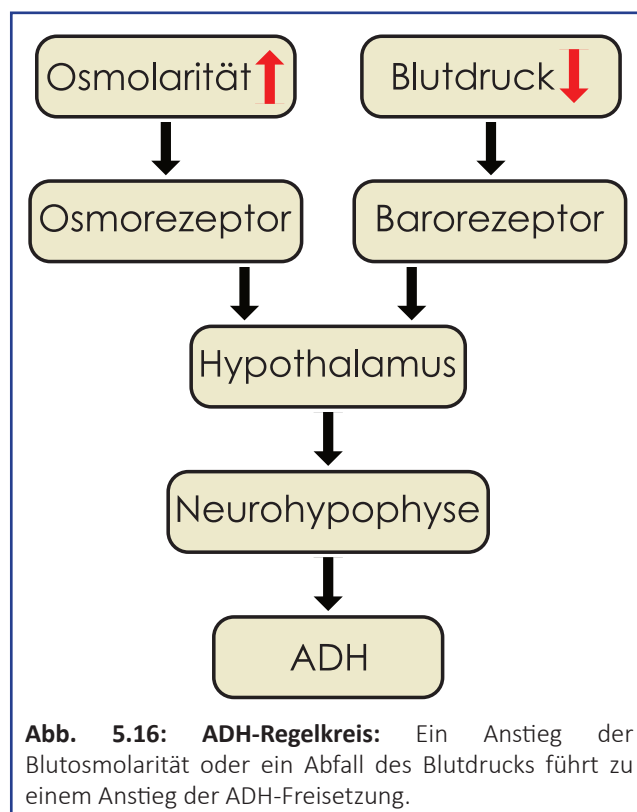


Abb. 5.16: ADH-Regelkreis: Ein Anstieg der Blutosmolarität oder ein Abfall des Blutdrucks führt zu einem Anstieg der ADH-Freisetzung.

Übrigens:

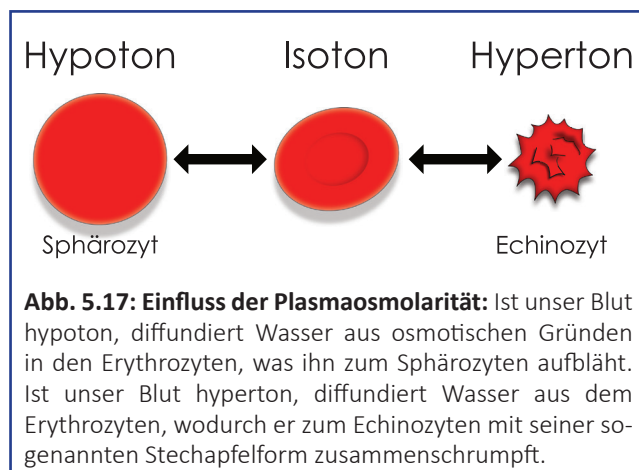
Den Namen Vasopressin verdankt ADH V_1 -Rezeptoren. An Gefäßen begünstigen diese die Kontraktion der glatten Muskelzellen, was den Blutdruck erhöht.

Konstanthaltung der Plasmaosmolarität. Wieso muss die Plasmaosmolarität überhaupt konstant gehalten werden?

Am beeindruckendsten lässt sich dies vermutlich durch die Betrachtung von Erythrozyten erklären (sh. Abb. 5.17).

Ist die Osmolarität des Plasmas gering (geringer als die Osmolarität im Erythrozyten), spricht man von einer **hypotonen** Lösung. In diesem Fall strömt Wasser aus osmotischen Gründen in den Erythrozyten und lässt diesen anschwellen. Ein sogenannter **Sphärozyt** entsteht. Im Extremfall kann dies zum Platzen des roten Blutkörperchens führen.

Hypertone Lösungen, die eine größere Osmolarität als das Zytosol des Erythrozyten aufweisen, entziehen ihm Wasser. Er schrumpft zum sogenannten **Echinozyten** (ihre Form wird häufig auch Stechapfelform genannt) zusammen.



Eine Änderung der Erythrozytenform beeinträchtigt die Funktion der roten Blutkörperchen. Es ist daher wichtig, dass unser Plasma isoton ist, also die gleiche Osmolarität wie das rote Blutkörperchen aufweist.

Henle-Schleife

Wir hatten vorhin erwähnt, dass das Wasser im Sammelrohr deshalb so gut über Aquaporine resorbiert werden kann, weil die Osmolarität auf

der Blutseite 1200 mosmol/l beträgt und damit sehr hoch ist. Doch wie kommt ein solch hoher Wert überhaupt zustande? Das wollen wir uns jetzt ansehen. Eine große Bedeutung dafür stellt nämlich die Henle-Schleife dar.

Aufbau der Henle-Schleife. Der proximale Tubulus verjüngt sich distal und wird zum sog. **dünnen absteigenden Teil der Henle-Schleife**. Man unterscheidet kurze und lange Schleifen. Kurze Schleifen gehen direkt in den **dicken aufsteigenden** Teil der Henle-Schleife über. Bei langen Schleifen reicht der absteigende Teil tief in die Papille hinein und kehrt in den **dünnen aufsteigenden** Teil der Henle-Schleife um, welcher an der Grenze der Innen- und Außenzone des Marks in den **dicken aufsteigenden** Teil der Henle-Schleife übergeht (sh. Abb. 5.14).

Der dicke aufsteigende Teil der Henle-Schleife ist ähnlich zum Sammelrohr dicht für Wasser. Die Besonderheit bildet der **$\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Kotransporter Typ 2** auf der apikalen Seite, der Natrium, Kalium und Chlorid im Symport in die Zelle transportiert. Natrium gelangt durch die Na^+/K^+ -ATPase ins Interstitium (Blutseite). Chlorid gelangt über den spezifischen Chloridkanal ClC-Kb ins Interstitium. Kalium kann die Zelle durch apikal und basal gelegene Kanäle verlassen und kommt deshalb entweder zurück ins Lumen oder ins Interstitium (sh. Abb. 5.18).

Je nachdem, ob Kalium wieder ins Lumen zurückgelangt oder ins Interstitium wandert, verliert das Lumen 2 negative und 1 bis 2 positive Ladungen. Insgesamt verliert das Lumen also negative Ladungen. Dies erzeugt eine transepitheliale lumenpositive Potentialdifferenz von etwa 5 mV. Aufgrund dieser wird ein **parazellulärer Transport von Kationen** ermöglicht. Die Zellen des dicken aufsteigenden Teils der Henle-Schleife sind zwar für Wasser abgedichtet, nicht aber für Ionen. Kationen diffundieren also – ohne Wasser – aus dem Lumen in Richtung Blut.

Übrigens:

Aufgrund dieses Mechanismus spielt der dicke aufsteigende Teil der Henle-Schleife auch eine große Rolle bei der Resorption der positiv geladenen Ionen Calcium und Magnesium.

Im dicken, aufsteigenden Teil der Henle-Schleife werden also Ionen resorbiert und damit die Osmolarität des Tubuluslumens gesenkt, während sie auf der Blutseite erhöht wird.

Der dünne absteigende Teil der Henle-Schleife ist jedoch permeabel für Wasser. Weil beide Schenkel der Schleife eng beieinander liegen, beeinflussen sie sich gegenseitig. Dies nennt man Gegenstromprinzip.

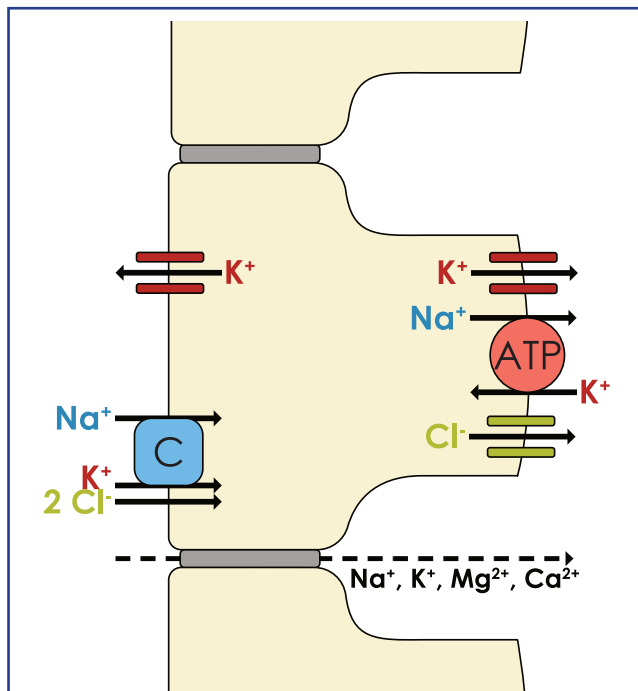


Abb. 5.18: Dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife:

Die Tubuluszellen sind untereinander abgedichtet, sodass kein parazellulärer Wassertransport möglich ist. Apikal werden Natrium, Kalium und Chlorid im Symport aufgenommen. Natrium und Chlorid verlassen die Zelle basal. Kalium kann die Zelle apikal und basal verlassen. Weil die Ladung des Lumens dabei positiver wird, diffundieren Kationen parazellulär Richtung Blut.

Gegenstromprinzip. Wir hatten zur Vereinfachung bisher gesagt, dass Ionen, die resorbiert werden, ins Blut gelangen. Das stimmt zwar, allerdings gelangen sie von den Tubuluszellen nicht direkt ins Blut. Verlassen Teilchen die Zelle der Henle-Schleife basal (also Richtung Blut), gelangen sie zuerst ins Nierenmark. Dort können sie sich anreichern und von da aus dann ins Blut diffundieren. Dieser kleine aber feine Unterschied spielt jetzt eine Rolle.

Im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife wurden Ionen resorbiert. Das führt dazu, dass die Osmolarität im Nierenmark steigt. Weil die beiden Schenkel der Henle-Schleife so nah beieinander liegen, kann sich die hohe Osmolarität des Nierenmarks auf den dünnen absteigenden Teil der Henle-Schleife auswirken. Dieser ist für Wasser ja permeabel. Wasser strömt deshalb aus dem absteigenden Teil der Henle-Schleife ins Nierenmark.

Wenn aus dem absteigenden Teil der Henle-Schleife das Wasser entzogen wird, wird die Flüssigkeit darin also konzentriert. Der konzentrierte Harn gelangt in den dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife. Die hohe Konzentration verbessert die Effektivität des $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporters, weil die Transporter viel schneller Teilchen finden, die sie transportieren wollen.

Der Harn wird also erst konzentriert, damit dann im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife (aufgrund der höheren Ionenkonzentrationen), der $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter effektiver arbeiten kann. Dadurch steigt die Osmolarität des Nierenmarks, wodurch (im absteigenden Teil) noch mehr Wasser resorbiert werden kann, was die Effektivität des Symporters noch weiter steigert. Dieser Prozess steigert sich immer mehr hoch.

Die Tatsache, dass die beiden Teile der Henle-Schleife so nah beieinander liegen, steigert also die Effektivität der Transportprozesse deutlich. Nur so ist es möglich, dass enorm viele Ionen ins Nierenmark transportiert werden können.

Merke:

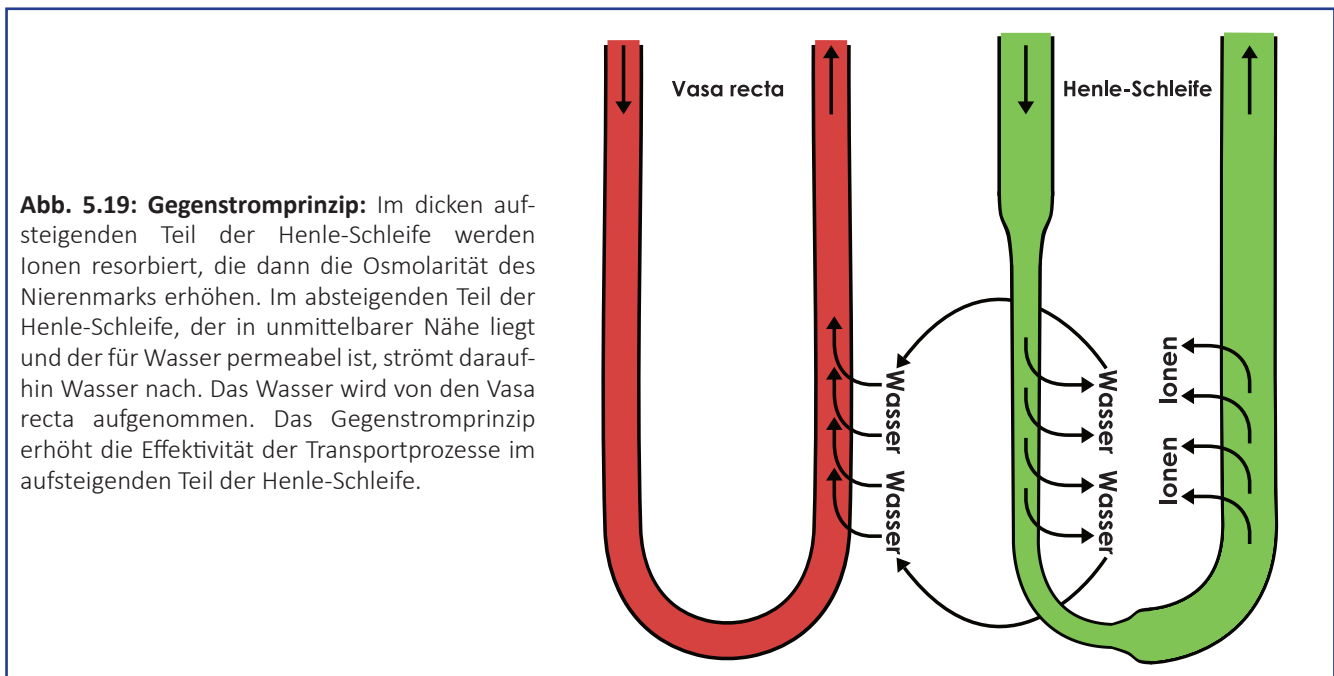
Die gegenseitige Beeinflussung der beiden Teile der Henle-Schleife wird Gegenstromprinzip genannt.

Vasa recta. Wenn also letztlich Wasser und Ionen ins Nierenmark transportiert werden, scheint es verwunderlich, wieso auf diese Weise die Osmolarität des Nierenmarks gesteigert werden kann. Wenn Wasser immer nachströmt, müssten die Ionenkonzentrationen ja gleichbleiben, weil das Wasser die hohe Osmolarität im Nierenmark ausgleicht. Sie steigen aber.

Das Geheimnis liegt in den Vasa recta, den Blutgefäßen im Nierenmark. Sie nehmen das resorbierte Wasser auf (und zwar schneller als die Ionen). Das führt zur Erhöhung der Osmolarität im Nierenmark (sh. Abb. 5.19).

Harnstoff

Die genannten Prozesse mit der Henle-Schleife erhöhen die Osmolarität im Nierenmark auf etwa 600 mosmol/l. Für die Antidiurese im Sammelrohr benötigen wir aber eine Osmolarität von 1200 mosmol/l. Die fehlenden 600 mosmol/l werden durch Harnstoff erzeugt.



Übrigens:

Dass Harnstoff (= Urea) sehr gut osmotisch wirksam ist, zeigt sich auch daran, dass in vielen Handcremes Urea als Wirkstoff enthalten ist. Früher hat man diesen Harnstoff aus Pferdeurin gewonnen. Mittlerweile wird er künstlich synthetisiert.

Harnstoff dient eigentlich der Ausscheidung von **Ammoniak**, welches als giftiges Abbauprodukt von Proteinen und Aminosäuren anfällt, und wird in der Leber gebildet. Das giftige Ammoniak wird zu Harnstoff umgewandelt und damit unschädlich gemacht.

Wir wissen ja bereits, dass durch ADH (bei Antidiurese) in das Sammelrohr Aquaporine Typ 2 eingebaut werden. Dadurch wird dem Lumen Wasser entzogen und die Konzentration der Teilchen im Inneren des Sammelrohrs steigt. Mit von der Partie ist Harnstoff. Es wird im Glomerulus filtriert und gelangt so ins Tubulussystem. Auch dieses wird also durch den Wasserentzug im Sammelrohr konzentriert. Die Konzentrationssteigerung erzeugt einen Gradienten für Harnstoff. Harnstoff möchte also aus dem Lumen hinausdiffundieren. Ermöglicht wird das durch den **Harnstofftransporter UT1** (urea transporter). Ähnlich wie Aquaporin 2 wird er nur in Anwesenheit von ADH in die Zellmembran der Sammelrohrzellen eingebaut. Harnstoff gelangt dann ins Nierenmark und reichert sich dort an. Auf diese Weise wird der osmotische Druck von 1200 mosmol/l erreicht.

Auch auf die Henle-Schleife hat Harnstoff Auswirkungen. Durch die Resorption im Sammelrohr gelangt es ins Nierenmark und steigert so dessen Osmolarität zusätzlich. Dadurch wird dem absteigenden Teil der Henle-Schleife zusätzliches Wasser entzogen. Der $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2 Cl}^-$ -Symporter arbeitet auf diese Weise noch effektiver. Harnstoff erhöht die Osmolarität also nicht nur direkt, sondern durch die Steigerung der Effektivität der Henle-Schleife auch indirekt.

Der Harnstoff, der im Nierenmark angekommen ist, ist aber keineswegs verloren. Über den konstitutiven (ADH-unabhängigen) **Harnstoff-Transporter UT2** kann Harnstoff wiederum in den dünnen absteigenden Teil der Henle-Schleife diffundieren. Es gelangt dann von dort aus wieder ins Sammelrohr. Bei Anwesenheit von ADH kann es dann wieder zum Aufbau des osmotischen Gradienten beitragen (sh. Abb. 5.20).

In Anwesenheit von ADH wird Harnstoff also recycelt und trägt damit direkt und indirekt zur Antidiurese bei. Ohne ADH fehlt UT1 und Harnstoff wird nur filtriert, nicht aber resorbiert. Dadurch steigt die osmotische Wirksamkeit des Harns und mehr Wasser wird im Harn zurückgehalten. Dann trägt es zur Diurese bei.

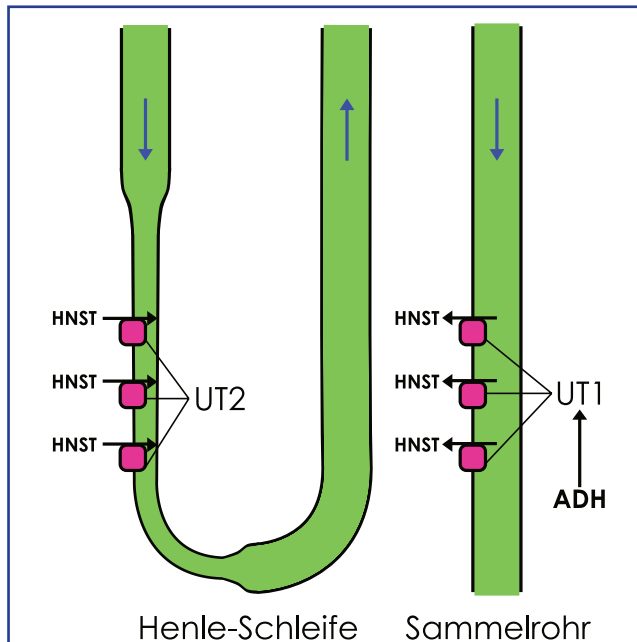


Abb. 5.20: Harnstoffresorption und -recycling: ADH führt zum Einbau des Harnstofftransporters UT1 in die Zellmembran der Sammelrohrzellen. Harnstoff (HNST) kann dann ins Interstitium diffundieren. Dort erhöht Harnstoff die Osmolarität und trägt damit zur Wasserresorption im Sammelrohr bei. Durch den Harnstofftransporter UT2, der in der Membran von Zellen des absteigenden Teils der Henle-Schleife vorkommt, kann Harnstoff anschließend wieder ins Lumen aufgenommen werden.

Distaler Tubulus

Der distale Tubulus folgt auf die Henle-Schleife. Seine Funktion ist die Feineinstellung des Harns. Dafür befinden sich hier potente Transporter, die auch gegen hohe Gradienten transportieren können. Allerdings ist die Kapazität dieser Transporter sehr begrenzt. Auch wenn sie also sehr effizient arbeiten, können sie nur wenige Teilchen transportieren. Die Zellen des distalen Tubulus sind untereinander abgedichtet, sodass ein parazellulärer Wassertransport nicht möglich ist.

In der apikalen Membran von Zellen des distalen Tubulus befinden sich **NaCl-Sympporter**, die Chlorid gemeinsam mit Natrium in die Zelle transportieren. Das Chlorid verlässt die Zelle dann durch basal gelegene KCl-Sympporter. Am Anfang des distalen Tubulus findet man apikal **Calciumkanäle** (TRPV5), die Calcium resorbieren. Das Calcium kann dann basal über einen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter Richtung Blut transportiert werden (sh. Abb. 5.21).

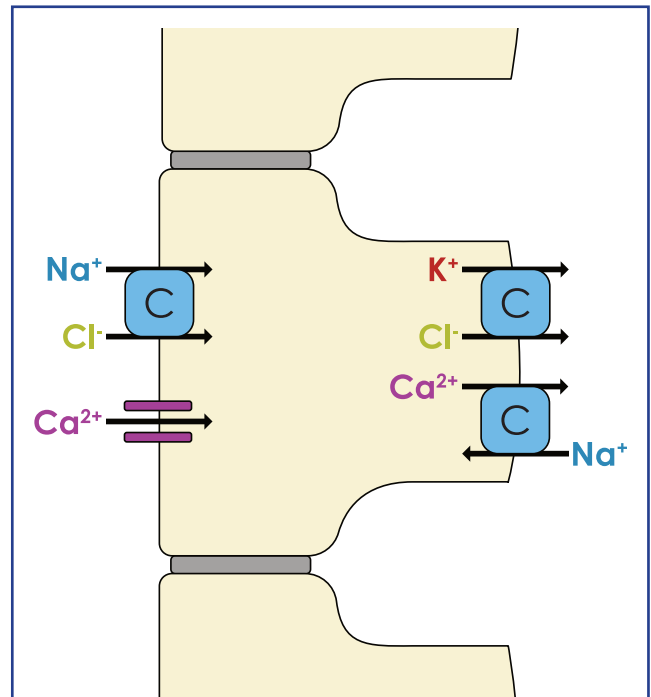


Abb. 5.21: Distaler Tubulus: Die Zellen des distalen Tubulus nehmen Natrium und Chlorid im Symport auf. Chlorid kann basal im Symport mit Kalium abgegeben werden. Calcium gelangt apikal über Kanäle in die Zelle. Basal wird Calcium im Antiport mit Natrium wieder freigesetzt.

Die Resorption von Natrium und Calcium führt dazu, dass das Potential im Lumen immer negativer wird. Das ermöglicht die Diffusion von Kalium über Kaliumkanäle ins Lumen und von Chlorid über Chloridkanäle aus dem Lumen.

Haupt- und Schaltzellen. Gegen Ende des distalen Tubulus und im Sammelrohr findet man zwei besondere Zelltypen, die als Hauptzelle und Schaltzelle bezeichnet werden (sh. Abb. 5.22).

Hauptzellen besitzen, wie im Sammelrohr, apikal eNaC und apikal und basal Kaliumkanäle. Das resorbierte Natrium wird basal durch eine Na^+/K^+ -ATPase aus der Zelle gepumpt. Das Kalium, das die Zelle im Gegenzug betritt, diffundiert entweder apikal ins Lumen oder basal aus der Zelle.

Schaltzellen können in zwei Funktionszuständen vorkommen, die man als Typ A oder Typ B bezeichnet.

- **Typ A:** Die Schaltzellen erzeugen aus CO_2 Protonen und Bikarbonat. Die **Protonen** werden ins Lumen transportiert. Dies geschieht entweder durch eine H^+ -ATPase oder bei Kaliummangel durch eine H^+/K^+ -ATPase, die H^+ ins Lumen und Kalium in die Zelle pumpt. So kann Kalium zurückgewonnen werden.

Das Bikarbonat, das in der Zelle anfällt, wird basal durch einen $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Antiporter Richtung Blut transportiert. Das Chlorid, das dabei in die Zelle gelangt, verlässt sie durch basale Chloridkanäle wieder.

- **Typ B:** Auch hier erzeugen die Schaltzellen aus CO_2 Protonen und Bikarbonat. Allerdings transportieren sie das **Bikarbonat** ins Lumen. Dies geschieht mithilfe eines $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Antiporter. Das Chlorid, das dabei in die Zelle gelangt, verlässt sie durch basale Chloridkanäle. Die Protonen, die bei der Spaltung von CO_2 anfallen, werden durch eine basale H^+ -ATPase ins Blut transportiert.

Die beiden Funktionszustände unterscheiden sich in der Lokalisation ihrer Protonen- und Bikarbonattransporter (apikal vs. basal). Abhängig von ihrem Funktionszustand können Schaltzellen also entweder Protonen sezernieren und Bikarbonat resorbieren (Typ A) oder Bikarbonat sezernieren und Protonen resorbieren (Typ B). Auf diese Weise kann die Niere den pH-Wert unseres Blutes beeinflussen.

KLINIK: Akutes Nierenversagen

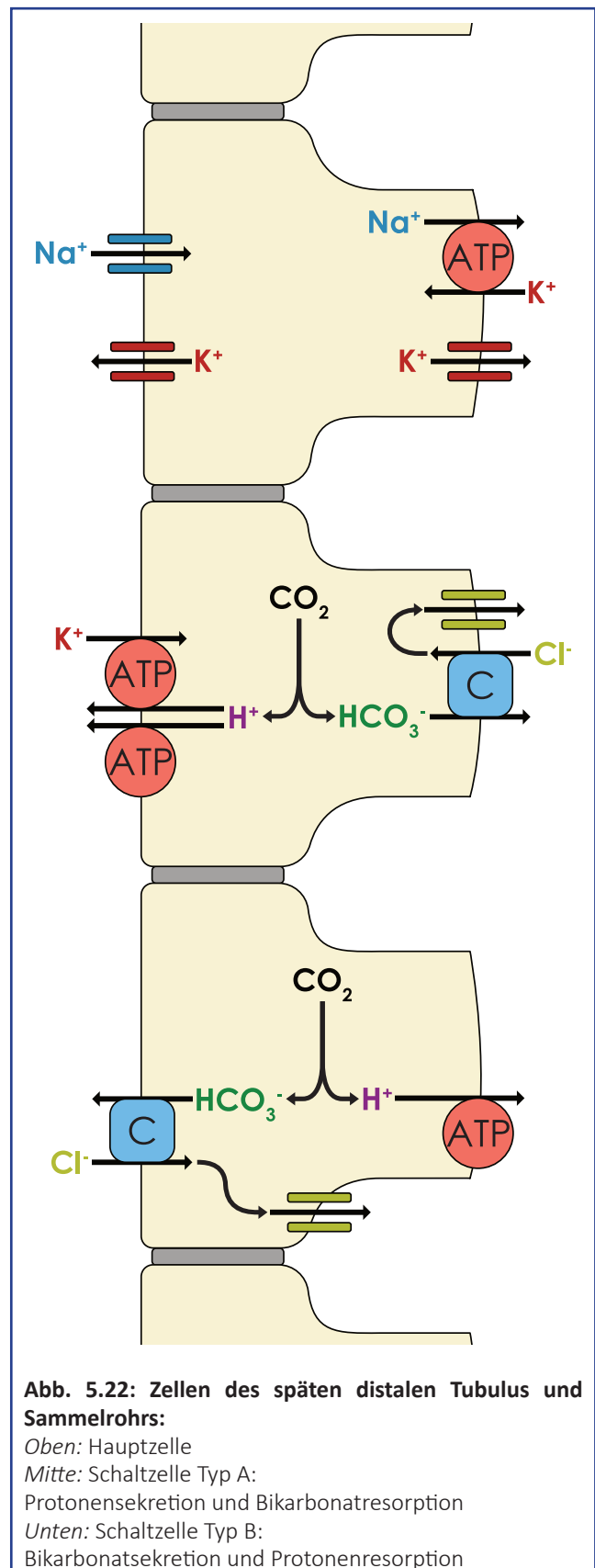
Das akute Nierenversagen ist, wie schon einmal angesprochen, definiert als Verschlechterung der Nierenfunktion mit Abfall der GFR und Ausfall der Diurese innerhalb sehr kurzer Zeit.

Wir unterscheiden drei Phasen, die nacheinander ablaufen:

Schädigungsphase: Ein auslösendes Ereignis (z.B. Dehydratation) schädigt die Niere. Die Nierenfunktion ist jedoch noch normal.

Oligourische Phase: Es kommt es zu einem Defekt des Tubulussystems durch Absterben des Epithels. Ursache ist häufig eine Durchblutungsstörung, da, wie bereits erwähnt, das Nierenmark schlecht durchblutet ist. Die Glomeruli funktionieren daher häufig noch, die Tubuli sind aber verstopft. Dadurch kann kaum/kein Harn mehr produziert werden (Oligurie/Anurie).

Erholungsphase: Da Epithelgewebe gut regeneriert, ist es häufig nur eine Frage der Zeit, bis die Schäden behoben sind. Voraussetzung ist natürlich eine normale Durchblutung. Da die Zellkontakte noch nicht dicht sind, kann der Harn nicht konzentriert werden. Es kommt zur Polyurie. Es wird also mehr Harn als normal produziert. Im Idealfall erholt sich die Nierenfunktion danach wieder vollständig.



KLINIK: Störungen im Regelkreis von ADH

Diabetes insipidus. Ein **Hypophysentumor**, insbesondere im Bereich der Neurohypophyse, oder eine Schädigung des Hypothalamus können zum **Diabetes insipidus centralis** führen. Er zeichnet sich durch einen Mangel an ADH aus. Die Niere ist dann nicht mehr in der Lage den Harn zu konzentrieren. Eine vermehrte Ausscheidung und ein verdünnter Urin sind die direkte Folge.

X-chromosomale **Mutationen** am Gen für den V_2 -Rezeptor oder am für Aquaporin 2 kodierenden Gen führen zum **nephrogenen Diabetes insipidus**. Der Körper produziert dann zwar genug ADH, es gibt aber zu wenig oder keine Rezeptoren, an die es binden könnte. Die Symptome sind nahezu identisch.

Schwarz-Barrter-Syndrom. Das **Schwarz-Barrter-Syndrom** (SIADH: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion) ist gekennzeichnet durch eine **erhöhte Ausschüttung von ADH**.

Ursache dieser Erkrankung sind häufig Schädel-Hirn-Traumata oder Meningitiden (Hirnhautentzündungen). Als paraneoplastisches Syndrom kann es ein Indiz für Bronchialkarzinome sein.

Folgen sind eine erhöhte Wasserretention und Natriumverlust. Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Inappetenz sind weitere Begleitscheinungen, die sich z.T. durch die Hybernatriämie erklären lassen.

Übrigens:

Auch **Alkohol** kann die Sekretion von ADH aus der Hypophyse hemmen und so die Harnproduktion enorm steigern. Das erklärt, wieso wir bei höherem Alkoholkonsum öfter als normal Wasserlassen müssen und den typischen „Nachdurst“ verspüren. **Nikotin** dagegen sorgt für eine vermehrte ADH-Sekretion.

Zusammenfassung:

Die Niere kann je nach Bedarf zwischen Diurese und Antidiurese wechseln. Steigt die Plasmaosmolarität, wird ADH ausgeschüttet. In Anwesenheit des Hormons werden über V_2 -Rezeptoren vormals intrazellulär gespeicherte Aquaporine 2 in die apikale Membran des Sammelrohrs eingebaut. Wasser strömt dann entlang des osmotischen Gradienten aus dem Lumen heraus. V_1 -Rezeptoren vermitteln eine Vasokonstriktion.

Die Hauptaufgabe von ADH ist die Konstanthaltung der Plasmaosmolarität. Schwankungen der Plasmaosmolarität beeinträchtigen die Erythrozytenfunktion.

Im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife sitzt in der apikalen Membran der $Na^+/-K^+/-2Cl^-$ -Kotransporter 2, der die genannten Ionen resorbiert. Durch den Verlust negativer Ladungen, werden weitere positiv geladene Ionen parazellulär resorbiert. Die dadurch entstehende große Osmolarität im Nierenmark wird genutzt, um im absteigenden Teil der Henle-Schleife Wasser parazellulär zu resorbieren. Da sich die Prozesse gegenseitig verstärken, spricht man vom Gegenstromprinzip. Das resorbierte Wasser wird von den Vasa recta abtransportiert. So steigt die Osmolarität im Nierenmark.

ADH führt zusätzlich dazu, dass Harnstoff über UT1 aus dem Lumen des Sammelrohrs resorbiert wird. Das trägt zur Steigerung der Osmolarität im Nierenmark bei. Es kann anschließend über UT2 in das Lumen des dünnen absteigenden Teils der Henle-Schleife diffundieren.

Das akute Nierenversagen lässt sich in eine Schädigungsphase mit normaler Nierenfunktion, oligourische Phase mit reduzierter und Erholungsphase mit vermehrter Harnproduktion unterteilen.

Diabetes insipidus und das Schwarz-Barrter-Syndrom sind Störungen des ADH-Regelkreises.

5.4 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Das **R**enin-**A**ngiotensin-**A**ldosteron-**S**ystem (RAAS) ist neben ADH ein weiteres effektives Werkzeug der Niere, um das Blutvolumen anzupassen. Während der Hauptstimulus für ADH die Blutosmolarität ist, wird das RAAS primär durch den Blutdruck gesteuert.

Reize der Renin-Freisetzung

Zum RAAS gehören unterschiedliche Enzyme und Hormone, die zusammenarbeiten, um unseren Blutdruck präzise zu steuern. Das erste Glied im RAAS ist das Enzym **Renin**. Seine Freisetzung führt zur Aktivierung des RAAS.

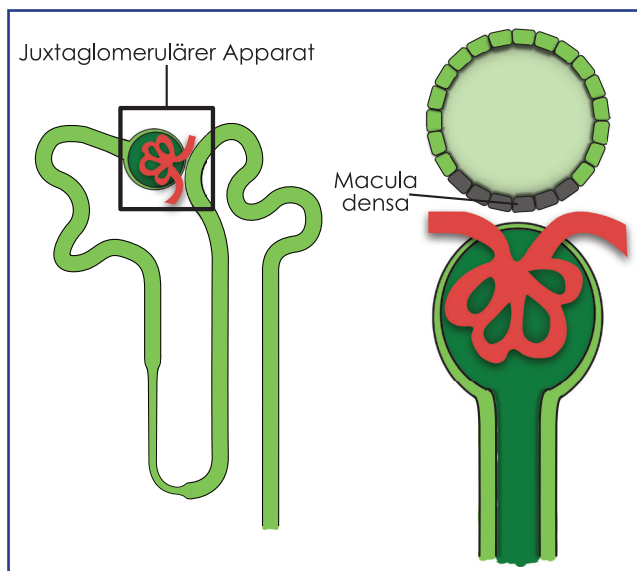


Abb. 5.23: Juxtaglomerulärer Apparat:

Links: Der juxtaglomeruläre Apparat ist ein Zellverband, der dem Glomerulum anliegt. Dazu gehört auch die Macula densa des distalen Tubulus.

Rechts: Gezeigt ist ein Querschnitt durch den distalen Tubulus. Die Macula densa befindet sich in unmittelbarer Nähe zum Glomerulum.

Als Detektor für Reize der Renin-Freisetzung dient die **Macula densa**, die zum **juxtaglomerulären Apparat** gezählt wird. Die Macula densa besteht aus Zellen der Pars recta des distalen Tubulus, die sich dem Glomerulus anschmiegen. Im Lichtmikroskop ist sie als dichter Fleck (daher die Namensgebung: Macula

densa = dichter Fleck) erkennbar (sh. Abb. 5.23). Bei diesen Zellen handelt es sich um **Chemorezeptoren** für NaCl.

Ein **niedriger Blutdruck** führt in der Regel zu einer schlechteren Filtration im Glomerulus. Denn – wie wir gelernt haben – ist der Volumenfluss, den wir als Maßstab für die Filtration benutzen, abhängig vom Druck. Verstärkt wird dieser Effekt dadurch, dass die Niere durch den niedrigeren Blutdruck auch im Allgemeinen schlechter durchblutet wird.

Da im Glomerulus weniger filtriert wird, wird auch **weniger Natrium** filtriert. Die Transportmechanismen im Tubulussystem werden durch den niedrigen Blutdruck aber nicht beeinträchtigt. Es wird also weniger Natrium filtriert und gleich viel Natrium resorbiert. Dadurch sinkt die Natriumkonzentration im Tubulus.

Die Chemorezeptoren in der Macula densa registrieren dies und stimulieren dann die Ausschüttung von Renin.

Natürlich führen aber auch alle anderen Ursachen für eine erniedrigte Urin-Na⁺-Konzentration zur Freisetzung von Renin, z.B. Hyponatriämie. Ein anderer Stimulus für die Reninfreisetzung ist außerdem die Aktivierung des Sympathikus, der β_1 -Rezeptoren auf den Zellen der Macula densa aktivieren kann.

Die Renin-Freisetzung erfolgt jedoch nicht in der Macula densa, sondern in den **Polkissen**. Es handelt sich dabei um spezialisierte glatte Muskelzellen in den Vas afferens des Glomerulus. Macula densa und Polkissenzellen müssen also in der Lage sein, miteinander zu kommunizieren.

Übrigens:

Auf welche Weise Macula densa und Polkissen miteinander kommunizieren, ist bis heute noch nicht abschließend geklärt.

Vom Renin zum Angiotensin II

In der Leber wird das Peptid Angiotensinogen gebildet. Das Enzym Renin gehört zu den Proteasen und spaltet Angiotensinogen zu Angiotensin I, einem Dekapeptid (10 Aminosäuren).

Angiotensin I wird von **ACE** (**A**ngiotensin **C**onverting **E**nzyme), einer weiteren Protease, in **Angiotensin II**, ein Oktapeptid (8 Aminosäuren), umgewandelt.

ACE wird überwiegend in Epithelzellen produziert. Da die Lunge im Verhältnis zu anderen Organen das meiste Epithel enthält, ist sie auch reich an ACE.

Übrigens:

In manchen Büchern steht daher fälschlicherweise, dass ACE in der Lunge produziert wird. Genau genommen ist das falsch. Schließlich sind dazu alle Epithelien in der Lage.

Dr. Kelso: „Also Leute, Zeit für die Visite. Mal sehen, wer setzt heute auf Risiko (*lacht*)? Auf Risiko (*lacht wieder*)! Also, ähm ... Dr. ähm ... Simotes. Die geschwellenen Lippen dieser Patientin sind vermutlich ein Anzeichen für was?“

Dr. „Ein Angioödem.“

Simotes:

Dr Kelso: „Ein hervorragende Antwort, mein Freund. Und welche Behandlung würden Sie empfehlen... Dr. Dorian?“

J.D.: „Eine Kombination von Hormonen und äh ... Antihistamin.“

Dr. Kelso: „Gute Antwort, Kumpel. Schön, wovon würden Sie dieser Patientin abraten, Dr. ... Reid?“

Elliot: „Ähm, ich würde erstmal auf Muscheln tippen.“

Dr. Kelso: „Vollkommen richtig, Mäuschen.“

Scrubs

Übrigens:

Bei Bluthochdruck und bei chronischer Herzinsuffizienz werden ACE-Hemmer eingesetzt. Sie sind Inhibitoren des ACE und hemmen so die Bildung von Angiotensin II aus Angiotensin I. Gleichzeitig inhibieren sie jedoch auch die Fragmentierung von Bradykinin. Bradykinin fördert die NO-Synthese im Endothel, was vasodilatatorisch wirkt. ACE-Hemmer senken also nicht nur durch mangelndes Angiotensin II den Blutdruck, sondern auch über diesen Mechanismus. ATII-Rezeptorblocker dagegen zielen nur auf die Hemmung von Angiotensin II ab und wirken damit deutlich langsamer. Das Angioödem – oder **Quincke-Ödem** – ist eine typische Nebenwirkung von ACE-Hemmern. Es lässt sich vermutlich auf die gesteigerte Bradykinin-Konzentration zurückführen (wie die meisten Nebenwirkungen von ACE-Hemmern). Das ist der Grund, weshalb ATII-Rezeptorblocker wesentlich nebenwirkungsärmer sind und u.a. auch kein Angioödem auslösen.

Angiotensin II

Angiotensin II ist ein Peptidhormon bestehend aus acht Aminosäuren. Durch Bindung an den **G-Protein gekoppelten Rezeptor AT₁** kann es eine Vielzahl von Reaktionen auslösen.

- Im **Zentralen Nervensystem** induziert es **Durstempfinden und Salzappetit**. Es steigert also unsere Wasseraufnahme und sorgt durch eine erhöhte Blutosmolarität dafür, dass Wasser eher im Blut bleibt. Gleichzeitig ist es dort in der Lage, die Sekretion von **ADH** zu erhöhen. ADH führt – wie wir schon gelernt haben – zur Wasserresorption im Sammelrohr.
- Über die Area postrema und den Nucleus paraventricularis werden **kreislaufsteuernde Neurone** in der Medulla oblongata stimuliert.
- Angiotensin II steigert zudem die **sympathische Wirkung** des vegetativen Nervensystems. Die Synthese von Noradrenalin und die Freisetzung bereiter Vesikel wird erhöht, die Wiederaufnahme des Neurotransmitters und damit dessen Beseitigung aus dem synaptischen Spalt wird gehemmt. Unter anderem führt dies zur Kontraktion glatter Muskelzellen.

- Angiotensin II kann an Rezeptoren auf glatten Muskelzellen binden und so direkt zu einer Vaso-
konstriktion führen.
- Außerdem steigert es die Freisetzung von **Aldo-
steron** aus der Nebenniere.

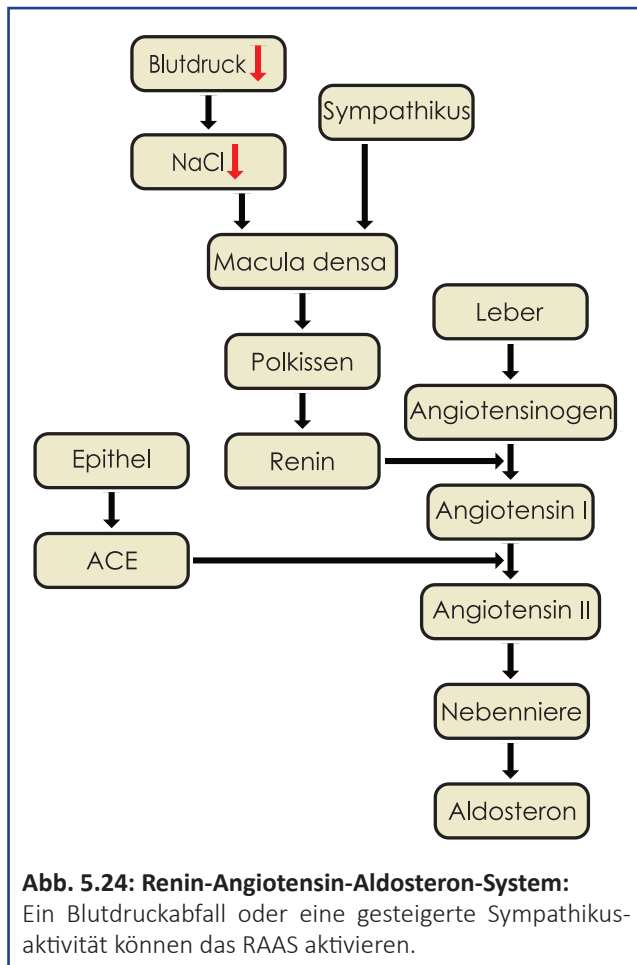


Abb. 5.24: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System:
Ein Blutdruckabfall oder eine gesteigerte Sympathikus-
aktivität können das RAAS aktivieren.

Merke:

Zusammenfassung der Effekte von Angio-
tensin II:

- Stimulierung der Aldosteron-Sekretion (Na⁺-Resorption)
- Steigerung des peripheren Wider-
standes (Blutdrucksteigerung)
- Kontraktion der afferenten
glomerulären Arterie (Senkung der
glomerulären Filtrationsrate)
- Durst (Steigerung des Blutvolumens)

Übrigens:

Es gibt noch andere AT-Rezeptoren. Deren
Wirkungen sind z.T. aber noch ungeklärt
und im Rahmen des Medizinstudiums nicht
(klausur-)relevant.

Aldosteron

Aldosteron ist ein Steroidhormon. Das bedeutet, dass
es aus Cholesterin hergestellt wird. Steroidhormone
sind lipophil und können daher über die Zellmembran
diffundieren und in die Zielzellen gelangen. Aldosteron
wirkt vornehmlich auf Zellen im Sammelrohr und
distalen Tubulus.

Aldosteron bindet an einen **intrazellulären Rezeptor**.
Dieser wirkt als **Transkriptionsfaktor**. Seine
Aktivierung führt zur Transkription und Proteinbio-
synthese von Natriumkanälen (**eNaC = endothelial Na⁺
channel**), Kaliumkanälen und der Na⁺-/K⁺-ATPase, die
sich auf Zellen des Sammelrohrs finden lassen. Aldo-
steron induziert also die **Genexpression** (sh. Abb.
5.25).

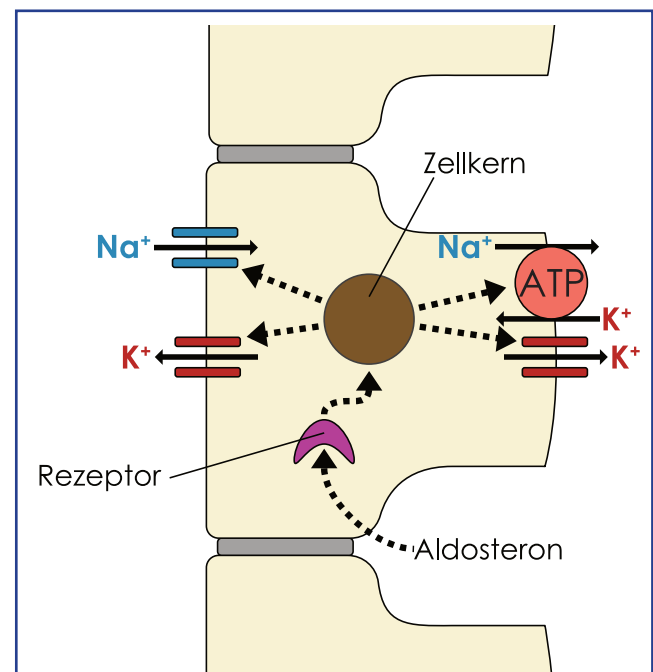


Abb. 5.25: Wirkung von Aldosteron: Aldosteron kann als
lipophiles Hormon in die Zelle diffundieren und dort an
einen Rezeptor binden, der als Transkriptionsfaktor wirkt.
Dieser steigert dann die Proteinbiosynthese des eNaC,
des Kaliumkanals und der Na⁺-/K⁺-ATPase im Sammelrohr.

Durch die vermehrte Anzahl an eNaC im Sammelrohr kann dort die **Natriumresorption** enorm gesteigert werden. So wird der osmotische Gradient im Sammelrohr erhöht. Weil Angiotensin II die Freisetzung von ADH steigert, kann nach Einbau von Aquaporinen Typ 1 dieser erhöhte osmotische Gradient genutzt werden, um Wasser zu resorbieren. Dadurch steigt dann unser Blutdruck wieder.

Die vermehrte Aufnahme von Na^+ in die Sammelrohzellen hat jedoch auch einen (unerwünschten) Nebeneffekt. Es kommt zu einer Steigerung der Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase. Denn diese muss das Natrium basal aus der Zelle transportieren. Dadurch wird dann aber auch vermehrt Kalium in die Zelle aufgenommen. Und weil sich Kaliumkanäle apikal und basal in den Zellen des Sammelrohrs befinden, wird ein Teil dieses Kaliums in den Tubulus abgegeben und geht verloren. Aldosteron führt also zum **Kaliumverlust**.

Übrigens:

Die eNaC sind **Amilorid-sensitiv**. Sie können durch Amilorid gehemmt werden. Sie werden daher in mancher Literatur als ASSC (**a**miloride **s**ensitive **s**odium **c**hannel) bezeichnet.

KLINIK: Herzinsuffizienz

Die Nieren und das Herz gehören zu den wichtigsten Organen unseres Körpers. Da beide in die Steuerung des Blutdrucks und Kreislaufs eingreifen, beeinflussen sie sich gegenseitig. Wenn ein Organ erkrankt ist, stört das deshalb auch die Funktion des anderen Organs.

Wie schon im Kapitel „Herz“ erläutert, ist bei einer Herzinsuffizienz die **Herzleistung reduziert**. Durch das reduzierte **Herzminutenvolumen** sind **Organdurchblutung** und **Blutdruck vermindert**. Gleichzeitig staut sich das Blut vor dem Herz, was beispielsweise zu Ödemen führt.

Die Evolution hat den Menschen jedoch nicht auf Herzinsuffizienzen getrimmt. Unser Körper weiß nicht, was eine Herzinsuffizienz ist. Altersbedingte Krankheiten wie diese gab es früher (vor mehreren Tausend Jahren) nicht, da Menschen zu der Zeit keine so hohe Lebenserwartungen hatten. Hat ein Mensch dennoch eine Herzinsuffizienz bekommen, ist er rasch gestorben: Survival of the fittest.

Das führt dazu, dass unser Körper nicht adäquat auf eine Herzinsuffizienz reagieren kann. Schlechte Organdurchblutung und niedriger Blutdruck sind auch typische Anzeichen eines Blutverlustes. Unser Körper „denkt“ also, dass wir Blut verloren haben, obwohl das gar nicht der Fall ist.

Der Körper reagiert, indem er das Blutvolumen erhöht und so die vermeintliche Blutung kompensiert. Das RAAS wird aktiviert. Dadurch wird in den Nieren vermehrt **Wasser resorbiert** (Erhöhung des Blutvolumens) und der **Sympathikus aktiviert** (Vasokonstriktion und dadurch Erhöhung des Blutdrucks).

Das ist aber genau die falsche Reaktion unseres Körpers. Das ohnehin schon mangelhaft arbeitende Herz wird durch das zusätzliche Blutvolumen und den erhöhten peripheren Widerstand nur noch zusätzlich belastet. Es wird dadurch noch mehr geschädigt. Es bildet sich ein Teufelskreis, in dem sich die Herzinsuffizienz zunehmend verschlechtert: Reduzierte Herzleistung → erhöhte RAAS-Aktivität → noch weiter reduzierte Herzleistung → noch weiter erhöhte RAAS-Aktivität → usw.

Zusammenfassung:

Die Macula densa registriert einen zu niedrigen Blutdruck durch eine erniedrigte NaCl -Konzentration im Tubulussystem. Sie induziert dann eine Renin-Freisetzung aus den Polkissen der Vas afferens. Renin spaltet Angiotensinogen zu Angiotensin I, das dann von ACE in Angiotensin II umgewandelt wird. Angiotensin II verursacht Durst, setzt ADH und Aldosteron frei und verstärkt die Wirkung des Sympathikus.

Aldosteron ist ein lipophiles Steroidhormon und kann in die Zellen des Sammelrohrs diffundieren. Dort verstärkt es die Expression von Genen für eNaC, Kaliumkanäle und die Na^+/K^+ -ATPase.

Bei Herzinsuffizienz führen das reduzierte Herzminutenvolumen und der erniedrigte Blutdruck zu einer Aktivierung des Sympathikus und des RAAS, was das Herz durch Steigerung des Blutvolumens und Erhöhung des vaskulären Widerstands zusätzlich belastet.

5.5 Diuretika

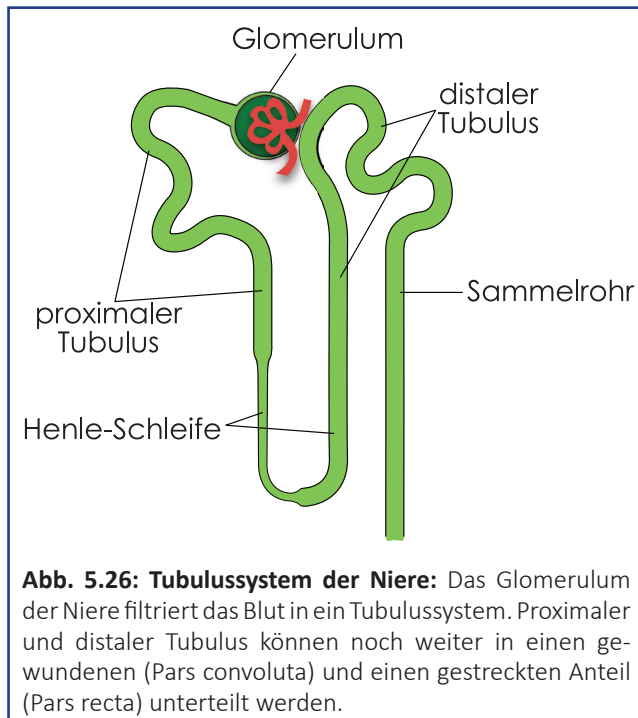


Abb. 5.26: Tubulussystem der Niere: Das Glomerulum der Niere filtert das Blut in ein Tubulussystem. Proximaler und distaler Tubulus können noch weiter in einen gewundenen (Pars convoluta) und einen gestreckten Anteil (Pars recta) unterteilt werden.

Diurese ist nicht gleich Diurese. Es gibt unterschiedliche Diureseformen, die man kennen sollte.

Diureseformen

- **Wasserdurese:** Bei Wasserüberschuss wird kein ADH ausgeschüttet. Die Folgen, die sich daraus ergeben, haben wir bereits kennengelernt: Im Sammelrohr werden die Aquaporine 2 nicht in die Zellmembran eingebaut, sodass es wasserundurchlässig bleibt. Eine Wasserresorption ist damit nicht möglich.
- **Osmotische Diurese:** Vor allem für Patienten mit Diabetes mellitus ist diese Art der Diurese von Relevanz. Durch den stark erhöhten Glucosepiegel im Blut wird Glucose vermehrt filtriert, sodass die Resorptionsmechanismen an ihre Grenzen stoßen und Glucose im Harn verbleibt. Da Glucose osmotisch aktiv ist, reduziert es den osmotischen Gradienten. Das Wasser wird daher vom Nierenmark nicht mehr so stark osmotisch angezogen und es verbleibt mehr im Harn als normal.
- **Druckdiurese:** Auch ein erhöhter Blutdruck kann zu einer gesteigerten Wasser- und Salzausscheidung führen. Der Grund ist bisher noch nicht eindeutig geklärt. Es wird vermutet, dass

durch den hohen Blutdruck das Mark zu stark durchblutet und damit ausgespült wird und so die osmotisch wirksamen Teilchen aus dem Extrazellularraum geschwemmt werden. Das reduziert den osmotischen Gradienten und dadurch die Wasserresorption im Sammelrohr.

Merke:

Druckdiurese ist nicht Folge einer gesteigerten Filtration.

Was sind Diuretika?

Diuretika sind Arzneimittel, die zur **Ausschwemmung** von Wasser aus dem Körper eingesetzt werden. Sie fördern die Diurese oder antagonisieren eine Anti-diurese. Je nach Angriffsort bzw. Wirkungsweise unterscheidet man verschiedene Formen von Diuretika. Die meisten sind jedoch auch gleichzeitig Saluretika. Das bedeutet, dass sie die Ausscheidung von Salzen fördern.

Das Grundprinzip der Diuretika ist eine **Hemmung des osmotischen Gradienten**. Das Tubulussystem dient ja dazu, im Nierenmark eine hohe Konzentration osmotisch wirksamer Teilchen (vornehmlich Natrium) aufzubauen. Im Sammelrohr wird dann der osmotische Gradient zwischen Tubuluslumen und Nierenmark dazu benutzt, um Wasser aus dem Harn zu resorbieren.

Die meisten Diuretika hemmen nun an spezifischen Stellen die Natriumresorption und reduzieren so den osmotischen Gradienten.

Als Faustregel gilt dabei: Je proximaler im Tubulussystem (also je näher am Glomerulus) die Hemmung der Natriumresorption erfolgt, desto schwächer wirken Diuretika. Die verminderte Natriumresorption kann dann nämlich in den folgenden Tubulusabschnitten kompensiert werden. Diese Kompensation hebt die Wirkung der Diuretika natürlich nicht vollends auf, reduziert sie aber.

Diuretika und Kalium

Merke:

Mit Ausnahme der kaliumsparenden Diuretika und der osmotischen Diuretika verursachen alle Diuretika eine **Hypokaliämie**.

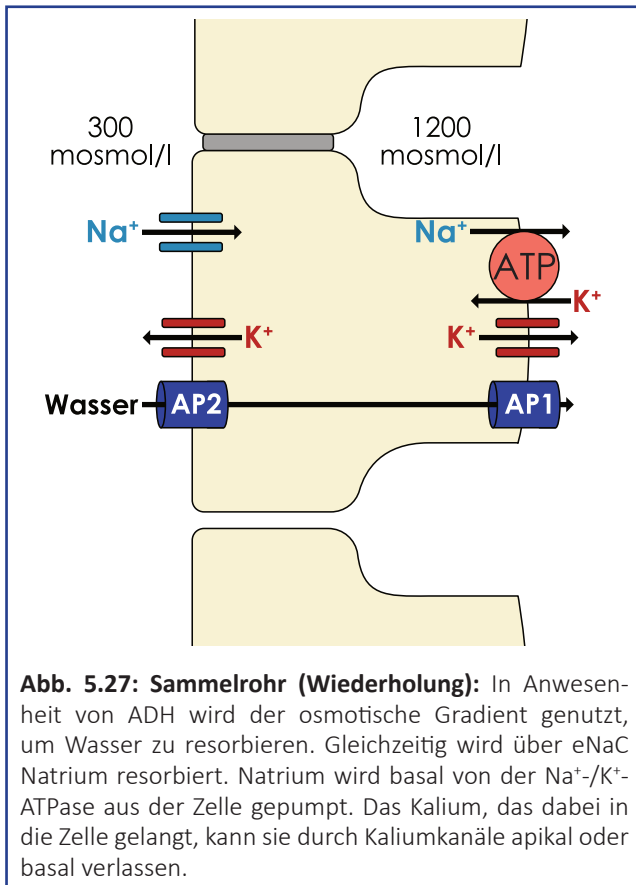


Abb. 5.27: Sammelrohr (Wiederholung): In Anwesenheit von ADH wird der osmotische Gradient genutzt, um Wasser zu resorbieren. Gleichzeitig wird über eNaC Natrium resorbiert. Natrium wird basal von der Na⁺/K⁺-ATPase aus der Zelle gepumpt. Das Kalium, das dabei in die Zelle gelangt, kann sie durch Kaliumkanäle apikal oder basal verlassen.

Grund ist, dass sie alle – mit Ausnahme der kaliumsparenden Diuretika und der osmotischen Diuretika – die Natriumresorption hemmen. Das bedeutet nun aber, dass im Sammelrohr mehr Natrium zur Verfügung steht und der Konzentrationsgradient für Natrium wesentlich größer ist. Die Natriumresorption über eNaC-Kanäle läuft im Sammelrohr deshalb sehr viel effizienter als normal ab. Wie wir aber gelernt haben, kostet die Natriumresorption im Sammelrohr Kalium. Denn die erhöhte intrazelluläre Natriumresorption treibt die Na⁺/K⁺-ATPase an. Dadurch wird Kalium in die Zelle transportiert und dieses verlässt die Zelle über apikale oder basale Kaliumkanäle. Ein Teil des Kaliums geht also verloren und wird mit dem Urin ausgeschieden (sh. Abb. 5.27).

Die Gefahr einer Hypokaliämie darf daher bei Einsatz von Diuretika nicht unterschätzt werden. Folgen sind unter anderem Lähmungen, Obstipation, Herzrhythmusstörungen wie Vorhof-/Kammerflimmern und der Tod.

Carboanhydrase-Hemmer

Beispiel: **Acetazolamid**

Diese Wirkstoffe hemmen die **Carboanhydrase**. Sie wandelt im proximalen Tubulus HCO₃⁻ mittels H⁺

in CO₂ und H₂O um. Das CO₂ kann dann in die Zelle diffundieren, wo es wiederum enzymkatalysiert zu HCO₃⁻ und H⁺ reagiert (sh. Abb. 5.28).

Wird die Aktivität dieses Enzyms gehemmt, fallen intrazellulär weniger Protonen an. Der apikal gelegene Na⁺/H⁺-Antiporter wird gedrosselt und es wird weniger Natrium resorbiert.

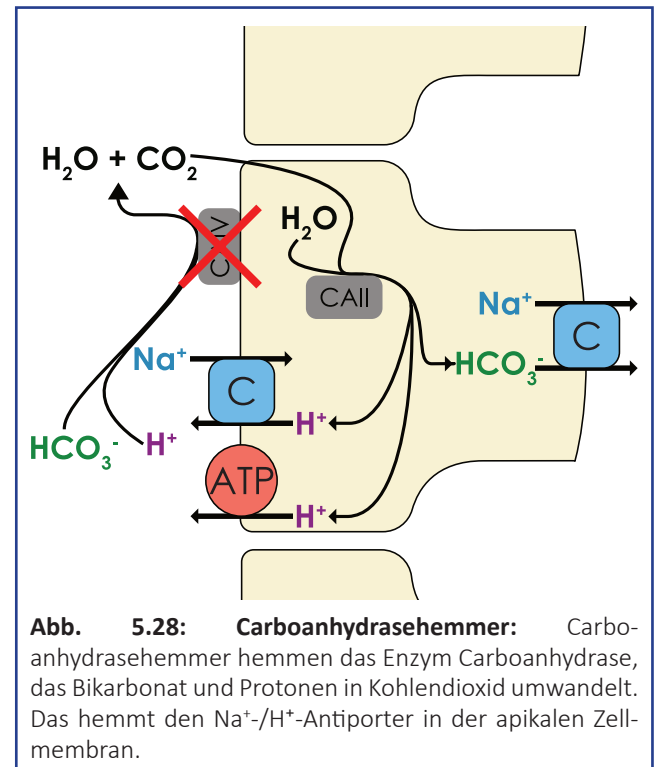


Abb. 5.28: Carboanhydrasehemmer: Carboanhydrasehemmer hemmen das Enzym Carboanhydrase, das Bicarbonat und Protonen in Kohlendioxid umwandelt. Das hemmt den Na⁺/H⁺-Antiporter in der apikalen Zellmembran.

Die Effektivität dieser Diuretika ist allerdings nur gering, da sie auf den proximalen Tubulus wirken und daher die Wirkung über den Rest des Tubulussystems kompensiert werden kann.

Indikationen: Weil die diuretische Wirkung der Carboanhydrasehemmer so gering ist, werden sie oft gar nicht mehr zu den Diuretika gezählt. Sie werden im Wesentlichen nur noch zur Behandlung des Glaukoms und zur Prophylaxe der Höhenkrankheit verwendet.

Nebenwirkungen: Wie schon erläutert, verursachen sie eine Hypokaliämie. Diese wiederum hemmt die Insulinausschüttung und führt so zu einer Hyperglykämie. Da die Resorption von Bicarbonat gehemmt wird, können sie auch eine metabolische Azidose (saurer Blut-pH) verursachen. Das ist auch der Grund, weshalb man mit ihnen die Höhenkrankheit behandeln kann. Denn sie kompensieren die bei der Höhenkrankheit typische respiratorische Alkalose (basischer Blut-pH).

Schleifendiuretika

Beispiel: **Furosemid**

Schleifendiuretika hemmen den **Na⁺-/K⁺/2Cl⁻-Symporter** im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife und reduzieren so den osmotischen Gradienten im Sammelrohr.

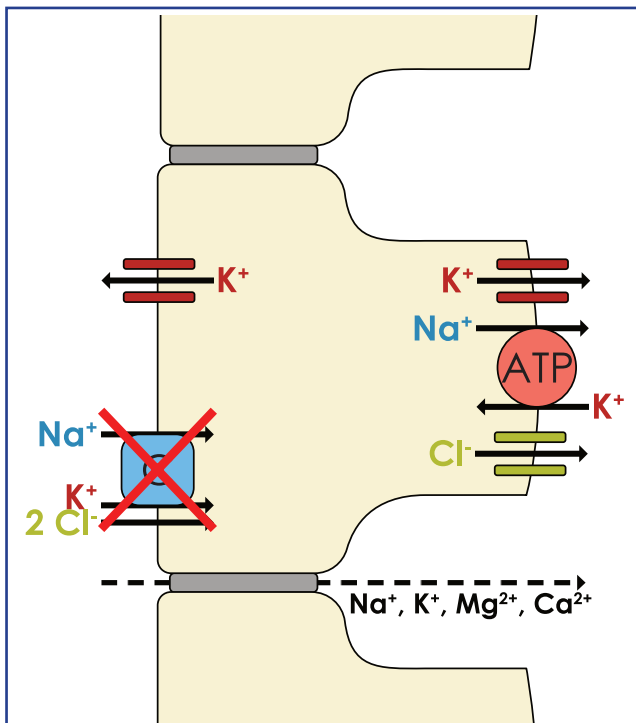


Abb. 5.29: Schleifendiuretika: Schleifendiuretika hemmen den Na⁺-/K⁺-/2Cl⁻-Symporter im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife.

Der Symporter baut allerdings im Lumen der Henle-Schleife normalerweise ein positives Potential auf. Dieses wird genutzt, um Kationen, wie Magnesium und Calcium parazellulär zu resorbieren (sh. Abb. 5.29). Schleifendiuretika können daher – zusätzlich zum Kaliumverlust – zu Calcium- und Magnesiummangel führen.

Indikationen: Schleifendiuretika werden bei kardialen, hepatischen und renalen Ödemen, bei Herzinsuffizienz (Entlastung des Herzens), arterieller Hypertonie, Hypercalciämie und Hyperkaliämie eingesetzt.

Nebenwirkungen: Neben Hypokaliämie, Hypocalciämie und Hypomagnesiämie haben sie eine ototoxische Wirkung (schädigt das Gehör), da der Na⁺-/K⁺-/2Cl⁻-Symporter auch im Innenohr vorhanden ist (jedoch Typ 1, nicht Typ 2). Der hohe Wasserver-

lust kann außerdem das Thromboserisiko erhöhen und Gichtanfälle auslösen.

Thiaziddiuretika

Beispiel: **Hydrochlorothiazid**

Thiazide hemmen einen **Na⁺-/Cl⁻-Symporter** im distalen Tubulus, was sich ebenfalls auf den osmotischen Gradienten auswirkt (sh. Abb. 5.30).

Der verminderte Natriumspiegel in der Zelle erhöht die Aktivität eines basal gelegenen **Na⁺-/Ca²⁺-Antiporters**, welcher Calcium aus der Zelle transportiert. Da auf diese Weise der intrazelluläre Ca²⁺-Spiegel sinkt, erhöht sich der Calciumgradient zwischen Urin und Zelle und Calcium kann besser über apikale **Calciumkanäle** aus dem Lumen des Sammelrohrs in die Zelle diffundieren. Dies kann bei Patienten benutzt werden, um die renale Calciumausscheidung zu reduzieren. Notwendig wird das zum Beispiel, wenn Patienten zu viel Calcium im Urin ausscheiden. Steigt die Calciumkonzentration nämlich über einen bestimmten Wert (Stichwort: Löslichkeitsprodukt), kann es mit Anionen, die sich auch im Harn befinden, ein festes Salz bilden. Man sagt, dass es ausfällt. Dies kann den Harnfluss stören.

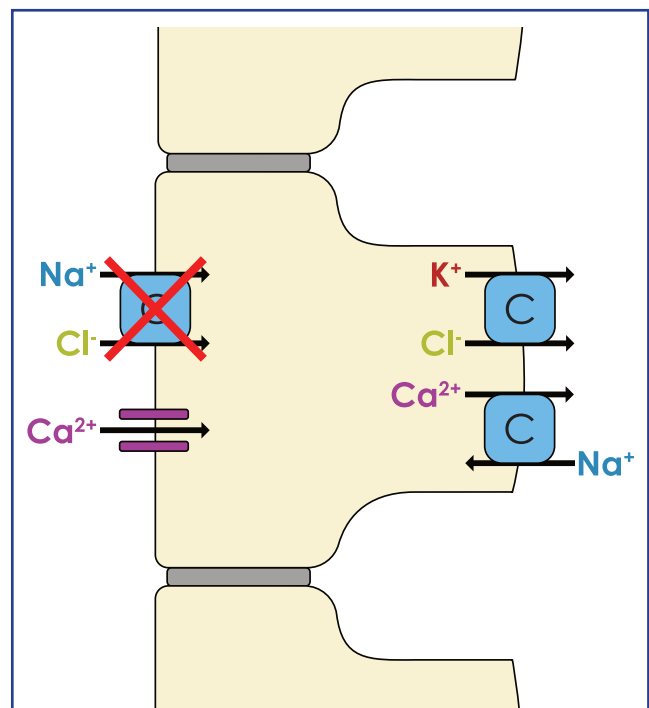


Abb. 5.30: Thiaziddiuretika: Thiaziddiuretika hemmen den Na⁺-/Cl⁻-Symporter im distalen Tubulus. Die verminderte Natriumresorption steigert die Aktivität des basal gelegenen Na⁺-/Ca²⁺-Antiporters, weil die Triebkraft für Natrium steigt.

Indikationen: Thiaziddiuretika werden bei kardialen, hepatischen und renalen Ödemen, bei Herzinsuffizienz (Entlastung des Herzens) und arterieller Hypertonie eingesetzt.

Nebenwirkungen: Auch Thiaziddiuretika können eine Hypokaliämie hervorrufen. Anders als Schleifendiuretika zählt zu ihren Nebenwirkungen jedoch keine Hypo-, sondern eine Hypercalciämie.

Kaliumsparende Diuretika

Beispiel: **Amilorid**

Diese Diuretika **blockieren** die durch Aldosteron exprimierte **eNaC**. Durch die fehlende Natriumresorption kann kein ausreichender osmotischer Druck aufgebaut werden (sh. Abb. 5.31).

Man spricht auch von kaliumsparenden Diuretika. Da sie im Sammelrohr die Natriumresorption vermindern, muss auch weniger Natrium aus der Zelle in Richtung Blut transportiert werden. Die Aktivität der **Na⁺/K⁺-ATPase** wird also **gehemmt**. Da dadurch weniger Kalium in die Zelle gelangt, kann auch weniger Kalium von der Zelle durch die apikalen Kaliumkanäle in den Harn gelangen und verloren gehen.

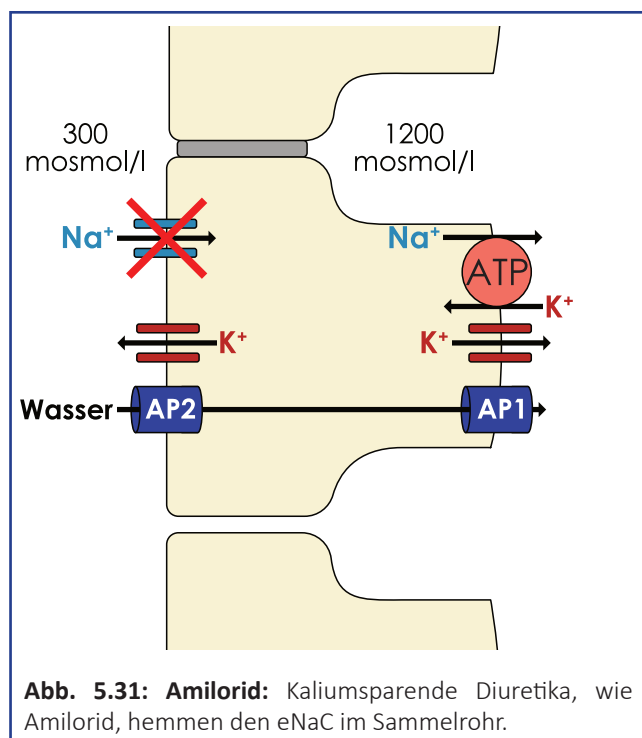


Abb. 5.31: Amilorid: Kaliumsparende Diuretika, wie Amilorid, hemmen den eNaC im Sammelrohr.

Indikationen: Amilorid wird nur in Kombination mit Thiazid- oder Schleifendiuretika eingesetzt. Sie intensivieren die Wirkung dieser Diuretika und reduzieren das Risiko einer Hypokaliämie.

Nebenwirkungen: Die gefährlichste Nebenwirkung von kaliumsparenden Diuretika ist die Hyperkaliämie. Sie kann bradykarde Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand auslösen.

Aldosteron-Antagonisten

Beispiel: **Spironolacton**

Diese Diuretika binden an den **Aldosteron-Rezeptor** und blockieren diesen, ohne dabei eine Wirkung hervorzurufen (kompetitive Hemmung).

Auch diese Gruppe zählt man zu den **kaliumsparenden** Diuretika. Aufgrund ihrer eigenen Spezifität werden sie jedoch zu einer eigenen Klasse zusammengefasst. Aldosteron-Antagonisten benötigen mehr Zeit als andere Diuretika, bis eine Wirkung eintritt, da sie in die Genexpression eingreifen. Sie verhindern zwar eine Bildung neuer eNaC, allerdings gibt es zu dem Zeitpunkt, an dem die Proteinbiosynthese gehemmt wird, noch funktionstüchtige Kanäle in der Membran. Und es dauert, bis diese abgebaut werden.

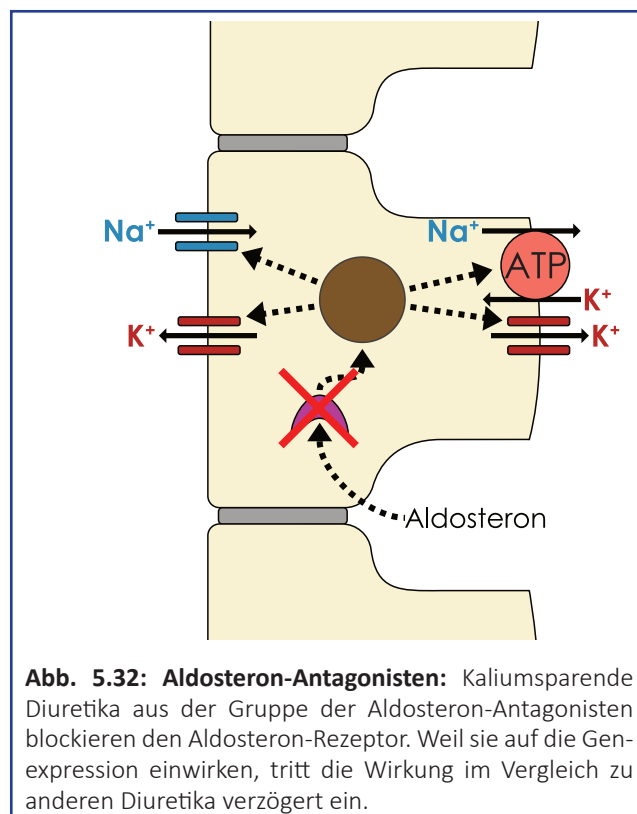


Abb. 5.32: Aldosteron-Antagonisten: Kaliumsparende Diuretika aus der Gruppe der Aldosteron-Antagonisten blockieren den Aldosteron-Rezeptor. Weil sie auf die Genexpression einwirken, tritt die Wirkung im Vergleich zu anderen Diuretika verzögert ein.

Indikationen: Spironolacton wird beim primären Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom) und zur Ausschwemmung von Ödemen eingesetzt. Außerdem können sie in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzt werden.

Nebenwirkungen: Aldosteron bindet nicht nur an den Aldosteron-Rezeptor, sondern auch an Rezeptoren für Progesteron und Androgen. Beides sind Sexualhormone, die auch aus Cholesterin aufgebaut werden. Es kann daher Gynäkomastie, Impotenz und Menstruationsstörungen hervorrufen. Außerdem besteht die Gefahr einer Hyperkaliämie.

Osmotische Diuretika

Beispiel: **Mannitol**

Osmotische Diuretika unterscheiden sich im Wirkmechanismus von den anderen, die wir bereits kennengelernt haben. Sie greifen nicht in den Natriumhaushalt ein.

Osmotische Diuretika sind Arzneimittel, die in der Niere frei filtriert werden, aber nicht resorbiert werden können. Da sie nicht in die Zellen aufgenommen werden können, verbleiben sie im Harn. Als **osmotisch wirksame Teilchen** reduzieren sie den osmotischen Gradienten, in dem sie die Konzentration osmotisch aktiver Teilchen im Harn erhöhen. Dadurch wird Wasser im Sammelrohr schlechter resorbiert.

Indikationen: Osmotische Diuretika haben als Diuretika keine klinische Bedeutung. Sie werden aber bei Hirnödemen und Glaukomen eingesetzt.

Nebenwirkungen: Osmotische Diuretika sind bei Herzerkrankungen (insbesondere bei Herzinsuffizienz) kontraindiziert, da sie das Herz belasten können.

Zusammenfassung:

Man unterscheidet Wasserdiurese, Druckdiurese und osmotische Diurese.

Diuretika dienen der Ausschwemmung von Wasser aus dem Körper. Mit Ausnahme von kaliumsparenden Diuretika verursachen sie alle einen Verlust von Kalium.

Carboanhydrasehemmer blockieren die Carboanhydrase. Schleifendiuretika hemmen den $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter, Thiaziddiuretika den Na^+/Cl^- -Symporter. Kaliumsparende Diuretika blockieren die eNaC des Sammelrohrs, Aldosteron-Antagonisten dagegen (auch kaliumsparend) wirken als Antagonist am Rezeptor für Aldosteron. Sie benötigen die längste Zeit bis zum Einsetzen der Wirkung, da sie in die Genexpression eingreifen. Osmotische Diuretika erhöhen die Osmolarität im Tubulusinneren.

5.6 Atrionatriuretisches Peptid (ANP)

Die Niere übernimmt drei wichtige regulatorische Aufgaben: Kontrolle von Osmolarität, Blutdruck und Blutvolumen.

Merke:

ADH reguliert die Osmolarität. Das RAAS reguliert den Blutdruck. ANP reguliert das Blutvolumen.

ANP und seine Freisetzung

Das **A**trionatriuretische **P**eptid (**ANP**) besteht aus 28 Aminosäuren, die über eine Disulfidbrücke eine ringförmig geschlossene Peptidkette bilden. Es wird in myoendokrinen Zellen des Herzens, vor allem im Bereich des rechten Vorhofs und der Herzohren, produziert und in Sekretvesikeln gespeichert.

Ist das Blutvolumen erhöht, kommt es infolge einer **Druckerhöhung** im Herzen zu einer **Dehnung** des Myokards, welche die Freisetzung des Hormons auslöst.

Doch auch sympathische Stimulation, Angiotensin II und Endothelin können die Ausschüttung des Hormons induzieren. Es wird vermutet, dass auch Hypernatriämie eine der Ursachen sein kann. Versuche haben zudem gezeigt, dass die ANP-Sekretion durch Eintauchen des Körpers in Wasser oder durch Bewegung gesteigert werden kann.

Wirkung von ANP

Es existieren drei Typen von Rezeptoren für ANP. **NPRA** (**n**atriuretic **p**eptide **r**eceptor **A**) und **NPRB** (**n**atriuretic **p**eptide **r**eceptor **B**) sind mit einer **membranständigen Guanylatcyclase** gekoppelt, die GTP zu cGMP umwandelt. cGMP wiederum aktiviert die Proteinkinase G (*sh. Abb. 5.33*).

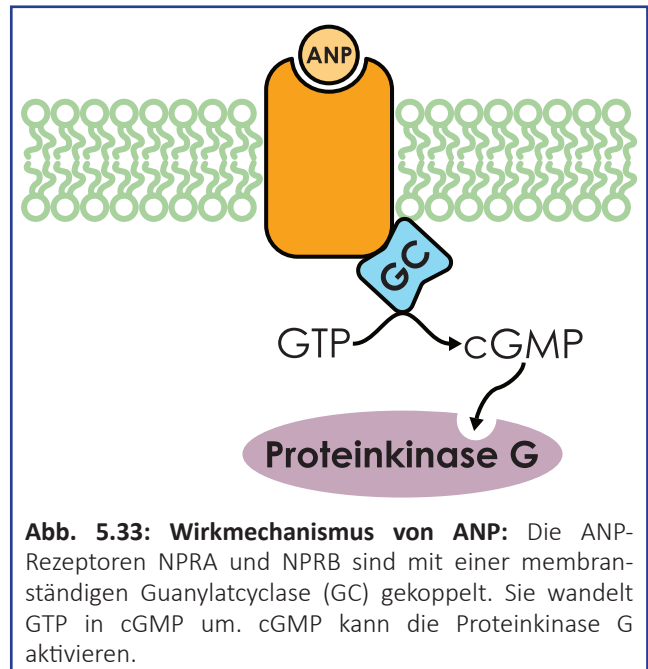


Abb. 5.33: Wirkmechanismus von ANP: Die ANP-Rezeptoren NPRA und NPRB sind mit einer membranständigen Guanylatcyclase (GC) gekoppelt. Sie wandelt GTP in cGMP um. cGMP kann die Proteinkinase G aktivieren.

In der **Niere** senkt ANP dadurch die Freisetzung von **Renin** und im Bereich des distalen Tubulus und des Sammelrohres die **Natriumresorption**. In der **Nebenniere** wird zusätzlich die **Aldosteronausschüttung** reduziert. Beide Prozesse bewirken eine vermehrte **Wasserausscheidung**.

Auf **Gefäße** wirkt ANP (ähnlich wie NO, das die cytosolische Guanylatcyclase aktiviert) **relaxierend**. Dies wirkt sich vor allem auf die **Vasa afferentia** der Glomeruli aus, was die **glomeruläre Filtrationsrate** und Durchblutung des **Nierenmarks** erhöht. Die Erschlaffung der Muskulatur wird nicht nur durch Aktivierung von MLCP bzw. Hemmung von MLCK erreicht. Proteinkinase G ist auch in der Lage, die Effektivität einer Calciumpumpe zu fördern, sodass mehr Ca^{2+} aus dem Cytosol entfernt wird.

In **Fettzellen** reduziert ANP die Freisetzung **freier Fettsäuren**. Zudem induziert es die Phosphorylierung und damit Aktivierung des Enzyms **hormonsensitive Lipase**, welches gespeicherte Fette in ihre Bestandteile zerlegt.

Der dritte Rezeptor, **NPRC** (**n**atriuretic **p**eptide **r**eceptor **C**), eliminiert wahrscheinlich überflüssiges ANP aus dem Kreislauf. Seine Wirkung ist jedoch noch nicht ausreichend erforscht.

Klinische Bedeutung von ANP

Die Freisetzung von ANP ist bei Herzinsuffizienz erhöht. Durch die verminderte Herzleistung wird das Herz nämlich durch das Blut, das sich im und vor dem Herzen staut, gedehnt. Auch bei einem Herzinfarkt

kann die ANP-Freisetzung erhöht sein, weil durch den Untergang von Myokardzellen das ANP (das in den Zellen war) in die Blutbahn gelangt.

Man könnte die ANP-Menge im Blut also für die Diagnostik von kardialen Erkrankungen bestimmen. Im klinischen Alltag hat sich jedoch die Messung von **BNP** bzw. **NT-proBNP** durchgesetzt. NT-proBNP (**N**-terminales **pro-BNP**) ist die Vorstufe von BNP (**b**rain **n**atriuretic **p**eptide), das wie ANP zu den natriuretischen Peptiden zählt und ebenfalls im Herz gebildet wird (allerdings besonders in den Ventrikeln).

Übrigens:

Auch BNP wirkt vasodilatatorisch und hemmt das RAAS.

Zusammenfassung:

ANP wird aus den Herzohren bei Dehnung freigesetzt. Es bindet an Rezeptoren, die mit einer membranständigen Guanylatcyclase gekoppelt sind.

ANP senkt die Renin- und Aldosteronfreisetzung und wirkt relaxierend auf Gefäße.

Klinische Bedeutung haben BNP und seine Vorstufe NT-proBNP. BNP wird auch bei Dehnung vom Herzen ausgeschüttet. BNP und NT-proBNP sind Marker für den Untergang von Herzmuskelzellen.

6. Atmung

„Im Atemholen sind zweierlei Gnaden:
Die Luft einziehen, sich ihrer entladen;
jenes bedrängt, dieses erfrischt;
so wunderbar ist das Leben gemischt.
Du danke Gott, wenn er dich preßt,
und dank ihm, wenn er dich wieder entläßt!“

Johann Wolfgang von Goethe

Warum atmen wir eigentlich? Die Physiologie kann ihren Teil dazu beitragen, diese philosophische Frage zu beantworten. Die Frage ist auch gerechtfertigt. Denn Bakterien atmen beispielsweise überhaupt nicht. Der Grund ist aber schnell erklärt. Der Körper eines Bakteriums ist so klein (ca. 1 μm ; zum Vergleich ein menschlicher Erythrozyt: ca. 7 μm), dass die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen durch Diffusion erfolgen kann. Beim Menschen mit seiner Körpergröße wäre dies nicht möglich, weil die Diffusion ein sehr langsamer Prozess ist. Es ist daher sinnvoll, dass es zur Ausbildung von Gefäßen gekommen ist, die den Sauerstoff und die Nährstoffe per konvektiven Transport an die Zielorte bringen. Atmung ist die Grundlage des Lebens!

Wir atmen in Ruhe ca. 12 – 16 Mal die Minute ein und aus. Schon mal gemerkt? Wie denn auch? Wir atmen ja in der Regel auch unbewusst. Es ist ein Prozess, über den wir uns keine Gedanken machen müssen. Die Bedeutung der Atemzüge wird uns erst dann bewusst, wenn wir die Luft anhalten oder – wenn wir beispielsweise aus Altersgründen – nicht mehr normal atmen können.

Die Lunge hat zwei Funktionen:

- Oxygenierung – das Blut mit Sauerstoff anreichern.
- Ventilation – um Kohlendioxid abzuatmen.

Man unterscheidet zwei Formen von Atmung: eine äußere und eine innere Atmung. Die innere Atmung beschreibt die Vorgänge bei der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien (Endatmung). Die äußere Atmung beschreibt den Gasaustausch in der Lunge. Wir beschäftigen uns in diesem Kapitel mit der äußeren Atmung.

Dhurjati Paul und Stephan Schäfer

6.1 Spirometrie und elastische Widerstände	191
6.2 Visköse Widerstände	203
6.3 Pulmonaler Gasaustausch, pulmonale Perfusion	209
6.4 O ₂ - und CO ₂ -Transport	216
6.5 Säure-Base-Haushalt.....	224
6.6 Regulation des Atemantriebs	231

6.1 Spirometrie und elastische Widerstände

Aufbau des respiratorischen Systems

Zunächst einmal sollten wir uns an den anatomischen Aufbau des Atemapparates erinnern (sh. Abb. 6.1).

Man unterteilt das respiratorische System in **luftleitende** (nicht am Gasaustausch beteiligte) und **respiratorische** (am Gasaustausch beteiligte) Abschnitte. Macht euch bewusst: Die Lungenoberfläche beträgt in etwa **100 m²** – das ist so groß wie ein Tennisplatz! Die Luft gelangt über die Trachea in die sich immer weiter aufteilenden Bronchien bis zu den Bronchioli terminalis. Bis hierhin handelt es sich um rein luftleitende Strukturen, die die Luft anfeuchten und etwas anwärmen. Ab jetzt beginnen die **Bronchioli respiratorii**, die den Ductus alveolaris und Saccus alveolaris mit den Alveolen bilden. Diese Strukturen, insbesondere die Alveolen, sind verantwortlich für den Gasaustausch.

Die Alveolen bestehen aus zwei Typen von **Alveolarepithelzellen (oder Pneumozyten)**:

- Die **Typ-I-Zellen** kleiden die Alveolen von innen aus. Sie sind fest miteinander verbunden und

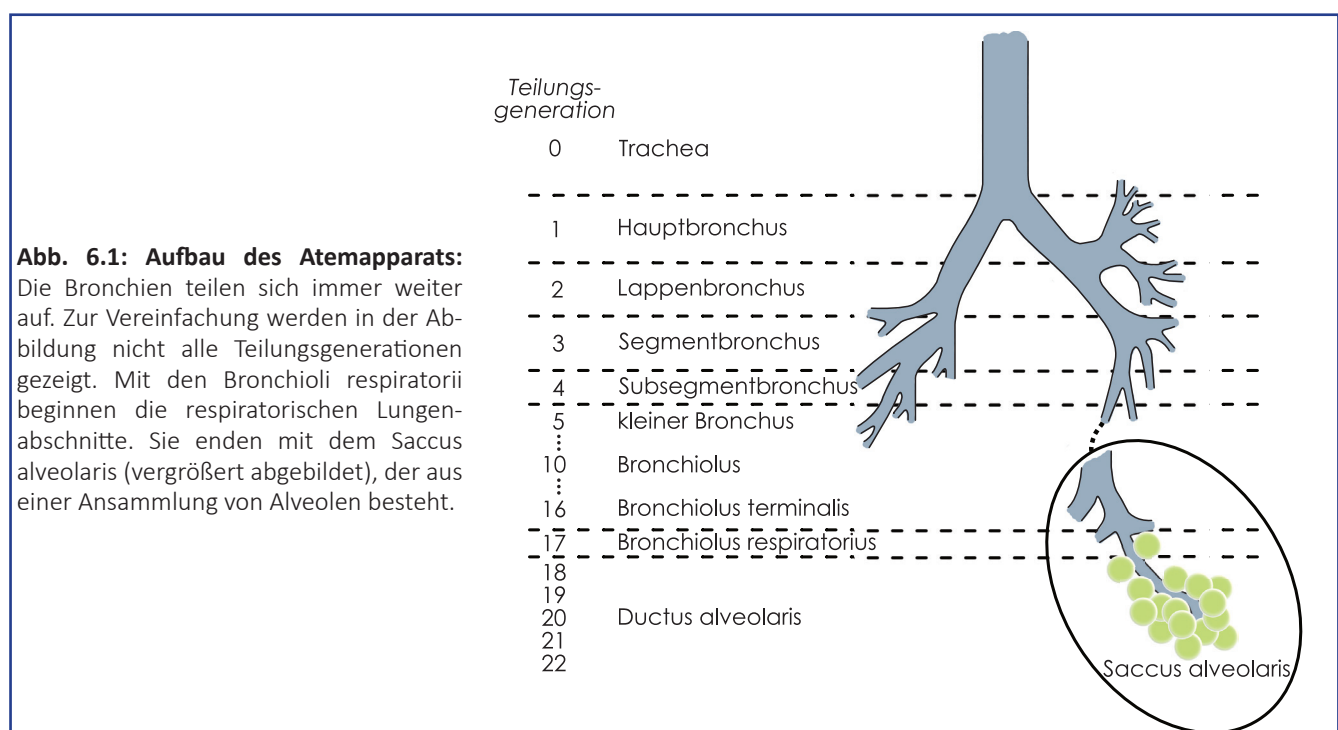
lassen keine Zwischenräume frei. Zwischen ihnen befinden sich elastische Septen, in denen die Blutgefäße verlaufen.

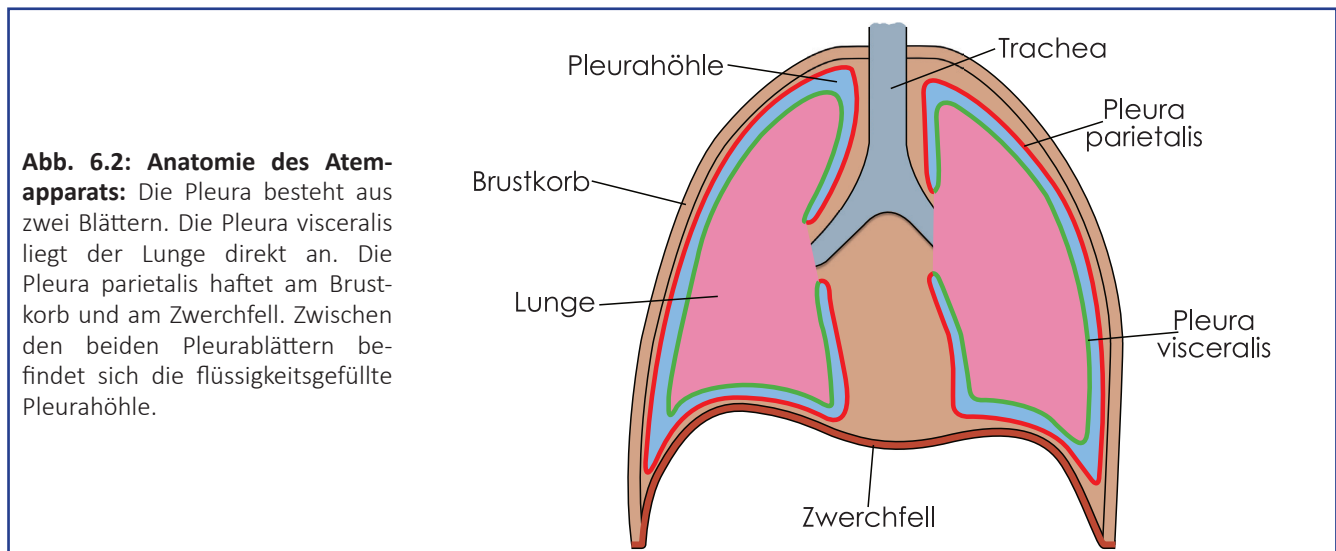
- Die **Typ-II-Zellen** produzieren **Surfactant (Surface active Agent)**, das die Oberflächenspannung reduzieren soll.

Surfactant. Die Alveolen tendieren aufgrund ihrer **Eigenelastizität** dazu, in sich zusammenzufallen (große Oberflächenspannung). Da dann kein Gasaustausch mehr möglich wäre, muss dies verhindert werden.

Surfactant ist ein Gemisch aus Lipiden und Proteinen (Surfactant-Proteine A, B und C), das Eigenschaften von Detergenzien besitzt (vergleichbar mit dem Spülmittel in der Küche). Dieses Surfactant ist wie ein Film über die gesamte Alveolenoberfläche verteilt und sorgt für eine **Herabsetzung der Oberflächenspannung**. So wird eine vollständige Entfaltung der Lunge ermöglicht.

Die Produktion von Surfactant beginnt erst ab der 24. Schwangerschaftswoche. Vor der 34. Schwangerschaftswoche ist Surfactant aber noch nicht in ausreichender Menge vorhanden, sodass die Lunge nicht ganz entfaltet ist. Frühgeburten ab der 30. Woche müssen deshalb künstlich mit Überdruck beatmet werden. Der Überdruck wirkt der Oberflächenspannung entgegen und drückt die Lunge auf. Frauen, denen eine Frühgeburt zwischen der 24. – 34. Schwangerschaftswoche droht, verabreicht man Steroide. Sie beschleunigen die Lungenreifung des





Kindes. Zusätzlich gibt man dem Fröhchen (nach der Geburt) künstliches Surfactant.

Fröhchen, die vor der 23. Schwangerschaftswoche geboren werden, sind in der Regel nicht lebensfähig.

mindert. Man spricht auch von der **Pleurahöhle (= Pleuraspalt)** (sh. Abb. 6.2).

Diese Pleurahöhle ist das Ergebnis der **entgegengesetzten Kräfte** der Lungenoberfläche, die aufgrund ihrer elastischen Fasern **kollabieren** möchte, und der starren und muskulösen Thoraxwand, die sich **ausdehnen** möchte. Die beiden Pleurablätter wollen sich also in unterschiedliche Richtungen ausdehnen. Dadurch entsteht ein negativer Druck (= Unterdruck) im Pleuraspalt in Höhe von etwa **-6 cmH₂O**. Dieser Unterdruck erzeugt einen Sog, der bewirkt, dass sich die beiden Pleurablätter eng aneinander anlegen. Der Unterdruck sorgt damit auch dafür, dass die Pleura visceralis (und damit die Lunge) und die Pleura parietalis sich gemeinsam in eine Richtung bewegen, sowohl bei der In- als auch bei der Expiration.

Inspiration

Die Inspiration (= Einatmung) wird vom **Zwerchfell** getragen. Es kontrahiert sich und senkt sich ab. Dadurch vergrößert sich der Thorax und die Pleura parietalis entfernt sich von der Pleura visceralis. Der Pleuraspalt wird also größer. Dies bewirkt eine Steigerung des Unterdrucks im Pleuraspalt. Die Lunge muss dem Unterdruck folgen und wird in Richtung Thorax gesogen (sie folgt ja den Bewegungen des Thorax). Sie dehnt sich aus. So gelangt Luft in unsere Lunge. Wir atmen ein.

Durch die Steigerung des Unterdrucks im Pleuraspalt bei Inspiration können Werte von bis zu **-7 cmH₂O** erreicht werden.

Unterstützt werden kann dieser Prozess von **Atemhilfsmuskeln** (z.B. Mm. intercostales externi, Mm. scaleni). Sie ziehen an den Rippen und erweitern dadurch den

Wie atmen wir?

Die Lunge wird von der direkt anliegenden Pleura visceralis umgeben. Darum wiederum befindet sich die Pleura parietalis, die der Thoraxwand anliegt.

Zwischen beiden Pleurablättern liegt ein luftleerer Raum mit ein wenig Pleuraflüssigkeit (etwa 5 ml), die die Reibung zwischen den beiden Pleurablättern

Thorax, was den Pleuraspalt auch vergrößert. Dadurch kann der Unterdruck noch weiter erhöht werden (sh. Abb. 6.3).

Mit der Ausdehnung der Lunge dehnen sich auch die Alveolen aus. Dadurch hat die Luft in den Alveolen mehr Platz und der intraalveoläre Druck sinkt unter den Druck im Nasen-Mund-Raum und wird negativ. Es entsteht also ein Druckgefälle vom Mund in Richtung Alveolen. Die Luft wird dann entlang dieses Gefälles in die Lunge gesogen (sh. Abb. 6.4).

Übrigens:

Ein Staubsauger funktioniert nach einem ähnlichen Prinzip.

Das Einsaugen der Luft erfolgt etwas zeitverzögert. Luft besitzt nämlich eine gewisse Trägheit und kann sich der Änderung des Lungenvolumens bzw. des Drucks in den Alveolen nicht sofort anpassen. Die Luft strömt schließlich so lange in die Lunge, bis es keinen Druckunterschied zwischen Alveolen und Nasen-Mund-Raum mehr gibt. Dann wird keine Luft mehr bewegt.

Expiration

Im Gegensatz zur Inspiration, für die sich das Zwerchfell aktiv kontrahieren muss, geht die Expiration ohne Kraftaufwand aufgrund der **elastischen Rückstellkräfte** der Lunge vonstatten. Die Muskeln, die die Inspiration bewirkt haben, erschlaffen. Dadurch überwiegen nun die elastischen Rückstellkräfte der Lunge, welche

durch die Vielzahl an elastischen Fasern im Lungengewebe entstehen. Die Lunge zieht sich zusammen. Nun folgt der Thorax der Bewegung der Lunge und wird kleiner.

Der Pleuradruck steigt dabei auf Werte von bis zu **-3 cmH₂O** (der Unterdruck nimmt ab).

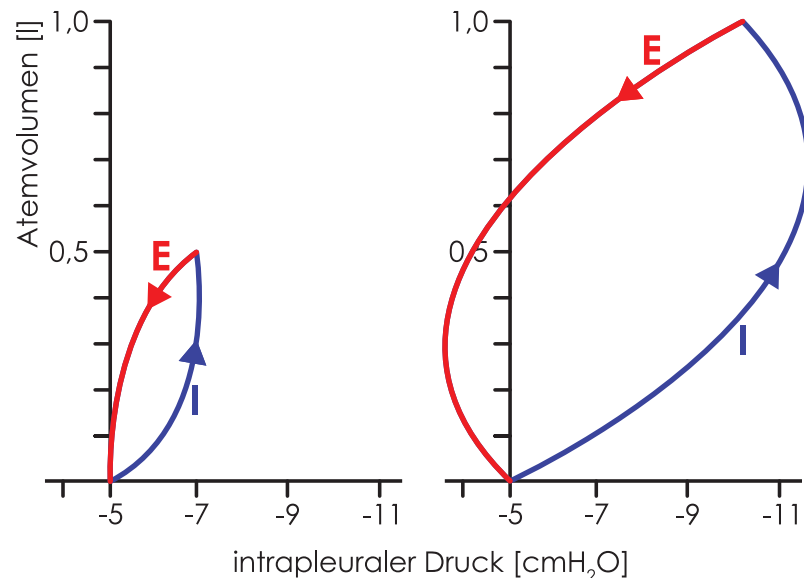
Merke:

Der Unterdruck im Pleuraspalt bleibt auch bei Expiration erhalten. Er verkleinert sich lediglich.

Die Expiration erfolgt also ohne Muskelkraft. Zur **forcierten Expiration** kann man aber Atemhilfsmuskeln, z.B. die Mm. intercostales interni und die Bauchmuskulatur (sog. Bauchpresse) nutzen. Das wird zum Beispiel bei größeren Anstrengungen (Sport) oder beim Husten notwendig.

Zieht sich die Lunge bei der Expiration zusammen, verkleinert sich das Volumen in den Alveolen. Die Luft in der Lunge hat also weniger Platz als vorher. Dadurch steigt der intraalveoläre Druck über den Druck im Nasen-Mund-Raum und wird positiv. Es entsteht also wieder ein Druckgefälle, das dazu führt, dass Luft ausgeatmet wird, bis sich der Druckunterschied ausgeglichen hat. Dann wird wieder keine Luft mehr bewegt (sh. Abb. 6.4).

Abb. 6.3: Druck-Volumen-Kurven: Bei normaler Atmung (links) kommt es durch eine Zunahme des intrapleurale Drucks zur Inspiration (I). Dabei werden etwa 500 ml Luft eingeatmet. Bei der Expiration (E) sinkt der intrapleurale Unterdruck wieder und die Luft wird ausgeatmet. Bei forcierter Atmung (rechts) kann durch Zuhilfenahme der Atemhilfsmuskeln der Unterdruck in der Lunge bei Inspiration noch weiter gesteigert werden bzw. bei Expiration noch weiter absinken. Dadurch kann das Atemvolumen erhöht werden. Wegen der schnellen und großen Druckänderungen kommt die Trägheit der Luft bei der forcierter Expiration stärker zur Geltung. Die Kurve sieht deshalb "verzogen" aus: Das Atemvolumen steigt bzw. sinkt erst langsam und dann verzögert immer schneller, nachdem die Trägheit überwunden wurde.



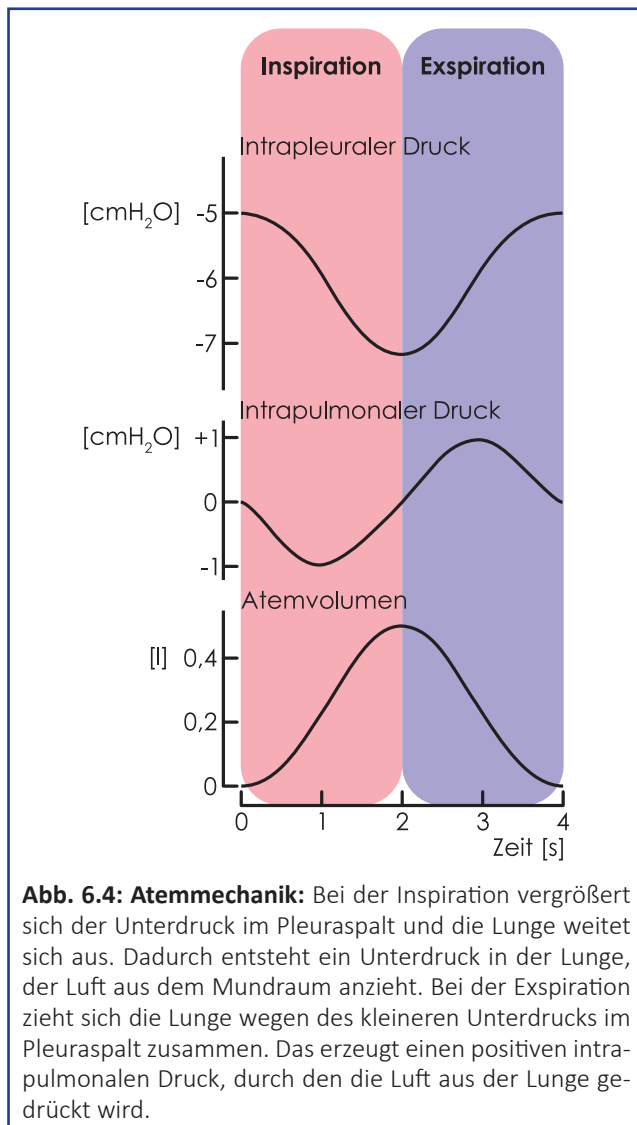


Abb. 6.4: Atemmechanik: Bei der Inspiration vergrößert sich der Unterdruck im Pleuraspalt und die Lunge weitet sich aus. Dadurch entsteht ein Unterdruck in der Lunge, der Luft aus dem Mundraum anzieht. Bei der Expiration zieht sich die Lunge wegen des kleineren Unterdrucks im Pleuraspalt zusammen. Das erzeugt einen positiven intrapulmonalen Druck, durch den die Luft aus der Lunge gedrückt wird.

Atemruhelage. Der Zustand nach dem Ende der Expiration in Ruhe wird auch als Atemruhelage bezeichnet. Zu dem Zeitpunkt besteht ein Gleichgewicht zwischen den ausdehnenden Kräften des Thorax und den zusammenziehenden Kräften der Lunge.

Verhältnis. Das Verhältnis von Inspiration und Expiration in Bezug auf die Dauer beträgt in etwa 1:2. Die Expiration dauert also doppelt so lange wie die Inspiration. Dieses Verhältnis verändert sich zum Beispiel, wenn Patienten wegen einer Verengung der Atemwege ein Problem haben, die Luft aus den Lungen herauszubekommen. Das ist auch bei der Erkrankung COPD der Fall. Dabei kann die Expiration dreimal so lange wie die Inspiration (Verhältnis 1:3) oder sogar noch länger dauern.

Spirometer und Pneumotachograph

Jetzt stellt sich die klinisch wichtige Frage, wie viel Volumen denn eigentlich in die Lunge hineinpasst und wie man das messen kann. Abhilfe verschafft beispielsweise ein Spirometer, von dem es unterschiedliche Bauarten gibt.

Spirometer. Das simpelste Spirometer ist das **Glockenspirometer**. Bei diesem haben wir einen Flüssigkeitsbehälter, in dem eine luftgefüllte Glocke schwimmt (mit der offenen Seite nach unten). Mit der Glocke verbunden ist ein Rohr mit einem Mundstück (sh. Abb. 6.5). Atmet der Patient in das Mundstück, zieht er beim Einatmen Luft aus der Glocke und pustet beim Ausatmen Luft zurück in die Glocke. Je mehr Luft in der Glocke ist, desto höher schwimmt die Glocke (desto mehr ragt die Glocke also aus dem Wasser heraus).



Abb. 6.5: Glockenspirometer: In einem Flüssigkeitsbehälter schwimmt eine umgedrehte Glocke, die mit Luft gefüllt ist. Der Proband atmet in ein Rohr, das mit der Glocke verbunden ist. Durch In- und Expiration ändert sich das Luftvolumen in der Glocke und damit die Höhe, in der die Glocke schwimmt.

Beim Atmen bewegt sich die Glocke also auf und ab. Diese Bewegungen kann man messen und davon auf das Volumen schließen, das der Proband ein- bzw. ausatmet. Bei ruhiger Atmung sind das etwa **0,5l**. Dieses Volumen nennt man auch **Atemzugvolumen**.

Übrigens:

Möchte man dagegen nur wissen, wie viel Sauerstoff (und nicht wie viel Luft insgesamt) ein Mensch ein- und ausatmet, kann man hinter das Mundstück einen Kalkfilter einbauen. Kalk filtert das ausgeatmete Kohlendioxid, sodass (fast) nur Sauerstoff in die Glocke gelangt.

Totraumvolumen. Aber nicht die ganzen 0,5 l des Atemzugvolumens erreichen die Bronchioli respiratorii bzw. die Alveolen, in denen der Gasaustausch stattfindet. Die Luft muss ja erst mal vom Mund, über die Trachea und die größeren Bronchien dorthin gelangen.

Etwa **150 ml** verbleiben ungenutzt in dem Bereich zwischen Mund und Bronchioli terminales. Man spricht vom sogenannten **Totraumvolumen** (Totraum daher, weil dieser nicht dem Gasaustausch dient). Nur etwa 350 ml erreichen die Bronchioli respiratorii und dienen daher dem Gasaustausch.

Übrigens:

Man kann zwischen anatomischem und physiologischem Totraumvolumen unterscheiden. Das **anatomische Totraumvolumen** entspricht der bereits erwähnten Definition. Beim **physiologischen Totraumvolumen** werden noch zusätzlich Alveolen dazugerechnet, die zwar belüftet, aber **nicht durchblutet** werden. Denn auch dort kann kein Gasaustausch stattfinden. Beim Gesunden sind anatomisches und physiologisches Totraumvolumen etwa gleich. Durch diverse Erkrankungen kann das physiologische Totraumvolumen jedoch wachsen.

Pneumotachograph. Mit einem Spirometer lässt sich zwar das Atemzugvolumen bestimmen, nicht jedoch die Geschwindigkeit, mit der der Patient atmet. Hier benötigt man den Pneumotachographen.

Dabei atmet der Proband in ein kurzes Rohr, in dessen Mitte sich ein **Widerstand** (R) befindet (sh. Abb. 6.6). Er muss also genug Druck aufbauen, um die Luft durch den Widerstand atmen zu können. Der Druck, der vom Probanden aufgebaut wird, fällt über den Widerstand ab. Er ist also vor dem Widerstand größer als danach.

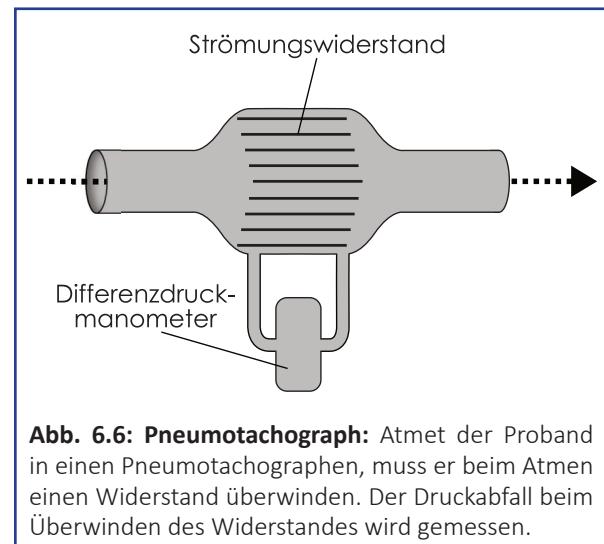


Abb. 6.6: Pneumotachograph: Atmet der Proband in einen Pneumotachographen, muss er beim Atmen einen Widerstand überwinden. Der Druckabfall beim Überwinden des Widerstandes wird gemessen.

Mithilfe des Ohm'schen Gesetzes kann man diesen **Druckgradienten** (Δp) nutzen, um die Volumenstromstärke zu bestimmen:

$$I = \frac{\Delta p}{R}$$

Der Pneumotachograph zeigt also den Verlauf der Volumenstromstärke während der Atmung. Integriert man die Werte der Stromstärke, erhält man das Atemvolumen als Funktion der Zeit (Atemvolumen [y-Achse] über die Zeit [x-Achse] aufgetragen), das bewegt wird.

Volumina und Kapazitäten

Bewegbare Volumina. Nach der normalen Einatmung in Ruhe könnte man noch weiter einatmen. Das Volumen, das man nach der normalen Einatmung noch weiter maximal Einatmen könnte, nennt man **inspiratorisches Reservevolumen**. Es beträgt **2,5 l**. Atemzugvolumen und inspiratorisches Reservevolumen zusammengenommen nennt man **Inspirationskapazität**, die **3 l** (0,5 l + 2,5 l) beträgt.

Auch nach der normalen Ausatmung könnte man noch weiter Ausatmen. Das Volumen, das man nach der normalen Ausatmung noch weiter maximal Ausatmen könne, nennt man **expiratorisches Reservevolumen**. Es prägt **1,5 l**. Die **Expirationskapazität** beträgt entsprechend **2 l**.

Merke:

Addition mehrerer Volumina führt zur Bezeichnung „Kapazität“.

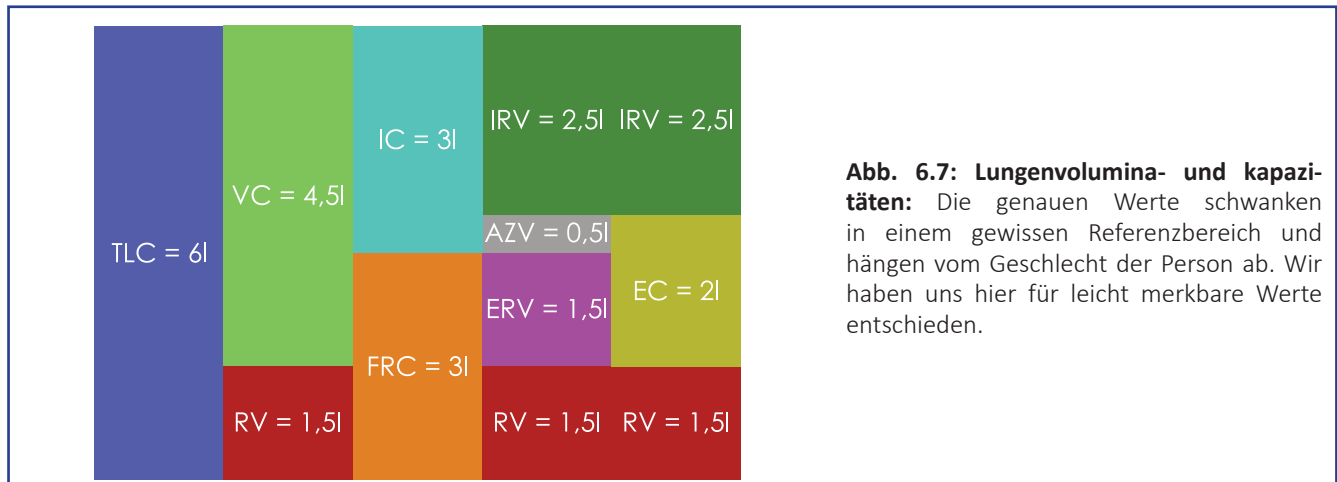


Abb. 6.7: Lungenvolumina- und Kapazitäten: Die genauen Werte schwanken in einem gewissen Referenzbereich und hängen vom Geschlecht der Person ab. Wir haben uns hier für leicht merkbare Werte entschieden.

Addiert man nun inspiratorisches Reservevolumen, Atemzugvolumen und expiratorisches Reservevolumen, so erhält man die **Vitalkapazität (VK)**, welche abhängig von Körpergröße, Alter und Geschlecht ist. In unserem Beispiel beträgt die VK **4,5 l**.

Die Vitalkapazität ist das Volumen der Lunge, das ein Mensch maximal bewegen kann. Sie ist daher ein wichtiger klinischer Wert. Bei einigen Erkrankungen der Lunge nimmt die Vitalkapazität ab. Eine schlechte Vitalkapazität ist mit einer reduzierten Lebenserwartung und einem erhöhten OP-Risiko assoziiert.

Es gibt eine Faustregel, wie groß die normale VK sein sollte:

$$VK_{\text{Mann}} = 7 \times (\text{Größe in Metern} - 1)$$

$$VK_{\text{Frau}} = VK_{\text{Mann}} - 10\%$$

Im Alter nimmt die **Elastizität der Lunge** ab. Die Lunge kann sich also weniger dehnen. Dadurch passt weniger Volumen in die Lunge und die VK nimmt ab.

Atemminutenvolumen. Das **Atemminutenvolumen** beschreibt das Atemvolumen, das wir in einer Minute bewegen. Es berechnet sich durch:

$$\text{Atemzugvolumen} \times \text{Atemfrequenz}$$

Bei einem Atemzugvolumen von 0,5 l und einer durchschnittlichen Atemfrequenz von 14 Atemzügen pro Minute macht das ein durchschnittliches Atemminutenvolumen von **7 l**.

Das maximale Atemzeitvolumen, das ein Mensch erreichen kann, nennt man **Atemgrenzwert**. Er beträgt zwischen 120 und 170 l.

Residualvolumen und Lungenskapazität. Die VK gibt aber immer noch nicht die Menge an, die in die Lunge passt. Denn auch wenn wir maximal ausatmen, verbleiben noch ca. **1,5 l** Luft in der Lunge. Sie entleert sich also nie komplett. Dieses Restvolumen nennt man **Residualvolumen**.

Addiert man Residualvolumen und expiratorisches Reservevolumen (1,5 l + 1,5 l), erhält man erhält man die **funktionelle Residualkapazität** in Höhe von **3 l**. Sie entspricht dem endexpiratorischen Volumen, also dem Volumen, welches nach normaler Expiration noch in den Atemwegen verbleibt.

Addieren wir das Residualvolumen auf die Vitalkapazität (1,5 l + 4,5 l) bzw. die funktionelle Residualkapazität auf die Inspirationskapazität (3 l + 3 l) erhalten wir die **Lungenskapazität (= Totkapazität)**, die angibt, wie viel Volumen maximal in unsere Lunge passt. Sie beträgt bei einem jungen gesunden Mann etwa **6 l**.

Zusammenfassung (sh. Abb. 6.7).

- **Atemzugvolumen (AZV):** Volumen, das beim Ein- oder Ausatmen in Ruhe bewegt wird (0,5 l).
- **Totraumvolumen:** Volumen vom Mund bis zu den Bronchioli terminalis, das nicht am Gasaustausch beteiligt ist (150 ml).
- **Inspiratorisches Reservevolumen (IRV):** Volumen, das nach normaler Inspiration noch maximal inspiriert werden kann (2,5 l).
- **Inspirationskapazität (IC):** Summe aus Atemzugvolumen und inspiratorischem Reservevolumen (3 l)
- **Expiratorisches Reservevolumen (ERV):** Volumen, das nach normaler Expiration noch maximal expiriert werden kann (1,5 l).

- **Expirationskapazität (EC):** Summe aus Atemzugvolumen und expiratorischem Reservevolumen (2 l).
- **Vitalkapazität (VC):** Gesamtvolumen, das in der Lunge bewegt werden kann. Summe aus inspiratorischem Reservevolumen, Atemzugvolumen und expiratorischem Reservevolumen (4,5 l).
- **Residualvolumen (RV):** Volumen, das auch nach maximaler Expiration noch in der Lunge verbleibt (1,5 l).
- **Funktionelle Residualkapazität (FRC):** Volumen, das sich in der Atemruhelage noch in der Lunge befindet. Summe aus expiratorischem Reservevolumen und Residualvolumen (3 l).
- **Totalkapazität (TLC):** Volumen, das maximal in die Lunge passt. Summe aus Vitalkapazität und Residualvolumen. (6 l)
- **Atemminutenvolumen:** Volumen, das in einer Minute bewegt wird. Produkt aus Atemzugvolumen und Atemfrequenz (in Ruhe 7 l).
- **Atemgrenzwert:** Volumen, das in einer Minute maximal bewegt werden kann (120-170 l)

Ventilationsformen

Bei verschiedenen Erkrankungen ändert sich die Art und Weise, wie ein Patient atmet. Um diese Veränderungen zu beschreiben, haben sich in der Medizin bestimmte Fachbegriffe etabliert, die man kennen sollte, um sich mit Kollegen adäquat austauschen zu können.

- **Eupnoe:** Normale Ruheatmung
- **Bradypnoe:** Verminderte Atemfrequenz
- **Tachypnoe:** Erhöhte Atemfrequenz
- **Hyperpnoe:** Vertiefte Atmung (Atemfrequenz kann erhöht sein, muss aber nicht)
- **Apnoe:** Atemstillstand
- **Dyspnoe:** (Subjektive) Atemnot, erschwerte Atmung
- **Orthopnoe:** Dyspnoe durch Blutstau im Lungenkreislauf, z.B. im Rahmen einer Linksherzinsuffizienz
- **Normoventilation:** Normale Ventilation mit einem alveolären $p\text{CO}_2$ von ca. 40 mmHg
- **Hyperventilation:** Gesteigerte Ventilation mit einem alveolären $p\text{CO}_2$ von unter 40 mmHg

- **Hypoventilation:** Verminderte Ventilation mit einem alveolären $p\text{CO}_2$ von über 40 mmHg
- **Mehrventilation:** Gesteigerte Ventilation unabhängig vom alveolären $p\text{CO}_2$
- **Asphyxie:** Atemstillstand durch Lähmung des Atemzentrums

Ganzkörperplethysmograph

Lungenvolumen. Mit dem Glockenspirometer kann man nicht nur das Atemzugvolumen bestimmen. Natürlich kann man den Probanden auch bitten, in das Mundstück maximal ein- bzw. auszuatmen und so inspiratorisches/expiratorisches Reservevolumen und Vitalkapazität berechnen.

Lediglich das Residualvolumen und damit die Totalkapazität lassen sich durch das Glockenspirometer nicht bestimmen. Das Glockenspirometer misst ja nur die Volumina, die wir bewegen können. Das Residualvolumen lässt sich nicht bewegen, weil es stets in der Lunge verbleibt.

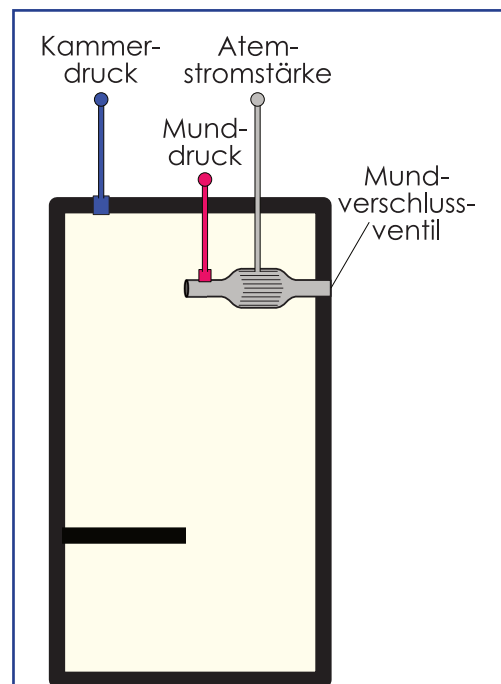


Abb. 6.8: Schema eines Ganzkörperplethysmographen: Bei dem Ganzkörperplethysmographen handelt es sich um eine luftdicht abgeschlossene Kammer, in welcher der Patient sitzen kann. Druck in der Kammer, im Mund und die Atemstromstärke können permanent gemessen werden.

Dafür benötigen wir den Ganzkörperplethysmographen: Der Patient sitzt in einer **luftdicht abgeschlossenen Kammer** (ähnlich einer Telefonzelle) und atmet über ein Atemrohr, das mit der Außenwelt verbunden ist (sh. Abb. 6.8). Seine Lunge hat also keine Verbindung zur Luft in der Kammer. Das Kammervolumen (V_K) und der Kammerdruck (P_K) werden permanent gemessen.

Der Proband atmet nun in das Atemrohr, bevor es plötzlich mit einem Ventil verschlossen wird. Dadurch muss der Patient gegen einen enorm **erhöhten Widerstand** atmen. Er bewegt jedoch keine Luft (Ventil ist ja verschlossen) in oder aus den Lungen (**frustrane Atmung**).

Wenn er einatmet entsteht dadurch ein Unterdruck in der Lunge, der nicht ausgeglichen werden kann. Dieser Druck kann über das Mundstück gemessen werden. Gleichzeitig hebt sich durch die versuchte Einatmung der Thorax (Thorax erweitert sich). Der Platz, den der Proband in der Kammer einnimmt, wird dadurch größer. Weil die Kammer luftdicht abgeschlossen ist, kann die Luft nicht entweichen und wird komprimiert (die konstante Menge Luft hat weniger Platz). Das erhöht den Druck in der Kammer, was ebenfalls gemessen wird.

Dadurch, dass sich die Lunge ausdehnt, nimmt sie der übrigen Kammer also ein bisschen Volumen weg. Das Volumen, um das sich die Lunge vergrößert ist gleich dem Luftvolumen, das die Kammer verliert.

$$-\Delta V_{Kammer} = \Delta V_{Lunge}$$

Gemäß dem Boyle-Mariotte-Gesetz verhalten sich Druck und Volumen in einem luftdicht abgeschlossenen Raum umgekehrt proportional zueinander:

$$p \times V = const.$$

Dieser Zusammenhang kann genutzt werden, um die Totalkapazität der Lunge zu berechnen:

$$V_{Lunge} \times \Delta p_{Lunge} = -V_{Kammer} \times \Delta p_{Kammer}$$

Das Produkt aus dem Lungenvolumen und der Druckänderung in der Lunge ist also gleich dem Produkt aus Kammervolumen und der Druckänderung in der Kammer. Weil das Kammervolumen zugunsten des Lungenvolumens ja abnimmt, wird vor das Kammervolumen ein Minus gestellt. Durch Auflösen nach dem Lungenvolumen ergibt sich:

$$V_{Lunge} = \frac{-\Delta V_{Kammer} \times \Delta p_{Kammer}}{\Delta p_{Lunge}}$$

Die genaue Herleitung muss natürlich nicht unbedingt gelernt werden.

Heliumeinwaschmethode

Die Heliumeinwaschmethode ist ebenfalls eine gute Methode, um das Lungenvolumen zu bestimmen.

Der Proband atmet in ein Mundstück, das mit einem heliumgefüllten Behälter verbunden ist. Helium ist gut geeignet, weil es von der Lunge kaum ins Blut übergeht und in der Lunge bleibt.

Beim Atmen wird sich das Helium nun in der Lunge verteilen. Entsprechend der Grundlagen der Diffusion wird sich das Helium so verteilen, dass in Lunge und Behälter die gleiche Heliumkonzentration herrscht. Die Heliumkonzentration im Behälter wird also so lange abfallen, bis die Heliumkonzentration in der Lunge den gleichen Wert erreicht hat.

Das Lungenvolumen lässt sich nun durch folgende Formel berechnen:

$$V_L = V_0 \times \frac{c_a - c_e}{c_e}$$

Dabei ist V_L das Lungenvolumen, V_0 das ursprüngliche Heliumvolumen (im Behälter vor dem Experiment), c_a die Heliumkonzentration vor dem Experiment und c_e die Heliumkonzentration danach.

Tiffeneau-Test (Forcierte Expiration)

Bei vielen Erkrankungen der Lunge ist insbesondere die Ausatmung eingeschränkt. Dabei interessiert den Kliniker nicht nur, wie viel ein Patient ausatmen kann sondern auch wie schnell. Dazu benutzt man den sogenannten Tiffeneau-Test.

Dabei soll der Patient zuerst maximal ausatmen und danach maximal inspirieren. Nun wird er gebeten, so schnell und so viel auszuatmen wie nur möglich (sh. Abb. 6.9).

Der Tiffeneau-Test wird oft (insbesondere in der Klinik) als **FEV₁** abgekürzt. Der FEV₁ wird entweder als Lungenvolumen in Litern oder als **relative Einsekundenkapazität** angegeben. Darunter versteht man den Anteil der eingeatmeten Luft, den der Patient in einer Sekunde ausatmen kann. Ein gesunder Proband kann innerhalb **einer Sekunde etwa 70 bis 80 %**

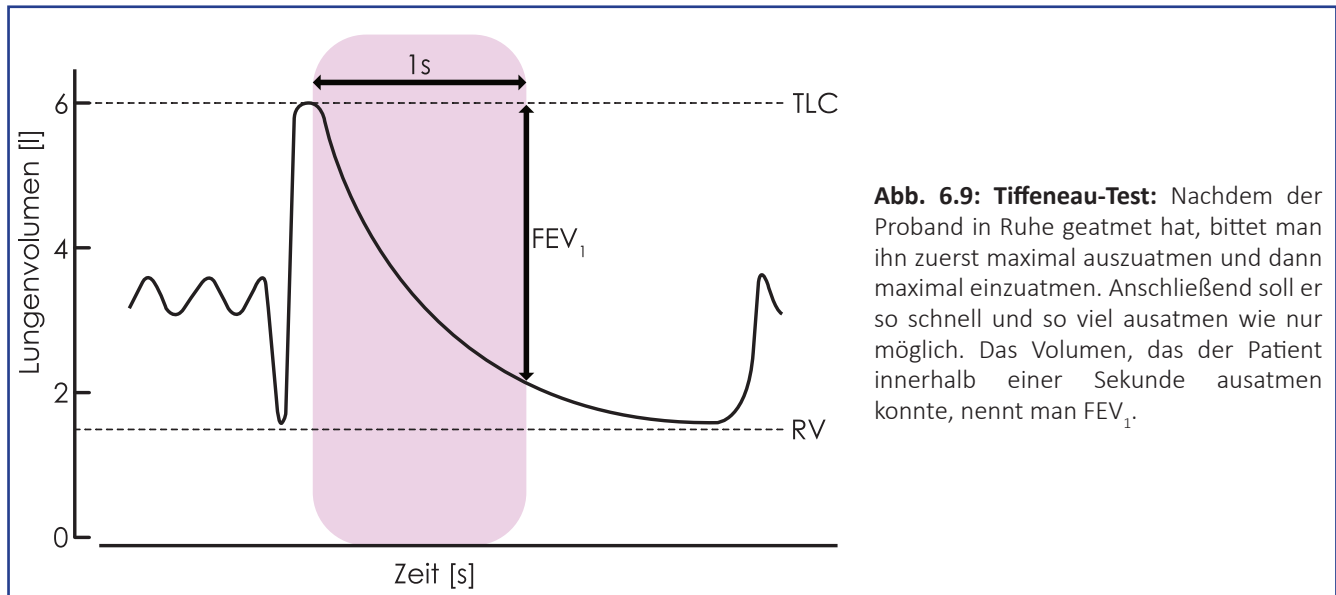


Abb. 6.9: Tiffeneau-Test: Nachdem der Proband in Ruhe geatmet hat, bittet man ihn zuerst maximal auszuatmen und dann maximal einzuatmen. Anschließend soll er so schnell und so viel ausatmen wie nur möglich. Das Volumen, das der Patient innerhalb einer Sekunde ausatmen konnte, nennt man FEV_1 .

der eingeatmeten Luft wieder ausatmen. Ist das nicht möglich, so spricht das für eine Erhöhung des Widerstands in den Atemwegen.

Elastische Widerstände

Die Lunge hat die Tendenz, sich zusammenzuziehen. Der Grund dafür sind die elastischen Widerstände der Lunge. Diese setzen sich zu 50% aus den vielen **elastischen Fasern** der Lunge und zu 50% aus der **Oberflächenspannung** der Alveolen zusammen.

Die Dehnbarkeit (Compliance = C) der Lunge lässt sich auch mathematisch beschreiben:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

Sie wird in **ml pro mbar** angegeben. Die Compliance beschreibt, wie viel Druck aufgewandt werden muss, um eine bestimmte Volumenänderung hervorzurufen.

ΔV nennt man auch **Füllungsvolumen**. ΔP ist der sogenannte **Transmuraldruck**. Er ist die Differenz aus dem Innendruck, der von innen auf die Wand drückt, und dem Außendruck, der von außen auf die Wand drückt.

Die Compliance kann natürlich auch als Graph aufgetragen werden, bei der man das Volumen abhängig vom Druck darstellt (sh. Abb. 6.10).

Wie wir gelernt haben, arbeiten beim Atmen Lunge und Thorax Hand in Hand. Beide haben jeweils eine eigene Compliance, die berechnet werden kann.

Compliance des Thorax. Für die Compliance des Thorax müsste man genau genommen das Volumen des Thorax nehmen. Dieses ist jedoch fast gleich dem Lungenvolumen. Da man das Lungenvolumen deutlich leichter bestimmen kann, kann man es als gute Annäherung benutzen.

Der Transmuraldruck des Thorax ist die Differenz aus dem Druck im Pleuraspalt (wirkt von innen auf den Thorax) und dem Luftdruck (wirkt von außen auf den Thorax). Dieser Druck wird auch als **Pleuradruck** bezeichnet.

$$C_{Thorax} = \frac{V_{Lunge}}{P_{Pleura}}$$

Bei der Thorax-Compliance-Kurve sieht man, dass nach einer maximalen Expiration, der knöchernen Thorax nicht mehr komprimierbar ist. Außerdem ist ab einem bestimmten Inspirationswert der Thorax nicht mehr dehnbar. Der Thorax will sich normalerweise ausdehnen (negative Transmuraldrucke). Ab einer Füllung von 55% der Vitalkapazität wird der Transmuraldruck aber positiv. Dann ist der Thorax so stark gedehnt, dass er sich zusammenziehen will. Die weitere Einatmung ist dann nur unter großem Krafteinsatz möglich.

Compliance der Lunge. Die Compliance der Lunge setzt sich natürlich aus dem Lungenvolumen und dem Transmuraldruck der Lunge zusammen. Der Transmuraldruck ist hier die Differenz aus dem Druck in den Alveolen (wirkt von innen auf die Lunge) und dem Druck im Pleuraspalt (wirkt von außen auf die Lunge).

$$C_{Lunge} = \frac{V_{Lunge}}{P_{Alveole} - P_{Pleura}}$$

Auch die Lunge ist nicht maximal dehnbar. Ab einer bestimmten Druckdifferenz kann sich die Lunge nicht mehr weiter dehnen (denn sonst würde sie einreißen). Gleichzeitig kann sie sich bei einer Druckdifferenz von 0 auch nicht mehr weiter komprimieren.

Compliance von Thorax und Lunge. Man kann zudem die Compliance berechnen, die auf den gesamten Atemapparat wirkt, also die Compliance von Thorax

und Lunge. Als Volumen dient hier wieder das Lungenvolumen. Der zugehörige Transmuraldruck ist die Differenz von Alveolardruck (wirkt von innen auf den Atemapparat) und Luftdruck (wirkt von außen auf den Atemapparat).

$$C_{T+L} = \frac{V_{Lunge}}{P_{Alveole} - P_{au\beta en}}$$

Die Gesamtdehnbarkeit kann allerdings auch aus den Einzelwerten der Compliance berechnet werden:

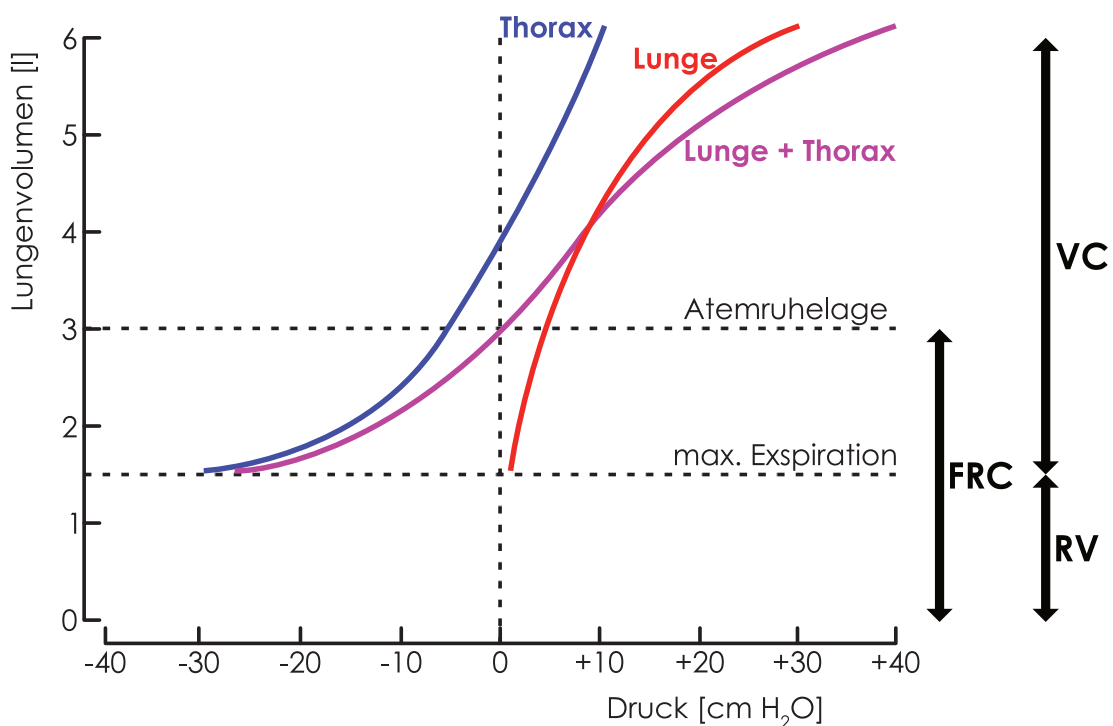
Abb. 6.10: Ruhedehnungskurven:

Die Ruhedehnungskurven zeigen die Auswirkungen der elastischen Kräfte von Lunge und Thorax (angegeben als Druck) bei verschiedenen Füllungszuständen der Lunge. Man hat also unter experimentellen Bedingungen bei entspanntem Zwerchfell und entspannten Atemhilfsmuskeln die Lunge mit unterschiedlichen Volumina befüllt und die Drücke gemessen, die Thorax, Lunge und Thorax + Lunge entwickeln. Positive Drücken komprimieren die Lunge, negative Drücke ziehen an der Lunge und dehnen sie aus.

Der Thorax entwickelt normalerweise negative Drücke, will die Lunge also ausdehnen. Erst bei einer Vitalkapazität von etwa 55% wird der Thorax so stark gedehnt, dass er sich zusammenziehen will. Er entwickelt dann positive Drücke.

Die Drücke in der Lunge selbst sind immer positiv. Sie will sich (wegen ihrer elastischen Fasern) also immer zusammenziehen. Mit steigender Füllung nimmt diese Kraft zu.

Ob sich die Lunge ausdehnt oder zusammenzieht, hängt davon ab, welche Kräfte auf den gesamten Atemapparat (Thorax + Lunge) wirken. In der Atemruhelage sind die komprimierenden Kräfte der Lunge und die sich ausdehnenden Kräfte des Thorax (und damit die angezeichneten Drücke) gleich stark (nur mit verschiedenen Vorzeichen). Der Druck von Lunge + Thorax ist deshalb 0. Bei zunehmender Füllung überwiegt die Kraft der Lunge (Lunge + Thorax wird positiv). Bei entspanntem Zwerchfell zieht sich die Lunge deshalb zusammen und wir atmen aus, bis die Atemruhelage erreicht ist. Reduziert man das Lungenvolumen ausgehend von der Atemruhelage, überwiegen die Kräfte des Thorax (Lunge + Thorax wird negativ) und die Lunge dehnt sich aus.



$$\frac{1}{C_{\text{gesamt}}} = \frac{1}{C_{\text{Thorax}}} + \frac{1}{C_{\text{Lunge}}}$$

Anhand des Transmuraldrucks des gesamten Atemapparats kann man bestimmen, ob sich die Lunge, wenn man alle Muskeln (inkl. Zwerchfell) entspannt, lieber ausdehnen oder sich zusammenziehen will. Ein positiver Druck bedeutet, dass der Druck auf die Lunge drückt und sie komprimiert. Ist der Druck negativ, zieht er von der Lunge weg und dehnt die Lunge daher aus.

Übrigens:

Mit steigendem Alter nimmt die Compliance ab, da die elastischen Fasern durch Bindegewebe ersetzt werden.

KLINIK: Restriktive Ventilationsstörungen

Zu restriktiven Erkrankungen werden Erkrankungen gezählt, die die **Dehnbarkeit** der Lunge oder des Thorax **einschränken**. Hervorgerufen werden kann das durch Entzündungen des Lungengewebes selbst, wodurch Lungengewebe durch Bindegewebe ersetzt wird (Lungenfibrose).

Durch die herabgesetzte Compliance der Lunge passt weniger Luft in die Lunge. Da die Atemwege (Bronchien) aber normal weit sind, kann die Luft unbeeinträchtigt bewegt werden (In- und Expiration funktionieren mit normaler Geschwindigkeit).

Bei restriktiven Erkrankungen nehmen deshalb **Vitalkapazität**, **Compliance** und **Atemgrenzwert** ab. Da die Ausatmung in normaler Geschwindigkeit erfolgt, ist der Tiffeneau-Test aber unauffällig.

Merke:

Bei restriktiven Erkrankungen ist das Volumen, das inspiriert werden kann, eingeschränkt.

KLINIK: Pneumothorax

Es wurde ja mehrfach betont, dass der Druck im Pleuraspalt in der Regel stets negativ bleibt. Nur so kann sichergestellt werden, dass die Lunge am Thorax haftet und nicht zusammenfällt.

Gelangt aufgrund einer Verletzung (z.B. bei Stich- oder Schussverletzungen oder bei Rippenfrakturen) Luft

in den Pleuraspalt, kann der Unterdruck nicht mehr aufrechterhalten werden. Es kommt dann zum sogenannten Pneumothorax.

Ohne Unterdruck wird die Lunge nicht mehr an den Thorax angeheftet. Aufgrund der elastischen Rückstellkräfte, zieht sich die Lunge zusammen und **kollabiert**. Die Lunge kann dann nicht mehr belüftet werden. Solange nur eine der beiden Lungenflügel betroffen ist (jeder Lungenflügel verfügt über einen eigenen Pleuraspalt), ist der Zustand im Regelfall zwar ein Notfall aber nicht akut lebensbedrohlich. Zu den Symptomen gehören Schmerzen, Luftnot und Husten.

Eine Sonderform des Pneumothorax ist der **Spannungspneumothorax**. Dieser entsteht durch eine Thoraxverletzung, die wie ein Ventil wirkt: Beim Einatmen (bzw. beim Versuch des Einatmens) gelangt Luft durch die Stichwunde in die Thoraxhöhle (nicht in die Lunge, die ist ja kollabiert). Die Luft kann aus der Thoraxhöhle allerdings nicht wieder heraus. Das bedeutet, dass sich der Thorax bei jedem Atemzug immer mehr mit Luft füllt, wodurch der Druck immer mehr ansteigt. Dadurch können lebenswichtige Strukturen im Körper, wie z.B. die Aorta thoracica und die Vena cava verdrängt werden und abknicken. Ein Spannungspneumothorax ist daher immer lebensgefährlich und muss schnellstmöglich behandelt werden. In der Akutsituation hilft man dem Patienten, indem man eine Drainage in die Thoraxhöhle legt, durch die die Luft wieder aus dem Thorax ausströmen kann. Dadurch sinkt der Druck im Thorax wieder und die Organe werden entlastet.

Zusammenfassung:

Die Atmung wird ermöglicht durch den negativen Druck in der Pleurahöhle. Hierdurch folgt die Lunge den Bewegungen der Thoraxwand. Für die Inspiration ist hauptsächlich das Diaphragma zuständig. Die Expiration verläuft passiv, durch die Eigenelastizität der Lunge. Die Eigenelastizität der Lunge setzt sich zu 50 % aus den elastischen Fasern und zu 50 % aus der Oberflächenspannung der Alveolen zusammen.

Das Verhältnis von Inspiration zu Expiration beträgt 1 : 2. Lungenvolumina, die man kennen sollte:

- Atemzugvolumen: 0,5 l
- Totraumvolumen: 0,15 l
- Inspiratorisches Reservevolumen: 2,5 l
- Inspirationskapazität: $0,5 \text{ l} + 2,5 \text{ l} = 3 \text{ l}$
- Expiratorisches Reservevolumen: 1,5 l
- Expirationskapazität: $0,5 \text{ l} + 1,5 \text{ l} = 2 \text{ l}$
- Vitalkapazität: $0,5 \text{ l} + 2,5 \text{ l} + 1,5 \text{ l} = 4,5 \text{ l}$
- Residualvolumen: 1,5 l
- Funktionelles Residualvolumen: 3 l
- Totale Lungenkapazität: 6 l

Mit dem Spirometer lassen sich die bewegbaren Lungenvolumina messen. Der Pneumotachograph misst die Atemstromstärke. Durch Integration der Werte kann man jedoch auch das Volumen bestimmen. Bodyplethysmograph und Helium-Einwaschmethode eignen sich, um Totalkapazität und Residualvolumen zu ermitteln.

Beim Tiffeneau-Test muss der Patient zunächst tief einatmen und binnen einer Sekunde 70 – 80 % der vorher eingeatmeten Luft wieder ausatmen. Ist dies nicht möglich, liegt eine Obstruktion vor.

Zu den restriktiven Erkrankungen zählt man Beeinträchtigungen der Einatmung. Die Lunge wird in ihrer Dehnbarkeit behindert, wie es z.B. bei einer Lungenfibrose der Fall ist. Abzugrenzen ist das von den obstruktiven Erkrankungen, bei denen die Ausatmung gestört ist.

Ein Pneumothorax entsteht durch eine Verletzung der Pleura. Aufgrund des Verlusts des intrapleurales Unterdrucks kollabiert die Lunge.

6.2 Visköse Widerstände

Grundlagen

Atemwegswiderstände werden als **visköse Widerstände** bezeichnet. Die Widerstände entstehen an den **luftleitenden Strukturen**, also Trachea, Bronchien und Bronchioli. Visköse Widerstände kann man analog zum Ohm'schen Gesetz ...

$$U = R \times I$$

...auch so ausdrücken:

$$\Delta p = R \times I$$

Umgestellt nach R lautet die Gleichung für den Widerstand (Resistance):

$$R = \frac{\Delta p}{I}$$

Außerdem sei an das Hagen-Poiseuille-Gesetz erinnert:

$$Q = \frac{\Delta p \times \pi \times r^4}{8 \times \eta \times l}$$

$$R = \frac{8 \times \eta \times l}{\pi \times r^4}$$

Die Atemwege verzweigen sich immer weiter. Da der Widerstand erheblich von dem Durchmesser der Atemwege abhängig ist (r indirekt proportional zur 4. Potenz des Radius!), müsste laut Hagen-Poiseuille der Widerstand ja eigentlich in den kleinsten Bronchioli am größten sein. Ähnlich wie im Kreislaufsystem geht es aber nicht um den Radius der einzelnen Bronchien, sondern um den **Gesamtradius** (der Radius aller Bronchien/Bronchioli gleicher Ordnung addiert). Bronchien bzw. Bronchioli gleicher Ordnung liegen nämlich – genau wie beispielsweise Kapillaren – **parallel**.

Man kann sie also als parallele Widerstände betrachten, wonach die Gleichung gilt:

$$\frac{1}{R} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \dots$$

Der **Gesamtwiderstand** ist also **kleiner** als die Einzelwiderstände. Der **größte Widerstand** ist daher in den **größeren Bronchien**, insbesondere in den Segmentbronchien, zu finden (sh. Abb. 6.11).

Man kann es sich auch so erklären: Alle kleinen Bronchioli (jeweils kleiner Durchmesser) zusammengenommen sind so viele, dass sie einen großen Durchmesser (= niedriger Widerstand) bilden. Von den größeren Segmentbronchien (jeweils großer Durchmesser) gibt es aber nicht so viele, sodass sie zusammengenommen einen kleineren Durchmesser und damit einen größeren Widerstand bilden, als die Gesamtheit der kleineren Bronchioli.

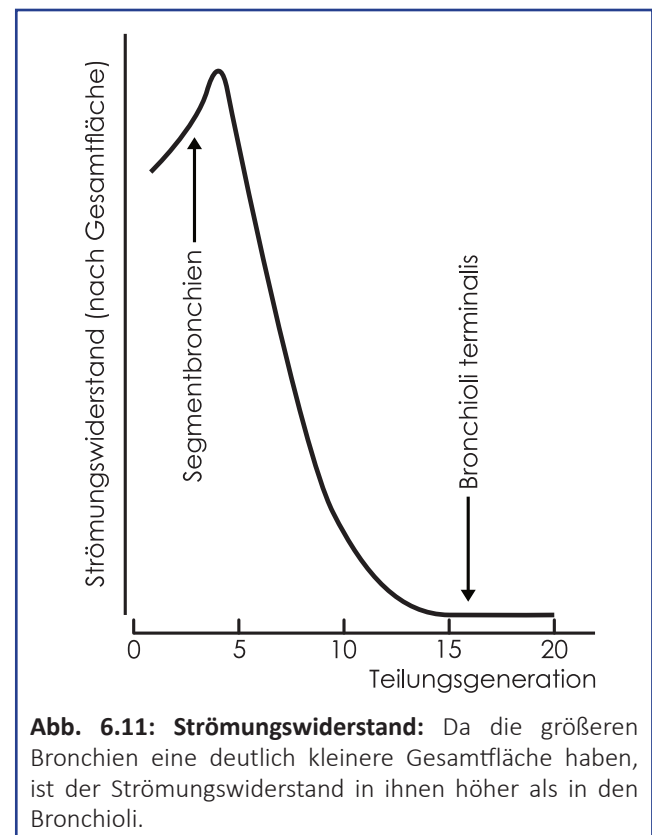


Abb. 6.11: Strömungswiderstand: Da die größeren Bronchien eine deutlich kleinere Gesamfläche haben, ist der Strömungswiderstand in ihnen höher als in den Bronchioli.

Merke:

Der größte Widerstand findet sich in den größeren Bronchien.

Atemstromstärke. Auch die Atemstromstärke hat einen Einfluss auf den Atemwiderstand. Denn wie wir schon im Kreislauf-Kapitel gelernt haben, führen hohe Stromstärken zur Ausbildung von turbulenten Strömungen. Turbulenten Strömungen erfordern einen erhöhten Energieaufwand, da durch die Wirbel-

bildungen Energie verloren geht. Hohe Atemstromstärken erhöhen deshalb den Atemwiderstand.

Elastische Fasern. Ähnlich wie im Kreislaufsystem ist der Atemwegswiderstand keine statische Größe. Er ist dynamisch und verändert sich bei Inspiration und Expiration. Im Lungengewebe befinden sich, wie wir wissen, viele elastische Fasern. Da die Bronchioli (und das gilt auch für die Blutgefäße) in das Lungengewebe eingebettet sind, werden sie vom **Zug dieser elastischen Fasern** offengehalten.

Bei Inspiration dehnen sich die Lunge und damit auch die elastischen Fasern. Durch die Verbindung der Bronchioli mit den elastischen Fasern werden sie mitgedehnt. Bei Expiration erschlaffen die elastischen Fasern, weil sich die Lunge verkleinert. Die Bronchioli werden dann nicht mehr von den elastischen Fasern gestützt. Normalerweise ist dies kein Problem. Bei der Expiration wird in der Lunge ja ein Druck aufgebaut, der die Luft nach außen treibt. Der Druck ist in der Lunge am größten und fällt Richtung Mund ab. In den kleineren Bronchioli ist der Druck noch groß genug, dass sie aufgedrückt werden. In den größeren Bronchien dagegen ist der Druck schon stärker abgefallen und teilweise kleiner geworden als der Umgebungsdruk. Daher sind diese Abschnitte des Respirationstraktes mit Knorpelplatten verstärkt. Sie stützen die Bronchien und verhindern, dass sie zugeedrückt werden.

Bei bestimmten Erkrankungen – wie Asthma – kann es jedoch zu einer Erhöhung des Atemwiderstandes kommen. Ein erhöhter Widerstand bedeutet auch, dass der Druck schneller abfällt. Dann kann der Druck bereits im Bereich der Bronchioli unter den Druck im umliegenden Gewebe abfallen. Da die Bronchioli nicht durch Knorpelplatten gestützt werden, werden sie komprimiert und kollabieren.

Viele Lungenerkrankungen zeigen sich daher vor allem bei Expiration. Während die Inspiration noch gut möglich ist, kann die Expiration nur noch eingeschränkt funktionieren. Die Komprimierung der Atemwege bei diesen Erkrankungen führt zu einer Beschleunigung des Luftstroms (Kontinuitätsgesetz: kleine Fläche → große Geschwindigkeit). Erkrankungen, die den Atemwegswiderstand erhöhen (z.B. Asthma bronchiale) führen deshalb oftmals zu Geräuschen, die man bei der Expiration hören kann.

Die Komprimierung der Atemwege beim Ausatmen kann aber auch nützlich sein. Beim Husten erhöht man gewollt den Druck im Lungengewebe, sodass die Atemwege komprimiert werden. Durch das kleinere Querschnittslumen erhöht sich die Strömungsgeschwindigkeit.

Die so beschleunigte Luft nimmt Fremdkörper mit, sodass man diese abhusten kann.

Merke:

Bei vielen Lungenerkrankungen ist die Ausatmung zuerst limitiert. Erst bei fortschreitendem Krankheitsverlauf ist dann unter Umständen auch die Inspiration betroffen.

Erfassung des Atemwegswiderstandes

Resistance. Jeder Mensch muss beim Atmen also einen gewissen Widerstand überwinden. Je enger die Bronchien und die Trachea, desto mehr Kraft muss man aufbringen, um atmen zu können. Bei Astmatikern beispielsweise verkrampfen sich die Bronchien. Sie brauchen zum Atmen also viel mehr Kraft.

Erinnern wir uns an den Bodyplethysmographen. Er dient auch dazu, den Widerstand – die **Resistance** – der Atmung zu bestimmen. Hierzu öffnet man das Ventil am Mundstück, sodass der Patient frei atmen kann. Wie wir gelernt haben, ändert sich beim Atmen der Druck in der Lunge, da die Luft den Bewegungen der Lunge aufgrund der Trägheit nur verzögert folgen kann (bei Inspiration wird der Lungendruck kurz negativ, bei Expiration kurz positiv). An das Mundstück schließen wir nun einen Pneumotachographen an, der die Atemstromstärke bestimmt.

Wir können also Atemstromstärke und Druckänderungen beim Atmen messen. Mithilfe des Ohm'schen Gesetzes ist es dann ein Leichtes, den Widerstand der Atmung zu bestimmen.

$$R = \frac{\Delta p_{Lunge}}{I}$$

Peak expiratory flow. Eine andere Methode, die eine Aussage über den Widerstand trifft, ist der **peak expiratory flow** (PEF; zu Deutsch: **Maximaler expiratorischer Fluss = MEF**).

Hierbei bittet man den Patienten durch einen Pneumotachographen nach maximaler Inspiration wieder maximal auszuatmen. Die Atemstromstärke wird dann entlang der expirierten Vitalkapazität aufgetragen (sh. Abb. 6.12). Im Unterschied zum Tiffeneau-Test beschränkt man sich beim MEF nicht auf eine Sekunde, sondern betrachtet die komplette Expiration.

Es fällt auf, dass die Atemstromstärke bei Expiration schnell ein Maximum erreicht und dann mit fortgeführter Expiration immer langsamer wird. Als **MEF 50** wird der Punkt bezeichnet, bei dem noch 50% der Vitalkapazität in der Lunge sind. Die Atemstromstärke ist dann bereits wieder stark gesunken.

Interessant ist **MEF 75**, also der Punkt, bei dem er schon 75% der Vitalkapazität ausgeatmet hat. Vor der MEF75 ist die Atemstromstärke von der Mitarbeit des Patienten abhängig. Das bedeutet, dass er bewusst steuern kann, wie stark die Stromstärke ist. Ein Patient könnte so eine Erkrankung simulieren. Ab der MEF75 jedoch ist die Atemstromstärke unabhängig von der Mitarbeit des Patienten. Dies liegt daran, dass am Ende der forcierten Expiration (maximales Ausatmen) der **Pleuradruck positiv** wird, um noch möglichst viel Luft ausatmen zu können. Dadurch werden die kleinen Bronchien komprimiert. Eine willentliche Erhöhung des Pleuradrucks würde keine Erhöhung der Stromstärke mehr bewirken (denn dann würden die Bronchien nur noch mehr komprimiert werden). Bei einer Erniedrigung des Pleuradrucks dagegen könnte die restliche Luft nicht expiriert werden. Der Proband kann seine Expiration ab MEF75 also nicht manipulieren, da sonst die Ausatmung des restlichen Volumens nicht möglich ist.

Die Inspiration wird von rechts nach links gelesen. Die Atemstromstärke wird auf der anderen Seite (gespiegelt an der x-Achse) aufgetragen, da die Luft in die entgegengesetzte Richtung strömt. Die Inspiration wird in vielen Diagrammen jedoch auch weggelassen, da die meisten Erkrankungen alleine mit der Darstellung der Expiration diagnostiziert werden können.

Bei obstruktiven Lungenerkrankungen, bei denen der Atemwegswiderstand erhöht ist, ist – wie wir gelernt haben – die Expiration betroffen. Die Atemstromstärke erreicht dann niedrigere Werte als normal. Vor allem MEF 50 und MEF 75 sind deutlich niedriger als normal.

Druck-Fluss-Kurve. Unser Allzweck-Gerät, der Ganzkörperplethysmograph, hat noch eine Funktion, die wir noch nicht besprochen haben. Mit seiner Hilfe kann man Druck-Fluss-Kurven darstellen, die man in der Klinik sehr häufig verwendet (sh. Abb. 6.13).

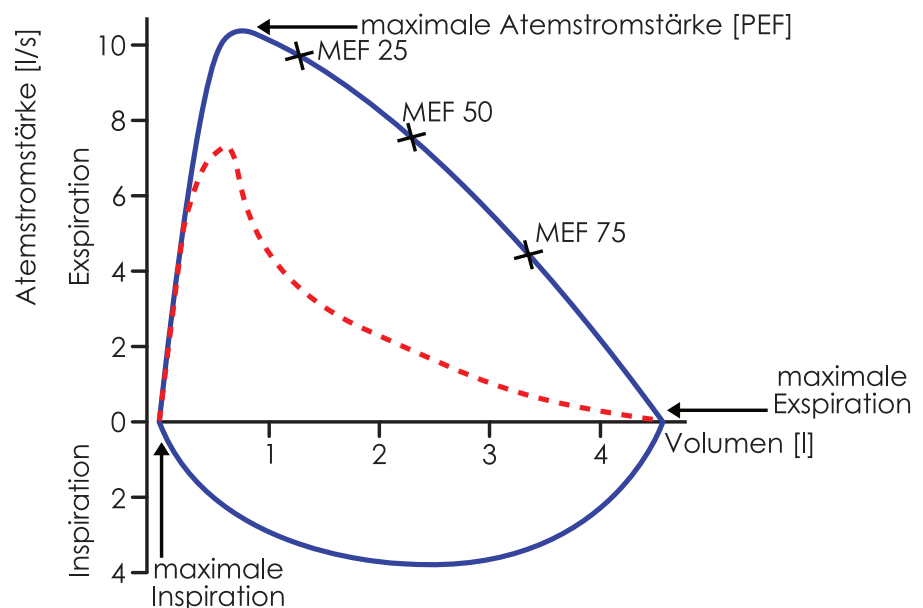
Dabei wird bei Inspiration und Expiration der Atemstrom gegen den Alveolardruck aufgetragen. Bei Inspiration ist der Alveolardruck negativ, damit Luft in die Lunge gesaugt wird. Der Alveolardruck wird dabei immer negativer, was die Geschwindigkeit, mit der die Luft einströmt, erhöht. Gegen Ende der Inspiration sinkt der Unterdruck wieder, weshalb auch der Atemstrom abnimmt. Hat der Alveolardruck 0 erreicht, gibt es auch keinen Atemstrom mehr. Die Inspiration ist beendet.

Bei der Expiration wird die Luft durch einen positiven Druck in der Lunge nach außen gedrückt. Analog zur Inspiration wird der Druck immer größer und die Luft dadurch immer schneller. Am Ende der Expiration geht der Druck auf 0 zurück und die Luft steht still.

Merke:

Sowohl Inspiration als auch Expiration beginnen und Enden am 0-Punkt.

Abb. 6.12: Maximaler expiratorischer Fluss (MEF): Bei der Expiration steigt die Atemstromstärke zunächst stark an und nimmt im Verlauf immer weiter ab. Ab dem Punkt MEF75 wurden bereits 75% der Vitalkapazität expiriert. Die weitere Expiration ist dann unabhängig von der Mitarbeit des Patienten. Die Inspiration erreicht in der Regel keine so hohen Atemstromstärken. Die gestrichelte Linie zeigt eine beispielhafte MEF-Messung bei einem Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung (Verengung der Bronchien).



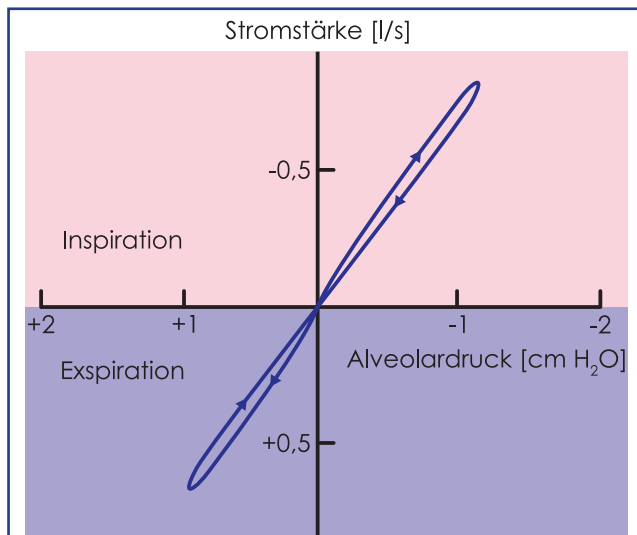


Abb. 6.13: Druck-Fluss-Kurve: Während der Inspiration wird der Alveolardruck negativ, um Luft anzusaugen. Sobald der Alveolardruck wieder 0 erreicht hat, wird keine Luft mehr bewegt. Bei der Expiration wird der Alveolardruck positiv, um Luft aus der Lunge zu drücken.

Regulation des Bronchialtonus

Die Bronchien enthalten glatte Muskulatur, die bei Bedarf kontrahieren und somit die Luftwege einengen oder dilatieren und die Atemwege vergrößern kann.

Dilatierende Wirkung.

- Der **Sympathikus** (via Adrenalin) wirkt über **β_2 -Rezeptoren dilatierend**. Diese sind **G_s -Proteingekoppelt**. Durch einen Anstieg von cAMP und die Aktivierung von Proteinkinase A wird (wie bei der glatten Muskulatur in Gefäßen) beispielsweise **Phospholamban** deaktiviert. Die SERCA arbeitet dadurch effizienter. Das Calcium wird aus dem Cytosol in das Sarkoplasmatische Reticulum gepumpt und die Calciumkonzentration im Cytosol sinkt. Dadurch erschlafft die Bronchialmuskulatur und die Bronchien werden erweitert. Dies macht evolutionstechnisch auch Sinn, denn wenn ein Gegner vor einem steht, sollte für den Kampf oder für die Flucht genug Sauerstoff da sein.
- Ähnlich wie in den Gefäßen hat auch **NO** eine dilatierende Wirkung auf die Bronchialmuskulatur.

Konstriktorische Wirkung.

- Der **Parasympathikus** (via Acetylcholin) wirkt über muskarinerge **M_3 -Rezeptoren**, die **G_q -Proteingekoppelt** sind. Dabei kommt es zur Bildung von IP_3 aus PIP_2 . IP_3 bewirkt am Sarkoplasmatischen Reticulum die Calciumfreisetzung. Dadurch kommt

es zur **Konstriktion** der glatten Muskulatur und somit Verengung der Atemwege.

- **Histamin** wirkt über die Bindung an H_1 -Rezeptoren **bronchokonstriktorisch**. Diese sind ebenfalls **G_q -gekoppelt**. Histamin wird von Mastzellen der Lunge bei Kontakt mit Allergenen ausgeschüttet (allergische Reaktion). Dies ist der Grund, weshalb Allergien, die sich auf die Bronchien auswirken, zu einer Verengung der Bronchien und damit zu Atembeschwerden führen.
- Andere Substanzen, die zu einer Bronchokonstriktion führen, sind beispielsweise Leukotriene und Substanz P.

KLINIK: Obstruktive Ventilationsstörungen

Homer: „Na warte, du kleiner...!“

Bart: „Aaaaah!“

The Simpsons

Wir erinnern uns bestimmt alle an die zahlreichen Gelegenheiten bei den Simpsons, zu denen Homer seinen Sohn Bart würgt, jedes Mal eingeleitet mit diesen Worten. Wenn man es ganz genau nimmt, ruft Homer damit bei Bart eine obstruktive Ventilationsstörung hervor. Unter einer obstruktiven Ventilationsstörung versteht man nämlich eine Erhöhung des Atemwegwiderstandes, die das Atmen erschwert.

Asthma bronchiale. Grundlage des Asthma bronchiale ist eine chronische **Entzündung** der Lunge, die dazu führt, dass sich die glatten Muskelzellen zu leicht und zu stark kontrahieren (**Hyperreagibilität der glatten Muskulatur**) und so die Atemwege verengen. Typische Symptome sind Atemnot und Husten. Bei den Patienten ist vor allem die Expiration verlängert. Denn wie wir gelernt haben, ist die Expiration ja anfälliger für Störungen. Asthmatiker haben häufig keine Dauerbeschwerden, sondern Anfälle. Auslöser für Asthmaanfälle sind Allergene, kalte Luft und andere Umweltnoxen.

Durch die erschwerte Expiration verbleibt mehr Luft in der Lunge. Das kann zu einer Überblähung der Lungen führen, die den Gasaustausch einschränken kann. Man spricht auch von einem Lungenemphysem.

Akute Anfälle können mit Sprays therapiert werden, die Sympathomimetika als Wirkstoff beinhalten. Sympathomimetika binden an β_2 -Rezeptoren und aktivieren sie. Dadurch führen sie über eine

Bronchodilatation zu einer Erweiterung der Bronchien. Die chronische Entzündung kann durch Glucocorticoide (häufig auch als Spray) behandelt werden.

COPD. Bei der COPD (**C**hronic **o**bstructive **p**ulmonary **d**isease) kommt es zu einer chronischen **Entzündung der Atemwege**, die als Reaktion auf Partikeln beruht. **Zigarettenrauch** ist der Hauptgrund für die COPD. Im Gegensatz zu Asthma bronchiale haben COPD-Patienten dauerhafte Beschwerden. Die chronische Entzündungsreaktion führt zu einer vermehrten Schleimbildung und – vermittelt durch Entzündungsmediatoren – zu einer Bronchokonstriktion. Zudem wird Lungengewebe zunehmend abgebaut und durch Bindegewebe ersetzt, was die Lungenfunktion zusätzlich reduziert.

Die Patienten leiden unter zunehmender **Atemnot** und **produktivem Husten**. COPD ist nicht heilbar. Nikotinverzicht führt nicht zu einer Rückbildung der Symptome, kann den weiteren Progress aber verhindern. Fortschreitende COPD führt zu einer Lungenüberblähung und einer stetig abnehmenden Lungenfunktion. In einem späteren Stadium der Erkrankung können Patienten auf eine Dauertherapie mit Sauerstoff angewiesen sein.

Lungenemphysem. Ein Lungenemphysem kann durch einen **α_1 -Antitrypsinmangel** hervorgerufen werden. α_1 -Antitrypsin hindert normalerweise Elastasen an der Verdauung von elastischem Bindegewebe. Solche Elastasen werden von bakteriellen Ein-

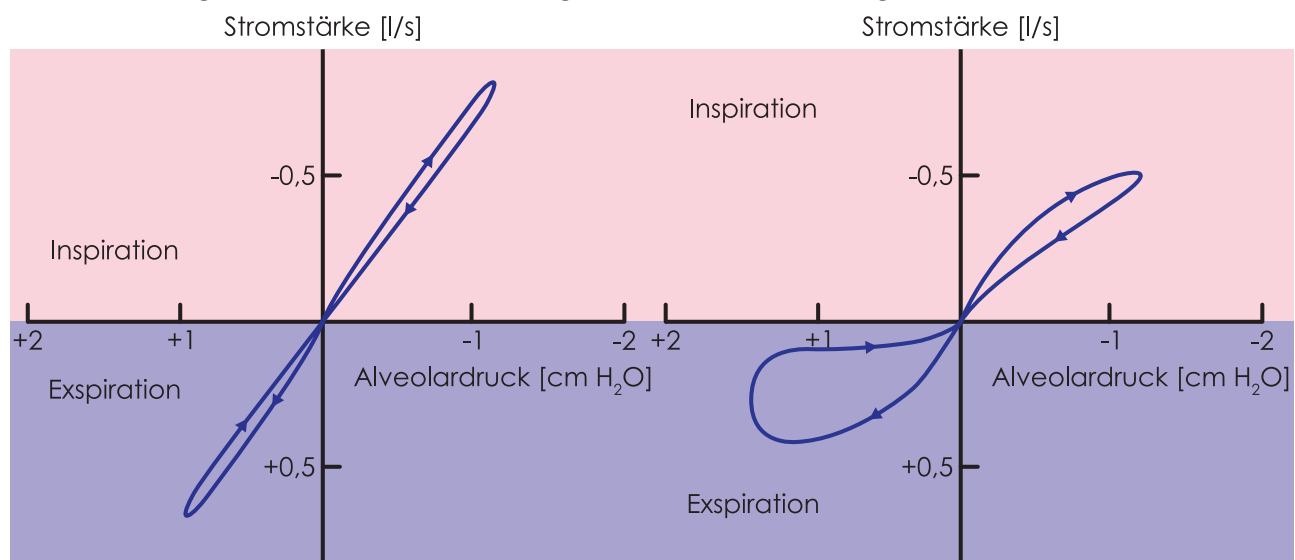
dringlingen sezerniert, mit dem Ziel, das Gewebe abzubauen, um sich im Gewebe auszubreiten. Bei jeder Entzündungsreaktion setzt der Körper (aus der Leber) α_1 -Antitrypsin frei, um diese Elastasen (die durchaus auch vom eigenen Körper stammen können) auszuschalten. Fehlt der Inhibitor, können die Elastasen die **Alveolarsepten zerstören**. Die Bronchiolen kollabieren und es verbleibt mehr Luft in der Lunge (**Air trapping**). Eine Therapie mit vollständiger Genesung ist momentan nicht möglich. Zur Linderung gibt man **Bronchodilatoren**.

Lippenbremse. In der Klinik sieht man bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen oft, dass sie die **Lippen zuspitzen** und die Luft beim Ausatmen herauspressen (etwa so wie man die Kerzen auf einer Geburtstagstorte auspustet). Das nennt man Lippenbremse. Mit den Lippen wird ein hoher Widerstand gebildet. Dadurch staut sich die Luft vor dem Mund bis in die Bronchien zurück und der erhöhte Druck drückt die Atemwege auf. Das erleichtert das Atmen.

Fassthorax. Im Alter und bei entzündlichen Lungenerkrankungen ist der Brustkorb oft erweitert. Dies bezeichnet man auch als Fassthorax. Er entsteht, weil aufgrund eines Verlustes der elastischen Fasern die Betroffenen die Luft nicht mehr vollständig aus der Lunge herausbekommen.

Diagnostik. Bei obstruktiven Lungenerkrankungen ist der Strömungswiderstand erhöht. Dadurch zeigt

Abb. 6.14: Druck-Fluss-Kurven bei gesunder und obstruktiver Lunge: Bei einem Probanden mit gesunder Lunge (*links*) zeigt sich eine schmale Druck-Fluss-Kurve mit hoher und gleichmäßiger Steigung. Bei einer obstruktiven Ventilationsstörung (*rechts*) zeigt die Druck-Fluss-Kurve die sogenannte "Golfschläger-Form": Insbesondere die Expiration ist abgeflacht und verbreitert. Im Vergleich zum Gesunden werden bei gleichem Alveolardruck niedrigere Atemstromstärken erreicht.



der Tiffeneau-Test schlechtere Werte an und der Atemgrenzwert ist niedriger. Da die Patienten für die Expiration deutlich mehr Kraft benötigen als normal, atmen sie in Ruhe weniger Luft aus. Dadurch steigt das expiratorische Reservevolumen, also das Volumen, das sie nach normaler Ausatmung noch forciert expirieren können.

Zusammenfassende Gegenüberstellung obstruktiver und restriktiver Erkrankungen

Merke:

Bei obstruktiven Erkrankungen kriegt man die Luft nicht hinaus. Bei restriktiven Erkrankungen kriegt man die Luft nicht hinein.

	Obstruktive Widerstände	Restriktive Widerstände
Strömungswiderstand	Erhöht	Unverändert
Compliance	Unverändert	Erniedrigt
Vitalkapazität	Erhöht (Fassthorax)	Erniedrigt
Tiffeneau-Test	Erniedrigt	Unverändert
Expiratorisches Reservevolumen	Erhöht	Erniedrigt
Atemgrenzwert	Erniedrigt	Erniedrigt

Zusammenfassung:

Visköse Widerstände sind Atemwegswiderstände. Der größte Widerstand findet sich wegen der kleineren Gesamtfläche in den größeren Bronchien.

Die Bronchioli besitzen keine Knorpelplatten mehr. Sie werden bei Inspiration durch elastische Fasern offengehalten, nicht jedoch bei Expiration.

Mithilfe eines Pneumotachographen lässt sich der Maximal Expiratorische Fluss (MEF) bestimmen. Bis 75 % der expirierten Vitalkapazität ist die Untersuchung von der Mitarbeit des Probanden abhängig. Ab MEF 75 ist die Expiration unabhängig von der Mitarbeit des Probanden. Ein erniedrigter MEF ist ein Hinweis auf eine obstruktive Ventilationsstörung.

Mit dem Ganzkörperplethysmographen kann man Druck-Fluss-Kurven darstellen. Bei einer obstruktiven Ventilationsstörung sind die Kurven abgeflacht und verbreitert.

Die Bronchien und Bronchiolen enthalten glatte Muskeln, welche die Weite der Atemwege steuern können. Eine Aktivierung des Sympathikus sowie NO führen zur Erschlaffung der Muskeln und damit zur Bronchodilatation. Der Parasympathikus und Histamin haben eine kontrahierende Wirkung auf die glatte Muskulatur.

Bei obstruktiven Ventilationsstörungen, wie Asthma bronchiale oder COPD, kommt es zur Einengung des Lumens der Bronchien.

6.3 Pulmonaler Gasaustausch, pulmonale Perfusion

Die wichtigste Aufgabe der Lunge ist die Oxygenierung des Blutes durch Ventilation. Unter Oxygenierung versteht man die Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff (= oxygen). Ventilation beschreibt die Belüftung der Lunge. In der Klinik meint man mit Ventilation aber primär die Abatmung von Kohlendioxid! Das Blut reichert sich während seiner Reise durch den Kreislauf mit CO₂ an. Dieses wird durch den Gasaustausch an die eingeatmete Luft abgegeben und durch Ventilation aus dem Körper gebracht (Kohlendioxid wird ausgeatmet). Für den Gasaustausch braucht man also Ventilation und Oxygenierung!

Damit diese Vorgänge verstanden werden können, müssen wir einige (zugegebenermaßen) trockene, physikalische Gesetzmäßigkeiten verstehen.

Grundlagen

Dr. Gablehauser: „Meine Damen und Herren, hier in meiner Hand halte ich die finale Frage. Der Spielstand beträgt 1150 Punkte für AA und 1175 Punkte für PMS. Für 100 Punkte und damit den Sieg richten Sie ihre Aufmerksamkeit bitte auf folgende Formel auf dem Bildschirm. Lösen Sie die Gleichung.“

Raj: „Heiliger Kuhmist!“

Leonard: „Was zur Hölle ist das?“

Howard: „Sieht aus wie etwas, was sie in dem UFO bei Roswell gefunden haben.“

The Big Bang Theory

Allgemeine Gasgleichung. Glücklicherweise ist unsere Gleichung etwas leichter. Der Zusammenhang zwischen Druck und Volumen wird durch die allgemeine Gasgleichung beschrieben:

$$p \times V = n \times R \times T$$

wobei p = Druck, V = Volumen, n = Gasmenge pro mol, R = allgemeine Gaskonstante (8,31 J/mol × K) und T = Temperatur (in Kelvin).

Die Formel besagt, dass **mit steigendem Druck das Volumen des Gases abnimmt**. Oder anders formuliert: Reduziert man das Volumen in dem sich eine Gasmenge ausbreiten kann, steigt der Druck.

Normalerweise gibt es in Gas kaum Anziehungskräfte zwischen den Teilchen. Erhöht man den Druck, stoßen immer mehr Teilchen aneinander und haben dann die Tendenz sich zu verbinden und **in Lösung zu gehen**. Daher ist die Löslichkeit eines Gases (in Flüssigkeit) abhängig vom **Druck**: Je höher der Druck, desto bessere die Löslichkeit eines Gases in Wasser. Außerdem hängt die Löslichkeit von der **Temperatur** ab. Denn auch eine höhere **Temperatur** erhöht die kinetische Energie der Teilchen, sodass sie öfter aufeinandertreffen. Auch die **Stoffeigenschaften** der Flüssigkeit beeinflussen die Löslichkeit (z.B. lösen sich lipophile Teilchen eher in lipophilen Lösungen als in hydrophilen).

Henry-Gesetz. Das Henry-Gesetz beschreibt die Konzentration eines Gases in Abhängig vom Druck. Stoffeigenschaften und Temperatur werden zum **Bunsenlöslichkeitskoeffizienten** (α) zusammengefasst. Mithilfe des Henry-Gesetzes kann man eine Aussage über die Löslichkeit des Gases treffen: Je höher die Konzentration, desto besser hat sich das Gas natürlich gelöst.

$$c_x = \alpha_x \times p_x$$

Dabei steht x für das Gas, da man gerade betrachtet.

Merke:

Unsere Umgebungsluft besteht aus:

- Stickstoff (78 %)
- Sauerstoff (21 %)
- Argon (0,9 %)
- Kohlendioxid (0,04 %)
- und zu einem kleinen Anteil aus anderen Gasen (Spurengase)

Unsere Luft ist also ein Gasgemisch, das aus verschiedenen Gasen besteht. Der Gesamtdruck setzt sich aus den **Partialdrücken** (Teildrücken) der einzelnen Gase zusammen.

Merke:

Der Anteil des Druckes, den ein Gas an einem Gasgemisch hat, nennt man Partialdruck.

Dalton-Gesetz. Den Partialdruck eines Gases kann man mithilfe des Dalton-Gesetzes berechnen. Dabei multipliziert man den Anteil des Gases am Gasgemisch mit dem Druck des Gasgemisches. Vorher muss jedoch der Wasserdampfdruck, der durch die Luftfeuchtigkeit entsteht, vom Gesamtdruck abgezogen werden. Wasserdampf verhält sich nämlich anders als normale Gase und stört daher in unserer Gleichung.

$$p_X = F_X \times (p_{gesamt} - p_{H_2O})$$

F_X ist die Fraktion. Das ist der Anteil, den das betrachtete Gas an der Gasmischung ausmacht.

Ein Rechenbeispiel:

Unsere Luft beispielsweise besteht zu 21 % aus Sauerstoff. Zur Vereinfachung gehen wir von 20 % aus. Die Fraktion ist daher 0,2. Der Umgebungsluftdruck beträgt bei uns **101 kPa**.

Somit gilt:

$$p_{O_2} = 0,2 \times 191 \text{ kPa} = 20,2 \text{ kPa} \approx 150 \text{ mmHg}$$

CO_2 , das nur etwa 0,04 % der Gesamtluft ausmacht, hat dagegen einen Partialdruck von 0,03 kPa (ca. 0,2 mmHg).

Übrigens:

1 mmHg entsprechen 133 Pa (= 0,133 kPa).
1 kPa sind 7,5 mmHg.

Mithilfe des Henry-Gesetzes kann man auch den Druck von Sauerstoff und Kohlendioxid in den Alveolen und in den Kapillaren bestimmen.

Konstante Sauerstoffkonzentration. Wie wir gelernt haben, beträgt, das Atemzugvolumen **500 ml**. Davon gehen 150 ml im Totraum verloren. Es kommen also nur **350 ml** in der Lunge an. Da das durchschnittliche Lungenvolumen etwa 3 l beträgt, tauscht man in einem Atemzyklus nur knapp 10 % des Lungenvolumens aus.

Das ist wichtig, da man seine Gaskonzentrationen in der Lunge damit weitestgehend konstant halten kann. Würde man einen höheren Anteil der Gase mit jedem Atemzug austauschen, wäre die Gaszusammensetzung der Lunge (und damit auch des Blutes) zu starken Schwankungen ausgesetzt. Würden wir beispielsweise in der Expiration einen Großteil unseres Lungenvolumens auswerfen, würde das Blut in der Expiration kaum mit Sauerstoff angereichert werden. Dieser evolutionäre Trick ermöglicht also eine **ausreichende und konstante Sauerstoffkonzentration** bei Inspiration und Expiration.

Wenn man anfängt, sehr stark zu ventilieren, tauscht man sehr viel Luft zwischen Lunge und Umgebung aus. Dadurch gleicht sich die Gaszusammensetzung der Lunge der Umgebungsluft an. Auf diese Weise passt man seinen pO_2 im Blut dem herrschenden pO_2 des Luftdruckes an. Den pCO_2 kann man dagegen fast auf 0 senken, da kaum Kohlendioxid in der Luft ist.

Merke:

pO_2 :

- Alveole: 100 mmHg
- arteriell: 100 mmHg
- venös: 40 mmHg
- Expirationsluft: 114 mmHg

pCO_2 :

- Alveole: 40 mmHg
- arteriell: 40 mmHg
- venös: 46 mmHg
- Expirationsluft: 29 mmHg

Wie erfolgt der Gasaustausch?

Wie bei allen anderen Transportprozessen auch wird für den Gasaustausch eine Triebkraft benötigt. Diese wird von den **Partialdruckdifferenzen** geliefert. Ein Gas diffundiert also vom Ort des höheren Partialdrucks zum Ort des niedrigeren Partialdrucks.

O_2 besitzt in der Alveole einen Partialdruck von 100 mmHg und in der Kapillare einen Partialdruck von 40 mmHg. Die Partialdruckdifferenz beträgt also $100 \text{ mmHg} - 40 \text{ mmHg} = 60 \text{ mmHg}$. Sauerstoff wird deshalb aus den Lungenalveolen in die Kapillaren diffundieren, bis der Partialdruck in der Kapillare auf den Partialdruck in den Alveolen angehoben wurde.

Dann besteht kein Gradient mehr und die Diffusion stoppt.

Übrigens:

Natürlich beginnt der O_2 -Partialdruck in den Alveolen zu sinken, wenn Sauerstoff in die Kapillaren diffundiert. Da unser Lungenvolumen aber so groß ist, geht in Relation zum Lungenvolumen kaum Sauerstoff verloren. Man kann also als gute Näherung davon ausgehen, dass die Partialdrücke in der Lunge (zumindest in Ruhe) trotz Gasaustausch konstant bleiben.

Für CO_2 beträgt der Partialdruck in der Alveole 40 mmHg und in der Kapillare 46 mmHg. Die Partialdruckdifferenz beträgt daher -6 mmHg. Das negative Vorzeichen gibt uns an, dass Kohlendioxid aus der Kapillare in die Lungenalveolen diffundieren wird.

Den Gasaustausch kann man natürlich auch quantifizieren. Hierfür wird eine Modifikation des Fick'schen Diffusionsgesetzes genutzt:

$$DI = D \times \alpha \times \frac{A}{d}$$

DI steht für **Diffusionskapazität**. A steht für die Austauschfläche. Denn je mehr Kapillaren zur Verfügung stehen, desto mehr Gasaustausch kann erfolgen. d ist der Abstand. Zwischen Alveole und Kapillaren liegen Alveolarmembran, Basalmembran und das Endothel der Kapillaren. Je größer der Abstand, desto schwieriger die Diffusion. α bezeichnet den Bunsenlöslichkeitskoeffizienten. Denn je besser sich ein Gas lösen lässt, desto leichter kann es diffundieren. D ist wieder der Diffusionskoeffizient, der durch die Diffusionseigenschaften des Gases festgelegt wird.

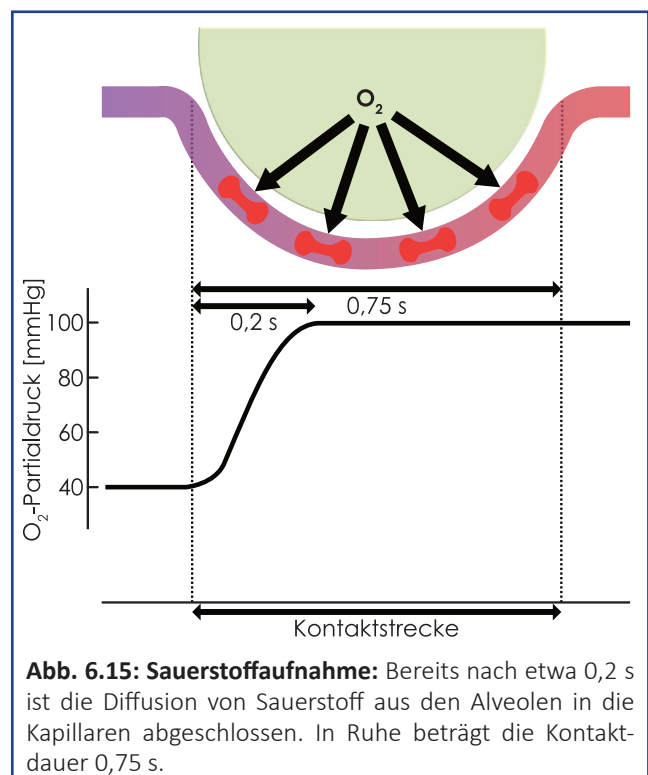
Die Gastromstärke V' bezeichnet, wie schnell eine bestimmte Gasmenge pro Zeit diffundieren kann. Sie wird berechnet, indem man die Diffusionskapazität mit der Partialdruckdifferenz multipliziert:

$$V' = DI \times \Delta p$$

Übrigens:

Ein Lungenödem kann zu einer Zunahme des Abstands d führen. Es entsteht beispielsweise im Rahmen einer Linksherzinsuffizienz. Dabei kann sich Blut vor dem linken Herzen bis in die Lunge zurückstauen. Durch den erhöhten Blutdruck im Lungenkreislauf wird Wasser in die Alveolen gepresst. Das erhöht den Abstand und behindert den Gasaustausch, weil die Gase nicht nur Alveolar- und Kapillarwand überwinden müssen, sondern auch das Wasser. Typische Symptome sind Luftnot und Husten.

Kontaktzeit zwischen Blut und Alveole. Für den Gasaustausch ist es wichtig, dass Alveolen und Kapillaren über eine bestimmte Strecke eng aneinander anliegen. Während dieser Strecke kann der Gasaustausch erfolgen. Der Gasaustausch in der Lunge ist jedoch so effizient, dass er in Ruhe bereits nach **einem Drittel** der Strecke abgeschlossen ist: Die Kontaktzeit zwischen Alveole und Kapillare betragen 0,75 Sekunden. Nach 0,2 Sekunden ist der Gasaustausch abgeschlossen (sh. Abb. 6.15).



Merke:

Die Diffusion ist (beim Gesunden) kein limitierender Faktor für die Atmung.

Bei körperlicher Anstrengung verkürzt sich zwar die Kontaktzeit (da das Blut schneller fließt), aber trotzdem schafft es die Lunge, das Blut ausreichend zu oxygenieren, da das Blut immer noch mehr als 0,2 Sekunden benötigt, um die Kapillare zu passieren. Sollte die Kontaktzeit trotzdem kritisch werden, so kann die Lunge mehr Kapillaren rekrutieren. Das hat zwei Effekte zur Folge: Zum Einen sinkt durch den vergrößerten Gesamtquerschnitt die Flussgeschwindigkeit (was die Kontaktzeit wieder erhöht), zum Anderen wird dadurch die Oberfläche größer, die für den Gasaustausch zur Verfügung steht.

Lungenperfusion

Der Lungenkreislauf gehört zum Niederdrucksystem. Die Schwerkraft und der Druck des umliegenden Gewebes haben deshalb einen großen Einfluss auf die Durchblutung der Lunge. Im Liegen wird die Lunge nahezu homogen durchblutet, weil der hydrostatische Druck auf alle Lungengefäße gleich stark wirkt. Im Stehen dagegen lassen sich deutliche Unterschiede in der Durchblutung beobachten (*sh. Abb. 6.16 A*):

- Das obere Drittel der Lunge liegt über dem Herzen. Das Blut muss also gegen die Schwerkraft nach oben gepumpt werden. Dadurch sinkt der Blutdruck ab, und zwar so stark, dass er in der Diastole sogar unter den Druck im Alveolargewebe fällt. Das bedeutet, dass die Gefäße im oberen Lungendrittel in der Diastole vollständig komprimiert werden.
- Das mittlere Lungendrittel liegt auch noch leicht über dem Herzen. Es kommt also auch zum einem Druckabfall. Dieser ist aber nicht so groß wie im oberen Lungendrittel. Deshalb werden die Gefäße zwar durch das umliegende Gewebe eingeengt, bleiben aber immer durchgängig. Die Durchblutung ist also etwas besser.
- Das untere Lungendrittel liegt auf Herzhöhe. Da das Blut nicht gegen die Schwerkraft fließt, kommt es zu keinem Blutdruckabfall. Im Gegenteil, der hydrostatische Druck der darüber liegenden Abschnitte des Lungenkreislaufs wirkt auf die Gefäße und erhöht den Blutdruck sogar noch. Der Blutdruck liegt damit immer über dem Alveolardruck und die Gefäße sind vollständig geöffnet.

Merke:

Blutdruck und Perfusion der Lunge steigen von apikal nach basal an.

Bei **körperlicher Anstrengung** steigt der arterielle Blutdruck. Die Lungendurchblutung wird dann vor allem im oberen und mittleren Lungendrittel gesteigert, weil die Gefäße nicht mehr bzw. nicht mehr so stark vom Lungengewebe komprimiert werden. Die Gefäße im unteren Drittel sind ja schon aufgedehnt. Der Blutdruckanstieg führt deshalb im unteren Drittel im Vergleich zum oberen und mittleren Drittel zu keiner allzu starken Zunahme der Durchblutung.

Lungenventilation

Betrachtet man die Alveolen, stellt man fest, dass die apikalen Alveolen deutlich besser entfaltet sind, als die basalen. Die **Schwerkraft** und das **Gewicht der Lunge** erhöhen basal nämlich den Pleuradruck (er wird also weniger negativ). Der Pleuradruck wird also von apikal nach basal immer positiver. Und je positiver der Pleuradruck, desto weniger wird die Lunge gedehnt.

Dadurch, dass die Alveolen apikal stärker gedehnt sind, können sie sich nur schwieriger noch weiter dehnen und ihre Compliance ist kleiner (ähnlich einem Gummi: je stärker man ihn dehnt, desto schwerer ist er noch weiter dehnbar).

Merke:

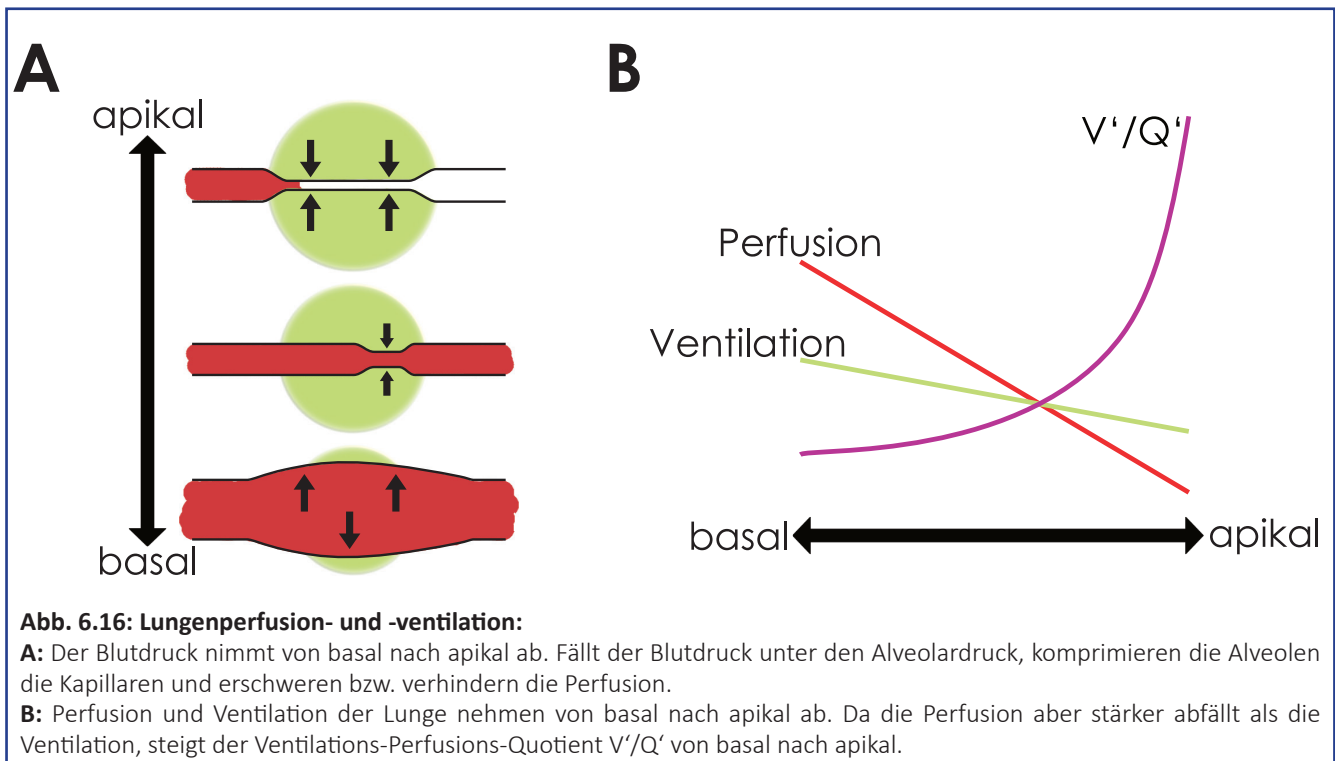
Die Compliance der Lunge nimmt von apikal nach basal zu.

Bei einer **Inspiration** nimmt daher vor allem das Volumen der **basalen** und **mittleren** Alveolen zu, da sie sich leichter dehnen lassen.

Merke:

Bei Inspiration nimmt die Ventilation von apikal nach basal zu.

Ähnlich wie bei der Perfusion wird dieser Effekt natürlich auch nur im Stehen beobachtet. Im Liegen wirkt die Schwerkraft auf alle Lungenabschnitte gleich, sodass sich alle Lungenabschnitte etwa gleich gut entfalten.



Ventilations-Perfusions-Quotient

Die absoluten Zahlen von Perfusion und Ventilation geben keine Aussage darüber, wie gut die Lunge arbeiten kann. Wichtig ist das Verhältnis der beiden. Diese Beziehung wird für die unterschiedlichen Bereiche mit dem **Ventilations-Perfusions-Quotienten V'/Q'** angegeben. Er sagt aus, ob die Ventilation eines Lungenabschnitts ausreicht, um den Gasaustausch des Blutes, das durch ihn strömt, abzuschließen.

Wird eine Alveole nämlich bei geringer Ventilation zu stark durchblutet, ist die Belüftung nicht ausreichend, um das ganze Blut zeitgleich zu bearbeiten. Der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut sinkt dann, der Kohlenstoffpartialdruck steigt.

Für einen vollständigen Gasaustausch sollte dieser Quotient wenigstens bei **0,8** (dimensionslose Angabe) liegen.

Wie wir gelernt haben, nehmen Ventilation und Perfusion nach basal zu. Die Änderung der Perfusion ist dabei in Relation zur Ventilation allerdings stets größer. Nach basal nehmen also zwar Ventilation und Perfusion beide zu, die Ventilation nimmt aber weniger zu als die Perfusion. Der Nenner (Perfusion) des Quotienten wird also im Verhältnis zum Zähler (Ventilation) immer größer. Das führt dazu, dass der Quotient von apikal nach basal abnimmt (sh. Abb. 6.16 B).

Der Ventilations-Perfusions-Quotient ist im apikalen Bereich der Lunge deshalb deutlich größer als 0,8 (bis zu 3,3). Im basalen Bereich liegt er unter 0,8 (bis zu 6,3).

Merke:

Der Ventilations-Perfusions-Quotient nimmt von apikal nach basal ab.

Übrigens:

Weil die Lunge basal deutlich stärker durchblutet wird als apikal, werden die arteriellen Partialdrücke besonders von den basalen Lungenabschnitten geprägt. Der schlechte Ventilations-Perfusions-Quotient der basalen Abschnitte führt deshalb dazu, dass der Sauerstoffpartialdruck des arteriellen Blutes etwas unter dem Partialdruck in den Alveolen liegt.

Veränderungen des V'/Q' -Quotienten. Eine große Rolle spielt der Ventilations-Perfusions-Quotient auch bei pathologischen Veränderungen der Lunge.

Bei einer **Perfusionsstörung** der Lunge wird der Nenner des Quotienten immer kleiner. Dadurch steigt

der Quotient. Das zeigt uns, dass ein großer Quotient nicht immer etwas Gutes ist. In diesem Fall zeigt er uns, dass der entsprechende Lungenabschnitt zu gut belüftet ist. Die Durchblutung ist dann nicht ausreichend, um die Belüftung auszunutzen zu können.

Bei einer **Ventilationsstörung** dagegen sinkt der Zähler. Dadurch wird der Quotient immer kleiner. Die Lunge wird dann normal durchblutet, der Gasaustausch funktioniert aber nur unzureichend. Das führt dazu, dass im arteriellen Blut der Sauerstoffpartialdruck sinkt und der Kohlendioxidpartialdruck steigt. Der Körper wird also mit Sauerstoff unterversorgt (Hypoxie).

Euler-Liljestrand-Reflex. Der Euler-Liljestrand-Reflex soll verhindern, dass schlecht belüftete Lungenareale durchblutet werden, indem die dortigen Blutgefäße kontrahieren. Das Blut wird dadurch zu den besser ventilerten Bereichen umgeleitet.

Verantwortlich für die Vasokonstriktion sind O_2 -sensitive **Kaliumkanäle** in den Muskelzellen, die bei **Hypoxie** schließen und dadurch eine Depolarisation auslösen. Als Reaktion darauf resultiert eine Kontraktion.

Merke:

Der Euler-Liljestrand-Reflex passt die Lungenabschnitte an die vorherrschenden Ventilationssituationen an: Wird ein Abschnitt nicht mit Sauerstoff versorgt, so wird die Durchblutung in andere Bereiche umgeleitet.

KLINIK: Diffusions- und Perfusionsstörungen

Zwei wichtige Störungen in der Lunge sind die bereits angesprochenen Diffusions- und Perfusionsstörungen. Mit diesen wollen wir uns nun kurz befassen.

Diffusionsstörungen. Diffusionsstörungen treten auf, wenn einer der diffusionsfördernden Faktoren negativ beeinflusst wird. Dazu zählt das schon erwähnte Lungenödem. Dabei tritt interstitielle Flüssigkeit in die Lunge ein, **vergrößert die Diffusionsstrecke** und benachteiligt so den Gasaustausch. Therapiert wird unter anderem mit Sauerstoffgabe und harn-treibenden Medikamenten. Durch eine Entwässerung des Patienten wird das Herz entlastet und das Ödem kann sich zurückbilden.

Eine weitere diffusionsstörende Erkrankung ist die **Lungenfibrose**. Bei dieser wird wegen einer chronischen Entzündung in der Lunge vermehrt Bindegewebe zwischen die Alveolen eingebaut. Auch hierbei steigt die Diffusionsstrecke, weil die Gase jetzt auch das Bindegewebe überwinden müssen. Im frühen Stadium sind Patienten in Ruhe noch beschwerdefrei, weil die Kontaktzeit zwischen Alveole und Kapillare lang genug ist, um auch unter diesen erschwerten Bedingungen den Gasaustausch zu komplettieren. Bei körperlicher Betätigung jedoch sinkt die Kontaktzeit, weil die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes steigt (sh. Abb. 6.17). Dann reicht die Kontaktzeit nicht mehr aus und Patienten klagen über Luftnot.

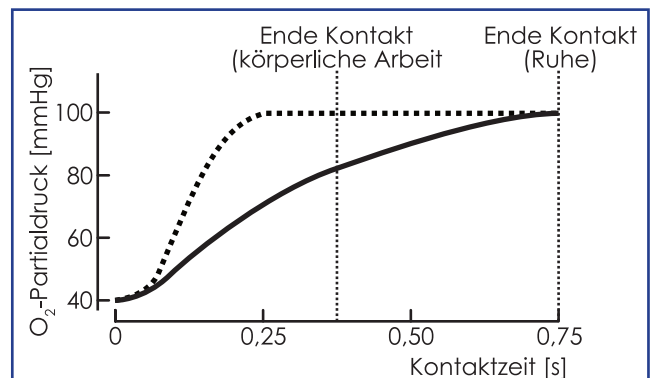


Abb. 6.17: Auswirkung einer Diffusionsstörung auf die Sauerstoffaufnahme: In Ruhe kann eine Diffusionsstörung maskiert werden, weil die Kontaktzeit noch für eine vollständige Sauerstoffaufnahme ausreicht. Verkürzt sich die Kontaktzeit durch körperliche Arbeit, kann das Blut nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff gesättigt werden. Die gestrichelte Linie zeigt die normale Sauerstoffaufnahme bei einer gesunden Lunge.

Perfusionsstörungen. Ursache für eine Perfusionsstörung ist beispielsweise ein **Embolus** (Pfropf), der zur Verlegung eines Lungengefäßes führt. Lungenembolien sind oft Folgen einer **Thrombose in den Beinvenen**, die losgelöst von dort in die Lungenstrombahn gelangt. Eine wichtige Folge der Lungenembolie ist die Rechtsherzbelastung. Durch den Verschluss eines Lungengefäßes steigt der Widerstand im Lungenkreislauf deutlich an. Das rechte Herz muss daher deutlich stärker pumpen und kann geschädigt werden. Insbesondere bei größeren Thromben muss eine Lyse durchgeführt werden. Dabei wird ein Medikament verabreicht, das diesen Embolus auflöst.

Zusammenfassung:

Die Löslichkeit eines Gases hängt von der Temperatur, den Stoffeigenschaften und dem Partialdruck des Gases ab. Temperatur und Stoffeigenschaften werden zum Bunsenlöslichkeitskoeffizient α zusammengefasst.

Henry-Gesetz:

$$c_x = \alpha_x \times p_x$$

pO₂:

- Alveole: 100 mmHg
- arteriell: 100 mmHg
- venös: 40 mmHg

pCO₂:

- Alveole: 40 mmHg
- arteriell: 40 mmHg
- venös: 46 mmHg

Die Triebkraft des Gasaustausches bildet die Partialdruckdifferenz zwischen Kapillare und Alveole. Zudem beeinflussen die Austauschfläche A, die Dicke der Membranen d (Alveolenmembran und das Endothel der Kapillaren), die Löslichkeit α des Gases und ein bestimmter Diffusionskoeffizient D die Diffusionskapazität DI.

$$DI = D \times \alpha \times \frac{A}{d}$$

Kapillaren und Alveolen liegen sich eng an. Die Kontaktzeit einer Kapillare mit der Alveole beträgt etwa 0,75 Sekunden, wovon bereits 0,2 Sekunden für den vollständigen Gasübertritt ausreichen.

Der V'/P'- Quotient nimmt von apikal nach basal ab. Zwar werden sowohl Ventilation als auch Perfusion von apikal nach basal besser, die Perfusion steigt aber schneller als die Ventilation.

Von einer Diffusionsstörung spricht man, wenn einer der diffusionsfördernden Kriterien negativ beeinflusst wird, z.B. im Zuge eines Lungenödems.

Wird der Gasaustausch aus hämodynamischen Gründen behindert, wie z.B. durch Verlegung eines Blutgefäßes durch einen Thrombus, so spricht man von einer Perfusionsstörung.

6.4 O₂- und CO₂-Transport

Wir brauchen ständig Luft, müssen also immer ein- und ausatmen. Die Lunge muss dazu elastische und visköse Widerstände überwinden. Als wenn das nicht schon anstrengend genug wäre, steht unser Körper vor dem Problem, dass sich Sauerstoff schlecht im Blut löst. Der Körper könnte dieses Problem natürlich so lösen, wie die Industrie Sprudelwasser herstellt: Mit viel Druck rein mit dem Gas. Sprudelblut würde uns aber vermutlich mehr schaden als nutzen. Der Sprudel könnte die Gefäße verstopfen und dadurch zu einer Gasembolie in der Lunge oder sogar zu einem Schlaganfall führen. Unser Körper hat deshalb eine geschicktere Lösung für das Problem gewählt. Er bindet Sauerstoff einfach an ein Transportprotein: Hämoglobin. Dieses Hämoglobin transportiert nicht nur Sauerstoff, sondern auch Kohlendioxid, das in die Lunge gebracht wird und dort abgeatmet wird.

Übrigens:

Das Hämoglobin ist auch verantwortlich für die rote Farbe unseres Blutes.

Hämoglobin

Hüfner-Zahl. Erythrozyten sind mit Hämoglobin beladen. Dieses besteht aus **zwei α - und zwei β -Ketten**. Jede der Ketten hat eine **Hämgruppe**, welche wiederum ein **Fe²⁺** enthält, das zuständig für die Sauerstoffbindung ist.

Somit bindet **ein** Hämoglobin **vier** Sauerstoffmoleküle. Ein Mol Hämoglobin bindet also vier Mol Sauerstoff. Gemäß dem Modell des idealen Gases entspricht ein Mol Sauerstoff etwa 22,4 l Sauerstoff. Vier Mol Sauerstoff entsprechen also 89,6 l Sauerstoff.

Ein Mol Hämoglobin hat die Masse von 64500 g. 1 g Hämoglobin entsprechen damit 1/64500 mol. 1 g Hämoglobin kann also 4/64500 mol Sauerstoff binden. Rechnet man diese Sauerstoffmenge mithilfe des Dreisatzes in Milliliter um, erhalten wir 1,386 ml.

1 g Hämoglobin kann also ca. **1,386 ml** Sauerstoff binden. Das nennt man auch die maximale **Sauerstoffbindungskapazität** des Blutes. Da dieser Wert jedoch nur unter optimalen Bedingungen im Labor erreicht werden kann, liegt der tatsächliche Wert der Sauer-

stoffkapazität etwas darunter mit 1,34 ml. Sie wird als **Hüfner-Zahl** bezeichnet.

Merke:

Hüfner-Zahl: 1 g Hämoglobin kann 1,34 ml O₂ binden.

Ein Mensch hat im Durchschnitt eine Hämoglobinkonzentration von 150 g/l. Die Hämoglobinkonzentration kann man in Kombination mit der Hüfner-Zahl nutzen, um zu berechnen, wie viel Sauerstoff im Blut transportiert wird:

$$1,34 \text{ ml} \times 150 = \text{ca. } \mathbf{200 \text{ ml}}$$

In einem Liter Blut transportiert Hämoglobin 200 ml Sauerstoff. Da sich Sauerstoff so schlecht im Blut löst, werden 98,5% des im Blut transportierten Sauerstoffs an Hämoglobin gebunden. 1,5% des Sauerstoffs sind frei im Blut gelöst. Die tatsächliche Menge von Sauerstoff in einem Liter Blut ist deshalb etwa höher als 200 ml.

Wichtige Werte, die man außerdem kennen sollte:

Merke:

Arteriell:

- pO₂ 100 mmHg
- pCO₂ 40 mmHg
- pH 7,4
- O₂-Sättigung mehr als 97 %
- O₂-Gehalt 180–230 ml/l
- CO₂-Gehalt 490 ml/l

Venös:

- pO₂ 40 mmHg
- pCO₂ 46 mmHg
- pH 7,37
- O₂-Sättigung 75 %
- O₂-Gehalt 140–180 ml/l
- CO₂-Gehalt 530 ml/l

nennt man auch **Methämoglobin**. Erythrozyten sind deshalb im Besitz einer Reduktase, die oxidiertes Eisen wieder zu Fe²⁺ reduzieren kann.

Farbe des Blutes. Wie schon oben erwähnt, ist das Hämoglobin verantwortlich für die rote Farbe des Blutes. Das liegt an den vielen Doppelbindungen in der biochemischen Struktur des Hämoglobins, die man auch als konjugiertes Porphyrin-Ringsystem bezeichnet. An diesen Doppelbindungen wird das Licht so gebrochen, dass wir das reflektierte Licht als rot wahrnehmen. Wenn Sauerstoff an der Hämgruppe gebunden ist, verändert sich die Anordnung der α - und β -Ketten zueinander, sodass das Blut bei O₂-Sättigung anders aussieht als bei O₂-Abwesenheit.

Fick'sches Prinzip. Diese Werte kann man beispielsweise nutzen, um das Herz-Minuten-Volumen zu berechnen:

$$HMV = \frac{\text{Sauerstoffaufnahme pro Minute}}{\text{Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz}}$$

Methämoglobin. Die Hämgruppe kann nur dann O₂ binden, wenn dessen Eisenion im Fe²⁺-Zustand vorliegt. Liegt oxidiertes Eisen (Fe³⁺) vor, so kann die Hämgruppe **kein** O₂ mehr binden. Dieses Hämoglobin

Merke:

Oxygeniertes (arterielles) Blut ist heller als desoxygeniertes (venöses), welches dunkelrot erscheint.

Übrigens:

Hat Hämoglobin Sauerstoff geladen, spricht man von **Oxyhämoglobin** oder oxygeniertem Hämoglobin. Ist Hämoglobin ungeladen, wird es **Desoxyhämoglobin** oder desoxygeniertes Hämoglobin genannt.

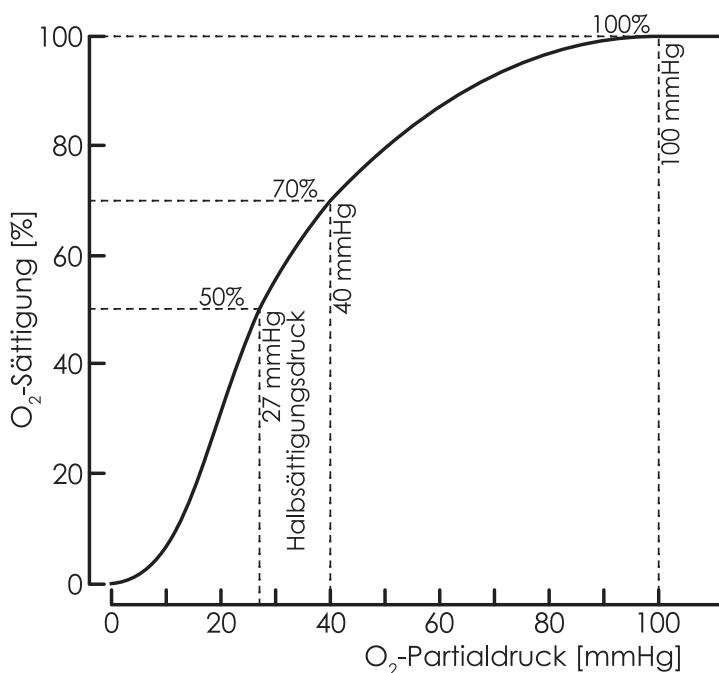


Abb. 6.18: Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins: Die Sauerstoffbindungskurve zeigt einen sigmoidalen Verlauf, der auf das kooperative Verhalten von Hämoglobin zurückzuführen ist. Beim Halbsättigungsdruck von (normalerweise) 27 mmHg sind 50% des Hämoglobins im Blut mit Sauerstoff gesättigt. Ein Sauerstoffpartialdruck von 40 mmHg, wie er im venösen Blut vorkommt, ermöglicht die Sättigung von 70% des Hämoglobins. Im arteriellen System ist das Hämoglobin zu (fast) 100% gesättigt.

Sauerstoffbindungsverhalten von Hämoglobin

Hämoglobin weist ein sogenanntes **kooperatives Verhalten** bei der Sauerstoffbindung auf. Die vier Untereinheiten (es besteht ja aus vier Ketten) beeinflussen sich gegenseitig.

Das bedeutet: Die Bindung des ersten O_2 ist noch erschwert. Je mehr O_2 das Hämoglobin gebunden hat, desto leichter besetzt es die fehlenden Bindungsstellen mit Sauerstoff. Das heißt, dass nach Bindung des ersten O_2 -Moleküls, die Bindung des zweiten und dritten Moleküls O_2 erheblich erleichtert wird. Die Bindung des vierten Sauerstoffmoleküls ist jedoch wieder erschwert. Trägt man graphisch auf, wie viel Prozent des Hämoglobins bei einem bestimmten Sauerstoffpartialdruck mit Sauerstoff gesättigt sind, erhält man eine **sigmoidale** (S-förmige) Kurve, die man **Sauerstoffbindungskurve** nennt (sh. Abb. 6.18).

Der Grund für die Form der Sauerstoffbindungskurve lässt sich durch das kooperative Verhalten erklären. Je höher der Sauerstoffpartialdruck, desto mehr Sauerstoff haben die Hämoglobinmoleküle gebunden und desto leichter fällt die Bindung von weiterem Sauerstoff. Daher nimmt die Steigung der Kurve anfangs zu. Wenn die Hämoglobinmoleküle dann größtenteils nur noch das vierte Sauerstoffmolekül binden müssen, nimmt die Steigung wieder ab, weil eben dieser Schritt erschwert ist.

Übrigens:

Für den Übergang vom desoxygenierten Hämoglobin zum oxygenierten Hämoglobin müssen mehrere Salzbrücken aufgebrochen werden, die die Struktur des desoxygenierten Hämoglobins stabilisieren. Viele dieser Salzbrücken werden durch die Bindung des ersten Sauerstoffmoleküls aufgebrochen, sodass von da an der Konformationswechsel leichter wird. Das erklärt, wieso die Bindung des ersten Sauerstoffmoleküls verhältnismäßig schwer ist und die Bindung der nächsten beiden Sauerstoffmoleküle deutlich leichter.

Die Sauerstoffbindungskurve sollte man aus dem Stehgreif aufzeichnen können. Hierfür muss man sich lediglich vier Punkte merken:

Merke:

1. Koordinatenursprung bei [0 | 0].
2. 100 % der Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff bei einem O_2 -Partialdruck von etwa 100 mmHg (wie er im arteriellen System vorkommt).
3. Halbsättigungsdruck bei dem 50% des Hämoglobins mit O_2 beladen ist: 27 mmHg
4. O_2 -Partialdruck im venösen System (40 mmHg), bei dem etwa 70 % des Hämoglobins mit O_2 beladen ist.

Bei Kenntnis dieser vier Punkte lässt sich die Kurve ziemlich gut nachzeichnen.

Im arteriellen Schenkel (Sauerstoffpartialdruck 100 mmHg) ist das Hämoglobin voll beladen. Im venösen System (Sauerstoffpartialdruck 40 mmHg) ist es zu 70% beladen. Bei einem O_2 -Partialdruck von 40 mmHg oder weniger, nimmt die O_2 -Beladung stark ab. Warum ist das so?

Die Erklärung ist recht einfach: Der kooperative Effekt von O_2 funktioniert auch in die andere Richtung. Je mehr Sauerstoffmoleküle abgegeben werden, desto leichter ist die Abgabe der übrigen Moleküle. Das ist auch sinnvoll. Das Hämoglobin ist nämlich kein Sauerstoffspeicher, sondern ein Sauerstofftransporter. Dort wo der Sauerstoffpartialdruck hoch ist, also im arteriellen System, nimmt Hämoglobin Sauerstoff auf und hält es fest. Im venösen System, wo der Sauerstoffpartialdruck niedrig ist, wird Sauerstoff dann abgegeben.

Der **Halbsättigungsdruck** ist der Wert, bei dem bloß die Hälfte (50 %) des Hämoglobins beladen ist. Er entspricht im Normalfall einem Sauerstoffpartialdruck von 27 mmHg. Den Halbsättigungsdruck kann man nutzen, um Aussagen über die Affinität des Hämoglobins zu treffen. Nimmt die Affinität für Sauerstoff nämlich ab, erhöht sich der Halbsättigungsdruck. Er liegt dann über 27 mmHg. Hämoglobin bindet Sauerstoff dann also so schlecht, dass einen höheren Partialdruck braucht, um zu 50% gesättigt zu werden. Bei einer Zunahme der Sauerstoffaffinität dagegen vermindert sich der Halbsättigungsdruck. Hämoglobin kann schon bei einem geringeren Partialdruck zu 50% gesättigt werden.

Sheldon: „Na also. Wie findet ihr das als Mittel zur Rache? Eine Lösung aus Wasserstoffperoxid und eine andere aus gesättigtem Kaliumiodid.“

Raj: „Und was ist das?“

Sheldon: „Meine Limonade. Aaaaaah, das erfrischt. So, als nächstes kombinieren wir diese Chemikalien mit gewöhnlichem Geschirrspülmittel und verursachen so eine exothermische Sauerstofffreisetzung.“

Raj: „Wutschäumende Rache.“

The Big Bang Theory

Bei einer Änderung der Affinität ändert sich auch die Sauerstoffbindungskurve an sich. Bei einer **Zunahme** der Affinität würde die gesamte Kurve nach **links verschoben und steiler** werden. Bei einer **Abnahme** der Affinität ist das Gegenteil der Fall. Die Kurve wird nach **rechts verschoben und flacher** (sh. Abb. 6.19).

Determinanten der Sauerstoffaffinität

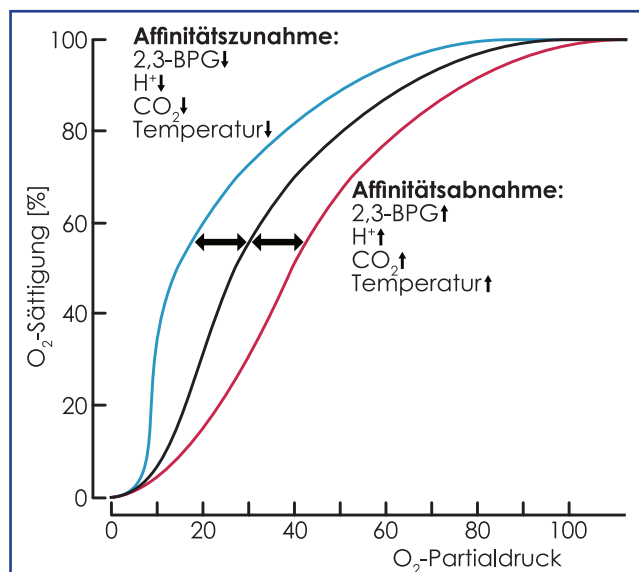


Abb. 6.19: Determinanten der Sauerstoffaffinität: Eine Zunahme der Sauerstoffaffinität ist mit einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve verbunden. Nimmt die Sauerstoffaffinität ab, wird die Sauerstoffbindungskurve nach rechts verschoben.

Wie schon angedeutet wurde, ist die Affinität von Hämoglobin für Sauerstoff nicht konstant. Wird unser Körper beispielsweise belastet, ist es sinnvoll, wenn

die Sauerstoffaffinität in den Kapillaren abnimmt, damit das Gewebe den Sauerstoff leichter aufnehmen kann. Wie das funktioniert, sehen wir jetzt.

2,3-Bisphosphoglycerat (2,3-BPG). 2,3-BPG ist ein Zwischenprodukt der Glykolyse und wird in den Erythrozyten hergestellt. Es ist negativ geladen und kann an eine positiv geladene Stelle an den β -Ketten des Hämoglobins binden. Im oxygenierten Hämoglobin ist diese Bindungsstelle aber leider verdeckt. 2,3-BPG kann also nur an desoxygeniertes Hämoglobin binden. Das bedeutet, dass es den desoxygenierten Zustand des Hämoglobins stabilisiert.

Die Stabilisierung von Hämoglobin im desoxygenierten Zustand verschiebt das Reaktionsgleichgewicht. Hämoglobin nimmt dann lieber den desoxygenierten Zustand ein. 2,3-BPG vermindert so die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins, begünstigt die Sauerstoffabgabe und verhindert die Sauerstoffaufnahme.

Die Glykolyse ist ein kataboler Stoffwechselprozess. Sie dient der Energiegewinnung. Das bedeutet, je beanspruchter unser Körper ist, desto mehr Glykolyse läuft ab. Da 2,3-BPG ein Zwischenprodukt der Glykolyse ist, wird dann auch mehr davon produziert. 2,3-BPG dient also dazu, bei körperlicher Leistung die Sauerstoffaffinität zu reduzieren, damit Sauerstoff leichter ans Gewebe abgegeben werden kann.

pH-Wert. Auch die Abnahme des pH-Wertes führt zu einer Abnahme der O₂-Affinität. Protonen festigen nämlich die Salzbrücken, die Hämoglobin im desoxygenierten Zustand ausbilden. Der niedrige pH-Wert stabilisiert also den desoxygenierten Zustand des Hämoglobins und vermindert deshalb – ähnlich wie 2,3-BPG – die Sauerstoffaffinität.

Dieses Phänomen der Affinitätsabnahme bei Abnahme des pH-Wertes bezeichnet man als **Bohr-Effekt**.

Der Bohr-Effekt spielt zum Beispiel eine Rolle im stark arbeitenden Muskel. Beanspruchte Muskeln bilden Laktat (Milchsäure), das für eine Ansäuerung des Blutes sorgt. Das wiederum führt dann zu einer Abnahme der Sauerstoffaffinität und verbessert damit die Sauerstoffversorgung des Muskels.

CO₂-Partialdruck. Nimmt der CO₂-Partialdruck zu, lagert sich CO₂ an Aminogruppen des Hämoglobins an (sogenanntes Carbamat). Das vermindert vermutlich die Sauerstoffaffinität, weil es bevorzugt an **Desoxyhämoglobin** bindet und es stabilisiert.

Nach einer anderen Theorie hat CO₂ keinen direkten Einfluss auf die Sauerstoffaffinität, sondern nur durch Beeinflussung des pH-Werts. Kohlendioxid ist nämlich

eine Säure und senkt den pH-Wert. Es fördert dadurch den Bohr-Effekt.

Temperatur. Bei Zunahme der Temperatur sinkt auch die Sauerstoffaffinität. Physiologisch ist das sinnvoll, da sich das Gewebe bei körperlicher Arbeit stark erwärmt.

Sauerstoffbindungsverhalten von Myoglobin

Myoglobin ist ein Verwandter des Hämoglobins. Es kommt im Muskel vor und dient der Sauerstoffspeicherung. Im Gegensatz zu Hämoglobin hat seine Sauerstoffbindungskurve keine sigmoidale sondern eine hyperbole Form (sh. Abb. 6.20). Myoglobin ist nämlich ein Monomer und besitzt deshalb keinen kooperativen Effekt. Das führt dazu, dass Myoglobin den Sauerstoff, den es gebunden hat, nur schwer wieder abgibt. Es hat also eine besonders hohe Sauerstoffaffinität.

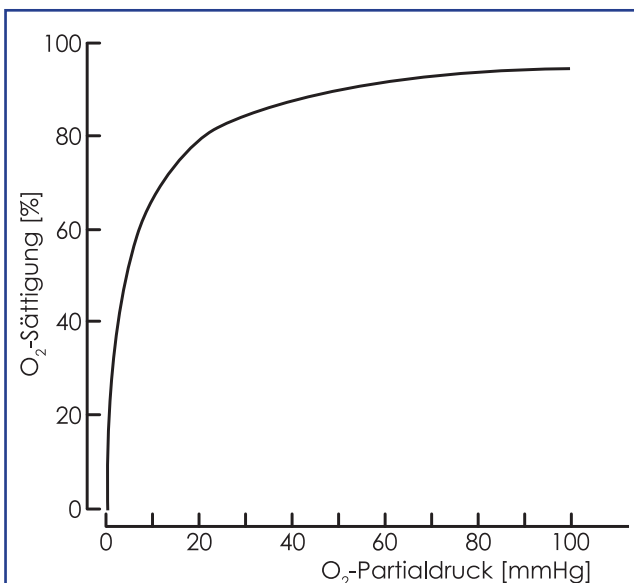


Abb. 6.20: Sauerstoffbindungskurve des Myoglobins: Weil Myoglobin im Gegensatz zu Hämoglobin kein kooperatives Verhalten besitzt, zeigt seine Sauerstoffbindungskurve einen hyperbolen Verlauf, was auf eine höhere Sauerstoffaffinität hinweist.

Das ist auch sinnvoll, weil Myoglobin Sauerstoff speichern soll. Solange der Sauerstoffpartialdruck im Gewebe nicht zu sehr absinkt, behält Myoglobin seinen Sauerstoff. Wird der Muskel jedoch stark beansprucht, kann der Sauerstoffpartialdruck rapide abnehmen, weil der Sauerstoff aus dem Blut schnell verbraucht wird. Erst dann gibt Myoglobin den Sauerstoff ab und sichert so die Versorgung des Muskelgewebes.

Übrigens:

Myoglobin ist nicht überlebenswichtig. Es gibt Knock-out-Mäuse, bei denen man das Myoglobin-Gen zerstört hat. Sie besitzen demnach kein Myoglobin. Ihre Muskeln haben daher ein sehr helle bis weiße Farbe (Myoglobin gibt Muskeln die typische rote Farbe). Überraschenderweise sind die Knock-out-Mäuse genauso leistungsfähig wie normale Tiere. Dies liegt daran, dass ihre Muskeln eine wesentlich höhere Kapillardichte und damit eine bessere Durchblutung haben. So können sie die fehlende Sauerstoffspeicherung kompensieren.

Sonderform: Fetales Hämoglobin

Das fetale Hämoglobin besteht aus zwei α - und zwei γ -Ketten. Das Besondere am fetalen Hämoglobin ist, dass dieses sehr viel affiner für O₂ ist. Das ist auch notwendig. Das fetale Hämoglobin muss nämlich eine höhere Sauerstoffaffinität haben als das Hämoglobin der Mutter. Nur so kann der Fötus Sauerstoff aus dem mütterlichen Blut aufnehmen. Das fetale Hämoglobin stiehlt dem mütterlichen Hämoglobin gewissermaßen den Sauerstoff.

CO₂

CO₂ entsteht als Endprodukt der Endatmung und wird in der Lunge gegen O₂ ausgetauscht. Anders als O₂ ist CO₂ im Blut viel besser löslich. Es löst sich etwa **23-mal** besser als O₂. Das erklärt auch, wieso in der Lunge der kleine Gradient des Kohlendioxid-Partialdrucks (46 mmHg in den Venen, 40 mmHg in den Lungenalveolen, Differenz: -6 mmHg) ausreicht (zum Vergleich der O₂-Partialdruck: 40 mmHg in den Venen, 100 mmHg in den Lungenalveolen, Differenz: 60 mmHg).

Der CO₂-Transport erfolgt aber trotzdem nur zu einem kleinen Teil (höchstens 10 %) in physikalisch gelöster Form (etwa 1,2 mmol/l). Zu **mehr als 80 %** erfolgt der Transport als **Bikarbonat**.



Diese Reaktion von CO₂ in Bikarbonat und dem Proton erfolgt im Erythrozyt. Dabei wird der erste Teil der Reaktion CO₂ + H₂O \leftrightarrow H₂CO₃ durch das Enzym Carboanhydrase katalysiert. Das H₂CO₃ dissoziiert dann beinahe sofort von selbst in ein Proton und Bi-

karbonat. Bikarbonat wird mithilfe eines **Chlorid-Bikarbonat-Antiporters** namens **Bande-3-Protein**, im Austausch mit Chlorid aus dem Erythrozyten heraus-transportiert (**Chlorid-Shift** oder auch **Hamburger-Shift** genannt). Die anfallenden Protonen binden an Hämoglobin und verbessern damit die Sauerstoffabgabe (Protonen stabilisieren ja den desoxygenierten Zustand des Hämoglobins). Dabei wird auch der pH im Erythrozyten wieder normalisiert (sh. Abb. 6.21). Die Konzentration von Bikarbonat im Blut beträgt **24 mmol/l**.

Die restlichen etwa 10% des CO₂ werden in Form von **Carbamat** transportiert. So nennt man das Kohlendioxid, das sich an die Hämgruppe von Hämoglobin anlagert.

Das CO₂ wird in diesen drei Formen zurück zur Lunge transportiert und kann dort abgeatmet werden.

CO₂-Bindungskurve des Blutes

Da der CO₂-Transport im Blut vor allem als Bikarbonat geschieht, zeigt die Kurve **keine Sättigung**, da ja kein Transportprotein daran beteiligt ist, das gesättigt werden könnte. Nur die Carbamatbildung kann bei einem hohen Kohlendioxidpartialdruck gesättigt werden.

Man unterscheidet eine CO₂-Kurve für den arteriellen und eine für den venösen Teil des Gefäßsystems. Man sieht, dass die Kurve für venöses (desoxygeniertes) Blut über der Kurve für arterielles (oxygeniertes) Blut liegt (sh. Abb. 6.22). Das venöse Blut bindet Kohlendioxid also etwas besser als das arterielle. Hierfür gibt es zwei Gründe. Erstens liegt im arteriellen Blut Hämoglobin überwiegend als Oxyhämoglobin vor. Das erschwert den Transport von Kohlendioxid als Carbamat, weil dieses bevorzugt an Desoxyhämoglobin bindet. Zweitens fördert Desoxyhämoglobin die Bildung von Bikarbonat. Denn wie wir gelernt haben, entstehen als Nebenprodukt der Bikarbonatbildung Protonen. Liegt Hämoglobin – wie im venösen Blut – als Desoxyhämoglobin vor, können die Protonen an das Hämoglobin binden. Und wie ihr in Chemie gelernt habt, kann eine Reaktion beschleunigt werden, wenn ihre Produkte (wie hier Protonen) entfernt werden.

Kohlendioxid kann also am leichtesten im Blut transportiert werden, wenn Hämoglobin als Desoxyhämoglobin vorliegt. Im Umkehrschluss bedeutet das: Je höher der Sauerstoffpartialdruck, desto leichter gibt das Blut Kohlendioxid ab. Denn bei hohem Sauerstoffpartialdruck liegt Hämoglobin als Oxyhämoglobin vor. Und das wiederum erschwert die Bildung von Carbamat und Bikarbonat. Dies bezeichnet man

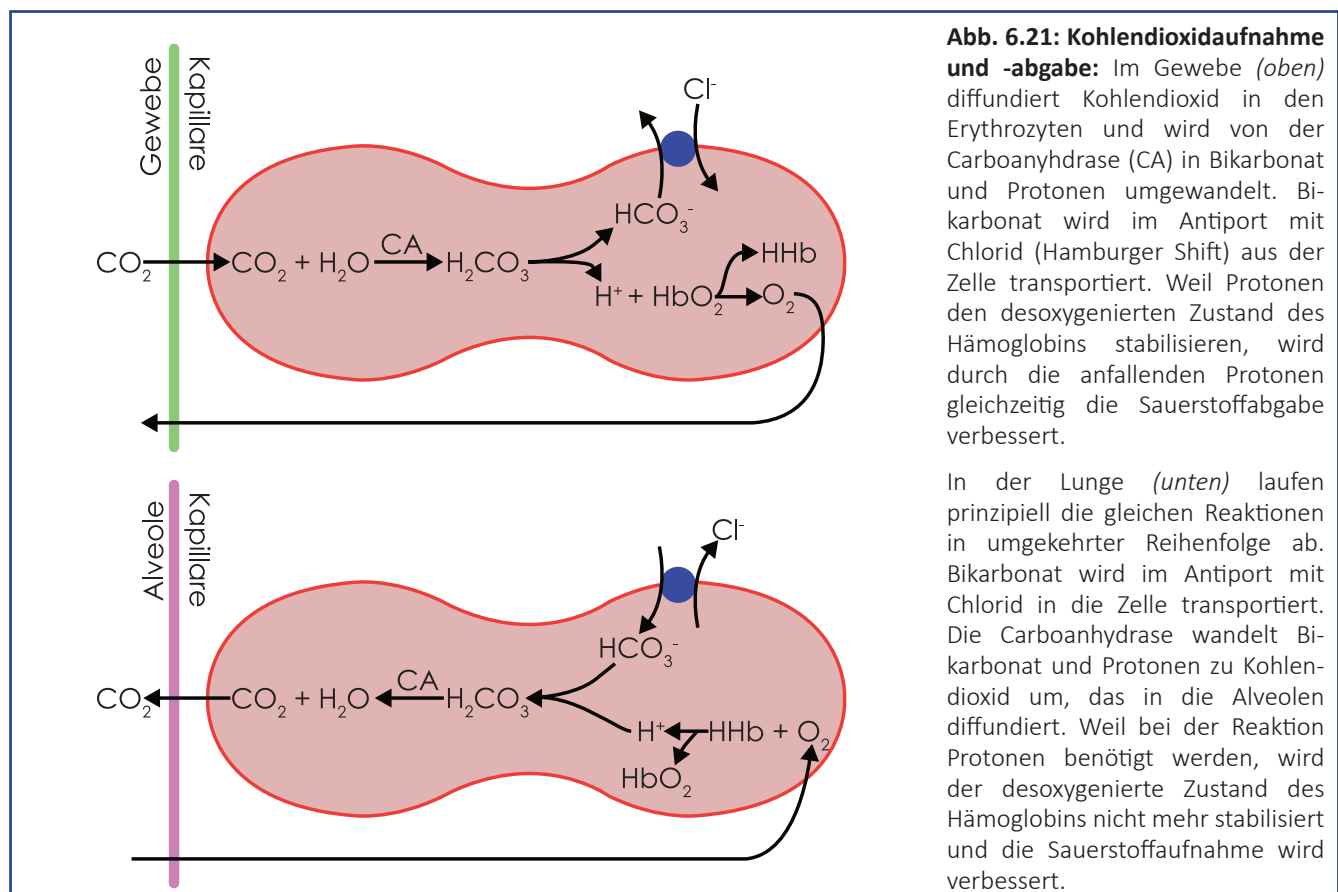


Abb. 6.21: Kohlendioxidaufnahme und -abgabe: Im Gewebe (*oben*) diffundiert Kohlendioxid in den Erythrozyten und wird von der Carboanhydrase (CA) in Bikarbonat und Protonen umgewandelt. Bikarbonat wird im Antiport mit Chlorid (Hamburger Shift) aus der Zelle transportiert. Weil Protonen den desoxygenierten Zustand des Hämoglobins stabilisieren, wird durch die anfallenden Protonen gleichzeitig die Sauerstoffabgabe verbessert.

In der Lunge (*unten*) laufen prinzipiell die gleichen Reaktionen in umgekehrter Reihenfolge ab. Bikarbonat wird im Antiport mit Chlorid in die Zelle transportiert. Die Carboanhydrase wandelt Bikarbonat und Protonen zu Kohlendioxid um, das in die Alveolen diffundiert. Weil bei der Reaktion Protonen benötigt werden, wird der desoxygenierte Zustand des Hämoglobins nicht mehr stabilisiert und die Sauerstoffaufnahme wird verbessert.

als **Haldane-Effekt**. Der Haldane-Effekt ist dafür verantwortlich, dass in der Lunge Sauerstoff gegen Kohlendioxid ausgetauscht wird. Denn in der Lunge wird das Blut mit Sauerstoff angereichert. Durch den hohen Sauerstoffpartialdruck entsteht Oxyhämoglobin. Kohlendioxid kann im Blut nicht mehr so gut transportiert werden, es verlässt das Blut und wird abgeatmet.

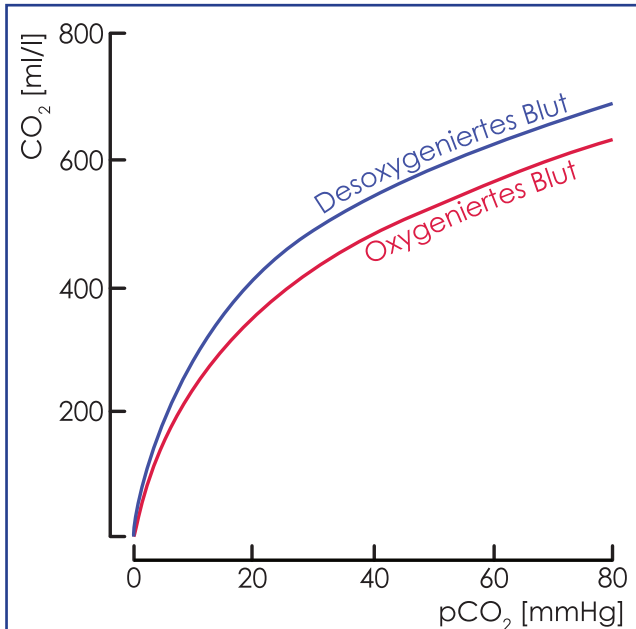


Abb. 6.22: Kohlendioxid-Bindungskurven: Desoxygeniertes Blut bindet Kohlendioxid etwas besser als oxygeniertes Blut. Weil Kohlendioxid im Blut zum Großteil in Form von Bikarbonat transportiert wird, zeigen die Kohlendioxid-Bindungskurven keine Sättigung.

KLINIK: Kohlenmonoxid

Kohlenmonoxid (= CO) entsteht z.B. bei Verbrennungsprozessen, bei denen es zu keiner vollständigen Verbrennung kommt. Kohlenmonoxid bindet sehr stark (etwa 300 Mal stärker als O₂) an die Hämgruppe des Hämoglobins. Es verhindert somit, dass Sauerstoff an Hämoglobin binden kann. Man spricht auch von einem **inneren Erstickten**. Man kann zwar atmen und es kommt Sauerstoff in die Lungen, der Sauerstoff kann aber nicht ins Blut übertreten, weil die Bindung an Hämoglobin gestört ist.

Weil CO, anders als CO₂, die Hämgruppe des Hämoglobins besetzt, erhält das Blut eine hellrote Farbe. Das erweckt den fälschlichen Eindruck, dass es sich um oxygeniertes Blut handelt.

Merke:

Bei einer Kohlenmonoxidvergiftung kann die Oxygenierung des Blutes nicht an der Farbe abgelesen werden.

Deshalb darf man sich bei Verdacht auf eine Kohlenmonoxidvergiftung auch nicht auf die Pulsoxymetrie verlassen. Bei der Pulsoxymetrie wird ein Clip an den Finger oder an das Ohrläppchen gehängt. Dieser Clip misst die Farbe des Blutes und berechnet dadurch die Sauerstoffsättigung. Bei einer Kohlenmonoxidvergiftung würde ein Pulsoxymeter eine hohe Sauerstoffsättigung anzeigen, obwohl dies gar nicht der Fall ist.

Das tückische an Kohlenmonoxid: Wir können es mit unseren Sinnen nicht wahrnehmen. Wir merken also zunächst nicht, dass wir es einatmen. Bei einer milden Kohlenmonoxidvergiftung würde man zuerst nur Schwindel mit Kopfschmerzen bemerken. Bei Einatmung einer höheren Dosis wirkt sich dies toxisch auf die Nerven aus.

Therapiert wird die Kohlenmonoxidvergiftung durch die Gabe von Sauerstoff in hoher Konzentration (hyperbare Sauerstofftherapie). Durch das Überangebot an Sauerstoff kann Kohlenmonoxid (hoffentlich) von der Hämgruppe verdrängt werden.

KLINIK: Luftembolie

Sprudelwasser im Blut?

Anfangs haben wir die Analogie zum Sprudelwasser gemacht. Dies wäre jedoch fatal für den Menschen. Viel Luft im Blut (etwa 100 ml gelten als lebensgefährlich) kann zu einer Luftembolie führen. Die Luft kann über das Blut in die Herzkammern weitergeleitet werden und dort die Pumpfunktion des Herzens stören. Gelangt die Luft in die Gefäße von Lunge oder Gehirn, kann eine Lungenembolie oder ein Schlaganfall entstehen.

Zusammenfassung:

Sauerstoff wird primär an Hämoglobin gebunden transportiert. 1 g Hämoglobin kann ca. 1,386 ml O₂ transportieren (Hüfner-Zahl: 1,34). Multipliziert man die Hüfner-Zahl mit der Hämoglobinkonzentration, erhält man die O₂-Transportkapazität: 200 ml Sauerstoff je Liter Blut.

Die folgenden Werte sollte man sich merken:

Arteriell:

- pO₂: 100 mmHg
- pCO₂: 40 mmHg
- pH: 7,4
- O₂-Sättigung: mehr als 97 %
- O₂-Gehalt: 180–230 ml/l
- CO₂-Gehalt: 490 ml/l

Venös:

- pO₂: 40 mmHg
- pCO₂: 46 mmHg
- pH: 7,37
- O₂-Sättigung: 75 %
- O₂-Gehalt: 140–180 ml/l
- CO₂-Gehalt: 530 ml/l

Hämoglobin weist ein kooperatives, sigmoidales Bindungsverhalten auf. Das verbessert nicht nur die Sauerstoffbindung, sondern auch die Abgabe in der Peripherie.

Zu den Determinanten der O₂-Affinität zählen Protonen, 2,3-Bisphosphoglycerat, die Temperatur und der CO₂-Partialdruck. Sie sorgen für eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, erleichtern also die Abgabe von Sauerstoff.

CO₂ ist etwa 23-mal besser löslich als O₂. Es kann auch als Carbamat an Hämoglobin gebunden transportiert werden. Der Großteil des CO₂ wird im Blut aber als Bikarbonat gelöst.

Kohlenmonoxid besetzt die Hämgruppe des Hämoglobins mit hoher Affinität und verhindert so die Sauerstoffaufnahme.

6.5 Säure-Base-Haushalt

Keine Angst vor diesem Thema! Es wird ein wenig chemischer als sonst, aber es ist wirklich nicht so schwer wie es auf den ersten Blick aussieht. Dieses Hintergrundwissen ist (auch für die Klinik) wirklich wichtig. Daher legt auch Wert darauf, dass ihr es versteht.

pH-Wert — Was war das nochmal?

Der pH-Wert ist der **negative Zehnerlogarithmus der Protonenkonzentration** in einem Medium.

Ein Rechenbeispiel:

Wenn die Protonenkonzentration 10^{-5} mol/L beträgt, lautet der dazugehörige pH-Wert 5.

Der pH-Wert gibt also an, wie viele Protonen sich in einem Medium befinden.

Merke:

Eine Säure ist eine Verbindung, die Protonen abgibt (Protonendonator). Eine Base nimmt Protonen auf (Protonenakzeptor).

Wenn man eine Säure hat und diese dissoziiert, so schreibt man dies folgendermaßen auf:



bzw. kürzer:



Das Anion, das bei der Reaktion entstehen, ist dabei die zur Säure gehörende **Base**.

Jede Säure hat einen charakteristischen Wert, den pK_a -Wert, der ihre Stärke beschreibt. **Je stärker eine Säure ist, desto kleiner ist deren pK_a -Wert.** Eine starke Säure gibt bildlich gesprochen viel eher ihr Proton ab, als eine schwächere Säure.

Mit der **Henderson-Hasselbalch-Gleichung** kann man anhand des pK_a -Wertes und der Konzentration von HA und A^- den pH-Wert bestimmen.

Merke:

Henderson-Hasselbalch-Gleichung:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Der pH ist also abhängig von der **Konzentration von Base und Säure**. Gebe ich also z.B. mehr Säure hinzu, so verändere ich den pH ganz entscheidend. Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung ist sehr wichtig. Bitte merkt sie euch gut.

Nun stellt sich die Frage: Was ist denn so schlimm daran, wenn man den pH-Wert im Körper verändert?

Es ist unglaublich wichtig, dass der pH-Wert im Körper konstant bleibt. Die meisten unserer Enzyme besitzen ein pH-Optimum. Würden die Enzyme schlechter oder nicht mehr arbeiten, weil der pH-Wert zu stark von ihrem Optimum abgewichen ist, könnte dies lebensbedrohliche Situationen hervorrufen. Außerdem würden bestimmte Stoffe in ihrer Löslichkeit beeinflusst werden und ausflocken (als Feststoff ausfallen). Dies würde den Blutfluss behindern.

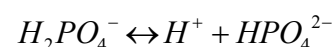
Puffer

Damit der pH einigermaßen konstant bleibt, gibt es Puffer. Puffer sind in der Lage, die überschüssigen Protonen aufzunehmen und so die ursprüngliche Protonenkonzentration beizubehalten. Oder sie geben Protonen ab, wenn welche fehlen.

Je mehr man von einem Puffer hat – also je höher dessen Konzentration – desto größer ist die **Pufferkapazität**. Je größer die Pufferkapazität, desto größere pH-Schwankungen können kompensiert werden. Ein Puffer kann den pH-Wert so lange kompensieren, bis seine Pufferkapazität verbraucht wurde.

Phosphatpuffer

Als Beispiel schauen wir uns mal den **Phosphatpuffer** an, den es auch im Körper gibt:



Die Konzentration von $H_2PO_4^-$ und HPO_4^{2-} im Blut beträgt jeweils 10 mM. Die Säurestärke (pK_a) liegt bei etwa 6,8.

Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung ergibt folgenden pH:

$$pH = 6,8 + \log \frac{[HPO_4^{2-}]}{[H_2PO_4^-]} = 6,8 + \log \frac{10 \text{ mM}}{10 \text{ mM}} = 6,8$$

Der Phosphatpuffer erhält also einen pH-Wert von 6,8 aufrecht.

Gehen wir nun davon aus, dass wir 2 mmol HCl ins Blut geben. HCl (Salzsäure) ist eine starke Säure und dissoziiert zu H^+ und Cl^- . Das HPO_4^{2-} nimmt die Protonen der Salzsäure auf und wird dadurch zu $H_2PO_4^-$:

$$pH = 6,8 + \log \frac{10 - 2}{10 + 2} = 6,8 + \log \frac{8}{12} \approx 6,62$$

Man sieht, dass der pH-Wert sich um einen kleinen Wert geändert hat. Bei einem Puffer nehmen also (abhängig davon ob man eine Säure oder eine Base dazu gibt) entweder A^- zu und HA ab oder A^- ab und HA zu.

Merke:

Je mehr Protonen man braucht, um den pH-Wert um eine Einheit zu verändern, desto größer ist auch die Kapazität und damit die „Güte“ eines Puffers.

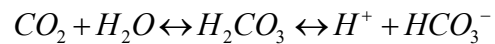
Der Phosphatpuffer ist nicht ideal für unseren Körper. Erstens kommt er nur in geringer Menge vor, seine Kapazität ist damit gering. Zweitens weicht der pH-Wert des Puffers vom pH-Wert des Blutes ab, der physiologischerweise **zwischen 7,37 und 7,45** liegen sollte. Drittens ist der Phosphatpuffer ein geschlossenes System. Änderungen im Verhältnis von Säure und Anion können daher schlecht ausgeglichen werden. Bei einem offenen System könnte man – wenn beispielsweise Säure fehlt – einfach neue Säure hinzufügen.

Merke:

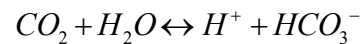
Bei einem geschlossenen Puffer bleibt die absolute Menge von HA plus A^- in der Regel konstant. Es ändert sich lediglich, wie viel davon als Säure und wie viel als Base vorliegt.

Bikarbonatpuffer

Ein anderes Puffersystem in unserem Körper ist das weitaus wichtigere **Bikarbonatpuffersystem**:



Man lässt den Schritt über H_2CO_3 formal oft weg, da es in der Regel umgehend zu Protonen und Bikarbonat weiterreagiert:



Die Konzentrationen betragen für HCO_3^- 24 mM und für das im Blut gelöste CO_2 etwa 1,2 mM. Der pK_a -Wert beträgt 6,1.

Jetzt können wir den pH-Wert des menschlichen Blutes berechnen:

$$pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]} = 6,1 + \log \frac{24 \text{ mM}}{1,2 \text{ mM}} = 7,4$$

Der Bikarbonatpuffer ist das effektivste Puffersystem im menschlichen Körper. Es handelt sich um ein **offenes Puffersystem**, weil der Körper die Menge an Säure und Base anpassen kann. Kohlendioxid kann über die Atmung angepasst werden. Durch Hyperventilation (beschleunigte Atmung) kann Kohlendioxid abgeatmet werden. Durch Hypoventilation (verlangsamte Atmung) kann Kohlendioxid im Körper zurückgehalten werden. Die Konzentration von Bikarbonat kann der Körper steuern, indem er die Ausscheidung von Bikarbonat in der Niere anpasst.

Ein Beispiel:

Stellen wir uns vor, unser Blut wird sauer (Azidose). Die Protonen würden dann vom Bikarbonat „weggepuffert“ werden. Bikarbonat bindet die Protonen und wird selbst zu Kohlendioxid. Dadurch steigt der pH-Wert wieder. Das überschüssige CO_2 im Blut können wir durch Hyperventilation einfach abatmen.

Noch ein Beispiel:

Stellen wir uns vor, unser Blut wird basisch (Alkalose). Dann würde Kohlendioxid verbraucht werden, indem es sich zu Bikarbonat umwandelt. Dabei entstehen Protonen, die den pH-Wert wieder auf den Normalwert senken. Habe ich dann zu viel Bikarbonat im Blut, so kann es von den Nieren ausgeschieden werden (renale Ausscheidung).

Der Bikarbonatpuffer ist also sehr flexibel und wird den Anforderungen im Organismus gerecht.

Andere Puffer

Der Vervollständigung halber sei noch der **Protein-Puffer** erwähnt. Man denke beispielsweise an die Aminosäure Histidin, welche Protonen aufnehmen oder abgeben kann. Proteine können ebenso als Puffer wirken, jedoch tun sie dies als geschlossenes Puffersystem.

Das Protein-Puffersystem macht etwa die **Hälfte** aller Puffer in unserem Körper aus.

Ein anderes Puffersystem ist das **NH₃/NH₄⁺-Puffersystem**. Ammoniak ist ein Zwischenprodukt beim Abbau von Aminosäuren. Als Puffer hat es jedoch nur eine untergeordnete Rolle, da es in höherer Konzentration giftig ist.

Base Excess

Alle Pufferbasen zusammen ergeben eine Gesamtpufferbasenkonzentration von **48 mmol/l**. Änderungen in der Gesamtpufferbasenkonzentration nennt man auch **Basenüberschuss (base excess = BE)**. Normalerweise ist der base excess 0. Bei zu vielen Basen wird er positiv, bei zu wenigen Basen wird er negativ. Im Idealfall ist der base excess zwischen -3 und +3 mmol/l. Änderungen des base excess lassen auf Störungen im Säure-Basen-Haushalt des Körpers schließen.

Störungen im Säure-Basen-Haushalt

Alkalosen und Azidosen entstehen, wenn im Puffersystem ein Defekt vorliegt. Je nachdem, welcher Teil des Puffersystems geschädigt ist, entstehen unterschiedliche Folgen.

Ganz allgemein gilt:

Merke:

Findet eine Erhöhung des pH-Wertes über der Norm (pH > 7,45) statt, so spricht man von einer Alkalose.

Bei einer Erniedrigung des pH-Wertes unter der Norm (pH < 7,37), spricht man von einer Azidose.

Alkalosen und Azidosen kann man aufgrund ihrer Herkunft nochmals aufteilen. Die Störung ist **respiratorisch**, wenn sie durch eine pathologische Atmung bzw. Lungenfunktion entstanden ist. Sie ist **metabolisch**, wenn sie sich durch fehlerhafte Stoff-

wechselprozesse – z.B. Nierenfunktionsstörung – entwickelt hat.

KLINIK: Metabolische Alkalose / Azidose

Bei der metabolischen Alkalose bzw. Azidose ist der Stoffwechsel des Körpers gestört. Der häufigste Auslöser ist die Niere.

Da die Lunge hier problemlos funktioniert, ist die **Kohlendioxidkonzentration in der Regel normal**. Diese wird ja durch die Atmung gesteuert.

Was sich verändert, ist primär der pH-Wert und damit verbunden die Protonenkonzentration und/oder die Bikarbonatkonzentration.

Merke:

Die Kohlendioxidkonzentration bleibt bei metabolischen Störungen normal.

Metabolische Alkalose. Eine metabolische Alkalose entsteht beispielsweise durch **häufiges Erbrechen**. Der Magen ist voller HCl-haltiger Magensäure. Beim Erbrechen verliert unser Körper also Säure. Die Basen in unserem Körper – darunter auch Bikarbonat – haben weniger Protonen, die sie binden können. Dadurch steigt deren Konzentration.

Eine weitere mögliche Ursache ist eine **verschlechterte Nierenfunktion**. Die Niere scheidet weniger Bikarbonat aus und die Bikarbonatkonzentration steigt an.

Alkalosen können aber auch ohne Anstieg der Bikarbonatkonzentration erfolgen, wenn andere Basen vermehrt produziert oder vermindert ausgeschieden werden.

Wieso ändert sich die Kohlendioxidkonzentration nicht?

Gehen wir auf das Beispiel mit dem Erbrechen ein. Wenn wir weniger Protonen haben und damit weniger Bikarbonat Protonen binden kann, entsteht ja auch weniger Kohlendioxid. Trotzdem ändert sich dessen Konzentration nicht. Das liegt daran, dass die Atmung noch problemlos funktioniert. Wir atmen unbewusst einfach weniger. Dadurch atmen wir weniger Kohlendioxid aus und die Kohlendioxidkonzentration normalisiert sich einfach wieder.

Da die Basenkonzentration bei einer metabolischen Alkalose **steigt**, steigt auch der **base excess**.

Merke:

Die Merkmale einer metabolischen Alkalose sind:

1. pH über 7,45
2. erhöhter Basenüberschuss
3. erhöhte Bikarbonatkonzentration (nicht immer)

Metabolische Azidose. Eine metabolische Azidose entsteht durch eine **vermehrte Produktion bzw. verminderte Ausscheidung von Säuren** oder durch eine **vermehrte Ausscheidung von Basen**. Dadurch sinkt der pH-Wert.

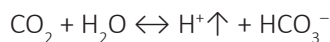
Die nun vermehrt anfallenden Protonen werden von Bikarbonat gebunden (der Protonenanstieg ist jedoch so groß, dass die Azidose bleibt). Dadurch wird **Bikarbonat verbraucht**. Der **base excess sinkt**.

Die Kohlendioxidkonzentration ändert sich auch hier nicht. Durch die nach wie vor funktionierende Atmung wird das zusätzliche Kohlendioxid einfach über die Ausatemluft ausgeschieden, indem wir schneller atmen.

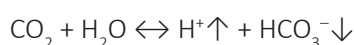
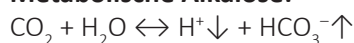
Merke:

Die Merkmale einer metabolischen Azidose sind:

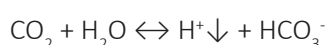
1. pH unter 7,37.
2. erniedrigter Basenüberschuss
3. erniedrigte Bikarbonatkonzentration (nicht immer)

Merke:**Normalzustand:****Metabolische Azidose:**

oder

**Metabolische Alkalose:**

oder

**KLINIK: Respiratorische Alkalose / Azidose**

Bei einer respiratorischen Alkalose bzw. Azidose ist die Lungenfunktion bzw. die Atmung das Problem. Die Störungen gehen daher immer mit Änderungen der Kohlendioxidkonzentration einher.

Erhöht sich die Kohlendioxidkonzentration, entstehen auch mehr Protonen und Bikarbonat. Die Protonen werden durch die Nicht-Bikarbonat-Puffer (hauptsächlich Proteinpuffer) weggepuffert. Für jedes Bikarbonat, das entsteht, verliert man also einen Nicht-Bikarbonat-Puffer, sodass die Gesamtmenge an Basen gleichbleibt.

Das gleiche Prinzip gilt, wenn man zu wenig Kohlendioxid hat, nur anders herum. Es entstehen weniger Protonen und Bikarbonat. Dadurch müssen die Nicht-Bikarbonat-Puffer weniger puffern und werden weniger verbraucht (sh. Abb. 6.23).

Merke:

Bei respiratorischen Störungen ändert sich der base excess nicht.

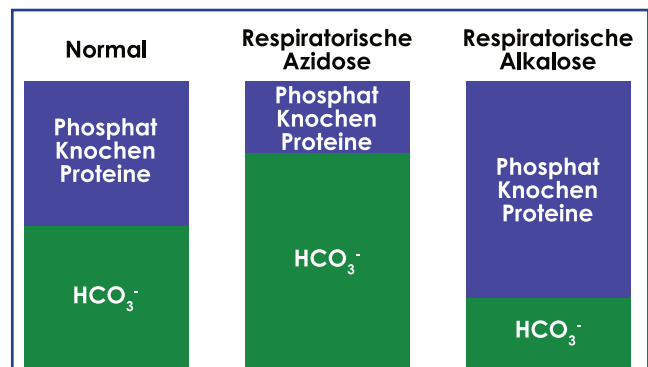


Abb. 6.23: Basenüberschuss: Im Normalfall tragen Bikarbonat und Nicht-Bikarbonat-Puffer zu gleichen Teilen zu den Gesamtbasen in unserem Körper bei. Bei einer respiratorischen Azidose bzw. Alkalose ändert sich die Menge der Gesamtbasen nicht. Es ändert sich lediglich der Anteil, den Bikarbonat und die Nicht-Bikarbonat-Puffer zu den Gesamtbasen beitragen.

Respiratorische Alkalose. Eine respiratorische Alkalose entsteht beispielsweise durch eine **Hyperventilation**. Durch die vermehrte Atmung wird mehr Kohlendioxid ausgeschieden als normal. Weniger Kohlendioxid bedeutet, dass auch weniger Protonen und Bikarbonat entstehen.

Merke:

Die Merkmale einer respiratorischen Alkalose sind:

1. pH über 7,45
2. erniedrigter $p\text{CO}_2$

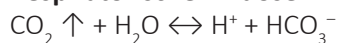
Respiratorische Azidose. Eine respiratorische Azidose kann durch **Hypoventilation** oder andere Ursachen für eine eingeschränkte Atmung – wie **Asthma** – entstehen. Wir können Kohlendioxid über die Atmung nicht mehr so gut ausscheiden. Dadurch entstehen auch mehr Protonen und Bikarbonat.

Merke:

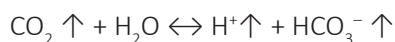
Die Merkmale einer respiratorische Azidose sind:

1. pH unter 7,37
2. erhöhter $p\text{CO}_2$

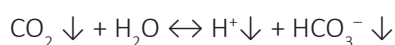
Zu Beginn der respiratorischen Störung kann es sein, dass erst einmal nur die Kohlendioxidkonzentration gestört ist. Geringe Änderungen der Kohlendioxidkonzentration brauchen etwas Zeit, bis sie sich nennenswert auf Protonen- und Bikarbonatkonzentration – und damit den pH-Wert – auswirken.

Merke:**Normalzustand:****Respiratorische Azidose:**

oder

**Respiratorische Alkalose:**

oder



Nochmals als Überblick zur Unterscheidung zwischen respiratorischen und metabolischen Störungen:

Merke:

Unterscheidungskriterien:

- metabolisch:
 - CO_2 konstant
 - base excess ändert sich
- respiratorisch:
 - CO_2 ändert sich
 - base excess konstant

KLINIK: Kompensation

Glücklicherweise ist unser Körper in der Lage, auf Änderungen des pH-Werts zu reagieren, wenn die Störung längere Zeit angehalten hat.

Metabolische Kompensation. Stellen wir uns vor, wir haben eine respiratorische Azidose. Wie wir gelernt haben, sind dann CO_2 -, Protonen- und Bikarbonatkonzentration erhöht. Unser Körper kann nun die metabolischen Mechanismen verstärken, um so die respiratorischen Probleme zu kompensieren. Beispielsweise kann die Ausscheidung von Protonen in der Niere erhöht und die Ausscheidung von Basen in der Niere gesenkt werden. Dadurch steigt der base excess. Die vermehrten Basen können die Protonen nun aufnehmen und die Azidose kompensieren.

Das gleiche Prinzip greift bei der respiratorischen Alkalose. Hier werden in der Niere verstärkt Basen ausgeschieden.

Merke:

Respiratorische Störungen werden also metabolisch kompensiert.

Respiratorische Kompensation. Haben wir andererseits eine metabolische Azidose, kann dies über die Atmung kompensiert werden, indem wir unterbewusst hyperventilieren. Dadurch scheiden wir mehr Kohlendioxid aus. Dadurch entstehen auch weniger Protonen. Dass weniger Bikarbonat entsteht, ist nicht schlimm. Denn wie wir gesehen haben, bewirken respiratorische Mechanismen keine Änderung an der Gesamtbasenkonzentration.

Bei der metabolischen Alkalose andererseits hypoventilieren wir unterbewusst. Dadurch halten wir

Kohlendioxid zurück, was zu einem Anstieg von Protonen führt.

Merke:

Metabolische Störungen werden also über die Atmung (respiratorisch) kompensiert.

Manchmal können die besprochenen Kompensationsmechanismen eine Störung des Säure-Base-Haushalts zwar verbessern aber nicht beseitigen. Der pH-Wert des Blutes bleibt gestört. Man spricht dann von einer **Teilkompensation**.

KLINIK: Die Diagnose

In der Klinik ist es wichtig, dass man erkennen kann, um welche Störung des Säure-Basen-Haushalts es sich handelt. Das ist eigentlich nicht schwer, kann aber verwirrend werden, wenn eine Störung (teil-)kompensiert wurde. Denn dann sind sowohl respiratorische als auch metabolische Komponenten verändert. Dann muss man in der Lage sein, herauszufinden, welche Änderungen zur Störung gehören und welche zur Kompensation.

Dafür bedient man sich am besten eines Schemas, das wir nun durchgehen wollen:

1. Wir betrachten den pH-Wert. Handelt es sich um eine Azidose oder eine Alkalose (Normwert 7,37 – 7,45)?

2. Ist die CO₂-Konzentration verändert? Falls sie normal und der pH abnormal ist, muss es sich um eine rein metabolische Störung handeln. Ist die CO₂-Konzentration verändert, ist eine respiratorische Komponente mit dabei.

Kann der pH-Wert durch die Änderung der CO₂-Konzentration erklärt werden? Wenn ja, liegt eine respiratorische Störung vor. Eine Alkalose kann beispielsweise durch eine erniedrigte Kohlendioxidkonzentration erklärt werden.

Kann die CO₂-Konzentration die Änderung des pH-Werts nicht erklären (z.B. hohe CO₂-Konzentration bei Alkalose), spricht das für ein metabolisches Problem. Die Änderung der Kohlendioxidkonzentration ist dann ein Kompensationsmechanismus (CO₂ ist gestiegen, um die Alkalose zu kompensieren).

3. Ist der BE verändert? Ist der pH abnormal und der BE unverändert, haben wir eine rein respiratorische

Problematik. Der base excess ändert sich nur, wenn eine metabolische Komponente im Spiel ist.

Auch hier überprüfen wir wieder, ob der BE die Problematik erklären kann. Eine Alkalose kann durch einen erhöhten BE erklärt werden. Eine Azidose kann durch einen verminderten BE erklärt werden.

Kann die Änderung des BE die Änderung des pH-Werts nicht erklären, so handelt es sich um ein respiratorisches Problem. Der BE ist dann verändert, weil eine metabolische Kompensation stattgefunden hat. Beispielsweise kann eine Alkalose auch mit einem erniedrigten BE einhergehen. Der Körper hat dann vermehrt Basen über die Niere ausgeschieden, um so den pH-Wert wieder zu senken. Das nennt man dann: Metabolisch-teilkompensierte respiratorische Alkalose.

Übrigens:

Die Änderung der Bikarbonatkonzentration wird bei diesem Schema nicht beachtet, weil Bikarbonat bei Störungen des Säure-Basen-Haushalts – wie wir gesehen haben – zwar verändert sein kann, aber nicht muss.

Übrigens:

Es kann durchaus vorkommen, dass sowohl CO₂-Konzentration als auch BE die Änderung des pH-Werts erklären. Beispielsweise wäre das bei einer Azidose mit erhöhter Kohlendioxidkonzentration und erniedrigtem BE der Fall. Dann haben wir eine gemischt respiratorisch-metabolische Azidose: Der Körper atmet dann krankheitsbedingt gleichzeitig weniger Kohlendioxid ab und verliert mehr Basen in der Niere.

Ein Beispiel:

Bei einem Patienten wird eine arterielle Blutgasanalyse gemacht. Folgende Werte werden ermittelt:

- pH: 7,31
- pCO₂: 35 mmHg
- pO₂: 100 mmHg
- HCO₃⁻: 17 mmol/l
- BE: -11 mmol/l

Der pH-Wert ist erniedrigt. Es handelt sich also um eine Azidose. Die Azidose lässt sich durch den BE erklären. Der Körper hat Basen verloren, sodass sich vermutlich deshalb die Azidose entwickelt hat. Es ist also eine metabolische Azidose. Der pCO_2 ist ebenfalls erniedrigt. Der Patient hat also hyperventiliert, um CO_2 loszuwerden und dadurch die Azidose zu

kompensieren. Das erklärt auch das erniedrigte HCO_3^- . Da die Kompensation die Azidose nicht vollständig beseitigen konnte, handelt es sich um eine Teilkompensation.

Antwort: Respiratorisch-teilkompensierte metabolische Azidose.

Zusammenfassung:

Der pH-Wert ist definiert als der negative Zehnerlogarithmus der Wasserstoffionenkonzentration (Protonen). Eine Säure (HA) ist ein Protonendonator, eine Base (A^-) ein Protonenakzeptor.

Die Stärke einer Säure wird mit dem pK_a -Wert angegeben. Um den pH-Wert eines Mediums auszurechnen, benutzt man die Henderson-Hasselbalch-Gleichung:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Es gibt Puffersysteme im Körper, die den pH in dem Bereich zwischen 7,37 – 7,45 stabil halten. Man unterscheidet geschlossene und offene Puffersysteme. Zu den geschlossenen zählen der Protein-Puffer und der Phosphatpuffer.

Die bedeutendste Rolle spielt der offene Bikarbonatpuffer, weil man Säure und Base an die Erfordernisse anpassen kann.



Weicht der Blut-pH vom Normwert ab, führt das entweder zu einer Azidose oder Alkalose. Man unterscheidet respiratorische und metabolische Ursachen dieser Störungen. Bei der respiratorischen Form, liegt die Ursache in der Lunge, in der zu viel oder zu wenig CO_2 abgeatmet wird. Bei der metabolischen Form liegt die Ursache im Stoffwechsel oder in der Ausscheidung (Niere), wo zu viel bzw. wenig Säure oder Base entsteht oder zu viel bzw. wenig (renal) ausgeschieden wird. Der Kohlendioxidgehalt bleibt also unverändert.

Respiratorische Störungen können metabolisch kompensiert werden. Metabolische Störungen können respiratorisch kompensiert werden.

6.6 Regulation des Atemantriebs

Atmen ist ein scheinbar automatischer Prozess. Wir müssen uns über die Anzahl der Atemzüge in der Minute keine Gedanken machen. Wenn wir ruhig stehen, sitzen oder schlafen, atmen wir langsamer. Sind wir emotional erregt, atmen wir unbewusst schneller. Selbst diese Anpassung an verschiedene Situationen läuft automatisch ab. Die Atmung wird also reguliert, ohne dass ich sie bewusst steuere. Trotzdem kann ich die Atmung beeinflussen, wenn ich mich darauf konzentriere. Wir atmen also sowohl **unbewusst** als auch **bewusst**.

Entscheidet man nun, die Luft anzuhalten und nie wieder einzuatmen, so stellt sich das nach einiger Zeit als unmöglich heraus. Der Druck zu atmen wird so groß, dass man zum Luftholen gezwungen wird. Wie reguliert der Körper das alles?

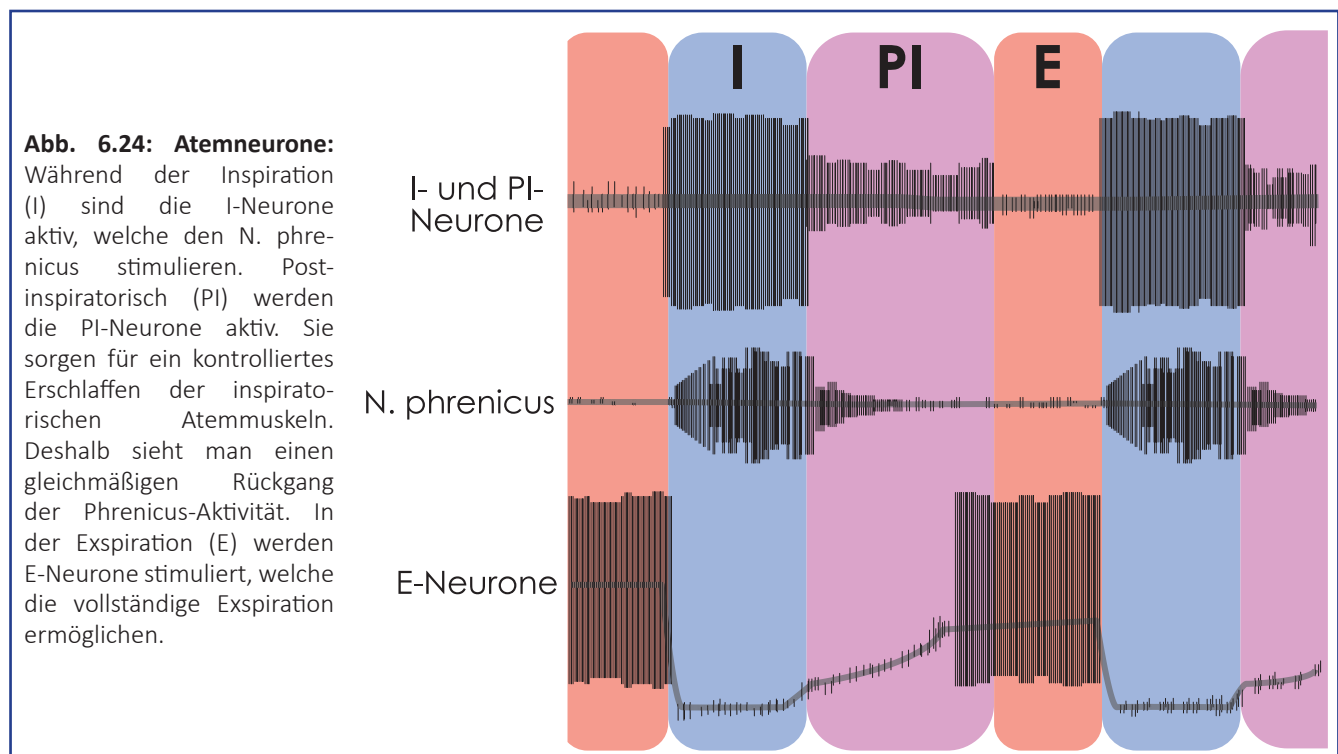
Atemregulation

Die Atemregulation erfolgt in der **Medulla oblongata**. Es handelt sich dabei um einen Teil des Hirnstamms. Dort sitzen Neuronengruppen, die Atmungskommandos geben.

Atemspezifische Neurone. Im Atemzentrum lassen sich drei Populationen von Neuronen unterscheiden: I-Neurone, PI-Neurone und E-Neurone (*sh. Abb. 6.24*). Unsere Inspiration wird durch sogenannte **I-Neurone** eingeleitet. Sie aktivieren den N. phrenicus und andere Nerven, die für die Inspiration zuständig sind. Nach der Inspiration dürfen die inspiratorischen Atemmuskeln nicht sofort erschlaffen. Denn dann würde sich die Lunge ruckartig zusammenziehen. Die erste Phase der Expiration besteht daher aus einem kontrollierten Nachlassen der Kontraktion der inspiratorischen Atemmuskeln. Dies wird durch postinspiratorisch aktive Neurone (**PI-Neurone**) gewährleistet. Die expiratorisch aktiven Neurone (**E-Neurone**) sind unmittelbar nach den PI-Neuronen aktiv. Sie ermöglichen die vollständige Expiration durch Aktivierung der Muskulatur, welche das Zusammenziehen des Thorax unterstützen (z.B. Mm. intercostales interni).

Regulation der Neuronengruppen. Damit dieser Prozess so geregelt abläuft wie dargestellt, hemmen sich die Neuronengruppen gegenseitig.

PI- und E-Neurone hemmen die Aktivität der I-Neurone. Die I-Neurone werden deshalb erst aktiv, wenn sie nicht mehr gehemmt werden. Die Aktivität der I-Neurone nimmt nun allmählich zu, da sie sich untereinander aktivieren. Man spricht von positiver Rückkopplung. Der Anstieg ist dabei jedoch linear und nicht exponentiell, damit die Kontraktion des Zwerchfells gleichmäßig ablaufen kann.



Zum Ende der Inspiration werden die I-Neurone kurz gehemmt. Dadurch steigt die Aktivität der PI-Neurone. Sie werden zwar auch während der Inspiration stimuliert, da sie zu dem Zeitpunkt aber gleichzeitig von den I-Neuronen gehemmt werden, können sie nicht aktiv werden. Der kurzzeitige Rückgang der Aktivität der I-Neurone jedoch reicht aus, um die PI-Neurone ausreichend aktiv werden zu lassen, sodass sie nun die I-Neurone hemmen.

Gegen Ende der Postinspiration nimmt die PI-Aktivität ab. Dadurch werden die E-Neurone nicht mehr gehemmt und sie werden aktiv. Am Ende der Expiration kommt es zu einer Abnahme der Aktivität der E-Neurone. Das enthemmt und aktiviert die I-Neurone. Der nächste Atemzyklus kann beginnen.

Diese Abfolge von Neuronenaktivitäten beruht wahrscheinlich nicht auf Schrittmachern, wie wir es vom Herzen kennen. Es gibt hier keinen klassischen Schrittmacher, der den Ton angibt. Vielmehr spricht die Forschung von einem System von **Oszillatoren**, die sich gegenseitig beeinflussen und abwechselnd am Werk sind. Diese Oszillatoren brauchen einen Aktivator. Da es keinen Schrittmacher wie im Herzen gibt, würde die Aktivität der Neuronengruppen irgendwann nachlassen, wenn sie nicht ständig durch bestimmte Reize stimuliert werden würden. Wir sprechen von **Atemreizen**. Diese steuern unter anderem auch, wie schnell wir atmen.

Atemreize

Wir unterscheiden chemische und mechanische Reize. Zu den chemischen Reizen zählen drei Parameter: pH, pO_2 und pCO_2 (sh. Abb. 6.25).

Kohlendioxid. CO_2 ist der wichtigste und potenteste Atemreiz in unserem Körper. Je höher der pCO_2 , desto stärker und schneller atmen wir. Erst bei sehr hohen Kohlendioxidpartialdrücken nimmt die Atmung wieder ab. Kohlendioxid fängt dann nämlich an, narkotisch zu wirken.

Die dominante Rolle von Kohlendioxid ist physiologisch auch sinnvoll. Denn der pCO_2 zeigt uns an, wie gut unsere Atmung funktioniert. Bei einer verschlechterten Atmung steigt unser pCO_2 , bei einer zu schnellen Atmung dagegen sinkt er. CO_2 zeigt außerdem den Energieverbrauch im Körper an. Ist unser Körper aktiv, produzieren wir mehr CO_2 . Indem dieser dann die Atmung verstärkt, können wir mehr Sauerstoff aufnehmen, den wir bei aktivem Stoffwechsel ja dringend benötigen. Kohlendioxid beeinflusst zudem den pH-Wert unseres Blutes. Es ist also auch aus der Perspektive des Säure-Base-Haushalts sinnvoll, dass ein Anstieg des pCO_2 zu einer Hyperventilation und eine Abnahme des pCO_2 zu einer Hypoventilation führt.

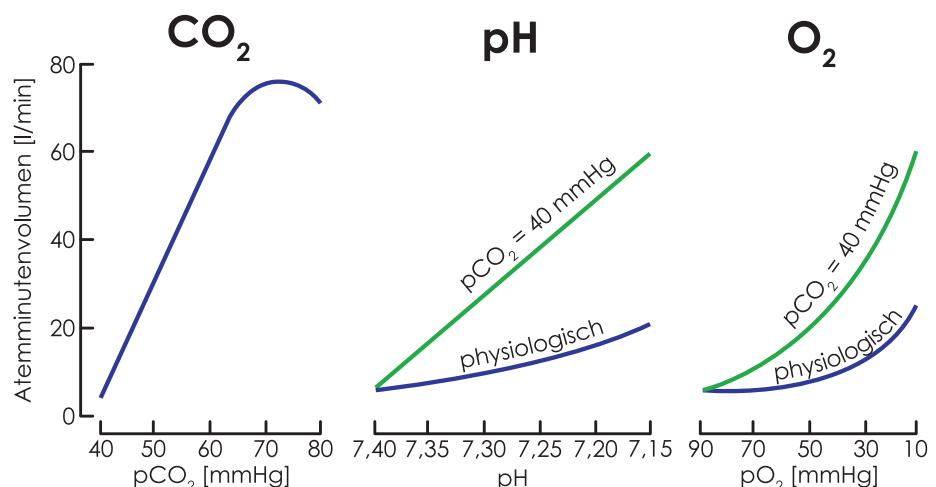
Die Stärke des Atemtriebs kann als Atemkurve graphisch dargestellt werden. Hier wird das Atemminutenvolumen bei Änderungen des Atemreizes (in diesem Fall bei verschiedenen pCO_2 -Werten) dargestellt.

Merke:

Den stärksten Atemreiz macht der pCO_2 aus.

Sauerstoff. Auch der pO_2 ist ein Atemreiz. Je weniger O_2 wir im Blut haben, desto schneller atmen wir. Vergleicht man seine Atemkurve mit dem vom pCO_2 , fällt

Abb. 6.25: Atemreize: Kohlendioxid ist der stärkste Atemreiz. Unter physiologischen Bedingungen stellen pH-Wert und der Sauerstoffpartialdruck einen deutlich schwächeren Atemreiz dar, weil eine Steigerung der Atmung zu einem Verlust von Kohlendioxid und damit zu einer Abnahme des Kohlendioxid-Atemreizes führt. Hält man experimentell den Kohlendioxid-Partialdruck konstant, zeigen die pH- und Sauerstoff-Atemreize einen stärkeren Einfluss auf die Atmung.



jedoch auf, dass Sauerstoff ein deutlich schwächerer Atemreiz ist.

Das liegt am Einfluss des $p\text{CO}_2$. Sinkt der $p\text{O}_2$, atmen wir schneller. Dadurch atmen wir allerdings mehr CO_2 aus und der CO_2 -Atemantrieb sinkt. Und dadurch sinkt unsere Atemfrequenz wieder. Der Einfluss von CO_2 auf die Atmung ist also stärker als der von O_2 . O_2 wird als Atemantrieb daher erst dann wirklich relevant, wenn der Sauerstoffpartialdruck stark gesunken ist.

Der O_2 -Atemantrieb wird durch den CO_2 -Atemantrieb also verschleiert. Möchte man wissen, welchen Einfluss allein O_2 (unabhängig von CO_2) auf den Atemantrieb hat, kann man experimentell die Kohlendioxidkonzentration konstant halten, beispielsweise bei einem Partialdruck von 40 mmHg. Dann erhöht sich die Steigung der Sauerstoffatemkurve enorm. Eine Bedeutung hat dies zum Beispiel bei Erkrankungen, bei denen CO_2 -Atemantrieb nicht mehr funktioniert. Ein Beispiel dafür werden wir noch behandeln.

Übrigens:

Ein weiterer Grund, wieso der $p\text{O}_2$ keinen so starken Atemreiz hat wie der $p\text{CO}_2$, ist, dass O_2 primär an Hämoglobin gebunden und nicht frei transportiert wird.

pH-Wert. Auch der pH-Wert steuert die Atmung. Je niedriger der pH, desto schneller die Atmung. Dadurch wird CO_2 ausgeschieden und der Körper verliert Säure.

Wie ihr vielleicht schon ahnt, birgt dies das gleiche Problem wie beim O_2 -Atemantrieb. Wenn Kohlendioxid abgegeben wird, sinkt der Kohlendioxidpartialdruck und der CO_2 -Atemantrieb sinkt. Auch der Einfluss des pH-Werts auf die Atmung wird also durch den $p\text{CO}_2$ verschleiert.

Hält man experimentell den $p\text{CO}_2$ konstant, steigt die pH-Atemkurve.

Messfühler

Es gibt sowohl peripher als auch zentral Sensoren, welche die Atemreize messen und an das Atemzentrum weitergeben.

Periphere Chemosensoren. Peripher erfolgt die Messung in den **Glomusorganen**. Es handelt sich dabei um kleine Ansammlungen von Nervenzellen in der Carotis (Glomus caroticum) und im Aortenbogen (Glomus aorticum). Die Glomus-Organen gehören zu den am besten durchbluteten Organen des

Körpers (noch besser als die Niere). Die Zellen der Glomus-Organen sind **Chemorezeptoren**. Der stärkste Trigger für die Rezeptoren ist die **Hypoxie**. Sie besitzen einen Kaliumkanal, der im Grundzustand geöffnet und ist an der Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials beteiligt. Bei Abnahme des $p\text{O}_2$, sinkt die Produktion von ATP und die Konzentration des energieärmeren AMP (**A**denosin**m**onophosphat) steigt. AMP entsteht beim Verbrauch von ATP. Die erhöhte Konzentration von AMP sorgt für die Aktivierung einer AMP-Kinase, die den Kaliumkanal phosphoryliert und somit zum Schließen bringt (sh. Abb. 6.26). Die Folge ist eine Depolarisation, da durch den Schluss des Kaliumkanals das Ruhemembranpotential nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Es folgt die Aktivierung spannungsgesteuerter Calciumkanäle. Der Calciumeinstrom löst eine Transmitterausschüttung aus. Die Transmitter stimulieren ein postsynaptisches Neuron. Ein Aktionspotential wird auf den Weg Richtung Atemzentrum geschickt, welches dann mit einer Steigerung der Atmung reagiert.

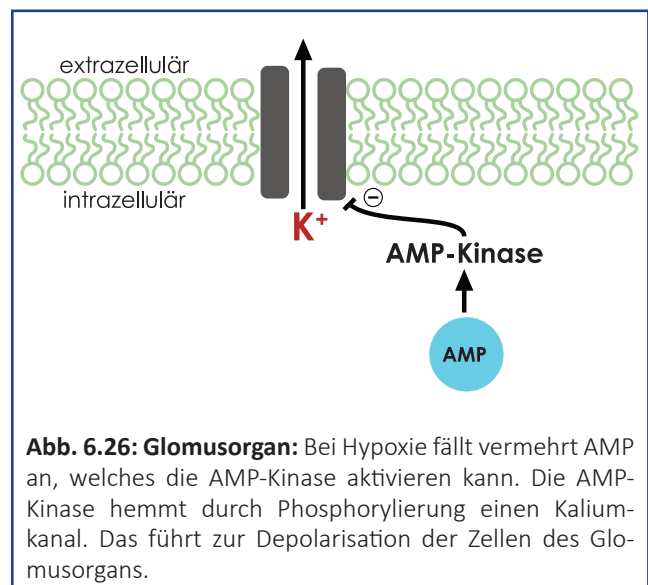


Abb. 6.26: Glomusorgan: Bei Hypoxie fällt vermehrt AMP an, welches die AMP-Kinase aktivieren kann. Die AMP-Kinase hemmt durch Phosphorylierung einen Kaliumkanal. Das führt zur Depolarisation der Zellen des Glomusorgans.

Das Signal, das in den Glomuszellen entsteht, kann durch den pH-Wert und den $p\text{CO}_2$ verstärkt werden. Die Zellen besitzen nämlich auch pH-sensitive Kaliumkanäle. Sinkt der pH-Wert bzw. steigt der $p\text{CO}_2$ (dadurch sinkt der pH-Wert ja auch), schließt der Kanal und die Chemorezeptoren werden zusätzlich stimuliert.

Zentrale Chemosensoren. Auch zentral gibt es Chemosensoren. Sie messen jedoch nur den $p\text{CO}_2$ und den **pH-Wert**. Die Wirkung der zentralen Chemorezeptoren dominiert in der Regel über die peripheren. So lässt es sich erklären, dass der primäre Atemantrieb

durch den $p\text{CO}_2$ entsteht, obwohl die peripheren Chemosensoren primär durch O_2 erregt werden.

Atemreflexe. Neben diesen chemosensorischen Zuflüssen zum ZNS gibt es auch mechanosensorische Afferenzen. Diese finden in Form von Reflexen statt, die durch Dehnungsrezeptoren vermittelt werden.

So ist der **Hering-Breuer-Reflex** ein Reflex, der durch die Dehnung von Rezeptoren des Lungenparenchyms ausgelöst wird. Wird die Lunge sehr stark mit Luft gefüllt, besteht die Gefahr, dass die Lunge zerreißt. Dieser Reflex schützt die Lunge vor einer Überdehnung, in dem die Dehnungsrezeptoren bei Erreichen eines bestimmten Dehnungsgrades, die Inspiration antagonisieren und sofort beenden.

Andere Rezeptoren befinden sich auf **Epithelien der Atemwege**, die bei Berührung mit eingeatmeten Noxen wie Giftstoffen, Rauch, etc. die Inspiration sofort beenden und die Expiration starten. Das ist gut zu sehen, wenn ein Nichtraucher zum ersten Mal an einer Zigarette zieht. Diese Person unterbricht den Zug und fängt an zu husten (Husten als Schutzreflex). Irgendwann gewöhnt sich der Körper jedoch an die Noxen. Die Rezeptoren adaptieren gewissermaßen. Dadurch wird der Reflex nicht mehr ausgelöst.

Weitere Einflüsse. Außerdem spielen **Emotionen** eine große Rolle für die Atmung. Wenn man z.B. weint, schluchzt man, ist in Aufregung, atmet unregelmäßiger. Wichtige Einflüsse sind außerdem **Fieber** und **Schmerzen**.

KLINIK: Bergsteigern fällt das Atmen schwer.

Hypokapnische Atembremse. Die Bedeutung von all dem, was wir bis jetzt besprochen haben, sieht man gut an Bergsteigern. Je höher ein Bergsteiger kommt, desto dünner wird die Luft. Der Luftdruck ist kleiner, der $p\text{O}_2$ ebenso. Man hat daher Schwierigkeiten, das Blut zu oxygenieren. Dadurch steigt der O_2 -Atemantrieb stark an. Man hyperventiliert. Das kann dazu führen, dass man zu viel CO_2 abatmet. Es kommt zu einer respiratorischen Alkalose. Gleichzeitig sinkt unser Atemantrieb, weil der $p\text{CO}_2$ zu niedrig ist, um die Atmung effektiv genug zu stimulieren. Man hört auf zu atmen. Das nennt man auch **hypokapnische Atembremse**. Das ist vor allem nachts gefährlich, wenn der Bergsteiger nicht bewusst mitkriegt, dass er aufhört zu atmen. Glücklicherweise steigt dadurch auch wieder der $p\text{CO}_2$ und der Atemantrieb kommt zurück. Der Bergsteiger wacht dann plötzlich nach Luft ringend wieder auf.

Nach ein paar Tagen wird die respiratorische Alkalose durch die Niere metabolisch kompensiert. Dadurch sinkt der pH-Wert wieder. Das führt dann wieder zu einer Steigerung des Atemantriebs.

Lungenödem. In großen Höhen ist auch das Lungenödem gefürchtet. Wie ihr wisst, kontrahieren Lungengefäße, wenn sie keinen O_2 mehr bekommen (Stichwort: Euler-Liljestrand-Effekt). Da in großen Höhen der $p\text{O}_2$ abnimmt, kommt es vermehrt zur Kontraktion von Gefäßen, die nicht ausreichend Sauerstoff erhalten. In den restlichen Gefäßen jedoch, die noch durchblutet werden, steigt dadurch der Blutdruck stark an, weil durch sie mehr Blut fließt als normal. Der hohe Blutdruck bewirkt ein Auspressen von Wasser in die Alveolen. Es resultiert ein Lungenödem, das den Gasaustausch erheblich beeinträchtigt.

Ein ähnliches Problem gibt es im Gehirn. Die Hypoxie bewirkt eine gesteigerte Durchblutung des Gehirns mit Anstieg des dortigen Blutdrucks. Dadurch kann Flüssigkeit ins Hirngewebe gedrückt werden und es kommt zum gefährlichen Hirnödem. Die Flüssigkeit kann das Gehirn komprimieren und so schädigen.

KLINIK: Rauchen und CO_2

Bei Menschen, die einen ständig erhöhten $p\text{CO}_2$ aufweisen (z.B. Raucher), sind die Chemosensoren an das erhöhte $p\text{CO}_2$ adaptiert. Der $p\text{CO}_2$ stellt bei ihnen **keinen** Atemantrieb mehr dar. Der stärkste Atemantrieb ist dann der $p\text{O}_2$.

Das ist klinisch unglaublich relevant und muss zum Beispiel bei COPD-Patienten beachtet werden. **COPD** ist die Abkürzung für die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (**C**hronic **O**bstructive **P**ulmonary **D**isease), bei der Patienten über chronische Luftnot klagen. Besonders Raucher erkranken an dieser Krankheit. COPD ist nicht heilbar, der Fortschritt der Erkrankung kann durch Nikotinverzicht jedoch aufgehalten werden. COPD-Patienten wird zur Besserung der Atemnot Sauerstoff gegeben. Dabei muss man jedoch darauf achten, den Sauerstoff niedrig zu dosieren. Eine zu hohe Gabe von Sauerstoff kann diesen Patienten den Atemreiz nehmen. Sie hören dann auf zu atmen und ersticken.

KLINIK: Pathologische Atemmuster

Bestimmte Störungen können zu charakteristischen Veränderungen der Atmung führen. Ein paar davon seien an dieser Stelle erwähnt.

- **Oberflächliche, hochfrequente Atmung:**

Sie kann bei Herzinsuffizienzen, Lungenödemen, Fieber und Hirnstammprozessen vorkommen.

- **Kußmaul-Atmung (vertiefte und beschleunigte Atmung):**

Sie ist typisch für Azidosen. Azidosen führen – wie wir wissen – zur Verstärkung des Atemantriebs, um CO_2 abzugeben. Die entstehende Atmung nennt man Kußmaul-Atmung.

- **Apneustische Atmung (verlängerte Pausen nach der Inspiration):**

Sie entsteht durch Schädigungen von bestimmten Bereichen des Hirnstamms (z.B. durch eine Ischämie).

- **Biot-Atmung, auch ataktische Atmung genannt (unregelmäßige Atmung):**

Die Biot-Atmung entsteht durch Schädigungen des Atemzentrums, beispielsweise durch intrakranielle Blutungen, Hirntumore und Hirnhautentzündungen (Meningitis).

- **Cheyne-Stokes-Atmung (Stärke der Atmung nimmt periodisch zu und wieder ab):**

Ein Beispiel hierfür haben wir beim Höhengedächtnis kennengelernt. Die Cheyne-Stokes-Atmung entsteht durch einen niedrigen pCO_2 . Die Atmung wird dadurch flach und setzt teilweise ganz aus. Dadurch steigt der pCO_2 und die Atemstärke nimmt wieder zu, was eine erneute Abgabe von CO_2 bewirkt.

- **Schnappatmung (gut sichtbare Atembewegungen mit Öffnen des Mundes bei Inspiration – nach Luft schnappen):**

Die Schnappatmung entsteht durch sehr niedrige Sauerstoffkonzentrationen im Blut (z.B. durch Schlafmittel, Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienzen). Außerdem kommt sie kurz vor dem Tod vor.

- **Schlafapnoe (kurze Atemstillstände beim Schlafen):**

Bei Patienten entspannt sich im Schlaf die Muskulatur der Atemwege so stark, dass sie kollabieren (Obstruktion). Sie können dadurch nicht mehr atmen. Dadurch fällt der Sauerstoffpartialdruck so stark, bis der Patient kurzzeitig wach wird und nach Luft schnappt (erinnert sich morgens daran aber nicht mehr). Die Apnoe-Phasen dauern oft mehr als 10 Sekunden an. Die Patienten schlafen dadurch schlecht und sind tagsüber müde. Die Obstruktion erzeugt zudem Geräusche, die sich als Schnarchen manifestieren.

Übrigens:

Die Kußmaul-Atmung ist nach Adolf Kußmaul benannt. Der Mund macht bei dieser Atemform keinen Kussmund. Die Namensgebung ist daher leider etwas verwirrend.

Zusammenfassung:

Das Zentrum der Atemregulation liegt in der Medulla oblongata (Teil des Hirnstamms). Dort sitzen drei Neuronengruppen, die unsere Atmung koordinieren: I-Neurone, PI-Neurone und E-Neurone.

Die I-Neurone leiten die Inspiration ein, indem sie die Neurone aktivieren, welche die für die Einatmung zuständigen Muskeln (Diaphragma, etc.) innervieren. Die PI-Neurone stoppen die Inspiration und die E-Neurone leiten die Expiration ein. Es handelt sich dabei um ein System von Oszillatoren, die sich gegenseitig hemmen. So findet eine geregelte Abfolge dieser Prozesse statt.

Die Aktivität der Neuronengruppen kann durch Atemreize beeinflusst werden. Dazu zählen mechanische und chemische Atemreize. Zu den chemischen Reizen zählen pH, pO_2 und pCO_2 , wobei der pCO_2 der stärkste Atemreiz ist. Mechanische Reize werden u.a. durch Dehnungsrezeptoren im Lungenparenchym wahrgenommen. Bei drohender Überdehnung der Lunge wird über diese Rezeptoren die Inspiration beendet (Hering-Breuer-Reflex).

Gemessen werden die chemischen Atemreize sowohl in der Peripherie (im Glomusorgan) als auch zentral. Peripher spielen pO_2 und pH-Wert eine große Rolle. Zentral werden der pCO_2 und der pH-Wert gemessen.

Neben diesen Atemreizen haben auch Faktoren wie Temperatur, Emotionen, Fieber und Schmerzen einen großen Einfluss auf die Atmung.

7. Blut

Blut steht seit jeher im Mittelpunkt unseres Lebens. Es fließt durch uns, hält uns am Leben. Gleichzeitig ist es Quelle vieler Mythen und Märchen. Adlige besitzen blaues Blut, Vampire müssen Blut lebender Menschen saugen, um zu überleben, und laut „Planet der Affen“ war es ein ins Blut gespritzter Impfstoff gegen Alzheimer, der unsere Verwandten derart intelligent gemacht hat, dass sie uns überflügelten. Doch was hat es mit dem Blut wirklich auf sich?

Blut wird uns durch unser gesamtes Studium begleiten. Und einiges von dem, was wir hier lernen, werdet ihr – ob ihr es glaubt oder nicht – auch noch in der Klinik benötigen. Daher: Aufpassen, lernen und bloß nicht vergessen ...

Kevin de Silva

7.1 Die Grundlagen	237
7.2 Die Zellen	239
7.3 Anämie	244
7.4 Blutstillung	246
7.5 Gerinnungstests und Gerinnungshemmer	253
7.6 Störungen der Blutgerinnung	256
7.7 Blutgruppen	257

7.1 Die Grundlagen

Im Schnitt macht Blut etwa **7 % unseres Körpergewichts** aus. Bei Kindern ist es sogar noch mehr. Wie wir gelernt haben, ist es die Aufgabe der Niere, dieses Blutvolumen zu steuern. Bei zu viel Blut spricht man von einer **Hypervolämie**. Sie entsteht beispielsweise bei einer übermäßigen Flüssigkeitszufuhr. Die Niere kann das Problem durch Diurese lösen. Bei einer **Hypovolämie** dagegen haben wir eventuell zu wenig getrunken. Die Niere versucht dann, durch Antidiurese Wasser einzusparen.

Aufgaben des Blutes

Wie wir wissen, ist eine der Hauptaufgaben des Blutes der **Transport**. Das Blut transportiert Sauerstoff und Nährstoff in die Peripherie und nimmt von dort Kohlendioxid und Abfallprodukte wieder mit. Auch Hormone bedienen sich des Blutes, um zu den Zielzellen zu gelangen.

Nicht vergessen sollte man, dass Blut auch Wärme transportiert. Werden bestimmte Teile unseres Körpers schlechter durchblutet, kühlen sie aus.

Blut ist eines der wichtigsten Bestandteile unseres **Immunsystems**. Es beinhaltet verschiedene Arten von Leukozyten, weißen Blutkörperchen, die Erreger erkennen und abwehren.

Theoretisch kann man auch die **Blutstillung (Hämostase)** als Aufgabe des Blutes werten. Genau genommen, bräuchte man ohne Blut natürlich auch keine Blutstillung. Hier könnte man sich also streiten. Wer Hämostase dazuzählen möchte, kann das gerne tun.

Blutvolumen

In Normovolämie haben wir ein Blutvolumen von etwa 3,5 bis 5,5 Litern. Unser Blut besteht aus verschiedenen Zellen und dem Plasma. Man unterscheidet **Erythrozyten** (rote Blutkörperchen), die Sauerstoff transportieren, **Leukozyten** (weiße Blutkörperchen), die Bestandteil unseres Immunsystems sind, und **Thrombozyten** (Blutplättchen), die zur Blutgerinnung beitragen. Das **Plasma** ist das Blut ohne seine zellulären Bestandteile. Entzieht man dem Plasma das Fibrinogen, das Teil der Blutgerinnungskaskade ist, spricht man vom **Serum**.

Der **Hämatokrit** beschreibt den Anteil der Erythrozyten am Blutvolumen. Er beträgt ungefähr **0,45**. Das bedeutet, unser Blut besteht zu 45 % aus Erythrozyten.

Bei Männern ist der Hämatokrit typischerweise etwas höher (0,47) als bei Frauen (0,42).

Merke:

Plasma ist Blut ohne Zellen. Serum ist Plasma ohne Fibrinogen.

Blutplasma

Wie wir bereits gelernt haben, machen Natrium und Chlorid den Großteil der **Plasmaelektrolyte** aus. Daneben spielen natürlich auch noch Kalium, Calcium und Magnesium eine wichtige Rolle.

Osmotischer Druck im Plasma. Der osmotische Druck des Plasmas beträgt etwa 300 mosmol je kg Plasma. Er entsteht durch die osmotisch aktiven Teilchen, die im Plasma gelöst sind. Da Natrium und Chlorid den Großteil der Elektrolyte stellen, sind sie auch maßgeblich für die Osmolarität verantwortlich.

Wie sich der Wasseraustausch zwischen Blut und Intrazellularraum verhält, hängt von der Osmolarität ab. Ist das Plasma **isoton**, also entspricht seine Osmolarität der des Intrazellularraums, erfolgt kein Wasseraustausch. Ist das Plasma hyperton - hat sie also eine höhere Osmolarität - entzieht das Plasma dem Intrazellularraum Flüssigkeit. Ist das Plasma hypoton, fließt Wasser aus dem Plasma in den Intrazellularraum.

Kolloidosmotischer Druck. Natürlich besteht das Plasma nicht nur aus Elektrolyten und Wasser, sondern auch aus Proteinen. Diese erzeugen den **kolloidosmotischen Druck**, welcher dem osmotischen Druck entgegengerichtet ist. Der kolloidosmotische Druck zieht Wasser an. Je höher die Proteinkonzentration, desto größer ist dieser Druck und desto stärker wird das Wasser im Blut zurückgehalten.

Eine Mangelernährung – mit zu wenig Proteinen bzw. Aminosäuren – führt zu Ödemen. Dann sinkt nämlich die Konzentration der Proteine im Plasma. Der kolloidosmotische Druck nimmt daraufhin ab. Da das Wasser dadurch nicht mehr so effizient im Blut gehalten wird, strömt es durch Osmose ins Gewebe und bildet interstitielle Ödeme.

Plasmaproteinelektrophorese

Wie aus der Biochemie bekannt sein dürfte, ist die Elektrophorese eine gute Methode, um Proteine nach ihren Eigenschaften (Größe, Gewicht, Ladung) auf-

zutrennen. Macht man dies beim Blutplasma, nennt man es Plasmaproteinelektrophorese. Das Bild, das sich hierbei ergibt, ist sehr charakteristisch und wird daher auch in der Klinik gerne benutzt (sh. Abb. 7.1). Abweichungen lassen nämlich auf bestimmte Krankheiten schließen, wie wir noch lernen werden.

Albumin. Der erste „Hügel“ der Elektrophorese entsteht durch Albumin. Die Größe des Hügels zeigt uns schon, dass Albumin das dominierende Protein im Blut ist. Es macht etwa **60 %** der Plasmaproteine aus. Daher wird der kolloidosmotische Druck auch maßgeblich durch dieses Protein beeinflusst.

Albumin wird in der **Leber** produziert und dient dazu, Stoffe zu binden und so zu transportieren. Dazu gehören beispielsweise Kationen, Bilirubin, Fettsäuren und sogar körperfremde Stoffe, wie Penicillin. Auch **lipophile Hormone**, wie Schilddrüsenhormone, werden an Albumin gebunden transportiert.

α_1 -Globuline. Globuline sind **kugelförmige Proteine**. α_1 -Globuline machen etwa **4 %** der Plasmaproteine aus und sind Glykoproteine. Hierzu gehören **HDL, Transkortin** (transportiert Cortisol), **Transcobalamin** (transportiert Vitamin B12) und **TBG** (**T**hyroxin **b**indendes **G**lobulin; transportiert Thyroxin).

α_2 -Globuline. **7,5 %** unserer Plasmaproteine sind α_2 -Globuline. Dazu gehören **Haptoglobin**, das freies Hämoglobin im Blut bindet, und **Caeruloplasmin**, das oxidativ wirksam ist.

β -Globuline. Zu rund **12 %** bestehen unsere Plasmaproteine aus β -Globulinen. Zu diesen zählen **LDL, Transferrin** (transportiert je zwei Fe^{3+} -Ionen) und das **C-reaktive Protein (CRP)**.

CRP ist ein Entzündungsmarker im Blut. Bei Entzündungen oder (vor allem bakteriellen) Infektionen steigt seine Konzentration an. Es wird daher auch **Akutphase-Protein** genannt.

γ -Globuline. Die zweitgrößte Proteinfraction des Blutes sind die γ -Globuline mit **17,3 %**. Es handelt sich dabei um Antikörper, auch **Immunglobuline (Ig)** genannt. Auffällig ist, dass dieser Hügel sehr flach und breit ist. Dies entsteht einerseits durch die unterschiedlichen Immunglobulinklassen (IgG, IgA, IgM, IgE und IgD), andererseits durch die enorme Vielfalt der variablen Anteile der Antikörper, auf die wir auch später noch eingehen werden).

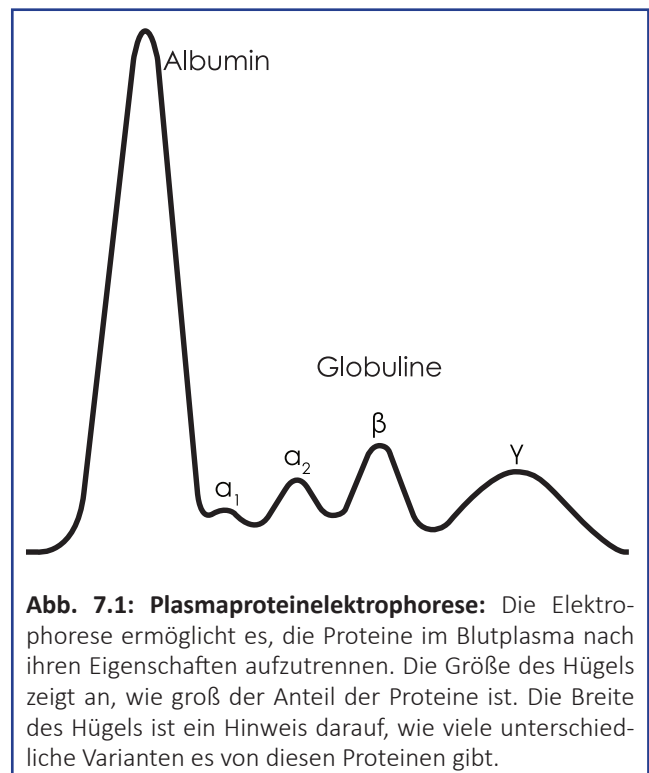


Abb. 7.1: Plasmaproteinelektrophorese: Die Elektrophorese ermöglicht es, die Proteine im Blutplasma nach ihren Eigenschaften aufzutrennen. Die Größe des Hügels zeigt an, wie groß der Anteil der Proteine ist. Die Breite des Hügels ist ein Hinweis darauf, wie viele unterschiedliche Varianten es von diesen Proteinen gibt.

Zusammenfassung:

Zu den Aufgaben des Blutes gehören der Transport von Stoffen und Wärme, Immunabwehr und Blutstillung.

Der Hämatokrit beschreibt den Anteil der Erythrozyten am Blut und beträgt etwa 0,45. Blut ohne Erythrozyten ist Plasma. Plasma ohne Fibrinogen ist Serum. Der osmotische Druck beträgt etwa 300 mmosmol je kg Plasma. Der kolloidosmotische Druck entsteht durch Proteine im Plasma und ist dem osmotischen Druck entgegengerichtet.

Die Plasmaproteinelektrophorese ergibt 5 Fraktionen. Dazu gehören Albumin, α_1 -Globuline (z.B. HDL und Transcobalamin), α_2 -Globuline (z.B. Haptoglobin), β -Globuline (z.B. LDL und CRP) und γ -Globuline (Antikörper).

7.2 Die Zellen

Unser Blut besteht im Wesentlichen aus drei unterschiedlichen Zellen: Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Jede Zellreihe erfüllt unterschiedliche spezifische Aufgaben, mit denen wir uns nun näher beschäftigen wollen.

Betrachtet man einen Liter Blut, so finden wir darin etwa:

Merke:

- $5000 \times 10^9 = 5 \times 10^{12}$ Erythrozyten
- 7×10^9 Leukozyten
- 250×10^9 Thrombozyten

In der Klinik bezieht man die Angaben gerne auf Mikroliter, weil diese Zahlen leichter zu handhaben sind. In einem Mikroliter Blut befinden sich:

Merke:

- 5.000.000 Erythrozyten
- 7.000 Leukozyten
- 250.000 Thrombozyten

Das sind Kennwerte, die man wissen sollte. Abweichungen lassen nämlich, wie wir noch lernen werden, auf unterschiedliche Krankheiten schließen.

Blutbildung

Die verschiedenen Zellen unseres Blutes werden im Knochenmark gebildet. Den Prozess der Blutbildung nennt man auch **Hämatopoese**.

Ursprung der Blutzellen waren pluripotente Stammzellen, die sich in **lymphatische** und **myeloische** Stammzellen umgewandelt haben. Dementsprechend unterscheidet man eine lymphatische und eine myeloische Zellreihe.

Aus den lymphatischen Stammzellen werden T- und B-Lymphozyten gebildet. Aus letzteren können durch Aktivierung Plasmazellen werden.

Aus den myeloischen Stammzellen dagegen werden Erythrozyten, Thrombozyten, Monozyten und Granulozyten.

Erythrozyten (rote Blutkörperchen)

Bildung. Die Bildung von Erythrozyten nennt man Erythropoese. Beim Embryo erfolgt sie in Leber und Milz, nach der Geburt im Knochenmark. Aus der myeloischen Stammzelle bildet sich über mehrere Vorläuferzellen der Erythrozyt. Unmittelbare Vorläuferzelle des Erythrozyten ist der Retikulozyt.

Bedeutung der Retikulozyten. Retikulozyten machen etwa 10 % der roten Blutkörperchen aus (oder besser ausgedrückt: der Zellen im Blut, die zur Zellreihe der Erythropoese gehören). Ist die Blutbildung aus irgendeinem Grund gesteigert (beispielsweise bei Blutverlust durch eine Verletzung oder Operation) nimmt die Anzahl der Retikulozyten im Blut zu. Ihre Konzentration kann also als Anhaltspunkt für die Effizienz der Erythropoese genutzt werden.

Steuerung der Erythropoese. Die Erythropoese wird durch das Hormon Erythropoetin (Epo) stimuliert, welches in der Niere produziert wird. Die Synthese von Erythropoetin wird durch HIF-2 induziert. **HIF-2** (**H**ypoxie-**i**nduzierbarer **F**aktor **2**) erkennt Hypoxie im Gewebe und stimuliert dann als Transkriptionsfaktor die Proteinbiosynthese von Epo.

Gesunde Erythrozyten leben etwa **120 Tage**. Dann werden sie (überwiegend) in der **Milz** abgebaut. Erkrankungen, die eine verkürzte Lebensdauer der roten Blutkörperchen bewirken, wie beispielsweise bei der Sichelzellanämie, führen daher häufig zu einer Vergrößerung der Milz.

Kennwerte. Der Großteil der Zellen unseres Blutes sind Erythrozyten, etwa 95 %. Männer besitzen etwas mehr, Frauen etwas weniger Erythrozyten. Deshalb ist auch der Hämatokrit bei Männern etwas höher.

Erythrozyten sind **bikonkave Scheiben** ohne Zellkern mit einem Durchmesser von **7,5 µm** (sh. Abb. 7.2). Durch ihre Form haben sie einerseits eine größere Oberfläche, was einen effizienteren Gasaustausch ermöglicht, andererseits passen sie so besser durch enge Gefäßabschnitte.

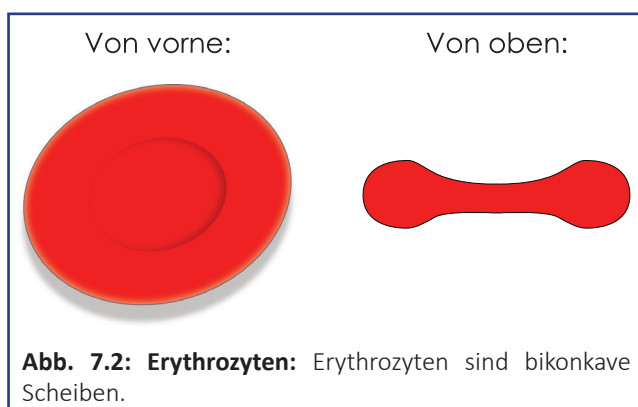


Abb. 7.2: Erythrozyten: Erythrozyten sind bikonkave Scheiben.

Um genauer festzulegen, ob mit den roten Blutkörperchen alles in Ordnung ist, gibt es unterschiedliche Kennwerte, die benutzt werden, um Aussagen über ihre Funktionsfähigkeit zu treffen.

MCV (**m**ean **c**orpuscular **v**olume) bezeichnet das durchschnittliche Volumen eines Erythrozyten. Es sollte **85 fl** (ein Femtoliter sind 10^{-15} Liter) betragen. Man spricht dann von einem **Normozyten**. Zu große Erythrozyten werden **Makrozyten**, zu kleine **Mikrozyten** genannt.

MCH (**m**ean **c**orpuscular **h**emoglobin) steht für die durchschnittliche Hämoglobinmasse, die sich in einem Erythrozyten befindet. Sie beträgt normalerweise **30 pg** (1 Pikogramm sind 10^{-12} Gramm), was als **normochrom** bezeichnet wird. Ein **Erythrozyt** ist **hyperchrom** bei zu viel und **hypochrom** bei zu wenig Hämoglobin.

MCHC (**m**ean **c**orpuscular **h**emoglobin **c**oncentration) bezeichnet die mittlere Hämoglobinkonzentration in einem Erythrozyten. Sie beträgt normalerweise **300 g/l** und ändert sich auch bei Krankheiten nur selten.

Merke:

Erythrozyten:

- Lebensdauer: 120 Tage
- Durchmesser: 7,5 µm
- MCV: 85 fL
- MCH: 30 pg
- MCHC: 300 g/l

Stoffwechsel. Erythrozyten besitzen keinen Zellkern und keine Mitochondrien. Sie sind daher nur zur **anaeroben ATP-Gewinnung** in der Lage, indem sie Glucose, die sie durch GLUT1 aufnehmen, abbauen.

Auch in einem gesunden Erythrozyten wird das Fe^{2+} von Hämoglobin ständig zu Fe^{3+} oxidiert. Man spricht dann vom **Methämoglobin**, das Sauerstoff nicht mehr binden kann. Daher benötigen sie **NADH**, um das Eisen wieder zu reduzieren.

Glutathion hat eine ähnliche Funktion. Es ist leicht oxidierbar und schützt daher andere Proteine des Erythrozyten vor der Oxidation. Glutathion seinerseits wird dann durch NADPH wieder reduziert.

Membraneigenschaften. Damit Erythrozyten durch enge Gefäßbereiche passen, muss ihre Membran sehr flexibel sein. Ermöglicht wird das durch Membranproteine wie zum Beispiel **Spektrin**, das mit dem Bande-3-Protein, einem Cl^-/HCO_3^- -Antiporter, verbunden ist.

Osmotische bedingte Veränderungen. Wie wir schon angesprochen haben, ist es wichtig, dass die Osmolarität des Blutes konstant bleibt. Die Membran der Erythrozyten ist nämlich permeabel für Wasser. Die roten Blutkörperchen sind daher der Osmose ausgesetzt (sh. Abb. 7.3). Ist das Blut **hyperton** – ist die Osmolarität also höher als im Erythrozyten – diffundiert Wasser aus osmotischen Gründen aus dem Erythrozyten. Dieser schrumpft dadurch zusammen, wodurch sich die sogenannte **Stechapfel-form** bildet. Man spricht dann auch vom sogenannten **Echinozyten**.

Im **hypotonen** Medium dagegen – die Osmolarität im Blut ist geringer als im Erythrozyten – diffundiert das Wasser in das rote Blutkörperchen, das daraufhin anschwillt. Die Erythrozyten verlieren ihre Bikonkavität (ihre Dellen) und werden rund, weshalb man sie dann als **Sphärozyten** bezeichnet. Schwellen sie weiter an, platzen sie. Es kommt also zur **osmotischen Hämolyse**.

Merke:

Hypertone Lösung → Schrumpfen

Hypotone Lösung → Platzen

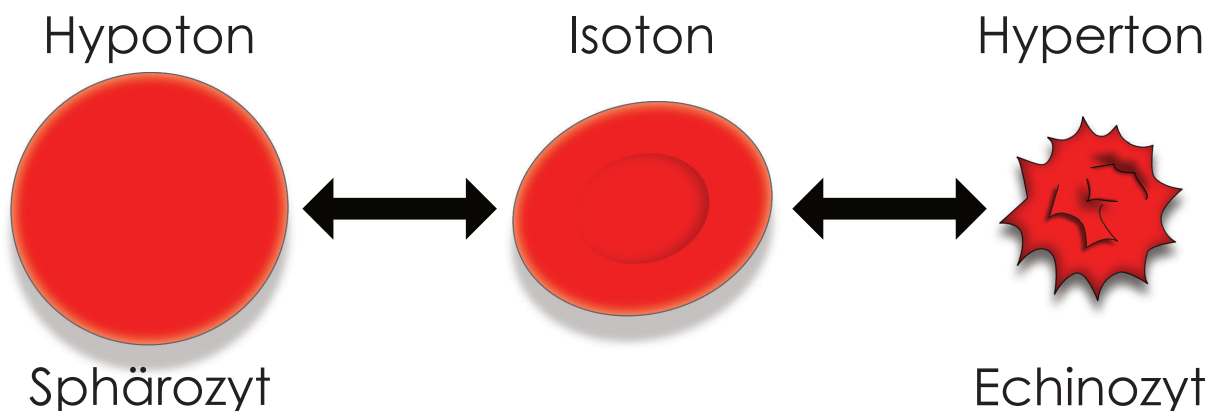
Leukozyten (weiße Blutkörperchen)

Leukozyten machen nur etwa 1 % der Zellen in unserem Blut aus. Dennoch sind sie für uns sehr wichtig, da sie im Dienste unseres Immunsystems arbeiten. Dementsprechend kann es gravierende Auswirkungen haben, wenn wir zu viele (**Leukozytose**) oder zu wenig (**Leukopenie**) Leukozyten haben. Alle

Leukozyten besitzen – im Gegensatz zu Erythrozyten – einen **Kern**.

Die weißen Blutkörperchen lassen sich einteilen in Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten, wobei sich die Granulozyten nochmals in neutrophil, eosinophil und basophil untergliedern lassen.

Abb. 7.3: Einfluss der Osmolarität auf die Erythrozytenform: In einer hypotonen Lösung strömt Wasser in den Erythrozyten und lässt ihn zum Sphärozyten anschwellen. In einer hypertonen Lösung diffundiert Wasser aus dem Erythrozyten. Er schrumpft dann zum Echinozyten mit seiner charakteristischen Stechapfelform.



Die unterschiedlichen Leukozyten sind im Blut unterschiedlich oft vertreten. Bezogen auf die Gesamtzahl an Leukozyten im Blut sind:

Merke:

- 60% neutrophile Granulozyten
- 30% Lymphozyten
- 6% Monozyten
- 3% eosinophile Granulozyten
- 1% basophile Granulozyten

Die Zahlenfolge heißt also: 60-30-6-3-1. Beachtet dabei aber, dass diese Zahlen – wie gesagt – den Anteil an den Leukozyten und nicht an allen Blutzellen insgesamt darstellen.

Neutrophile Granulozyten. Sie leben etwa acht Stunden und haben einen Durchmesser von **12 µm**. Sie sind in der Lage, **Bakterien** zu phagozytieren bzw. anzugreifen und sind an Entzündungen und Gefäßreaktionen beteiligt.

Eosinophile Granulozyten. Sie können bis zu zehn Stunden leben und sind etwas größer als ihre neutrophilen Verwandten. Sie sollen besonders bei der Abwehr von **Parasiten**, aber auch bei allergischen Reaktionen beteiligt sind.

Basophile Granulozyten. Sie leben mit etwa zwölf Stunden am längsten unter den Granulozyten, sind jedoch auch die kleinsten. Da sie Histamin freisetzen können, sollen sie an **allergischen Reaktionen** beteiligt sein Ihre genaue Funktion ist jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Lymphozyten. Wir unterscheiden B- und T-Lymphozyten.

B-Lymphozyten (B für „bone marrow“) werden im Knochenmark gebildet und reifen dort aus. Sie können fremde Zellen phagozytieren. Antigene der neutralisierten Zellen können sie T-Lymphozyten präsentieren. Werden sie dann von T-Lymphozyten aktiviert, wandeln sie sich in Plasmazellen um, die Antikörper produzieren.

T-Lymphozyten (T für „Thymus“) entstehen zwar im Knochenmark, reifen aber im Thymus. T-Killerzellen sind in der Lage, infizierte Körperzellen zu zerstören.

T-Helferzellen dagegen aktivieren verschiedene andere Zellen unseres Immunsystems, wie die B-Lymphozyten.

Monozyten. Als Monozyten bezeichnet man **Makrophagen**, die im Blut zirkulieren, bevor sie nach wenigen Tagen ins Gewebe wandern. Dort können sie mehrere Monate überleben. Sie sind in der Lage, Bakterien und befallene Zellen zu phagozytieren und können Lymphozyten Antigene präsentieren.

Thrombozyten (Blutplättchen)

Thrombozyten werden im Knochenmark von **Megakaryozyten** gebildet. Es handelt sich dabei um besonders große **mehrkernige Zellen**. Sie schnüren Teile ihrer Membran und ihres Plasmas ab, aus denen dann über die Vorstufe der Proplättchen die fertigen Blutplättchen werden, die bis zu elf Tage im Blut überleben (sh. Abb. 7.4).

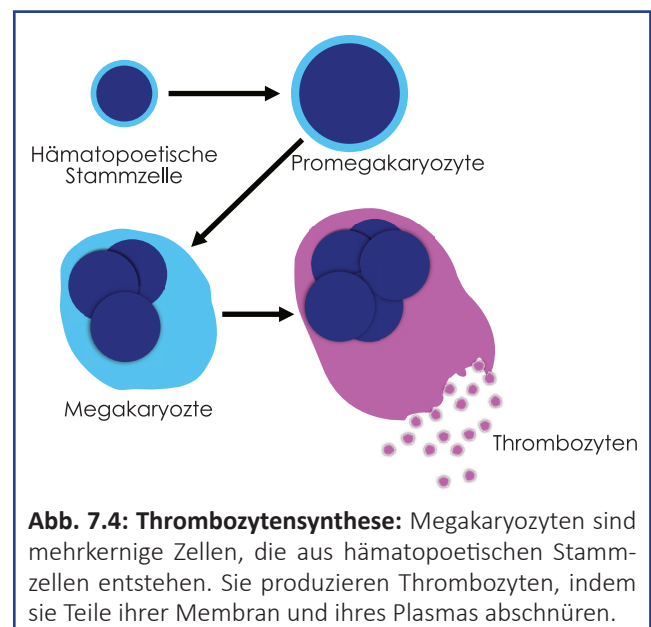


Abb. 7.4: Thrombozytensynthese: Megakaryozyten sind mehrkernige Zellen, die aus hämatopoetischen Stammzellen entstehen. Sie produzieren Thrombozyten, indem sie Teile ihrer Membran und ihres Plasmas abschnüren.

Die Bildung von Thrombozyten wird durch **Thrombopoetin** stimuliert, das in der Leber gebildet wird. Da Thrombozyten durch Abschnürungen der Megakaryozyten entstehen, besitzen sie **keinen Zellkern** und haben eine sehr unregelmäßige Form.

Ab einem Wert von 150.000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut ist der Wert zu niedrig. Ab einem Wert von 50.000 Thrombozyten beginnt die Störung symptomatisch zu werden. Typisch für eine sogenannte Thrombozytopenie sind punktförmige rote Einblutungen in die Haut, die man **Petechien** nennt (Hämatome sind eher ein Indiz für Störungen im Bereich der Gerinnungsfaktoren).

Zusammenfassung:

Erythrozyten leben etwa 120 Tage. Ihre Bildung wird bei Hypoxie durch Erythropoetin stimuliert. Sie sind bikonkav, haben einen Durchmesser von 7,5 μm und haben 30 pg Hämoglobin geladen. Sie besitzen keinen Zellkern und keine Mitochondrien.

Leukozyten bestehen zu 60% aus neutrophilen Granulozyten, 30% Lymphozyten, 6% Monozyten, 3% eosinophilen Granulozyten und 1% basophilen Granulozyten.

Thrombozyten entstehen als Abschnürungen aus Megakaryozyten im Knochenmark und besitzen keinen Zellkern.

7.3 Anämie

Unter Anämie versteht man **Blutarmut**. Doch Anämie ist nicht gleich Anämie. Es gibt unterschiedliche Formen der Anämie, die jeweils unterschiedliche Entstehungsgeschichten haben und dementsprechend auch unterschiedliche Auswirkungen auf die Erythrozyten. Je nach Anämieform und Schweregrad können die Symptome verschieden stark ausgeprägt sein. Oft jedoch kommt es zur Blässe von Haut und Schleimhäuten, Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten. Durch die Unterversorgung des Gehirns und des Ohres kann es zu Kopfschmerzen und Ohrgeräuschen kommen. Da der Körper versucht, die Anämie zu kompensieren, kommt es – um den Körper trotzdem mit genug Sauerstoff zu versorgen – zu einer Beschleunigung von Herzschlag (Tachykardie) und Atmung (Tachypnoe).

Normochrome, normozytäre Anämie

Bei dieser Anämieform sind das Aussehen der Erythrozyten und ihre Hämoglobinbeladung normal. Jedoch ist die **Zahl** an Erythrozyten **vermindert**.

Ein Grund dafür kann beispielsweise Blutverlust sein. Dabei sinkt die Zahl der roten Blutkörperchen im Körper, ohne ihr Aussehen zu beeinflussen. Auch wenn sich der Patient an keine Blutungen erinnern kann, kann man sie dadurch nicht ausschließen. Gastrointestinale Blutungen beispielsweise können – auch wenn sie relativ stark sind – vom Patienten unbemerkt verlaufen.

Ursache ist auch häufig ein Mangel an Erythropoetin. Bei diversen Nierenerkrankungen beispielsweise ist die Synthese des Hormons gestört und damit auch die Bildung der Erythrozyten.

Eine andere – jedoch deutlich seltenere – Ursache kann die Zerstörung der Stammzellen sein. Dies kann durch Tumore und Strahlen- bzw. Chemotherapie passieren.

Hypochrome, mikrozytäre Anämie

Bei **zu kleinen Erythrozyten** mit einer **verminderten Hämoglobinbeladung** spricht man von einer hypochromen, mikrozytären Anämie. Am häufigsten entsteht diese Form der Anämie durch einen Eisenmangel.

Eisenmangelanämie ist auch auf Anämie im Allgemeinen bezogen die häufigste Anämie. Wie der Name schon andeutet, entsteht sie durch einen

Mangel an Eisen. Durch das verminderte Eisen wird **weniger Hämoglobin** gebildet (→ hypochrom). Das führt dann wiederum dazu, dass die **Erythrozyten kleiner** sind als normal (→ mikrozytär).

Der Eisenmangel kann beispielweise durch einen Mangel an Eisen in der Nahrung oder eine gestörte Eisenaufnahme im Darm entstehen. Sehr häufig leiden Frauen unter der Eisenmangelanämie, da sie durch die **Menstruation** – besonders wenn sie stärker ist als normal – regelmäßig Blut und dadurch auch Eisen verlieren. Sie müssen dann die Bildung neuer Erythrozyten ankurbeln. Das braucht jedoch Eisen. Wenn der erhöhte Eisenbedarf – beispielsweise durch eine eisenarme Ernährung (vegetarisch, vegan) – dann nicht mehr ausreichend gedeckt werden kann, entsteht leicht eine solche Anämie. Natürlich kann aber auch jede andere Form des Blutverlusts ein Risikofaktor sein.

Therapiert wird durch die Gabe von Eisen, in der Regel als Tablette (oral), selten intravenös. Ist der Eisenmangel durch eine chronische Blutung entstanden, sollte diese behandelt werden.

Hyperchrome, makrozytäre Anämie

Die hyperchrome, makrozytäre Anämie – auch megaloblastäre Anämie genannt – entsteht durch einen Mangel an Vitamin B12, Thiamin oder Folsäure und daraus folgender Einschränkung der Erythropoese.

Am häufigsten liegt ein Mangel von **Vitamin B12** vor. Vitamin B12 (Cobalamin) wird für die DNS-Synthese benötigt. Weil bei einem Mangel die Zellteilung nur noch eingeschränkt möglich ist, entstehen weniger – dafür aber vergrößerte – Erythrozyten. Da die Erythrozyten größer sind, passt in sie auch mehr Hämoglobin. Sie werden hyperchrom. Die Hämoglobinkonzentration im Erythrozyt (MCHC) ändert sich jedoch nicht bzw. wird sogar kleiner. Denn im roten Blutkörperchen ist zwar mehr Hämoglobin, jedoch auch mehr Cytosol.

Übrigens:

Die Vitamin-B12-Mangelanämie wird häufig auch perniziöse Anämie genannt.

Auslöser ist häufig ein veganer Lebensstil, da das Vitamin in Fleisch und Tierprodukten (z.B. Milch und Eier) besonders reichhaltig vorkommt. Veganer sollten also auf Nahrungsergänzungsmittel zurückgreifen, um ihren Vitaminmangel zu kompensieren.

Ein weiterer Grund für einen Vitamin-B12-Mangel ist ein Mangel des **intrinsic factors** (IF). IF wird im Magen von Belegzellen ausgeschüttet und bindet an das Vitamin. Im Ileum ermöglicht IF dann die Aufnahme von Vitamin B12 in die Enterozyten. Da Vitamin B12 im Ileum resorbiert wird, können auch Erkrankungen des Ileums bzw. eine operative Entfernung des Ileums (z.B. bei Darmkrebs) zu einem Mangel führen.

Sonderform: Aplastische Anämie

Die Aplastische Anämie ist eine Sonderform der Anämie, die auch als **Panzytopenie** bekannt ist. Es kommt hierbei zu einer Verringerung aller Zellen im Blut: Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie.

Grund ist entweder eine Erbkrankheit, die Nebenwirkung bestimmter Medikamente oder **Strahlenexposition**.

Da die Synthese der Erythrozyten, abgesehen von der verminderten Bildung, ja nicht beeinträchtigt ist, handelt es sich bei der Aplastischen Anämie um eine Form der normochromen, normozytären Anämie.

Hämolytische Anämie

Die hämolytische Anämie entsteht durch **Zerstörung der Erythrozyten**. Ursache ist beispielsweise ein Mangel an Enzymen, wie Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel (das Krankheitsbild wird Favismus genannt) oder Pyruvatkinasemangel.

Bei der **Sichelzellanämie** kommt es durch eine Punktmutation im Gen für die β -Globinkette zu einem genetischen Defekt, der zur Bildung von fehlerhaftem Hämoglobin (HbSS genannt) führt. Es handelt sich dabei um eine autosomal-rezessive Erbkrankheit. Wie der Name impliziert, kommt es zur Ausbildung sichel-

förmiger Erythrozyten. HbSS führt außerdem dazu, dass die Erythrozyten leicht verklumpen. Folge ist die Verstopfung kleiner Gefäße, was zu starken Schmerzen, Schlaganfällen, Milzinfarkten und anderen schwerwiegenden Störungen führen kann. Interessanterweise ist in Afrika ein Großteil der Bevölkerung heterozygot für die Sichelzellanämie. Diese Menschen zeigen kaum Symptome der Sichelzellanämie und haben einen Selektionsvorteil, da sie resistenter gegen Malaria sind.

Auch die **Thalassämie** ist eine Genstörung, bei der es – je nach Thalassämie-Typ – zu einer verminderten Produktion bestimmter Hämoglobinketten kommt.

Da es zur Aufgabe der Milz gehört, fehlerhafte Erythrozyten auszusortieren, kommt es bei der hämolytischen Anämie häufig zum **Anschwellen der Milz**, da deutlich mehr defekte rote Blutkörperchen zirkulieren als üblich. Sie muss dann oft operativ entfernt werden.

Die meisten Ursachen der hämolytischen Anämie lassen sich – da es sich um Genfehler handelt – nur mittels **Stammzelltransplantation** heilen.

Merke:

- normochrom, normozytär
→ Blutverlust, Erythropoetinmangel, Strahlenexposition (aplastisch)
- hypochrom, mikrozytär
→ Eisenmangel
- hyperchrom, makrozytär
→ Vitamin-B12-Mangel
- hämolytisch
→ Sichelzellanämie, Thalassämie

Zusammenfassung:

Anämie bezeichnet eine Blutarmut.

Normochrome, normozytäre Anämie entsteht durch Blutverlust und Erythropoetinmangel.

Hypochrome, mikrozytäre Anämie entsteht durch Eisenmangel.

Hyperchrome, makrozytäre Anämie entsteht durch Vitamin-B12-Mangel.

Aplastische Anämie entsteht durch Strahlenexposition.

Hämolytische Anämie entsteht durch Zerstörung von Erythrozyten (z.B. durch Sichelzellanämie oder Thalassämie).

7.4 Blutstillung

Dass wir ohne eine funktionierende Blutstillung kaum lebensfähig wären, bedarf gewiss keiner weiteren Worte. Leider bereitet der genaue Ablauf der Blutstillung auch Medizinern der klinischen Semester und sogar fertig studierten Ärzten große Probleme. Wichtig ist dieser Mechanismus trotzdem, da nur so die Wirkung von beispielsweise gerinnungshemmenden Medikamenten verstanden werden kann. Und genau dieses Verständnis ist notwendig, um in der Lage zu sein, das korrekte Medikament zu verschreiben. Denn durch die unterschiedlichen Schritte in der Blutgerinnungskaskade erklärt es sich, wieso manche Medikamente die Blutgerinnung stärker hemmen als andere und manche schneller wirken als andere.

Wer hier also gut aufpasst, spart sich in der Klinik eine Menge Arbeit.

Die Blutgerinnung wird in eine primäre und eine sekundäre Hämostase unterteilt.

Die **primäre Hämostase** wird im Wesentlichen von den Thrombozyten getragen. Sie lagern sich zusammen

und sind so in der Lage, vorübergehend den Defekt in der Gefäßwand zu verschließen.

Die **sekundäre Hämostase** ist nämlich etwas langsamer und braucht mehr Zeit. Durch Aktivierung unterschiedlicher Gerinnungsfaktoren kommt es zur Bildung von Fibrin, das letztlich den Gefäßwanddefekt langfristig und effizient verschließt.

Primäre und sekundäre Hämostase laufen jedoch nicht – wie teilweise impliziert wird – nacheinander ab. Vielmehr sind es Prozesse, die **gleichzeitig** aktiviert werden und ablaufen, wobei die primäre Hämostase eine schnellere Kaskade hat als die sekundäre. Zum besseren Verständnis wollen wir primäre und sekundäre Hämostase trotzdem getrennt voneinander betrachten.

Primäre Hämostase (Zelluläre Hämostase)

Bei einer kleinen Gefäßverletzung kommt es zur Vasokonstriktion, was den Blutfluss vermindert, und zur Anlagerung von Thrombozyten an den Defekt, was das Leck mechanisch verschließt. Beim gesunden

Menschen sollte die Blutung auf diese Weise nach **3 bis 4 Minuten** gestillt sein.

Thrombozytenaktivierung. Wie wissen die Thrombozyten, wann sie gebraucht werden?

Das Endothel der Gefäße ist mit der Glykokalyx, einer Schleimschicht aus Polysacchariden, überzogen. An diese Glykokalyx können Thrombozyten nicht binden. Bei einer Gefäßverletzung kommen die Thrombozyten jedoch mit Gewebe hinter der Gefäßwand in Berührung, das normalerweise aus Bindegewebe mit vielen Kollagenfasern besteht (sh. Abb. 7.5).

An diese Kollagenfasern binden die Thrombozyten nun. Allerdings nicht direkt. Bindeglied ist der sogenannte **Von-Willebrand-Faktor (vWF)**, der von Endothelzellen gebildet wird. Bei einer Gefäßverletzung bindet der vWF an das Kollagen. Thrombozyten haben einen Rezeptor für den vWF, **Glykoprotein Ib/IX** genannt, mit dem sie nun an den vWF binden. Der vWF dient also als **Verbindungsbrücke** zwischen Thrombozyten und Kollagen.

Durch die Bindung an Kollagen werden die Thrombozyten aktiviert. Sie setzen nun aus sogenannten **elektronendichten Granula** Calcium, ADP, Serotonin und Thromboxan A_2 frei. Diese Botenstoffe **aktivieren** weitere Thrombozyten und locken zudem andere Thrombozyten an (Chemotaxis). Thromboxan A_2 be-

wirkt zusätzlich eine vermehrte Kontraktion des Blutgefäßes.

Aggregation. Calcium stimuliert bestimmte Aktin-/Myosinfilamente. Diese bewirken, dass die Blutplättchen sich zusammenkugeln und stachelige Fortsätze (**Pseudopodien**) bilden. Dadurch können sich die Thrombozyten miteinander verzahnen. Die Thrombozyten **aggregieren**. Bis hierhin ist die Aggregation der Thrombozyten noch reversibel. **Fibrinogen** (das sich im Plasma befindet) und **Thrombospondin** (das von den Thrombozyten sezerniert wird) können an Glykoprotein IIb/IIIa binden und dadurch die Thrombozyten untereinander verbinden. Dieses Aggregat ist irreversibel und bildet den **weißen Thrombus**, der die Blutung zwar stoppt, aber instabil ist und leicht weggeschwemmt werden kann. Daher ist noch die sekundäre Hämostase notwendig, um die Gefäßverletzung auch dauerhaft zu verschließen.

Blutungszeit. Die Blutungszeit – die Zeit, bis eine Blutung gestoppt ist – hängt primär von der Funktion der Thrombozyten ab, da die primäre Hämostase schneller ist als die sekundäre. Das bedeutet, dass es bei Mangel von Gerinnungsfaktoren zu keiner verlängerten Blutungszeit kommt, wohl aber bei zu wenig Thrombozyten.

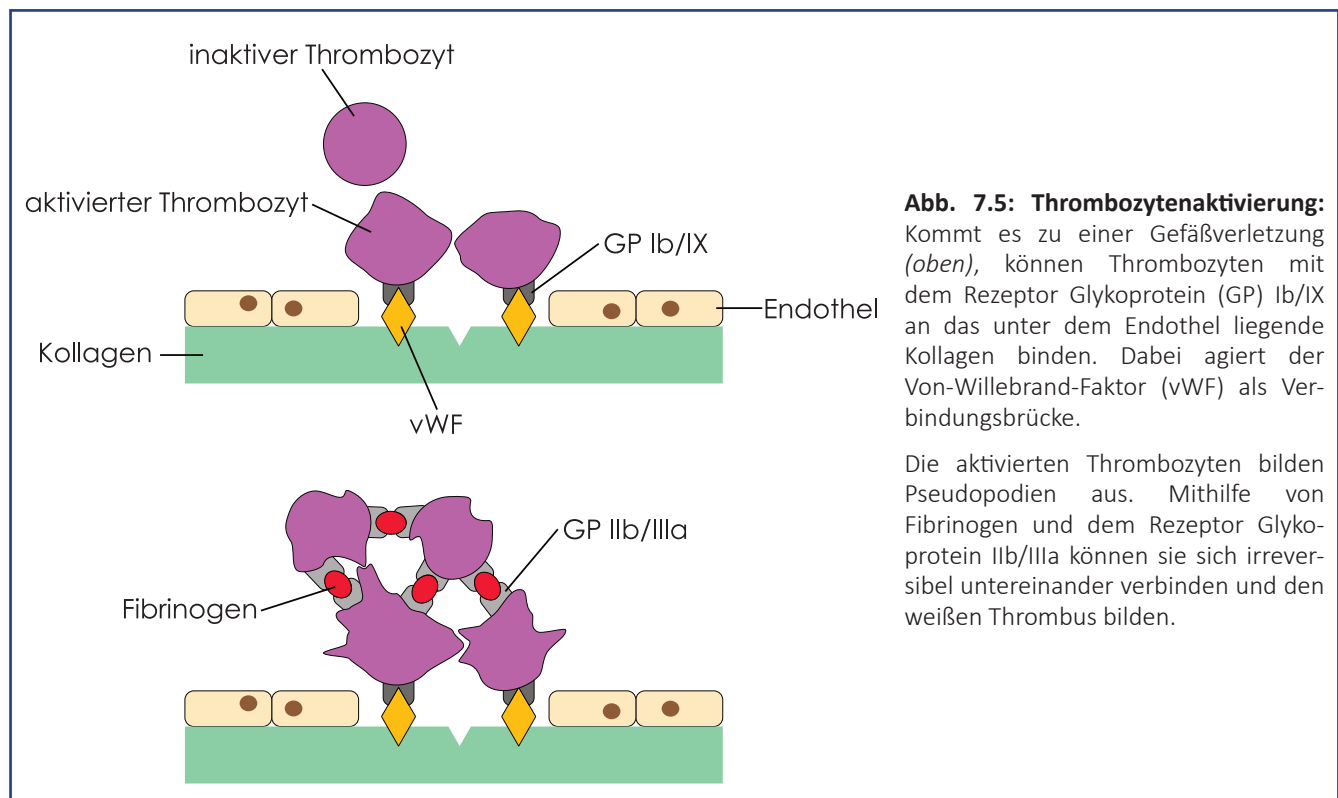


Abb. 7.5: Thrombozytenaktivierung: Kommt es zu einer Gefäßverletzung (*oben*), können Thrombozyten mit dem Rezeptor Glykoprotein (GP) Ib/IX an das unter dem Endothel liegende Kollagen binden. Dabei agiert der Von-Willebrand-Faktor (vWF) als Verbindungsbrücke.

Die aktivierten Thrombozyten bilden Pseudopodien aus. Mithilfe von Fibrinogen und dem Rezeptor Glykoprotein IIb/IIIa können sie sich irreversibel untereinander verbinden und den weißen Thrombus bilden.

Hemmung der primären Hämostase. Damit die Hämostase nicht spontan abläuft, gibt es neben der Glykokalyx weitere Schutzmechanismen, die eine Aktivierung der Thrombozyten verhindern.

Zum einen setzt das Endothel Prostacyclin (= Prostaglandin I₂) und NO frei. Die beiden Stoffe verhindern eine Aktivierung der **Thrombozyten**. Außerdem bildet das Endothel **Heparin**. Heparin hemmt indirekt die Aggregation der Blutplättchen, indem es die Thrombinbildung hemmt.

Thrombin, einer der Gerinnungsfaktoren, der bei der sekundären Hämostase eine Rolle spielt, ist nämlich auch schon in der frühen Phase der Blutstillung im Blut, jedoch in geringer Konzentration. Für die Bildung von **Thromboxan A₂**, das die Thrombozyten bei Aktivierung ausschütten, ist nämlich Thrombin notwendig. Es bindet an die Thrombozyten und stimuliert die **Phospholipase A₂**, welche aus der Zellmembran **Arachidonsäure** freisetzt. Diese kann dann in Thromboxan umgewandelt werden. Indem Heparin die Thrombinbildung hemmt, unterdrückt es die Thromboxansynthese und wirkt so der Thrombozytenaktivierung entgegen.

Sekundäre Hämostase (Plasmatische Hämostase)

Der rote Thrombus. Der weiße Thrombus, der durch die primäre Hämostase entsteht, ist instabil. Eine Gefäßverletzung kann dadurch nicht längerfristig abgedichtet werden. Durch die sekundäre Hämostase wird ein festerer Thrombus erzeugt, der sogenannte **rote Thrombus**. Dabei entsteht nämlich Fibrin, welches das Blut zu einem gallertartigen Zustand verfestigt und die Gefäßverletzung abdichtet. Da dieser Thrombus auch Erythrozyten und Leukozyten enthält, ist er rot.

Vermittelt wird die sekundäre Hämostase durch **Gerinnungsfaktoren**, die von der **Leber** produziert werden und nach römischen Ziffern benannt werden. Es handelt sich bei diesen Proteinen um **proteolytische Enzyme**, also Enzyme, die in der Lage sind andere Proteine zu spalten.

Diese Gerinnungsfaktoren liegen normalerweise in ihrer inaktiven Form als **Proenzym** vor. Bei einer Gefäßverletzung aktivieren sie sich in einer bestimmten Reihenfolge in einer Kaskade nacheinander, indem sie einen bestimmten Teil proteolytisch abspalten. Sprich: Ein Gerinnungsfaktor A wird aktiviert, der dann viele Gerinnungsfaktoren B aktiviert, die wiederum jeweils viele Gerinnungsfaktoren C aktivieren und so weiter. Um zu zeigen, dass ein Gerinnungsfaktor aktiviert

wurde, wird hinter seine Nummer ein „a“ geschrieben, z.B. Faktor Xa. Um nicht immer „Faktor“ schreiben zu müssen, wird das Wort teilweise einfach mit „F“ abgekürzt. Aus „Faktor Xa“ wird dann „FXa“.

Exogener Mechanismus. Die sekundäre Hämostase hat einen exogenen und einen endogenen Mechanismus. Sie kann also durch zwei unterschiedliche Wege ausgelöst werden (sh. Abb. 7.6). Da der **exogene Mechanismus** physiologisch betrachtet die größere Bedeutung hat, wollen wir zuerst diesen betrachten. Er lässt sich in drei Phasen unterteilen.

Aktivierungsphase. Die Kaskade beginnt mit **Faktor III**. Dieser kommt auf **subendothelialen Zellen** vor, also im Gewebe. Faktor III wird daher auch **Gewebs-thromboplastin** bzw. **tissue factor (TF)** genannt. Da TF im Gewebe vorkommt, hat es normalerweise keinen Kontakt zum Blut. Bei einer Gefäßverletzung jedoch tritt Blut nach außen und kommt mit TF in Kontakt.

Im Blut kommt in geringer Menge die aktive Form von Gerinnungsfaktor VII vor, der daher **VIIa** geschrieben wird. Faktor VIIa bindet nun an TF. **TF-gebundener FVIIa** ist in der Lage, durch Proteolyse die Faktoren IX und X in **FIXa** und **FXa** umzuwandeln und dadurch zu aktivieren.

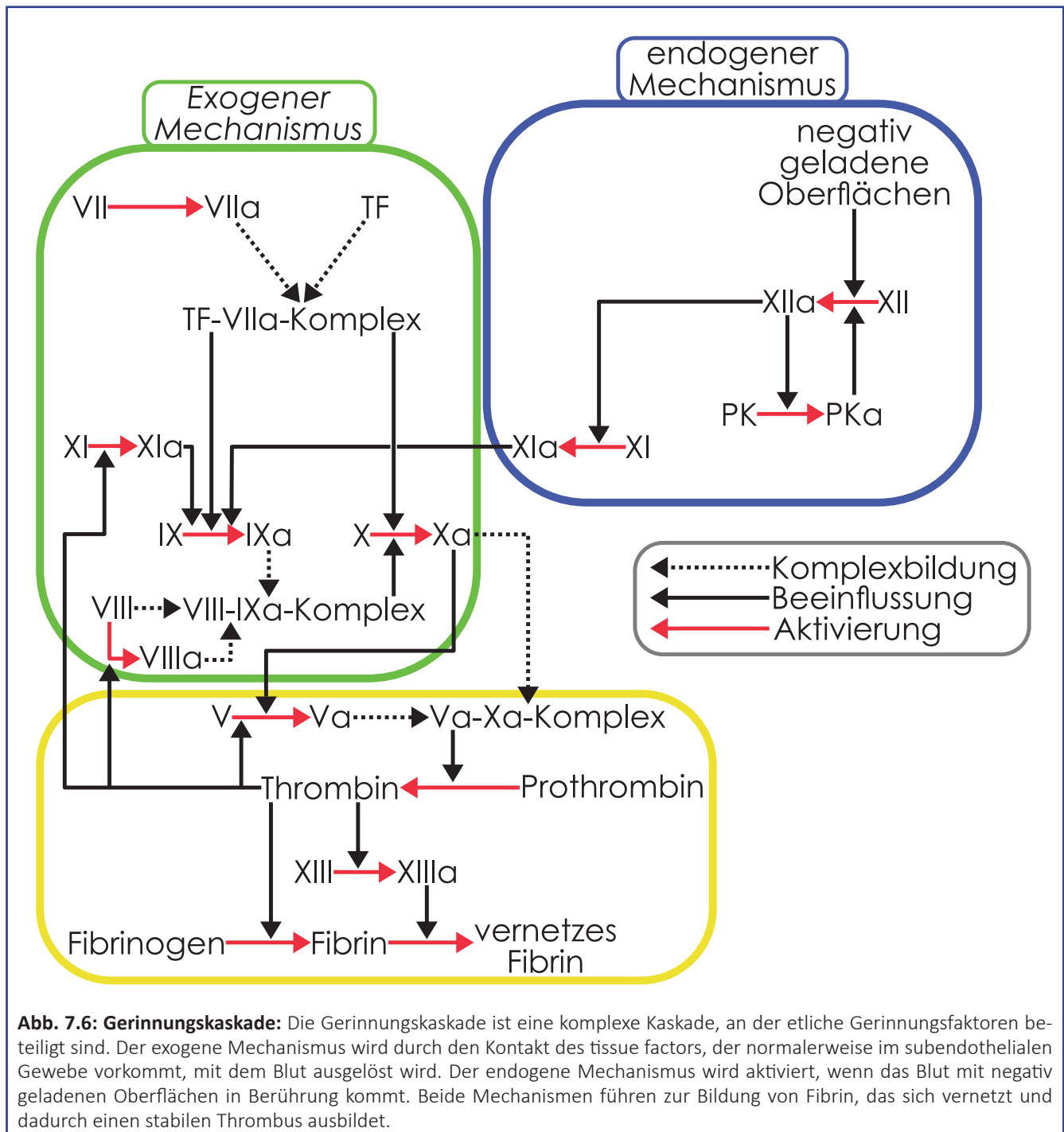
Übrigens:

Faktor VII kann auch in seiner inaktiven Form an TF binden. Dieser TF-VII-Komplex kann dann durch FIXa, FXa und TF-VIIa aktiviert werden. Dadurch können anschließend noch mehr Faktor IX und Faktor X aktiviert werden.

FIXa und **FXa** diffundieren nun weg und binden an **negativ geladene Phospholipide** von Thrombozyten in der Nähe. Diese Phospholipide befinden sich normalerweise auf der Innenseite der Membrandoppelschicht. Durch die Aktivierung der Thrombozyten, die wir vorhin besprochen haben, werden diese negativen Phospholipide jedoch auf die äußere Membranseite transportiert.

Faktor **IXa** kann, wenn er an ein Phospholipid gebunden hat, mit Faktor VIII einen Komplex bilden, den **VIII-IXa-Komplex** oder **Tenasekomplex**. Der Tenasekomplex, ebenso wie der TF-VIIa-Komplex, wandelt FX in **FXa** um.

FXa ist nun in der Lage, Faktor V in **FVa** umzuwandeln und bildet dann mit ihm den **Va-Xa-Komplex**



(Prothrombinasekomplex). Dieser ist nun in der Lage Prothrombin (= Faktor II) in **Thrombin** (= Faktor IIa) umzuwandeln.

Um den ganzen Prozess zu verstärken, ist Thrombin in der Lage, einige der Gerinnungsfaktoren zusätzlich zu aktivieren. Es handelt sich also um eine Form der **positiven Rückkopplung**.

Thrombin ist beispielsweise dazu in der Lage, Faktor VIII in Faktor VIIIa zu aktivieren. Dadurch entstehen mit dem VIIIa-IXa-Komplex deutlich effizientere

Tenasekomplexe. Zudem fördert Thrombin die Bildung von FVa und FXIa. Zu guter Letzt wandelt Thrombin FXIII in FXIIIa um, was in der Koagulationsphase eine Rolle spielt.

Koagulationsphase. Thrombin (FIIa) ist nun in der Lage, Fibrinogen (FI) in **Fibrin** (FIa) umzuwandeln.

Fibrinogen ist ein längliches Protein aus sechs Polypeptiden, die über Disulfidbrücken miteinander ver-

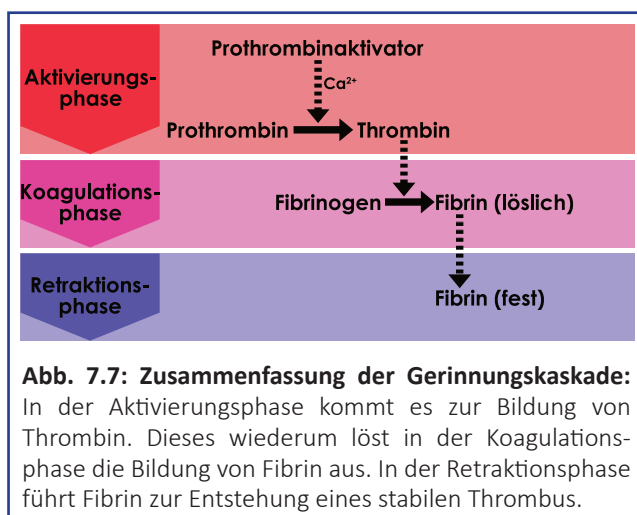
bunden sind. Thrombin spaltet von Fibrinogen kleine Fibrinopeptide ab und vollzieht so die Aktivierung.

Das aktive Fibrin ist nun in der Lage, sich mit anderen Fibrinmonomeren zusammenzutun und so Fibrinfasern zu bilden. Dadurch entsteht ein dreidimensionales Netzwerk, das sich in alle Richtungen ausbreitet.

Wie schon gesagt, fördert Thrombin auch die Bildung von FXIIIa. **FXIIIa** ist keine Protease sondern eine **Transpeptidase**. Der Faktor verbindet die Fibrinmonomere zusätzlich miteinander, indem er zwischen ihnen sogenannte Isopeptidbindungen knüpft. Das Fibrinnetzwerk wird auf diese Weise stabilisiert.

Retraktionsphase. Das Fibrinnetz legt sich nun um den Thrombozytenthrombus, der während der primären Hämostase entstanden ist. Über das **Glykoprotein IIb / IIIa**, das sich auf der Membran der Thrombozyten befindet, verbinden sich diese mit dem Fibrin.

Thrombin bewirkt in den Thrombozyten die Aktivierung eines Aktin-Myosin-Systems. Die Blutplättchen beginnen daraufhin, sich zusammenzuziehen. Weil sie mit dem Fibrinnetz verbunden sind, wird der ganze Thrombus zusammengezogen. Dadurch entsteht zwar ein kleinerer aber deutlich stabilerer Thrombus, der das Gefäß nun sicher verschließen kann.



Alternative: Endogener Mechanismus. Der endogene Mechanismus, ist ein anderer Weg, über den die sekundäre Hämostase beginnen kann und so die Aktivierungsphase vollzieht. Blut kann nämlich gerinnen, wenn es zu Kontakt mit **negativ geladenen Oberflächen**, wie beispielsweise **Glas**, kommt.

Faktor XII ist in der Lage, an die fremde Oberfläche zu binden und aktiviert sich damit selbst. Simultan

bindet **Prokallikrein** (PK) durch **H-Kininogen** (HK) an die negative Oberfläche. FXIIa wandelt PK nun in die aktive Form **PKa** um. PKa wiederum kann inaktivierten Faktor XII in **FXIIa** umwandeln. FXIIa ist letztlich in der Lage, **FXI** zu aktivieren. Damit wurde die Brücke zum exogenen Mechanismus geschlagen. FXI wandelt nämlich FIX in **FIXa** um, welcher gemeinsam mit FVIII den **Tenasekomplex** bildet.

Übrigens:

Der exogene Mechanismus heißt exogen, weil er ein Protein benötigt, das nur außerhalb des Blutes vorkommt: TF. Beim endogenen Mechanismus sind alle nötigen Proteine im Blut.

Zum Abschluss noch eine Übersicht der Gerinnungsfaktoren:

	Name	Funktion
I	Fibrinogen	Bildet Fibrinnetzwerk
II	Prothrombin	Aktiviert Fibrinogen
III	Tissue factor (TF)	Aktiviert FVII
V		Komplex mit FXa
VII		Aktiviert IX und X
VIII	Antihämophiler Faktor A	Bildet Komplex mit FIXa
IX	Antihämophiler Faktor B	Aktiviert FX
X		Aktiviert FII
XI		Aktiviert FIX
XII		Aktiviert FXI
XIII		Quervernetzung von Fibrin

Fibrinolyse

tPA. Der Thrombus muss irgendwann wieder aufgelöst werden. Die Fibrinolyse beginnt mit dem **Gewebsplasminogenaktivator tPA** (tissue plasminogen activator).

tPA ist – ebenso wie die meisten Gerinnungsfaktoren – eine **Protease** und liegt als Vorstufe vor. Es hat jedoch schon als Vorstufe eine gewisse Aktivität und kann daher Plasminogen in das aktive **Plasmin** umwandeln. Plasmin wiederum aktiviert dann tPA und ermöglicht so eine deutlich effektivere Plasminogenaktivierung.

Plasmin ist – welche Überraschung – auch eine **Protease** und spaltet nun das Fibrinnetzwerk und löst den Thrombus so auf.

Plasminogen wurde übrigens bereits bei der Gerinnung in das Fibrinnetzwerk eingebaut. Es muss also nicht extra zum Thrombus diffundieren. Sobald es durch tPA aktiviert wurde, kann die Fibrinolyse losgehen.

uPA. Vor allem bei größeren Gefäßverletzungen kann es passieren, dass ein Thrombus sich nicht im Gefäß, sondern außerhalb – im extravaskulären Gewebe – befindet. tPA gibt es dort nicht. Dafür haben wir da die **Prourokinase (uPA = urokinase-type plasminogen activator)**, die auf der Oberfläche von Fibrinozyten vorkommt. Sie funktioniert wie tPA, indem sie Plasminogen in Plasmin umwandelt und so die Fibrinolyse ermöglicht.

Vitamin K

Wie wir eben gehört haben, binden manche Gerinnungsfaktoren an die Zellmembran von Thrombozyten. Dazu gehören die Faktoren II, VII, IX und X.

Merke:

Merkhilfe: 1972

Dies können sie aber nicht einfach ohne weiteres. Sie benötigen dafür eine sogenannte **Gla-Domäne**. Diese entsteht, indem Glutamatreste durch eine **Vitamin-K-abhängige Carboxylase** zu γ -Carboxyglutamat oxidiert werden. Ohne die dadurch entstehenden Gla-Domänen könnten diese Gerinnungsfaktoren nicht an Membranoberflächen binden und wären defekt.

Damit die Carboxylase funktionieren kann, ist **Vitamin K** notwendig. In der Klinik macht man sich das zunutze, um Vitamin-K-Antagonisten zur Gerinnungshemmung zu benutzen. Wir werden diese später noch besprechen.

Ebenfalls abhängig von Vitamin K sind die Proteine **C** und **S**, die die Gerinnung hemmen. Wir werden sie gleich besprechen. Auch diese benötigen für eine reibungslose Funktion Gla-Domänen.

Hemmer der Blutgerinnung

Natürlich ist die Blutgerinnung wichtig. Trotzdem ist sie ein zweischneidiges Schwert. Denn sie kann uns auch schaden. Ein Thrombus kann sich beispielsweise auch

von der Gefäßwand lösen und dann vom Blutstrom mitgerissen werden. Typisch ist das für die Venen im Bein. Der Thrombus fließt dann solange mit dem Blut, bis die Gefäße so eng werden, dass er stecken bleibt. Das ist in der Regel in der Lunge und führt zur Lungenembolie oder – bei einem offenen Foramen ovale – im Gehirn, was einen Schlaganfall auslöst.

Die Blutgerinnungskaskade sollte also wirklich nur dann ablaufen, wenn wir sie auch benötigen. Aus diesem Grund verfügt unser Körper auch über ein System, die Blutgerinnung effizient zu hemmen.

Ein simples Beispiel für einen Gerinnungsinhibitor wäre der **tissue factor pathway inhibitor (TFPI)**, der den **TF-VIIa-Komplex** deaktiviert und so verhindert, dass der extrinsische Weg der Blutgerinnung beginnen kann.

Antithrombin. Ein prominenterer Inhibitor ist das **Antithrombin**. Antithrombin hemmt neben Thrombin auch die meisten anderen Gerinnungsfaktoren. Es wirkt allerdings bevorzugt an freien Faktoren. Gerinnungsfaktoren, die mit anderen Komplexen eingegangen sind, werden nicht bzw. kaum beeinflusst. Antithrombin wird durch **Heparin** aktiviert. Das ist ein Glykosaminoglykan, das allosterisch die Aktivität von Antithrombin erhöht. Heparin wird daher auch in der Klinik gerne eingesetzt, um beispielsweise nach Operationen die Gefahr einer Thrombose zu reduzieren. Ein Vorteil von Heparin ist unter anderem auch, dass es ein Antidot – ein Gegengift – gibt: **Protamin**.

Hirudin. Hirudin ist – ähnlich wie Antithrombin – ein Inhibitor von Thrombin. Es wird von Blutegeln produziert. Das ist der Grund, warum diese Blut saugen können, ohne dass es gerinnt.

Proteine C und S. Besprechen wir nun wie versprochen noch die beiden Vitamin-K-abhängigen Proteine C und S. Thrombin kann an **Thrombomodulin** binden, das auf der Oberfläche von Endothelzellen in der Nähe der verletzten Stelle vorkommt (*sh. Abb. 7.8*). Durch Bindung an Thrombomodulin verliert Thrombin seine gerinnungsfördernden Eigenschaften, aktiviert dafür aber **Protein C (PC)**, welches ebenso wie die meisten Gerinnungsfaktoren eine Protease ist. PCa bindet nun den Hilfsfaktor **Protein S**. Dadurch ist PCa in der Lage, **FVa** und **FVIIIa** und dadurch den **Prothrombinase-** und **Tenasekomplex** zu deaktivieren.

Thrombin kann also durch Aktivierung der anderen Gerinnungsfaktoren die Gerinnung ankurbeln (**positive Rückkopplung**) und durch Aktivierung von Protein C die Gerinnung hemmen (**negative Rückkopplung**).

In gesunden Gefäßen überwiegt die Gerinnungshemmung, in geschädigten Gefäßen dagegen die Gerinnungsaktivierung. So kann verhindert werden, dass sich die Gerinnung über die Stelle, an der das Gefäß verletzt ist, ausbreitet.

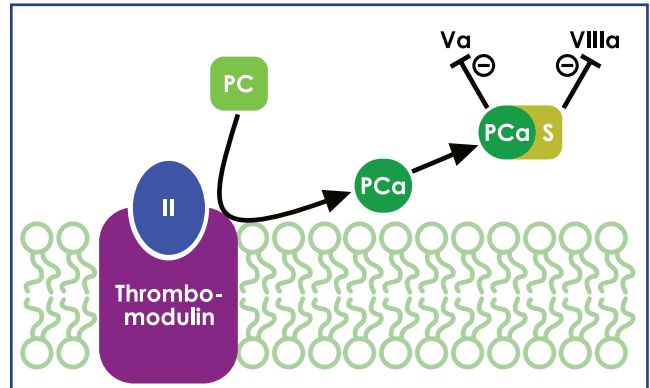


Abb. 7.8: Proteine C und S: Thrombin (II) kann an Thrombomodulin binden und damit Protein C (PC) aktivieren. Aktives Protein C (PCa) bindet Protein S (S) und ist dann in der Lage die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa zu hemmen.

Zusammenfassung:

Die primäre Hämostase beginnt durch Verknüpfung von Thrombozyten mit Kollagenfasern mittels vWF. Aktivierte Thrombozyten setzen u.a. Calcium, Serotonin und Thromboxan A_2 aus elektronendichten Granula frei. Sie beginnen dann, sich zu verzahnen und verbinden sich untereinander durch Fibrinogen und Thrombospondin. Die primäre Hämostase wird durch Prostacyclin und Heparin gehemmt.

Die sekundäre Hämostase läuft durch eine Kaskade von Gerinnungsfaktoren ab. Die Aktivierungsphase schließt mit der Bildung von Thrombin ab. Dieses bildet dann in der Koagulationsphase Fibrin aus Fibrinogen. In der Retraktionsphase stabilisiert Fibrin den von den Thrombozyten gebildeten Thrombus.

Die Gerinnungskaskade kann auch durch negativ geladene Oberflächen aktiviert werden (endogener Mechanismus).

Die Fibrinolyse wird durch tPA oder uPA ausgelöst, die Plasmin aktivieren, das in der Lage ist, das Fibrinnetzwerk aufzulösen.

Vitamin K ist notwendig, um die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie die Proteine C und S herzustellen.

Antithrombin hemmt Thrombin und andere Gerinnungsfaktoren. Die Proteine C und S deaktivieren den Prothrombinase- und Tenasekomplex.

7.5 Gerinnungstests und Gerinnungshemmer

Calcium

Wer schon mal beim Blutabnehmen zugesehen oder sogar schon selbst Blut abgenommen hat, kennt sie: Die grünen Küvetten. Möchte man bei einem Patienten die Gerinnung überprüfen, füllt man das Blut in diese ab. Ihr Geheimnis: Wenn man sich die Küvetten ganz genau ansieht, erkennt man in ihnen eine klare Flüssigkeit. In ihr befindet sich **Citrat**. Citrat bindet die **Calciumionen** im Blut und verhindert dadurch die Blutgerinnung. Ansonsten würde das Blut ja gerinnen, noch bevor man es testen könnte.

Calcium hat zwei Bedeutungen für die Gerinnung. Einmal wird es auch von den Thrombozyten aus den elektronendichten Granula ausgeschüttet und spielt daher bei der **primären Hämostase** eine Rolle. Andererseits ist Calcium auch für die Aktivierung einiger **Gerinnungsfaktoren** – wie beispielsweise Thrombin – von Bedeutung.

Gerinnungstests

Es gibt in der Klinik mehrere Tests, mit denen man die Gerinnung überprüfen kann. Sie überprüfen unterschiedliche Schritte der Blutgerinnung. Ist die Gerinnung in einem Test gestört, kann man also Aussagen darüber treffen, welcher Teil der Blutgerinnung einen Fehler aufweist. Damit man dies kann, muss man aber natürlich wissen, wie die einzelnen Tests funktionieren.

Um diese besser verstehen zu können, rekapitulieren wir am besten nochmals die Unterscheidung zwischen exogenem und endogenem Mechanismus.

Beide Mechanismen enden in einer **gemeinsamen Endstrecke**, nämlich der **Aktivierung von Faktor IX und X**, die den Tenase- bzw. Prothrombinasekomplex bilden. Der exogene Mechanismus bewerkstelligt dies über die Bildung des TF-VII-Komplexes. Beim endogenen Mechanismus dagegen kommt es durch Kontakt mit negativen Oberflächen zur Aktivierung von Faktor XII.

Plasmathrombinzeit (PTZ)

Die Plasmathrombinzeit oder **Thrombinzeit** bestimmt man durch Zugabe von **Thrombin** (FIIa) zum Citratplasma. Danach wird die Zeit gemessen, die benötigt wird, bis das Blut gerinnt. In der Regel sind das etwa 30 Sekunden.

Die PTZ misst also die **gemeinsame Endstrecke** des exogenen und endogenen Mechanismus: Die Umwandlung von **Fibrinogen in Fibrin**. Da das Thrombin zur Lösung dazugegeben wird, kann man mit der PTZ aber keinen Defekt der vorherigen Gerinnungskaskade überprüfen.

Quick-Wert und INR

Der Quick-Wert dient der Überprüfung des **exogenen Mechanismus**, also insbesondere von **Faktor VII**. Dafür wird dem Blutserum (die Erythrozyten werden wegcentrifugiert) eine große Menge Calcium zugegeben, das ursprünglich ja durch Citrat gefehlt hat. Außerdem mischt man den **tissue factor** bei. Der fehlt ja auch, da man das Blut aus einem unverletzten Gefäß abgenommen hat.

Innerhalb von etwa 15 Sekunden sollten nun Fibrinfäden entstehen. Diese Zeit wird auch **Thromboplastinzeit** genannt. Man sollte sie nicht mit der Thrombinzeit verwechseln.

Ein Problem bei Bestimmung des Quick-Wertes ist, dass unterschiedliche Labore unterschiedliche tissue factors benutzen. Diese unterscheiden sich leicht in ihrer Struktur. Leider ändert sich dadurch auch die Gerinnungszeit von Labor zu Labor. Das führt dazu, dass man die Ergebnisse unterschiedlicher Labore nicht immer vergleichen kann. Um dieses Problem zu beheben, wurde der **INR** (**i**nternational **n**ormalized **r**atio) eingeführt. Je nach tissue factor, der benutzt wird, gibt es eine bestimmte Formel, mit der der laboreigene Quick-Wert in einen standardisierten INR-Wert umgerechnet werden kann.

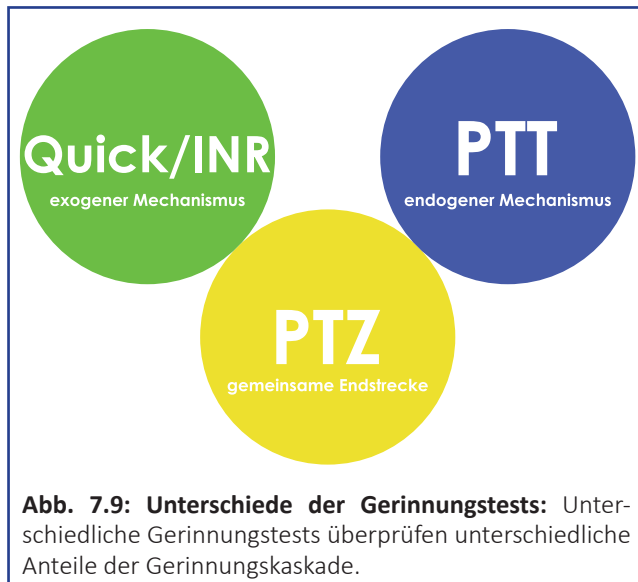
Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Die PTT – auch aPTT (**a**ctivated **p**artial **t**hromboplastin **t**ime) genannt – kontrolliert den **endogenen Mechanismus**. Dazu gehören die Faktoren VIII, IX, XI und XII.

Cave: Nicht mit der Thromboplastinzeit verwechseln. Diese gehört zum Quick-Wert.

Zur Durchführung werden Calcium (wie beim Quick auch) und Phospholipide dazugegeben. Anstelle von TF, der beim Quick zusätzlich verabreicht wird, nimmt

man hier aber eine **oberflächenaktive Substanz**, wie **Kaolin**. Dies führt dann zur Aktivierung des endogenen Mechanismus.



Gerinnungshemmer

Gerinnungshemmer werden in der Klinik dann eingesetzt, wenn die Gefahr einer Thrombusentstehung besteht. Wie schon angesprochen kann ein Thrombus am falschen Ort zur falschen Zeit zu diversen Krankheiten, wie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, Herzinfarkt, Lungenembolie und Schlaganfall führen.

Drei wichtige Gerinnungshemmer wollen wir an dieser Stelle kurz ansprechen.

Heparin. Heparin wirkt, wie wir schon gelernt haben, als Hemmer von Antithrombin. Außerdem hemmt es in gewissen Grenzen auch den **Faktor X**. Die Wirkung von Heparin wird typischerweise durch die PTT überwacht.

Heparin wird eingesetzt zur Thromboseprophylaxe und Behandlung von Thrombosen. Außerdem wird es bei Herzklappentransplantationen benutzt. Da es sich bei künstlichen Herzklappen um körperfremdes Material handelt, kann es an deren Oberfläche zur Entstehung von Thrombosen kommen (Auslösung des endogenen Mechanismus).

Vitamin-K-Antagonisten. Vitamin-K-Antagonisten sind beliebte Gerinnungshemmer bei Beinvenenthrombosen und Vorhofflimmern. Sie hemmen das Enzym **Vitamin-K-Epoxid-Reduktase**. Dadurch kann nur noch ungenügend Vitamin K für die Carboxylase

bereitgestellt werden, welche Gla-Domänen auf den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X erzeugt.

Wichtig ist jedoch, dass diese Antagonisten nicht sofort wirken. Zuerst muss nämlich das vorhandene Vitamin K verbraucht werden. Außerdem sind auch die **Proteine C und S** abhängig von Vitamin K. Diese werden bei Vitamin-K-Mangel jedoch als Erstes funktionsunfähig. Das führt dazu, dass in den ersten Tagen die Thrombosegefahr sogar steigen kann.

Vitamin-K-Antagonisten sollten daher so lange gemeinsam mit **Heparin** gegeben werden, bis der Quick-Wert (bzw. INR) passende Gerinnungswerte anzeigt (Der Quick zeigt ja größtenteils die Funktion von FVII. Dieser wird durch Vitamin-K-Antagonisten beeinflusst, nicht aber durch Heparin und ist daher ein guter Indikator). Das nennt man auch **Bridging**.

Der in Deutschland verbreitetste Antagonist ist **Marcumar®**. In den USA dagegen ist Warfarin sehr gebräuchlich.

Acetylsalicylsäure. *Aspirin®* hemmt in Thrombozyten (irreversibel) und in Endothelzellen (reversibel) das Enzym **COX-1**. Dieses wird jedoch benötigt, um **Thromboxan A₂** herzustellen. Das führt zu einer Störung der **Thrombozytenaktivierung**.

Aspirin® findet häufig bei einem Herzinfarkt und zur Prävention eines Herzinfarkts Einsatz.

Zusammenfassung:

Calcium ist für die Gerinnung essentiell.

Die Plasmathrombinzeit überprüft durch die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin die gemeinsame Endstrecke der Gerinnung.

Quick-Wert und INR überprüfen mittels FVII den exogenen Mechanismus.

Die Partielle Thromboplastinzeit überprüft durch die Faktoren VII, IX, XI und XII den endogenen Mechanismus.

Heparin hemmt Antithrombin und FX und wirkt so gerinnungshemmend.

Vitamin-K-Antagonisten – wie Marcumar® – hemmen die Bildung der Faktoren II, VII, IX und X, jedoch auch die Proteine C und S (und zwar schneller als die Gerinnungsfaktoren). Da die gerinnungshemmende Wirkung erst nach ein paar Tagen einsetzt, sollte anfangs mit Heparin kombiniert werden.

Acetylsalicylsäure hemmt in Thrombozyten irreversibel die COX-1 und damit die Bildung von Thromboxan A₂, was für die Thrombozytenaktivierung notwendig ist.

7.6 Störungen der Blutgerinnung

Störungen der Blutgerinnung sind vielfältig. Sie alle zu besprechen, würde den Rahmen dieses Buches sprengen. Wir wollen uns daher auf drei beschränken.

Hämophilie A und B

Hämophilie A und B sind die beiden häufigsten Hämophilie-Formen. Sie sind auch als **Bluterkrankheit** bekannt. Bei beiden handelt es sich um eine **X-chromosomal-rezessive Erbkrankheit**. Daher sind auch überwiegend Männer betroffen.

Bei Hämophilie A fehlt der Gerinnungsfaktor **VIII**, bei Hämophilie B dagegen Faktor **IX** (Christmas-Faktor).

Bei beiden Erkrankungen kommt es sehr leicht zur Entstehung von blauen Flecken (**Hämatomen**) ohne dass Traumata darauf zurückzuführen sind. Außerdem leiden sie unter häufigem **Nasenbluten**.

Die Blutungszeit ist allerdings normal (die Zeit bis zum Stoppen der Blutung). Diese hängt ja von der Funktion der Thrombozyten ab, die ungestört ist. Auffällig sind beide Hämophilien durch eine verlängerte **PTT**. Diese deckt die beiden Faktoren VIII und IX ab. Der Quick-Wert dagegen ist normal (weil damit überwiegend Faktor VII überprüft wird).

vWF-Syndrom

Das von-Willebrand-Syndrom entsteht durch einen Mangel des **vWF**. Es handelt sich um eine autosomal-dominante Erbkrankheit.

Bei dieser Erkrankung ist sowohl die **primäre** als auch die **sekundäre** Gerinnung betroffen. Der vWF spielt nämlich nicht nur für die Thrombozyten eine wichtige Rolle, es fungiert auch als **Trägermolekül für Faktor VIII**.

Der Quick-Wert ist auch hier normal, da das endogene System wieder nicht betroffen ist. **Blutungszeit** (→ Thrombozytenfunktion gestört) und **PTT** (→ Funktion von FVIII gestört) sind allerdings beide erhöht.

Thrombozytopenie

Als Thrombozytopenie bezeichnet man einen Mangel an Thrombozyten. Eine Thrombozytopenie wird in der Regel nicht durch Hämatome, sondern durch sogenannte **Petechien** auffällig. Das sind kleine rote punktförmige Einblutungen in die Haut. Quick und PTT sind hier normal. Die **Blutungszeit** ist aber verlängert. Ab einem Wert von 50.000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut wird eine Thrombozytopenie im Regelfall symptomatisch.

Zusammenfassung:

Hämophilie A und B sind X-chromosomal-rezessive Erbkrankheiten mit Fehlbildung von Faktor VIII bzw. IX. Sie fallen auf durch Hämatome und Nasenbluten. Bei ihnen ist die PTT verlängert.

Das vWF ist eine autosomal-dominante Erbkrankheit mit einem Mangel an vWF. Blutungszeit und PTT sind nicht normal.

Die Thrombozytopenie ist ein Mangel an Thrombozyten. Es bilden sich häufig Petechien. Auffällig ist die Blutungszeit.

7.7 Blutgruppen

Turk: „Ich hab heute bei jemandem die Milz rausgenommen und schau dir das an: Blut ist auf meinen OP-Kittel gespritzt und sieht aus wie ein Tiger. Rrrrrr!“

Carla: „Wieso hat der Teil eine andere Farbe?“

Turk: „Ich hab Schokoladenpudding benutzt, um den Schwanz zu malen.“

Scrubs

Was sind Blutgruppen?

Blutgruppen entstehen durch verschiedene Glykolipide und Proteine, die auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen vorkommen und als Antigene bezeichnet werden. Diese **Antigene** sind nicht bei allen Menschen gleich. Unser Körper erkennt daher Erythrozyten mit fremden Antigenen und bekämpft sie, indem er Antikörper gegen sie bildet.

Aktuell gibt es 35 anerkannte Blutgruppensysteme.

Ein Blutgruppensystem lässt sich so definieren:

Jedes Blutgruppensystem besteht aus einem oder mehreren Antigenen. Ein Mensch kann nun eine oder mehrere dieser Antigene bilden. Gegen die Antigene, die er nicht bilden kann, bildet er Antikörper.

In der Regel werden Antigene, die zu einem Blutgruppensystem gehören, durch ein einziges Gen oder eng verbundene homologe (= ähnliche Basensequenz) Gene codiert.

ABO-System

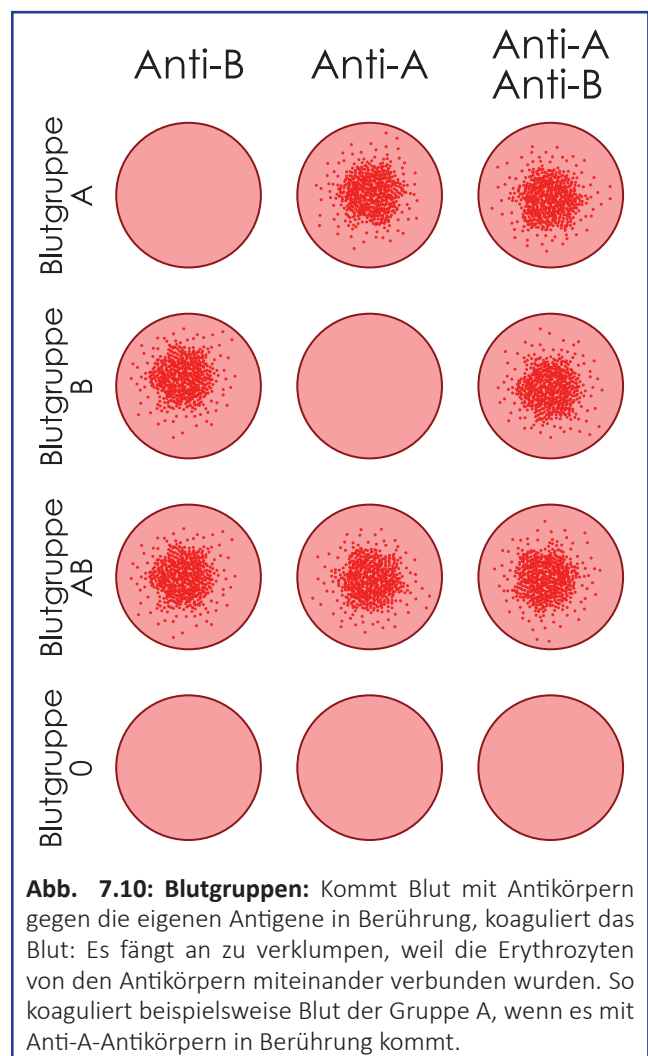
Das ABO-System ist wohl das wichtigste Blutgruppensystem. Es wurde 1900 von Karl Landsteiner entdeckt, der dafür auch den Nobelpreis für Medizin erhielt.

Zum ABO-System gehören zwei unterschiedliche Antigene: **Typ A** und **Typ B**.

Ein Mensch kann nun entweder Antigene von Typ A oder von Typ B oder beides gleichzeitig oder keines von beidem exprimieren. Durch die Antigene, die er exprimiert, wird seine Blutgruppe festgelegt. Gleichzeitig bildet er dann natürlich gegen die Antigene, die er nicht selbst besitzt, Antikörper.

Das bedeutet:

Blutgruppe	Genotyp	Antigene	Antikörper gegen
A	AA, AO	A	B
B	BB, BO	B	A
AB	AB	A, B	Keine
0	OO	Keine	A, B



Genotyp und Allele. Was ist mit Genotyp gemeint?

Wie aus dem Biologieunterricht vielleicht bekannt ist, folgt das ABO-System dem dominant-rezessiven bzw. kodominanten Erbgang. Das heißt, wir besitzen **zwei Allele**, die beide für die Antigene des ABO-Systems codieren. Unterschiedliche Allele entstehen durch geringfügige Änderungen in der Basensequenz eines Gens. Das führt im Falle des ABO-Systems dazu, dass unterschiedliche Antigene gebildet werden können.

Wir unterscheiden hier drei unterschiedliche Allele: A, B und O. Allel A bewirkt die Bildung von Antigen A, Allel

B die Bildung von Antigen B und Allel O bildet keine Antigene.

Da Menschen einen doppelten Chromosomensatz haben (jedes Chromosom ist doppelt vorhanden), besitzen wir auch zwei Allele. Ein Allel erhalten wir vom Vater, eins von der Mutter. Dabei ist es völlig **zufällig**, welches der beiden Allele des Elternteils wir erhalten.

Allel A und Allel B sind **dominant** gegenüber Allel O (das heißt, O ist **rezessiv**). Die Allele A und B sind jedoch gleichwertig, also kodominant.

Das bedeutet: Bereits ein Allel A bzw. B reicht aus, um das entsprechende Antigen zu bilden. Es ist also egal, ob ein Mensch den Genotyp AO oder AA hat, er bildet Blutgruppe A. Das gleiche gilt für BO und BB. Hat ein Mensch dagegen den Genotyp AB, so bildet er beide Antigene aus, da die beiden Allele kodominant sind. Blutgruppe O entsteht nur dann, wenn der Genotyp OO vorliegt.

Merke:

Ein Mensch mit Blutgruppe AB hat immer den Genotyp AB. Ein Mensch mit Blutgruppe O hat immer den Genotyp OO.

Dies ist auch der Grund, wieso Kinder zwar eine andere Blutgruppe haben können als ihre Eltern, jedoch nicht alle Kombinationen möglich sind. Haben die Eltern beispielsweise die Blutgruppen A und B, können die Kinder prinzipiell jede Blutgruppe aufweisen. Die Eltern können ja schließlich auch die Genotypen AO und BO besitzen. In dem Fall wären bei den Kindern die Möglichkeiten AB, AO, BO und OO möglich und damit jede der Blutgruppen A, B, AB und O. Anders sieht das aus, wenn die Eltern beispielsweise die Blutgruppen AB und A haben. Zwar kann das eine Elternteil entweder den Genotyp AA oder AO haben, der Genotyp des anderen Elternteils muss aber AB sein. Die Kinder können daher keine Blutgruppe O bekommen, weil sie nur von einem Elternteil ein O-Allel erhalten können, aber nicht von beiden.

Antikörperbildung. Wie schon angedeutet, bildet der Körper gegen die Antigene, die er nicht exprimiert, Antikörper. Abgesehen vom ABO-System, kommt es bei Blutgruppen erst zur Antikörperbildung, nachdem man Kontakt mit fremdem Blut gehabt hat. Eine rhesusnegative Frau beispielsweise bildet erst Antikörper, nachdem sie bei der Geburt ihres rhesuspositiven Kindes mit dessen Blut Kontakt gehabt hat.

Beim ABO-System bilden sich die Antikörper in der Regel innerhalb des ersten Lebensjahres auch **ohne Kontakt** mit fremdem Blut. Grund hierfür ist vermutlich, dass in unserer Umwelt Antigene vorkommen, die denen des ABO-Systems sehr ähnlich sind. Hauptverdächtige sind dabei vor allem **Bakterien**, die auf ihrer Oberfläche sehr ähnliche Antigene besitzen. Bestimmte E.coli-Stämme sollen beispielsweise Antigene besitzen, die den B-Antigenen sehr ähneln. Kommen wir mit diesen Bakterien in Kontakt, fangen wir mit der Antikörperproduktion gegen diese Antigene an. Diese können nun auch fremde Blutgruppenantigene angreifen.

Gegen unsere körpereigenen Antigene werden keine Antikörper gebildet, da unser Körper keine T- und B-Lymphozyten ausbildet, die körpereigene (oder diesen sehr ähnliche) Antigene erkennen.

Rhesus-System

Zum Rhesus-System gehört eine andere Gruppe von Antigenen auf der Oberfläche von Erythrozyten. Diese werden als D, C, E, c und e bezeichnet. Von diesen Antigenen hat D die größte antigene Wirkung. Es ist daher oftmals ausreichend, wenn man nur vergleicht, ob ein Mensch das Antigen D (**Rhesusfaktor**) exprimiert (dann ist er **rhesuspositiv**) oder nicht (dann ist er **rhesusnegativ**).

Bezieht man sich auf den Genotyp, steht D für ein Allel, das das Antigen D exprimiert, und d für ein Allel, das kein Antigen D exprimiert. **D ist dominant gegenüber d**. Das bedeutet, dass ein Genotyp von DD oder Dd zu rhesuspositivem Blut führt und nur der Genotyp dd zu rhesusnegativem Blut. Gleichzeitig bedeutet das, dass auch zwei rhesuspositive Eltern ein rhesusnegatives Kind zeugen können, wenn die Eltern beide den Genotyp Dd besitzen. Rhesusnegative Eltern können aber kein rhesuspositives Kind zeugen.

Rhesuspositive Menschen bilden natürlich keine Antikörper gegen den Rhesusfaktor, da sie ihn selbst besitzen. Rhesusnegative Menschen dagegen bilden den Antikörper Anti-D, wenn sie Kontakt mit rhesuspositivem Blut gehabt haben.

Probleme in der Schwangerschaft. Besonders relevant wird der Rhesusfaktor, wenn eine rhesusnegative Frau mit einem rhesuspositiven Mann ein Kind zeugen will. Die Chance, dass das Kind rhesuspositiv wird, beträgt dann 50 %, wenn der Mann den Genotyp Dd hat, und 100 %, wenn der Mann den Genotyp DD hat.

Während der Schwangerschaft ist dies prinzipiell kein Problem. Durch die Blut-Plazenta-Schranke hat die Mutter kein Kontakt mit dem Blut des Kindes. Während der Geburt jedoch kann es zu einem Kontakt mit dem kindlichen Blut kommen. Die Mutter beginnt dann mit der Bildung des Antikörpers Anti-D.

Problematisch ist dies erst bei der zweiten Schwangerschaft. Die Plazenta verhindert zwar einen Kontakt zwischen mütterlichen und fetalen Blut, die Antikörper der Mutter können die Plazenta jedoch passieren und zum Kind gelangen. Dies ist auch sinnvoll, da das Kind so durch Infektionen geschützt werden kann.

In unserem Fall kann genau das aber dramatische Folgen haben. Denn auch Anti-D gelangt über die Plazenta zum Kind und greift dort die kindlichen Erythrozyten ab. Dies kann zu schwerwiegenden Störungen der kindlichen Entwicklung und oft sogar zum Tod des Ungeborenen führen.

Merke:

Eine rhesusnegative Frau benötigt eine Anti-D-Prophylaxe, wenn der Vater rhesuspositiv ist, um die körpereigene Bildung von Antikörpern zu verhindern.

Bluttransfusion

Die Blutgruppe ist bei einer Bluttransfusion entscheidend. Wird Blut gegeben, für das der Empfänger nicht kompatibel ist, kommt es zu **Immunreaktionen**, bei denen entweder die Erythrozyten des Empfängers oder des Spenders angegriffen werden. Natürlich wird bei einer Kompatibilitätsprüfung nicht nur das ABO-System verglichen. Es eignet sich aber gut, um die Grundlagen zu verstehen.

Prinzipiell muss man entscheiden, ob man dem Patienten ein Erythrozytenkonzentrat oder Blutplasma verabreicht. Vollblut wird heute nur noch sehr selten transfundiert.

Erythrozytenkonzentrat. Im **Erythrozytenkonzentrat (EK)** befinden sich – wer hätte es gedacht – Erythrozyten. Und auf den Erythrozyten liegen natürlich ihre entsprechenden **Antigene**. Man muss also darauf achten, dass nur Konzentrate verwendet werden, gegen die der Empfänger keine Antikörper bildet. Ideale Empfänger sind dabei Menschen mit Blutgruppe AB. Da sie beide Antigene ausbilden, besitzen sie auch **keine Antikörper** gegen die beiden Antigene. Sie können also Blut jeder Blutgruppe des

ABO-Systems erhalten. Ideale Spender dagegen sind Menschen mit Blutgruppe O. Sie besitzen ja **keine Antigene** (des ABO-Systems) auf ihren Erythrozyten. Und damit können die Erythrozyten auch von keinen Antikörpern angegriffen werden. Jeder Mensch kann also Erythrozyten der Blutgruppe O erhalten (natürlich nur, solange die anderen Blutgruppen kompatibel sind).

Merke:

Blutgruppe AB ist der ideale Empfänger, Blutgruppe O der ideale Spender für ein Erythrozytenkonzentrat.

Blutplasma. Im Blutplasma dagegen sind zwar **keine Erythrozyten**, dafür aber die **Antikörper** des Spenders. Hier muss man aufpassen, dass die Antikörper, die der Spender bildet, keine Erythrozyten des Empfängers angreifen können. Ideale Empfänger sind hier Menschen mit Blutgruppe O. Sie besitzen auf ihren Erythrozyten **keine Antigene**. Es ist also egal, gegen welche ABO-Antigene der Spender Antikörper bildet. Ideale Spender sind Menschen mit Blutgruppe AB. Da sie beide Antigene ausbilden, produzieren sie **keine Antikörper** gegen Antigene des ABO-Systems. Ihr Blutplasma ist daher mit allen ABO-Blutgruppen kompatibel.

Merke:

Blutgruppe O ist der ideale Empfänger, Blutgruppe AB der ideale Spender für Blutplasma.

Risiken und Nebenwirkungen. Die Risiken einer Bluttransfusion umfassen **allergische Reaktionen** und **Infektionen**. Weil die Blutkonserven heutzutage sehr gut aufbereitet werden können, beträgt das Risiko, sich durch eine Transfusion beispielsweise mit HIV zu infizieren, etwa 1 : 1 Million.

Bei Gabe einer inkompatiblen Blutgruppe kommt es zur **Agglutination** des Blutes, also dessen Verklumpung. Oftmals bildet sich durch Aktivierung des Komplementsystems auch das **hämolytische Transfusionsyndrom** aus, durch das die betroffenen Erythrozyten zerstört werden und eine Anämie entstehen kann.

Bedside-Test. In der Regel garantiert das Krankenhauslabor bzw. der Blutspendedienst, dass es sich bei der Blutgruppe, die auf der Konserve steht, auch um eben die Blutgruppe handelt. Unverträglichkeitsreaktionen entstehen daher meist durch Verwechslungen, also durch Gabe einer Blutkonserve an den falschen Patienten.

Daher muss vor der Bluttransfusion verpflichtend der sogenannte **Bedside-Test** durchgeführt werden. Dieser soll nochmals sicherstellen, dass eine ABO-Verträglichkeit besteht. Der Bedside-Test besteht in der Regel aus zwei Feldern, die mit Antikörpern beschichtet sind: Anti-A und Anti-B. Vom Patienten wird nun Blut entnommen und einige Tropfen auf die Felder geträufelt. Anhand der Reaktionen auf den Feldern, kann man nun die ABO-Blutgruppe bestimmen und überprüfen, ob diese mit der Blutgruppe auf der Konserve kompatibel ist.

Die Überprüfung der ABO-Blutgruppe reicht beim Bedside-Test aus, weil eine Inkompatibilität der anderen Blutgruppen deutlich weniger Nebenwirkungen hervorruft.

Ein Beispiel:

Auf dem Bedside-Test kommt es auf dem Anti-A-Feld zu einer Reaktion, nicht jedoch auf dem Anti-B-Feld. Der Patient muss also die Blutgruppe A haben, da nur das Feld mit Antikörpern gegen Blutgruppe A eine Reaktion gezeigt hat. Auf der Konserve eines Erythrozytenkonzentrats steht Blutgruppe O. Diese ist mit Blutgruppe A kompatibel. Das Erythrozytenkonzentrat kann transfundiert werden.

Trotz aller Sicherheitsvorkehrungen muss ein Patient, der eine Bluttransfusion erhält, dennoch einige Zeit überwacht werden.

Übrigens:

Der Bedside-Test muss nur mit dem Blut des Patienten durchgeführt werden. Die Blutbank garantiert, dass die Blutgruppe der Blutkonserve auf dem Etikett richtig angegeben wird.

Zusammenfassung:

Blutgruppenantigene entstehen durch Glykolipide und Proteine auf der Oberfläche von Erythrozyten.

Im ABO-System sind A und B dominant gegenüber O. Blutgruppe AB entsteht nur durch den Genotyp AB, Blutgruppe O nur durch den Genotyp OO. Bei den Blutgruppen A und B sind auch heterozygote Kombinationen (AO bzw. BO) möglich.

Die Antikörperbildung gegen A und B beginnt auch ohne Kontakt im ersten Lebensjahr aufgrund von Bakterien mit ähnlichen Antigenen.

Beim Rhesus-System ist der Rhesusfaktor dominant. Bekommt eine rhesusnegative Frau ein rhesuspositives Kind, muss sie eine Rhesusprophylaxe erhalten, um keine Antikörper zu bilden, die bei einer erneuten Schwangerschaft dem Embryo schaden könnten.

Bei einem Erythrozytenkonzentrat ist Blutgruppe AB der ideale Empfänger, Blutgruppe O der ideale Spender. Bei einer Blutplasmaspende ist Blutgruppe O der ideale Empfänger, Blutgruppe AB der ideale Spender.

Vor jeder Transfusion sollte ein Bedside-Test durchgeführt werden, um Verwechslungen auszuschließen.

8. Immunsystem

Ohne Immunsystem wären wir nicht überlebensfähig. Es bekämpft Infektionen und hält uns gesund. Was man jedoch häufig übersieht: Unser Immunsystem bekämpft auch Tumorzellen. Die Folgen eines Lebens ohne Immunsystem werden wir uns später noch ansehen. Zuerst einmal folgt die Physiologie des Immunsystems.

Unser Immunsystem lässt sich in ein angeborenes, unspezifisches und ein adaptives, spezifisches System einteilen, die wir beide getrennt voneinander betrachten wollen.

Übrigens:

Wenn man es genau nimmt, kann man das Immunsystem noch weiter in ein zelluläres und ein humorales System unterteilt. Zum zellulären System gehören (wer hätte es gedacht) die Zellen und zum humoralen System alles, was keine Immunzelle ist. Dementsprechend könnte man in eine unspezifische zelluläre (Makrophagen, Granulozyten), eine unspezifische humorale (Komplementsystem), eine spezifische zelluläre (Lymphozyten) und eine spezifische humorale Abwehr (Antikörper) untergliedern. Da das jedoch das Immunsystem nur unnötig verkompliziert, verzichten wir hier darauf.

Kevin de Silva

8.1 MHC-System	262
8.2 Angeborenes unspezifisches Immunsystem	263
8.3 Adaptives spezifisches Immunsystem	265
8.4 Allergien	270
8.5 Klinische Aspekte des Immunsystems	272

8.1 MHC-System

MHC steht für **m**ajor **h**istocompatibility **c**omplex. Es gibt drei unterschiedliche MHC-Moleküle, die sich auf Zellmembranen befinden. Früher hat man statt MHC den Begriff **HLA** (**h**uman **l**eukocyte **a**ntigen) benutzt.

MHC-I-Moleküle kommen auf den Zellmembranen aller **kernhaltigen** Zellen vor (Erythrozyten haben also kein MHC-I). MHC-I-Moleküle sind von Mensch zu Mensch unterschiedlich. Zellen mit anderen MHC-I-Molekülen werden daher als **körperfremd** erkannt und vom Immunsystem angegriffen. Das ist der Grund, weshalb Menschen nach Organtransplantationen Immunsuppressiva benötigen. Daher versucht man auch, Spender zu finden, die ein möglichst ähnliches MHC-Molekül haben. Dies ist häufig bei Verwandten

der Fall. Ist eine Körperzelle mit einem Virus infiziert, präsentiert sie Teile des Virus, sogenannte Antigene, an ihrem MHC-I-Komplex. **T-Killerzellen** können dann daran binden und die Körperzelle töten.

MHC-II-Komplexe dagegen kommen nur auf Zellmembranen von **Antigen-präsentierenden Zellen** des Immunsystems vor (also nicht auf allen Zellen des Immunsystems). Dazu gehören Makrophagen, B-Lymphozyten und dendritische Zellen. Diese Zellen phagozytieren Erreger und präsentieren Teile von diesem an ihrem MHC-II-Komplex.

Die Bezeichnung **MHC-III-Komplex** spielt nur eine untergeordnete Rolle und soll nur der Vollständigkeit wegen erwähnt werden. Zu ihm gehören bestimmte Plasmaproteine, wie die Komplementfaktoren C2 und C4, und diverse Zytokine.

Zusammenfassung:

MHC-I-Komplexe kommen auf allen kernhaltigen Zellen vor. Infizierte Körperzellen präsentieren dort das fremde Antigen.

MHC-II-Komplexe kommen auf allen Antigen-präsentierenden Zellen vor, wo sie Antigene phagozytierter Erreger präsentieren.

8.2 Angeborenes unspezifisches Immunsystem

Das angeborene Immunsystem ist schon ab der Geburt vorhanden. Da es jedoch nicht speziell auf bestimmte Erreger zugeschnitten ist, wird es auch als unspezifisch bezeichnet. Es handelt sich dabei gewissermaßen um den ersten Verteidigungswall, den Erreger überwinden müssen, um uns krank zu machen.

Eines der wichtigsten Teile der angeborenen Immunität ist die **Haut**. Sie verhindert, dass Erreger in unseren Körper gelangen. Lediglich dort, wo wir Körperöffnungen (Mund, Rektum, Harnröhre, Vagina) haben, besitzen wir keine Haut. Deshalb gibt es dort andere Mechanismen, um Bakterien abzuwehren. Im Magen, aber auch in Vagina und Harn herrscht ein **saurer pH-Wert**, in dem Keime meist nicht überleben. Unsere Atemwege sind mit Schleim überzogen, den Erreger nur schwer durchdringen.

Zellen

Was wäre ein Verteidigungswall ohne Soldaten? Diese Aufgabe übernehmen verschiedene Zellen unseres Immunsystems, die den Wall entlang patrouillieren und sich Erregern heldenhaft entgegenstellen.

Makrophagen und **neutrophile Granulozyten** sind beide zur **Phagozytose** befähigt. Sie sind also in der Lage, Krankheitserreger aufzunehmen und zu verdauen. Haben Antikörper oder Komplementfaktoren (was das ist, besprechen wir noch) an die Erreger gebunden, werden sie noch schneller phagozytiert. Diese Markierung von Schädlingen wird **Opsonierung** genannt.

In Makrophage/Granulozyt aufgenommen, wird der Erreger in Phagolysosomen abgebaut. Teile davon werden dann auf der Zellmembran auf dem MHC-II-Komplex präsentiert, wo sie vom spezifischen Immunsystem genutzt werden.

Respiratory burst. Neutrophile Granulozyten sind zusätzlich in der Lage, durch Freisetzung von Enzymen, wie Phosphatasen und Proteasen, und Bildung von Sauerstoffradikalen, Bakterien abzutöten. Diese massive, schlagartige Freisetzung tödlicher Stoffe wird auch **respiratory burst** genannt. Ermöglicht wird das durch **Toll-like-Rezeptoren (TLR)**, die übrigens auch Makrophagen haben. Viele Bakterien exprimieren auf ihrer Oberfläche **Lipopolysaccharide** oder andere

Strukturen, an die die neutrophilen Granulozyten über ihre TLRs binden können. Sie werden dann stimuliert und reagieren darauf mit einem respiratory burst.

Dendritische Zellen. Einen dritten wichtigen Zelltyp, über den man lange nicht genau wusste, was er eigentlich macht, bilden die **dendritischen Zellen**. Sie können fremde Proteine **phagozytieren**. Dann wandern sie in Lymphknoten und präsentieren ihre Beute dort T-Lymphozyten.

Natürliche Killerzellen. Last but not least sollten noch die **natürlichen Killerzellen (NK-Zellen)** erwähnt werden. Ähnlich wie T-Killerzellen sind sie in der Lage, körpereigene Zellen zu vernichten, wenn sie infiziert sind oder sich in eine Tumorzelle verwandelt haben. Allerdings brauchen sie – anders als T-Killerzellen – keine vorherige Aktivierung bzw. Stimulierung und werden daher zum angeborenen Immunsystem gezählt. Infizierte Körperzellen und Tumorzellen verlieren häufig (aber nicht immer) den MHC-I-Komplex, der ja normalerweise auf jeder kernhaltigen Körperzelle vorkommt. NK-Zellen erkennen Körperzellen ohne MHC-I-Komplex und zerstören sie.

Interferon und Interleukin

Interferon α und β können von jeder Körperzelle hergestellt werden. Ist eine Zelle mit einem Virus infiziert, wird die Synthese dieser Interferone verstärkt. Die Interferone können dann an benachbarte Zellen ausgeschüttet werden, wo sie die **Proteinsynthese hemmen**. Dadurch kann die Virusreplikation reduziert werden.

Interleukin 1 (IL-1) wird von Makrophagen und Granulozyten gebildet und wirkt gleichzeitig auf sie. Diese Zellen können sich damit selbst stärker aktivieren. Es handelt sich also um eine **positive Rückkopplung**.

Komplementsystem

Die Komplementfaktoren des Komplementsystems ähneln den Gerinnungsfaktoren in der Blutgerinnung. Auch hier handelt es sich um **Proteasen**, die nacheinander aktiviert werden (*sh. Abb. 8.1*). Die Komplementfaktoren werden mit dem Buchstaben C und einer Nummer benannt, zum Beispiel C2. Wird ein Komplementfaktor gespalten, entstehen daraus zwei Teile, die mit „a“ und „b“ gekennzeichnet werden, zum Beispiel C2a und C2b. Nicht alle Komplementfaktoren, die so entstehen, tragen zur Kaskade des Komplementsystems bei. Die Faktoren, die nicht gebraucht

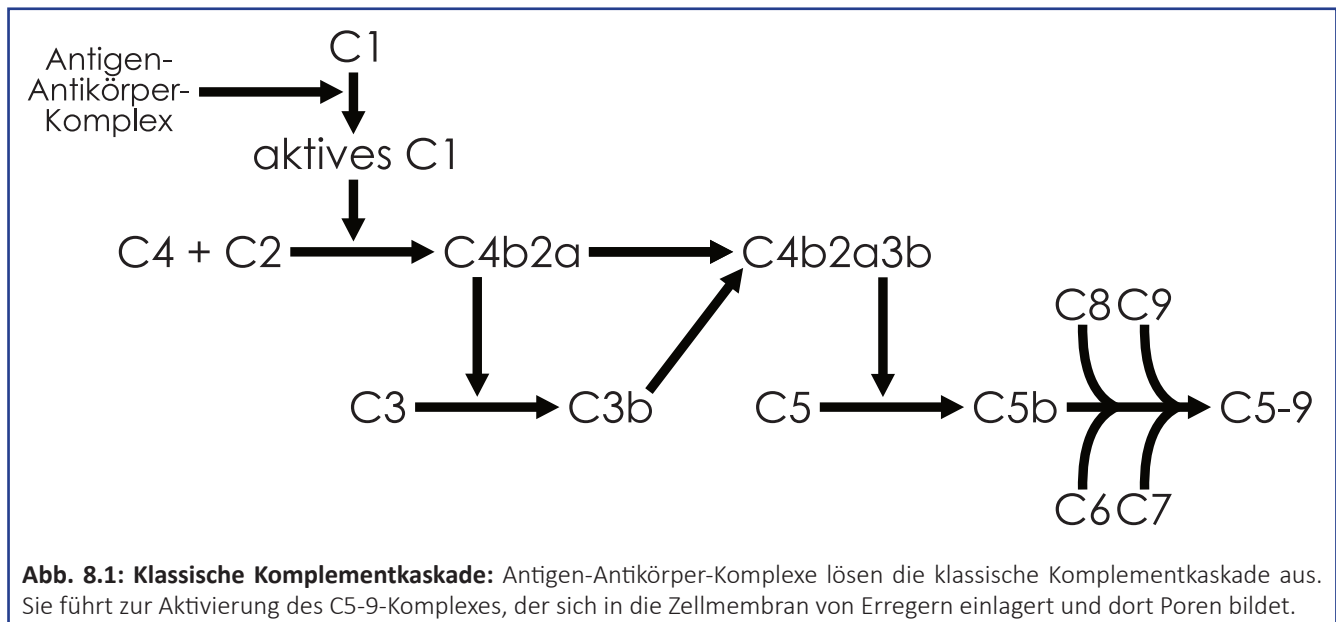


Abb. 8.1: Klassische Komplementkaskade: Antigen-Antikörper-Komplexe lösen die klassische Komplementkaskade aus. Sie führt zur Aktivierung des C5-9-Komplexes, der sich in die Zellmembran von Erregern einlagert und dort Poren bildet.

werden, sind aber beispielsweise in der Lage durch **Chemotaxis** Immunzellen anzulocken. Voraussetzung für die Aktivierung des Komplementsystems ist die Produktion von Antikörpern, die an Antigene des Erregers binden können.

Stellen wir uns vor, ein Antikörper bindet an das Antigen eines Erregers: Ein Antigen-Antikörper-Komplex entsteht. Der Komplementfaktor **C1** wird nun durch diese Antigen-Antikörper-Komplexe aktiviert. C1 spaltet C2 und C4 und aktiviert sie. **C4b** und **C2a** bilden den **C4b2a-Komplex**, der nun **C3** spaltet. C3b bindet an C4b2a, was zur Spaltung von **C5** führt. **C5b** wiederum kann nun die Faktoren C6, C7, C8 und C9 spalten.

Die aktivierten Faktoren **C5 bis C9** bilden gemeinsam den **C5-9-Komplex**. Dieser kann sich in die Zellmembran des Erregers einlagern und eine **Pore** bilden. Die „feindliche“ Zelle ist durch die Pore nicht mehr in der Lage, ihren Zellstoffwechsel aufrecht zu erhalten und geht zugrunde.

Übrigens:

Neben dieser klassischen Komplementkaskade, gibt es auch einen alternativen Weg, der durch bakterielle Oberflächenpolysaccharide ausgelöst wird.

Zusammenfassung:

Das angeborene Immunsystem ist ab der Geburt einsatzbereit. Zu ihm gehören Makrophagen und neutrophile Granulozyten, die Erreger phagozytieren oder mittels respiratory burst vernichten.

Dendritische Zellen phagozytieren fremde Proteine. Natürliche Killerzellen töten Zellen ohne MHC-I-Komplex. Immunzellen kommunizieren mittels Interferonen und Interleukinen miteinander.

Das Komplementsystem ist eine Kaskade aus Proteasen, die durch Entstehung eines Antigen-Antikörper-Komplexes ausgelöst wird. An ihrem Ende steht der Einbau von Poren in Erreger und damit deren Zerstörung.

8.3 Adaptives spezifisches Immunsystem

T-Lymphozyten

T-Zell-Rezeptor. Zur Aktivierung des spezifischen Immunsystems müssen T-Lymphozyten stimuliert werden. Damit dies möglich wird, müssen zuerst Antigen-präsentierende Zellen (z.B. Makrophagen) die Erreger in unserem Körper phagozytieren und Antigene des Eindringlings an ihren MHC-Komplexen präsentieren. Die T-Lymphozyten binden nun mit ihrem **T-Zell-Rezeptor** an das Antigen. Dies ist jedoch nur möglich, wenn der T-Zell-Rezeptor passt. Für jedes Antigen gibt es einen ganz bestimmten passenden Rezeptor. Da es viele Milliarden von Antigenen in unserer Welt gibt, haben wir also auch eine enorme Vielfalt von T-Lymphozyten.

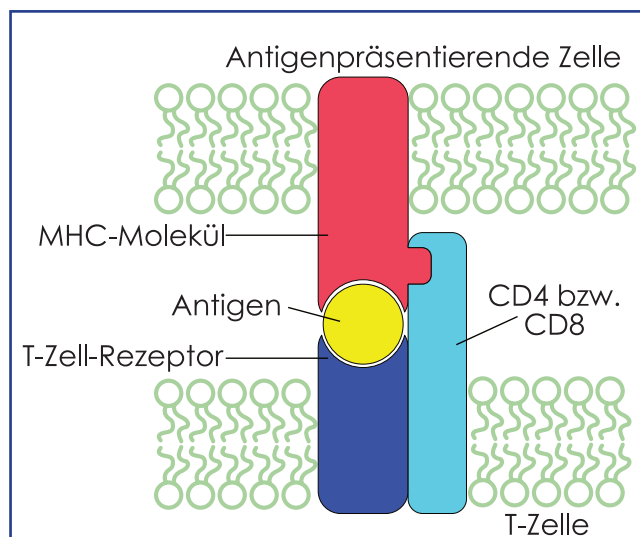


Abb. 7.2: T-Zell-Aktivierung: Zellen können fremde Antigene auf ihrem MHC-Molekül präsentieren. T-Lymphozyten können mit ihrem T-Zell-Rezeptor daran binden und dadurch aktiviert werden. Der T-Zell-Rezeptor von T-Helferzellen ist an ein CD4-Molekül gekoppelt, der Rezeptor von T-Killerzellen an ein CD8-Molekül. T-Helferzellen binden an MHC-2-Komplexe. T-Killerzellen binden an MHC-1-Komplexe.

Reifung im Thymus. Wie wir gerade gelernt haben, binden T-Lymphozyten an Antigene die von MHC-Komplexen präsentiert werden. Wichtig ist aber, dass sie nur an **körperfremde Antigene** binden. Gäbe es in unserem Körper T-Lymphozyten, die an körpereigene Antigene binden könnten, würde sich unser Immunsystem gegen körpereigene Strukturen richten. Es

wäre andauernd aktiv und würde uns schlimmstenfalls schaden, da es körpereigene Zellen ohne Grund angreift. Damit dies nicht passiert, müssen T-Lymphozyten nach ihrer Bildung im Knochenmark im Thymus reifen, bevor sie ins Blut entlassen werden (sh. Abb. 7.3). Aufgrund der **Blut-Thymus-Schranke** können unreife T-Lymphozyten auch nicht aus dem Thymus entkommen.

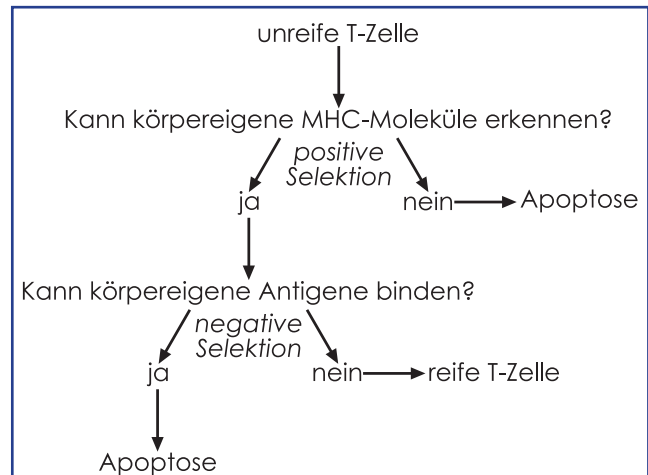


Abb. 7.3: T-Zell-Reifung: Unreife T-Zellen unterliegen im Thymus einer positiven und negativen Selektion. So wird sichergestellt, dass nur funktionsfähige T-Zellen heranreifen, die jedoch nicht gegen körpereigene Zellen gerichtet sind.

Positive Selektion: Zuerst einmal werden im Thymus alle T-Lymphozyten, die **körpereigene MHC-Moleküle** erkennen, **vermehrt**. Die anderen T-Zellen, die dies nicht können, werden getötet. Da also nur Zellen überleben, die ein bestimmtes Merkmal (Erkennen von körpereigenen MHC-Molekülen) besitzen, spricht man von positiver Selektion.

Negative Selektion: Nun müssen noch alle T-Lymphozyten, die gegen **körpereigene Antigene** gerichtet sind, **getötet** werden. Da jetzt nur Zellen überleben, die ein bestimmtes Merkmal nicht besitzen (an körpereigene Antigene binden), spricht man von negativer Selektion.

Übrig bleiben lediglich T-Zellen, die MHC-Komplexe erkennen und gegen körperfremde Antigene gerichtet sind.

Cluster of differentiation. T-Lymphozyten lassen sich in T-Helferzellen und T-Killerzellen unterteilen. Sie unterscheiden sich unter anderem durch Proteine bzw. Moleküle an ihrer Zelloberfläche. **T-Helferzellen** exprimieren das **CD4-Molekül**, **T-Killerzellen** dagegen **CD8**.

CD steht für **cluster of differentiation**. Die CD-Moleküle legen u.a. fest, an welche Form von MHC-Komplex die Lymphozyten binden können.

Merke:

Die CD4-positiven T-Helferzellen binden an MHC-II-Komplexe. Die CD8-positiven T-Killerzellen binden an MHC-I-Komplexe.

Merkhilfe: Das Produkt aus CD und MHC muss immer 8 ergeben.

$$(CD)4 \times (MHC-)2 = 8$$

$$(CD)8 \times (MHC-)1 = 8$$

Aktivierung der T-Killerzellen. Wer aufgepasst hat, sollte hier einen Denkfehler entdeckt haben, der leider in einem Großteil der Lehrbücher nicht aufgeklärt wird. Wir hatten anfangs gesagt, dass T-Lymphozyten aktiviert werden, indem sie mit ihrem T-Zell-Rezeptor an Antigene binden, die von Makrophagen auf ihrem MHC-Komplex präsentiert werden. Wie wir aber gelernt haben, präsentieren Makrophagen, wenn sie einen Erreger phagozytiert haben, ihre Antigene auf MHC-II, nicht aber auf MHC-I. Da nur die CD4-positiven T-Helferzellen an MHC-II binden können, können die CD8-positiven T-Killerzellen auf diesem Wege also nicht stimuliert werden. Die T-Killerzellen könnten also nur dann aktiviert werden, wenn ein Makrophage von dem Erreger infiziert würde und der Makrophage dadurch Antigene auf MHC-I präsentiert. Dies wäre aber sehr umständlich. Deshalb kommen

nun die **dendritischen Zellen** ins Spiel. Diese sind auch Immunzellen, die Antigene präsentieren können. Im Gegensatz zu Makrophagen können sie jedoch auch aufgenommene Antigene auf **MHC-I** präsentieren, **ohne selbst infiziert** werden zu müssen. Diesen Vorgang nennt man **cross presentation**. Experimente in vitro (Experimente außerhalb eines lebenden Organismus) haben gezeigt, dass T-Killerzellen auf diese Weise aktiviert werden können.

T-Killerzellen. T-Killerzellen (auch **zytotoxische T-Zellen** genannt) sind in der Lage, **körpereigene Zellen zu zerstören**, falls diese mit einem Virus infiziert wurden. Sie binden dafür mit ihrem T-Zell-Rezeptor an Antigene, die auf MHC-I-Molekülen präsentiert werden. Daraufhin schütten sie drei Proteine aus: Perforin, Granzym und CD95-Ligand. **Perforin** baut **Poren** in die Zelle ein, verhindert so das Aufrechterhalten von deren Stoffwechselhaushalt und bewirkt den Zelltod. Granzym und CD95-Ligand induzieren zusätzlich die **Apoptose** in der Zielzelle.

T-Helferzellen. T-Helferzellen dagegen greifen nicht direkt in die Zerstörung von Erregern ein, sondern haben einen **regulatorischen Effekt**, indem sie unterschiedliche Interleukine ausschütten. **Interleukin 2** beispielsweise stimuliert die **Proliferation** von T-Zellen, jedoch nur, wenn sie vorher über die Bindung ihres T-Zell-Rezeptors an ein passendes Antigen aktiviert wurden. Aus wenigen aktivierten T-Zellen (vielleicht sogar aus einer einzigen) werden auf diese Weise rasch sehr viele. Man spricht auch von einer **klonalen Vermehrung**, weil die T-Zellen, die aus einer

T-Zelle hervorgegangen sind, alle identisch mit ihr sind. Eine weitere wichtige Funktion der T-Helferzelle ist die Aktivierung von B-Lymphozyten.

B-Lymphozyten

Reifung im Knochenmark. B-Lymphozyten werden im **Knochenmark** gebildet und reifen auch dort. Auch B-Lymphozyten werden ausselektiert. Im Knochenmark haben B-Lymphozyten Kontakt zu einer Vielzahl körpereigener Antigene. Erkennt ein B-Lymphozyt einen von diesen, wird er zerstört. So wird verhindert, dass B-Lymphozyten gegen körpereigene Strukturen reagieren.

B-Zell-Rezeptor. Ähnlich wie T-Lymphozyten besitzen B-Lymphozyten einen eigenen Rezeptor, den **B-Zell-Rezeptor**. Dieser Rezeptor ist nichts anderes als ein **Antikörper**, um genauer zu sein ein Immunglobulin vom Typ IgD oder IgM. Statt sezerniert zu werden, werden diese Antikörper jedoch in der Membran verankert und fungieren so als Rezeptor. Jeder B-Lymphozyt erkennt mit seinen B-Zell-Rezeptoren ein ganz bestimmtes Antigen. Das kann sogar ein ganzes Protein sein.

T-Zell-unabhängige Aktivierung. Bindet der B-Lymphozyt mit seinem B-Zell-Rezeptor ein Antigen, beginnt er mit der **Antikörperproduktion**. Dabei kann man zwischen T-Zell-unabhängiger und -abhängiger Aktivierung unterscheiden. Auch ohne **T-Lymphozyt** beginnt der B-Lymphozyt nach Antigenkontakt mit der Bildung von Antikörpern, jedoch nur vom **Typ IgM**.

T-Zell-abhängige-Aktivierung. Gleichzeitig nimmt der B-Lymphozyt das Antigen samt B-Zell-Rezeptor in sein Inneres auf und zerschneidet es im Lysosom in Peptidfragmente, die dann wiederum auf MHC-II-Molekülen präsentiert werden. Ist eine CD4-positive T-Helferzelle in der Lage, daran zu binden (ihr T-Zell-Rezeptor muss an das Peptidfragment passen), wird die B-Zelle stimuliert. Dies ist wichtig. Denn T-Lymphozyten erkennen ausnahmslos körperfremde Antigene (bei B-Lymphozyten ist das nicht immer der Fall). Dadurch, dass der T-Lymphozyt an das präsentierte Antigen bindet, bestätigt er dem B-Lymphozyten, dass es wirklich ein körperfremdes Antigen ist. Die B-Zelle beginnt nun zu proliferieren und produziert neben IgM auch **IgG-Antikörper**.

Somatische Hypermutation. Häufig können IgG-Antikörper zwar Antigene des Erregers binden, allerdings nicht sonderlich effizient. Die Antikörper passen nicht ganz genau auf das Antigen. Der

B-Lymphozyt hat daher einen Mechanismus, um die Affinität zu erhöhen. Dieser wird **somatische Hypermutation** genannt.

Dabei kommt es in dem Genabschnitt, welcher den variablen Teil des Antikörpers codiert, zu zufälligen **Mutationen**. Dadurch bilden einige B-Zellen natürlich Antikörper, die schlechter passen als vorher. Manche wenige B-Zellen jedoch stellen durch eine Mutation zufällig deutlich bessere Antikörper her. Da die Mutation natürlich auch den B-Zell-Rezeptor betrifft (da der ja auch einfach nur ein membranständiger Antikörper ist), nehmen diese B-Lymphozyten Antigene viel schneller auf als ihre „Konkurrenten“. Sie werden dadurch auch viel schneller und öfter durch T-Zellen stimuliert. B-Lymphozyten dagegen, die durch eine Mutation schlechtere Antikörper bilden, können kaum noch (vielleicht gar nicht mehr) Antigene binden und werden daher kaum (oder eben gar nicht) durch T-Helferzellen stimuliert. Diese gehen dann zugrunde.

Die B-Lymphozyten, die es geschafft haben, hoch-affine Antikörper zu produzieren, werden zu **Plasmazellen** und wandern ins Knochenmark. Dort bleiben sie nun und sezernieren laufend **Antikörper**, die dann im Körper die Erreger bekämpfen können.

Gedächtniszellen. Ein geringer Teil der B-Zellen allerdings wird statt zu Plasmazellen zu **Gedächtnis-B-Zellen**, die sich in der Milz ansiedeln. Diese Gedächtniszellen gehen in den „Ruhemodus“ und bleiben teilweise ein Leben lang vorhanden. Die anderen Zellen, die zur Abwehr des Erregers geführt haben, sterben nach Gesundung wieder ab. Ein großer Vorteil dieser Gedächtniszellen ist, dass sie bei Infektion mit dem gleichen Erreger sofort wieder reaktiviert werden können. Da sie die somatische Hypermutation bereits durchlaufen haben, können sie direkt mit der Produktion hochaffiner Antikörper beginnen (*sh. Abb. 7.4*). Auf diesem Mechanismus basiert die **Immunisierung**, die man sich auch beim Impfen zunutze macht.

Antikörper

Antikörper sind vom Prinzip her alle gleich aufgebaut. Sie bestehen aus **vier Proteinketten**, die über **Disulfidbrücken** miteinander verbunden sind. Dabei unterscheidet man je zwei leichte und zwei schwere Ketten.

Bei den Antikörpern unterscheidet man zudem einen konstanten Teil, der überwiegend von den schweren Ketten gebildet wird und einen variablen Teil, der von leichten und schweren Ketten gemeinsam gebildet wird (*sh. Abb. 7.5*).

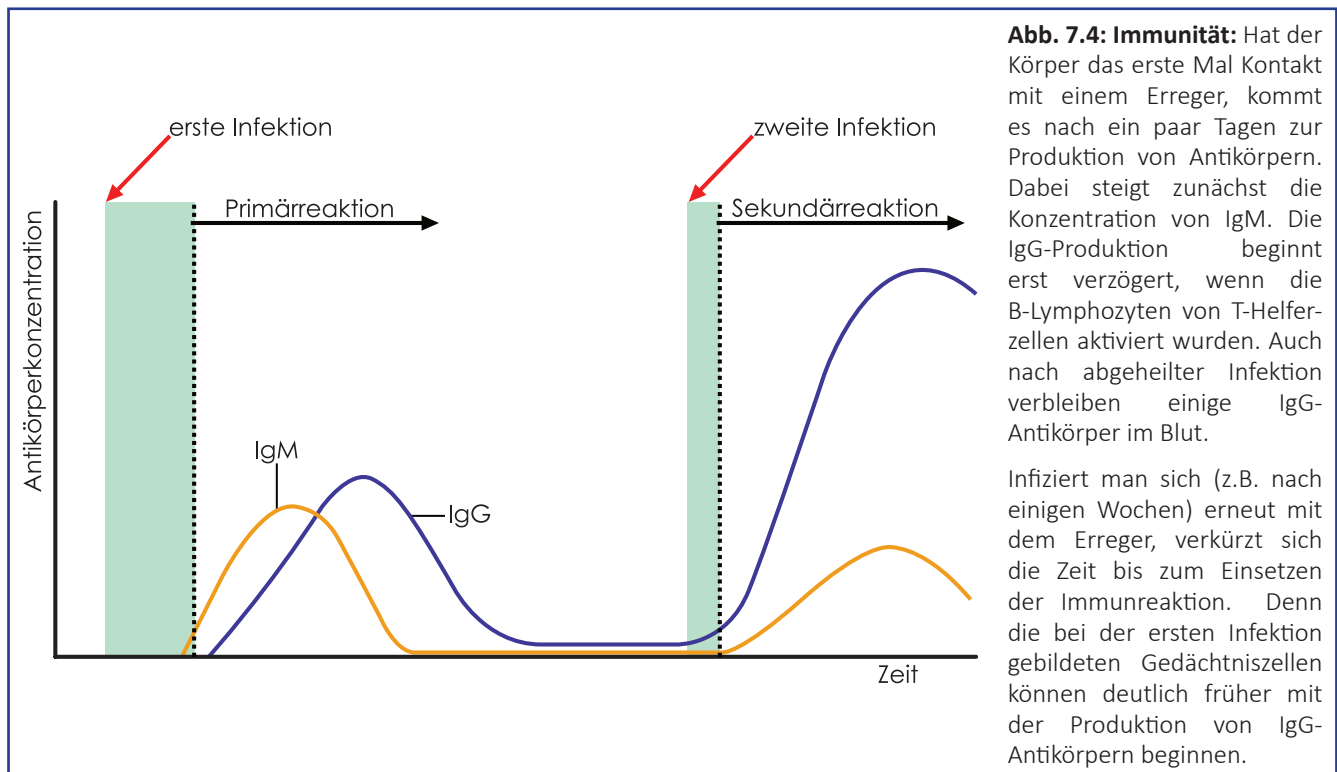


Abb. 7.4: Immunität: Hat der Körper das erste Mal Kontakt mit einem Erreger, kommt es nach ein paar Tagen zur Produktion von Antikörpern. Dabei steigt zunächst die Konzentration von IgM. Die IgG-Produktion beginnt erst verzögert, wenn die B-Lymphozyten von T-Helferzellen aktiviert wurden. Auch nach abgeheilter Infektion verbleiben einige IgG-Antikörper im Blut.

Infiziert man sich (z.B. nach einigen Wochen) erneut mit dem Erreger, verkürzt sich die Zeit bis zum Einsetzen der Immunreaktion. Denn die bei der ersten Infektion gebildeten Gedächtniszellen können deutlich früher mit der Produktion von IgG-Antikörpern beginnen.

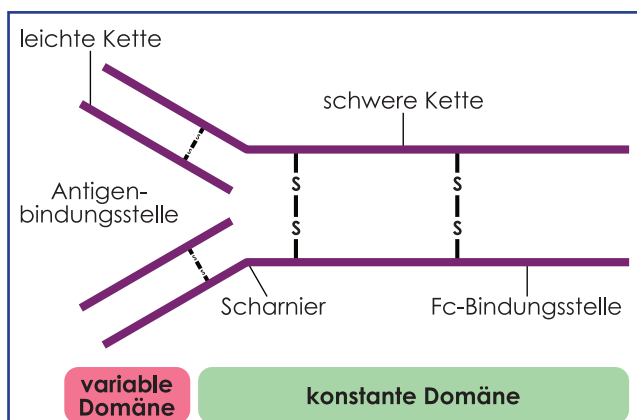


Abb. 7.5: Aufbau eines Antikörpers: Antikörper bestehen aus zwei leichten und zwei schweren Ketten. Man unterscheidet außerdem eine variable und eine konstante Domäne.

Der **konstante Teil** bestimmt den **Typ** des Antikörpers. Bei allen Antikörpern gleichen Typs ist dieser Teil gleich. Antikörper unterschiedlichen Typs haben aber unterschiedliche konstante Teile.

Der **variable Anteil** dagegen bestimmt, **welches Antigen** der Antikörper binden kann. Er besitzt eine enorme Vielfalt (es gibt Milliarden unterschiedlicher Antikörper).

Somatische Rekombination. Wie kann unser Körper so eine große Zahl unterschiedlicher Proteine herstellen?

Natürlich hat unser Körper nicht für jeden einzelnen Antikörper ein einzelnes Gen. Um einen Antikörper herzustellen, benötigt der B-Lymphozyt **vier unterschiedliche Gene**: Ein **variables** Gen, ein **diversity**-Gen, ein **junction**-Gen und ein Gen, das den **konstanten** Anteil (und damit den Antikörper-Typ) bestimmt. Der unreife B-Lymphozyt hat jedoch Zugriff auf mehrere unterschiedliche Gene gleichen Typs, von denen er sich – wie nach einem Baukastensystem – jeweils eines raussuchen kann.

So existieren etwa 1000 variable Gene, 12 diversity-Gene, 4 junction-Gene und 5 Gene für die konstante Region (eins für jeden Antikörper-Typ). Der B-Lymphozyt „pickt“ sich bei seiner Reifung dann jeweils ein Gen jeden Typs, sodass jeder B-Lymphozyt eine andere Kombination von variablem Gen, diversity-Gen, junction-Gen und „konstantem“-Gen hat. Diesen Prozess nennt man **somatische Rekombination** (teilweise auch V(D)J-Rekombination genannt).

Nicht verwechseln sollte man das mit der somatischen Hypermutation, welche – wie weiter oben beschrieben – nach Aktivierung der B-Lymphozyten abläuft und die Affinität der Antikörper weiter erhöht.

Antikörpertypen. Es existieren 5 unterschiedliche Typen von Antikörpern (sh. Abb. 7.6):

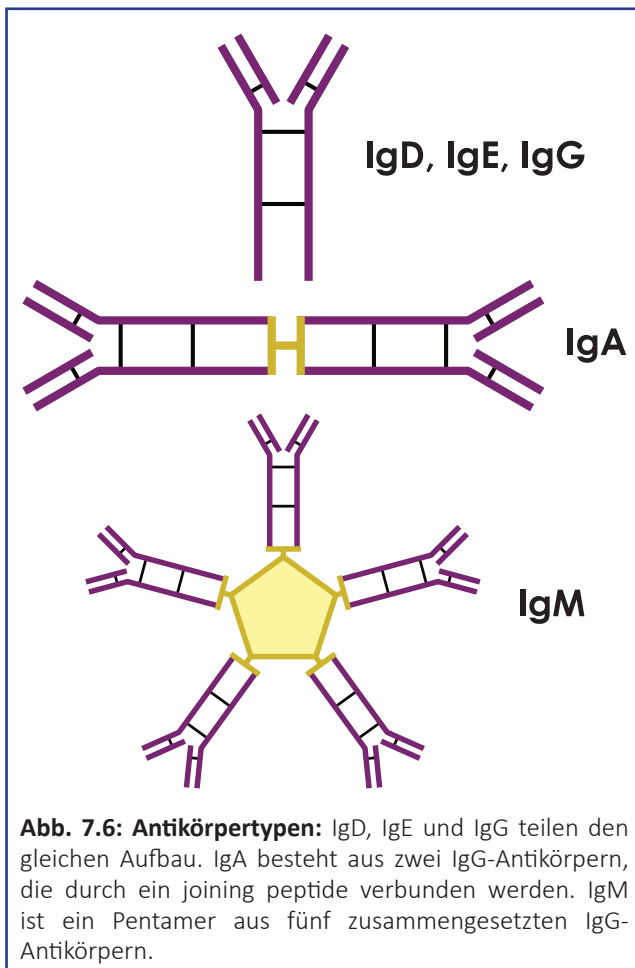


Abb. 7.6: Antikörpertypen: IgD, IgE und IgG teilen den gleichen Aufbau. IgA besteht aus zwei IgG-Antikörpern, die durch ein joining peptide verbunden werden. IgM ist ein Pentamer aus fünf zusammengesetzten IgG-Antikörpern.

IgM sind **Pentamere** und sehen aus wie 5 zusammengesetzte IgG-Antikörper, die durch ein **joining peptide** verbunden werden. Sie sind nicht plazentagängig und

schützen den Embryo daher nicht. Bei einer Infektion sind IgM die **ersten Antikörper**, die produziert werden. Da sie jedoch durch ihre Größe nicht sehr effektiv sind, beginnt die B-Zelle nach einigen Tagen mit der Produktion von IgG.

IgG sind der typische Antikörper, ein Monomer aus zwei leichten und zwei schweren Ketten. IgG spielt die wichtigste Rolle bei der Immunabwehr und kommt wie IgM im **Blut** vor.

IgA ist ein Dimer und sieht aus wie zwei zusammengesetzte IgG-Antikörper, die durch ein **joining peptide** verbunden werden. IgA kommt auf **Schleimhäuten** und in der **Muttermilch** vor und unterstützt daher das Immunsystem von Babys.

IgE ist ebenso wie IgG ein Monomer und kommt neben seiner löslichen Form im Blut auch gebunden an Mastzellen vor. IgE ist damit auch für allergische Reaktionen verantwortlich.

IgD ist ein Monomer und bildet – ebenso wie IgM – den **B-Zell-Rezeptor**.

Opsonierung. Antikörper binden an Erreger und halten sie fest. Dadurch werden sie von Makrophagen und anderen phagozytotischen Zellen besser erkannt, was als **Opsonierung** bezeichnet wird. Dies gelingt ihnen, indem sie mit ihrem variablen Anteil den Erreger festhalten und mit ihrem konstanten Anteil an Phagozyten binden.

Außerdem spielen Antikörper eine Rolle beim Komplementsystem, wie wir bereits besprochen haben.

Zusammenfassung:

T-Lymphozyten reifen im Thymus durch positive und negative Selektion. Mittels T-Zell-Rezeptor erkennen sie körperfremde Antigene auf MHC-Komplexen. CD4-positive T-Helferzellen binden an MHC-II, CD8-positive T-Killerzellen binden an MHC-I.

T-Killerzellen zerstören infizierte Körperzellen u.a. durch Einbau von Perforinen in deren Membran. T-Helferzellen aktivieren andere Immunzellen, insbesondere B-Lymphozyten.

B-Lymphozyten reifen im Knochenmark und erkennen durch ihren B-Zell-Rezeptor fremde Antigene, die sie nach Phagozytose auf ihren MHC-II-Komplexen präsentieren. Ohne Aktivierung durch T-Zellen produzieren sie IgM, mit Aktivierung auch IgG. Durch somatische Hypermutation kann die Affinität eines Antikörpers weiter gesteigert werden. B-Zellen, die hochaffine Antikörper herstellen, werden zu Plasmazellen, ein Teil dagegen zu Gedächtniszellen.

Jeder B-Lymphozyt stellt andere Antikörper her. Dies ist durch die somatische Rekombination festgelegt. Es gibt fünf unterschiedliche Antikörpertypen: IgM (Pentamer), IgG, IgA (Dimer), IgE und IgD.

Antikörper halten Erreger fest und verbessern dadurch die Fremdkörpererkennung durch phagozytotische Zellen (Opsonierung).

8.4 Allergien

Auch wenn wir ohne unser Immunsystem nicht überleben könnten, ist es für unseren Körper nicht nur nützlich. Unserem Immunsystem ist es nämlich zu verdanken, dass manche Menschen Allergien entwickeln.

Hygienetheorie

Wie entstehen Allergien? Es gibt mehrere Hypothesen, wie es zu Allergien kommt. Eine populäre Hypothese ist die Hygienetheorie: Das Immunsystem besitzt zwei Arme. Jeder Arm besitzt einen Typ von T-Helferzellen: T_{H1} und T_{H2} . Über den **T_{H2} -Arm**, vermittelt durch IL-4, IL-5, IL-13, werden IgEs gebildet und über den **T_{H1} -Arm**, der über IL-2, IL-12 und Interferon γ wirkt, werden IgGs produziert. Beide Arme kommunizieren über T-regulatorische Zellen. Je stärker T_{H2} ausgeprägt ist, desto leichter kommt es zu **Allergien**. Je stärker T_{H1} ausgeprägt ist, desto **immunkompetenter** ist das Immunsystem gegenüber Infektionen.

Der Hygienetheorie nach führt eine frühzeitige (in der frühen Kindheit) Beschäftigung des T_{H1} -Systems mit Umweltreizen zu einer starken Ausprägung von diesem. Wenn die Exposition fehlt, ist das Immunsystem unterfordert und das T_{H2} -System entwickelt sich stärker, was die Bildung von Allergien fördert. Dies kann zum Beispiel durch sehr gründliche Hygiene der Fall sein.

Übrigens:

Probiotische Joghurts während der Kindheit sind eine der Faktoren, die am besten vor Allergien schützen.

Allergieklassifizierung nach Coombs und Gell

Es werden vier unterschiedliche Typen von allergischen Reaktionen unterschieden. Sie werden durch unterschiedliche Allergene hervorgerufen und zeigen unterschiedliche Symptome. Da ihr Pathomechanismus ein anderer ist, ist auch ihre Behandlung teilweise unterschiedlich.

Typ I: Soforttyp. Typ I-Reaktionen entstehen durch eigentlich harmlose Antigene, wie Blütenpollen. Wichtig ist ein **Erstkontakt**, der symptomlos verläuft und dann zu einer **Sensibilisierung** führt. B-Lymphozyten fangen dann nämlich mit der

Produktion von **IgE-Antikörpern** an. Diese binden nun mit ihrem konstanten Anteil an **Mastzellen**. Beim erneuten Kontakt mit dem Antigen kommt es dann innerhalb von **Sekunden bis Minuten** nach Kontakt zum Allergieanfall. Die Mastzellen binden mit ihrem IgE das Allergen und werden so stimuliert, woraufhin sie Histamin freisetzen.

Typische Symptome sind **Heuschnupfen**, Bindehautentzündung und allergisches Asthma. Aber auch schwerwiegendere Krankheitsbilder, wie das Kehlkopfödem oder der anaphylaktische Schock können auftreten.

Da dieser Allergie-Typ durch Histamin vermittelt wird, kann er gut durch **Antihistaminika** behandelt werden (bei den anderen Allergietypen helfen diese aber nicht).

Typ II: Zytotoxischer Typ. Bei der Immunreaktion Typ II kommt es zur Bildung von IgG- und IgM-Antikörpern gegen **körpereigene Strukturen**. Auf diese Weise entstehen **Autoimmunkrankheiten**. Typische Krankheitsbilder, die dadurch entstehen, sind der Morbus Basedow und die Hashimoto-Thyreoiditis. Dies sind zwei Autoimmunerkrankungen, bei denen sich Antikörper gegen die Schilddrüse richten.

Typ III: Immunkomplex-Typ. Werden Antikörper gegen (körperfremde) lösliche Antigene gebildet, kann es sein, dass diese im Blut größere Komplexe miteinander bilden, die sich dann in kleineren Gefäßabschnitten, wie Kapillaren, ablagern. Das führt zu **Gefäß- und Nierenerkrankungen**.

Typ IV: Spättyp. Die Allergie vom Spättyp entsteht vor allem nach Hautkontakt mit bestimmten Allergenen. Typisch ist beispielsweise die **Nickelallergie**. „Schuld“ sind **CD4-positive T-Lymphozyten**. Sie fangen mit der Produktion von Zytokinen an, was zu einer Entzündung im Gewebe führt. Die Entzündungsreaktion macht jedoch erst **1–2 Tage** nach Kontakt mit dem Allergen Symptome.

Zusammenfassung:

Nach der Hygienetheorie entstehen Allergien durch eine Unterforderung des T_{H1} -Arms in der Kindheit.

Allergien können nach Coombs und Gell klassifiziert werden:

Typ I: Soforttyp. Fremdkörpererkennung durch IgE und Histaminfreisetzung aus Mastzellen.

Typ II: Zytotoxischer Typ. Bildung von IgG und IgM gegen körpereigene Strukturen.

Typ III: Immunkomplex-Typ. Bildung von Antikörpern, die sich zu Komplexen verbinden und so Gefäße und Nieren schädigen.

Typ IV: Spättyp. Reaktion von CD4-positiven T-Lymphozyten auf bestimmte Allergene (z.B. Nickel).

8.5 Klinische Aspekte des Immunsystems

Impfung

Die Impfung ist eine vorbeugende Maßnahme gegen Infektionskrankheiten. Die Impfung erfolgt typischerweise als Spritze in den Muskel (i.m. = intramuskulär; typisch ist der M. deltoideus bzw. bei Kindern in den M. quadriceps femoris) oder unter die Haut (s.c. = subkutan).

Übrigens:

Bei Kindern wird der M. gluteus maximus nicht mehr verwendet, weil die Gefahr der Verletzung des N. ischiadicus zu groß ist.

Aktive Immunisierung. Die aktive Immunisierung kann in Lebend- und Totimpfung unterteilt werden. Bei der Lebendimpfung werden lebende, aber abgeschwächte Erreger in den Patienten injiziert. Der Erreger kann sich damit im Körper vermehren, löst aber keine Krankheit aus. Bei der Totimpfung werden abgetötete Erreger oder lediglich Bruchstücke von ihm injiziert. In beiden Fällen kommt es zum Ablauf der Immunantwort, die mit der Bildung von Gedächtniszellen endet.

Passive Immunisierung. Bei der passiven Impfung werden lediglich Antikörper gegen den Erreger injiziert. Die Bekämpfung des Erregers erfolgt also kaum durch das eigene Immunsystem, sondern überwiegend über die gegebenen Antikörper.

Vorteile der Impfarfen. Die längste Immunität bietet die Lebendimpfung, da sie eine Infektion am besten imitiert und so das Immunsystem am stärksten involviert wird. Bei der Totimpfung ist dieser Effekt geringer ausgeprägt.

Die passive Impfung dagegen führt nicht zur Bildung von körpereigenen Antikörpern, weil der Körper ja keinen Kontakt mit den Erregern hat. Die Immunität hält also nur so lange an, wie die injizierten Antikörper im Körper verbleiben. Das dauert in der Regel nur einige Tage. Vorteil der passiven Impfung ist der schnellere Wirkeintritt. Sie eignet sich also bei akuten Erkrankungen und Menschen mit geschwächtem Immunsystem.

Risiken und Nebenwirkungen. Die Risiken von Impfungen sind im Allgemeinen sehr gering. Häufig kommt es allenfalls zu Lokalreaktionen. Impfungen mit schwereren Nebenwirkungen sind heutzutage selten geworden.

Absolute Kontraindikationen gegen Impfungen gibt es nicht. Vorsichtig sein sollte man jedoch bei akuten Infektionen (bei banalen Erkältungen darf trotzdem geimpft werden), Asthma, Behandlung mit Immunsuppressiva und Frühgeborenen.

Übrigens:

Aktuell wird diskutiert, ob auch Jungen die Gebärmutterhalskrebsimpfung erhalten sollen. Bei dieser Impfung wird nämlich gegen das **Humane Papillomavirus** (HPV) geimpft. HPV erhöht die Wahrscheinlichkeit, an Gebärmutterhalskrebs erkranken, stark. HPV ist aber auch an der Ausbildung von Tumoren des Kehlkopfes und des Rachens beteiligt. Deshalb würden auch Jungen von der Impfung profitieren. Außerdem könnten sie Mädchen nicht mehr mit HPV infizieren und sie damit vor Gebärmutterhalskrebs schützen.

Immunität vs. akute Infektion. Möchte man eine bestimmte Infektion im Körper (z.B. Hepatitis) nachweisen, kann man Antikörper gegen den Erreger bestimmen. Dann stellt sich aber natürlich die Frage, ob diese Antikörper durch eine momentane Infektion entstanden sind oder der Patient die Infektion schon durchgemacht hat bzw. geimpft wurde und die Antikörper schlichtweg Zeichen seiner Immunität sind. Denn ein geringer Anteil an Antikörpern zirkuliert immer im Blut. Hierfür bestimmt man IgM. IgM ist ein Zeichen für eine akute Infektion. Bei einer Immunität wäre noch IgG nachweisbar, nicht jedoch IgM.

Severe Combined Immunodeficiency (SCID)

SCID ist eine Sammelbezeichnung für verschiedene angeborene schwere Störungen des Immunsystems. Typisch ist bei allen Krankheiten die Fehlfunktion von T-Lymphozyten, häufig auch von B-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen.

Die Patienten leiden unter wiederholten schweren Infektionen, häufig hervorgerufen durch ungewöhn-

liche Erreger, und sind davon bereits im Säuglingsalter betroffen.

Um Infektionen zu verhindern, werden Kinder häufig in großen Blasen isoliert, die sie umgeben und in denen sie ihr Leben verbringen. Dadurch haben sie keinen Kontakt mit der Umwelt und sind vor Erregern geschützt. Diese Kinder werden deshalb auch „bubble kids“ genannt.

Zwar sind die Kinder durch die Blase vor Infektionen geschützt, jedoch hat man festgestellt, dass sie enorm häufig Tumore bilden. Das Immunsystem spielt nämlich nicht nur eine Rolle bei der Infektabwehr. Es erkennt mutierte Körperzellen, aus denen sich ein Tumor bilden könnte, und tötet sie ab. Ohne Immunsystem ist auch die Krebsbekämpfung gestört. Oft sterben die Kinder daher schon im Teenager-Alter an Krebs.

Die einzige heilende Behandlung ist eine Stammzelltransplantation.

Vitiligo

Vitiligo ist eine Autoimmunkrankheit, die auch als „Weißfleckenkrankheit“ bekannt ist. Es kommt bei ihr zur Bildung von Antikörpern gegen Melanozyten, wodurch diese zerstört werden. Dadurch kommt es zur Depigmentierung der Haut, welche sich häufig immer weiter ausbreitet.

Vitiligo ist nicht heilbar. Michael Jackson soll an Vitiligo gelitten haben, weshalb seine Haut immer weißer wurde.

Multiple Myelom (Syn.: Plasmozytom)

Das multiple Myelom ist eine Krebserkrankung, bei der es zu einer Entartung von Plasmazellen kommt, die dann ständig Antikörper oder Bruchstücke von Antikörpern produzieren. Da die Tumorzellen meist alle auf eine entartete Ursprungs-Plasmazelle zurückgehen, sind alle Antikörper identisch.

In der Serumelektrophorese beobachtet man bei dieser Erkrankung in der γ -Fraktion der Serumelektrophorese eine dominante Zacke. Da nur ein Typ von Antikörper vermehrt produziert wird, ist nicht die ganze Welle vergrößert, sondern nur an der Stelle, an der sich dieser Typ von Antikörper befindet (sh. Abb. 7.7). Weil die Serumelektrophorese bei der Erkrankung an den Buchstaben „M“ erinnert, spricht man auch vom M-Gradienten.

Weil beim Multiplen Myelom alle Tumorzellen auf eine Plasmazelle zurückgehen und daher identische

Antikörper produzieren, spricht man auch von monoklonaler Gammopathie.

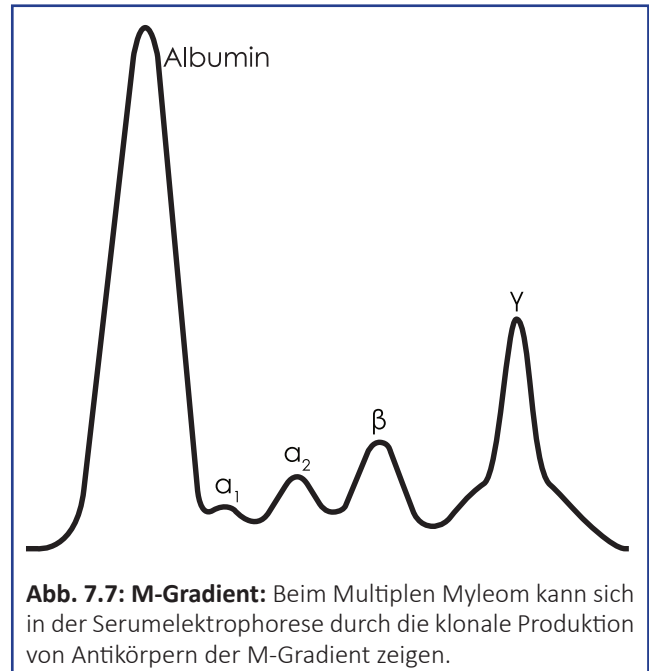


Abb. 7.7: M-Gradient: Beim Multiplen Myelom kann sich in der Serumelektrophorese durch die klonale Produktion von Antikörpern der M-Gradient zeigen.

Immunsuppression

Manchmal ist es notwendig, dass man das Immunsystem ausschaltet. Dieser Prozess wird Immunsuppression genannt und die Medikamente, die dies bewirken, heißen Immunsuppressiva.

Die bekanntesten Immunsuppressiva gehören zur Gruppe der Glucocorticoide, wie Cortisol, Prednison und Dexamethason. Sie unterdrücken die Proliferation von Immunzellen und schwächen so das Immunsystem. Auch viele Zytostatika, die im Rahmen einer Chemotherapie eingesetzt werden, haben immunsuppressive Wirkungen.

Notwendig wird eine medikamentöse Immunsuppression beispielsweise nach einer Organtransplantation. Man ist zwar bemüht, einen Spender zu finden, dessen MHC-I-Moleküle denen des Empfängers möglichst ähnlich sind, genau gleich sind sie – außer bei eineiigen Zwillingen – jedoch nie.

Um zu verhindern, dass das Immunsystem das fremde Organ angreift und zerstört, wird das Immunsystem durch Medikamente gehemmt. Häufig müssen Betroffene diese Immunsuppressiva lebenslang einnehmen. Typischerweise erkranken immunsupprimierte Menschen deutlich häufiger als andere an Hautkrebs. Das Immunsystem ist nämlich, wie schon gesagt, wichtig für die Bekämpfung von Tumorzellen. Wird das Immunsystem gehemmt, haben diese leichteres Spiel.

Zusammenfassung:

Bei der aktiven Impfung werden dem Patienten entweder lebende abgeschwächte (Lebendimpfung) oder abgetötete Erreger (Totimpfung) injiziert. Bei der passiven Impfung verabreicht man dem Patienten Antikörper gegen einen bestimmten Erreger.

Bei der aktiven Impfung kommt es zur Immunisierung gegen den Erreger. Bei der passiven Impfung ist das nicht der Fall. Impfungen sind heutzutage sehr sicher. Schwere Nebenwirkungen sind sehr selten.

Um zwischen einer Immunität und einer aktiven Infektion zu unterscheiden, kann man die IgM-Konzentration bestimmen. IgM zirkuliert nur bei einer aktiven Infektion im Blut.

SCID ist eine Störung des Immunsystems mit Fehlfunktion von T-Lymphozyten (häufig auch andere Immunzellen). Patienten leiden unter schweren Infektionen und neigen zur Tumorbildung.

Vitiligo ist eine Autoimmunkrankheit, bei der sich Antikörper gegen die Melanozyten der Haut richten.

Das Multiple Myelom ist eine Entartung von Plasmazellen mit Produktion gleichartiger Antikörper. In der Serumelektrophorese zeigt sich ein M-Gradient.

Nach Organtransplantationen ist eine Immunsuppression notwendig, da das Immunsystem die Zellen des Spenderorgans aufgrund ihrer anders aufgebauten MHC-I-Moleküle als fremd erkennt und angreift.

9. Gastrointestinaltrakt

Wenngleich der Gastrointestinaltrakt zu den unbeliebteren Themen der Physiologie gehört, zeichnet es sich durch hohe klinische Relevanz aus. Störungen im Verdauungstrakt sind häufig. Eine angemessene Behandlung erfordert ein Verständnis für die Abläufe in diesen Organen. Es ist also unabdingbar, sich mit diesem Thema vertraut zu machen.

Kevin de Silva, Dhurjati Paul

9.1 HCl-Sekretion	276
9.2 Intestinale Drüsensekretion	281
9.3 Peristaltik	288
9.4 Leber und Galle.....	295
9.5 Resorptionsmechanismen des Verdauungstraktes.....	300
9.3 Systemische Aspekte des Verdauungstraktes	307

9.1 HCl-Sekretion

Zellen des Magens

Der Magen besteht aus mehreren unterschiedlichen Zelltypen, die alle eine unterschiedliche wichtige Funktion erfüllen, die wir hier kurz ansprechen wollen.

- **Belegzellen:** Sie produzieren die Salzsäure (HCl), die für unsere Verdauung sehr wichtig ist. Außerdem sezernieren sie den sogenannten intrinsic factor, der eine Rolle für die Resorption von Vitamin B12 spielt.
- **Hauptzellen:** Sie schütten Pepsinogen aus. Es handelt sich dabei um eine inaktive Vorstufe, die aktiviert wird, wenn sie im Magenlumen mit Salzsäure in Berührung kommt. Pepsinogen wird dann zu Pepsin. Pepsin ist eine Protease, die dabei hilft, Proteine aus der Nahrung zu spalten.
- **Nebenzellen:** Sie produzieren Schleim, der den Magen vor der Salzsäure schützt.
- **Oberflächenepithel:** Auch diese produzieren schützenden Schleim. Außerdem schütten sie Bikarbonat aus, das die Magenschleimhaut vor der Wirkung der Salzsäure schützt.

Magensaft

Um die **Verdauung** von Nahrungsbestandteilen zu ermöglichen, ist es erforderlich, dass diesem **Verdauungssekrete** zugeführt werden. So werden im Magen etwa zwei Liter Magensaft am Tag produziert. Der Magensaft setzt sich zusammen aus:

- HCl
- intrinsic factor
- Pepsin
- Muzin
- HCO_3^-

Sekretion von Salzsäure (HCl)

Salzsäure erfüllt im Magen eine Vielzahl von Funktionen. Für die **Verdauung** ist es notwendig, da es die inaktive Enzymvorstufe **Pepsinogen** in **Pepsin** umwandeln kann. Zudem sorgt der entstehende saure pH-Wert für eine **Denaturierung von Proteinen**. Auch für die **Immunabwehr** ist es bedeutsam, da viele **Bakterien** im sauren Milieu nicht überlebensfähig sind.

Sekretion. HCl wird von den **Belegzellen** sezerniert. Diese transportieren primär aktiv **Protonen** im Austausch mit **Kalium** ins Magenlumen (sh. Abb. 9.1).

Merke:

Die Sekretion von Protonen im Austausch mit Kalium erfolgt in den Belegzellen durch eine ATPase, nicht durch einen Antiporter.

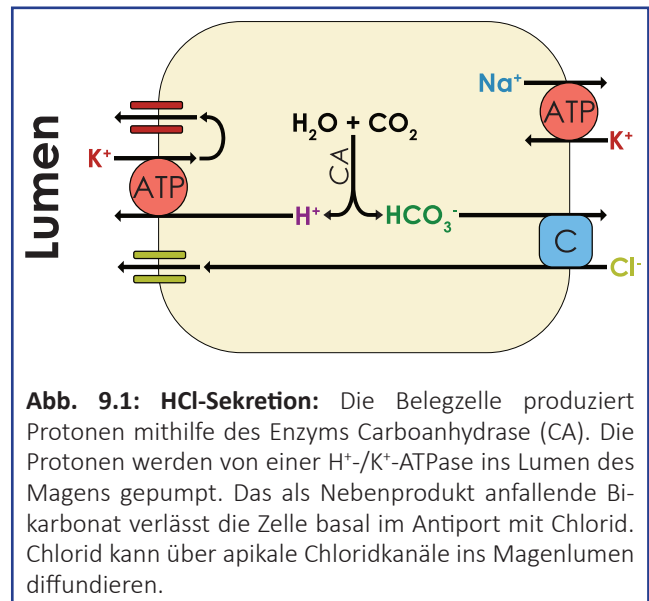
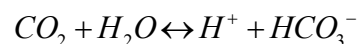


Abb. 9.1: HCl-Sekretion: Die Belegzelle produziert Protonen mithilfe des Enzyms Carboanhydrase (CA). Die Protonen werden von einer H^+/K^+ -ATPase ins Lumen des Magens gepumpt. Das als Nebenprodukt anfallende Bikarbonat verlässt die Zelle basal im Antiport mit Chlorid. Chlorid kann über apikale Chloridkanäle ins Magenlumen diffundieren.

Das Kalium, das von der Pumpe in die Zelle transportiert wird, kann diese dann durch apikal und basal gelegene Ionenkanäle wieder verlassen. Das meiste Kalium verlässt die Zelle apikal und gelangt zurück ins Magenlumen. Auf diese Weise steht der Pumpe stets genug Kalium zur Verfügung, um eine ausreichende Protonensekretion zu gewährleisten.

Die Protonen werden in der Zelle von einer **Carboanhydrase** gebildet:



Das entstehende **Bikarbonat** kann die Zelle auf basaler Seite mithilfe eines **$\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -Antiporters** verlassen und gelangt ins Blut. Auf diese Weise kommt gleichzeitig Chlorid in die Zelle. Es verlässt die Belegzelle anschließend über apikal gelegene **Ionenkanäle**.

Übrigens:

Das ins Blut transportierte Bikarbonat ist keinesfalls nur ein Abfallprodukt der HCl-Sekretion. Senkrecht verlaufende Kapillarschlingen leiten dieses Blut nämlich zum Oberflächenepithel. Dieses sezerniert dann einen bikarbonatreichen Schleim, welcher den Magen schützt. Wird also vermehrt Salzsäure ausgeschüttet, kann das **Oberflächenepithel** gleichzeitig vermehrt Bikarbonat an die Schleimschicht abgeben. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass der Magen nicht durch den abfallenden pH geschädigt wird. Unterstützt wird dieser Prozess durch **Prostaglandin E₂** (PGE₂), welches zu einer Erweiterung dieser Kapillarschlingen führt. Der Parasympathikus stimuliert die Aktivität der Oberflächenepithelzellen ebenfalls.

Phasen der Magenaktivität

Die Magenaktivität lässt sich in eine interdigestive Phase (zwischen den Mahlzeiten) und digestive Phase (während der Mahlzeiten) untergliedern. Da sich die digestive Phase nochmal in drei Phasen unterteilt, lassen sich insgesamt vier Phasen der Magenaktivität unterscheiden.

- Als **interdigestive Phase** wird der Zeitraum zwischen den Mahlzeiten bezeichnet. Sie ist durch **Nüchternheit** geprägt. HCl wird kaum produziert.
- In der **kephalen Phase** wird durch **Riechen oder Sehen** von Nahrung die Magenaktivität angeregt. Der Magen wird dadurch darauf vorbereitet, dass man möglicherweise bald etwas isst.
- **Dehnt** sich der Magen aufgrund zugeführter Nahrung, beginnt die **gastrale Phase**, die durch weitere Aktivierung der Magenaktivität gekennzeichnet ist.
- Im Zuge der **intestinalen Phase** tritt der fetthaltige saure Chymus (Speisebrei) ins **Duodenum** über.

Die einzelnen Phasen wollen wir nun einmal genauer beleuchten.

Regulation der HCl-Produktion

Befindet sich die Belegzelle im **Ruhezustand**, finden sich auf apikaler Seite der Zelle **intrazellulär** gelegene **Tubulovesikel**. In der Membran dieser Vesikel sind

die verschiedenen Transportproteine gespeichert, die man für die HCl-Sekretion benötigt. Nach Stimulation der Belegzelle verschmelzen die Vesikel mit der Zellmembran. Zum einen vergrößert sich dadurch die **Oberfläche** der Zelle (was die Effektivität der Zelle steigert), zum anderen werden die **Transportproteine** in die Zellmembran eingebaut, was die HCl-Sekretion überhaupt erst ermöglicht.

Kephal Phase. In der kephalen Phase wird durch **Geruch, Geschmack, Anblick oder Vorstellung** der **N. vagus** (Parasympathikus) erregt. Dieser schüttet ACh aus, das an die **muskarinergen Rezeptoren vom Typ M₃** auf den Belegzellen bindet. Es handelt sich dabei auf G_q-gekoppelte Rezeptoren. Ihre Aktivierung führt zu einer Stimulation der HCl-Sekretion.

Der N. vagus kann jedoch auch **ECL-Zellen** (**enterochromaffine like**) über **M₃-Rezeptoren** stimulieren. Diese sind anschließend in der Lage, **Histamin** auszuschütten, das an **Histamin-Rezeptoren vom Typ H₂** auf den Belegzellen bindet. Sie sind G_s-gekoppelt und können die HCl-Sekretion auch anregen.

Als dritte Möglichkeit kann der N. vagus durch die Bildung von **GRP** (**Gastrin releasing peptide**) endokrine Zellen der Magenschleimhaut stimulieren. Diese setzen daraufhin **Gastrin** frei. Gastrin bindet an **CCK_b-Rezeptoren** (**Cholecystokinin**) der Belegzellen. Diese sind **G_q-gekoppelt** und stimulieren die **HCl-Sekretion**, wie ACh, über einen Anstieg des intrazellulären Ca²⁺-Spiegels. Zudem fördert Gastrin in ECL-Zellen die **Histaminfreisetzung**.

Gastrale Phase. In der gastralen Phase führt die Nahrungszufuhr zu einer **Dehnung des Magens**. Auch dies **aktiviert den N. vagus**, was über die bereits erläuterten Signalkaskaden die HCl-Sekretion stimuliert. Die Magendehnung löst jedoch auch **lokale Reflexe** aus, welche die **HCl-Sekretion** ebenfalls anregen.

Proteine und Aminosäuren, die sich im Nahrungsbrei befinden, können sich außerdem fördernd auf die **Gastrinproduktion** auswirken.

Sinkt der **pH-Wert** des Magensaftes auf **weniger als drei**, setzen D-Zellen des Antrums **Somatostatin** frei. Es **hemmt die Freisetzung von Gastrin und Histamin**. Es hat jedoch auch eine direkte Wirkung auf die Belegzellen, indem es den **cAMP-Spiegel senkt**. Es wirkt damit Histamin direkt entgegen. Dies schützt den Magen vor einer Übersäuerung. Ein zu niedriger pH-Wert kann den Magen nämlich trotz schützender Schleimhaut schädigen.

Abb. 9.2: Phasen der Verdauung: In den digestiven Phasen der Verdauung wird die HCl-Sekretion durch unterschiedliche Reize reguliert.

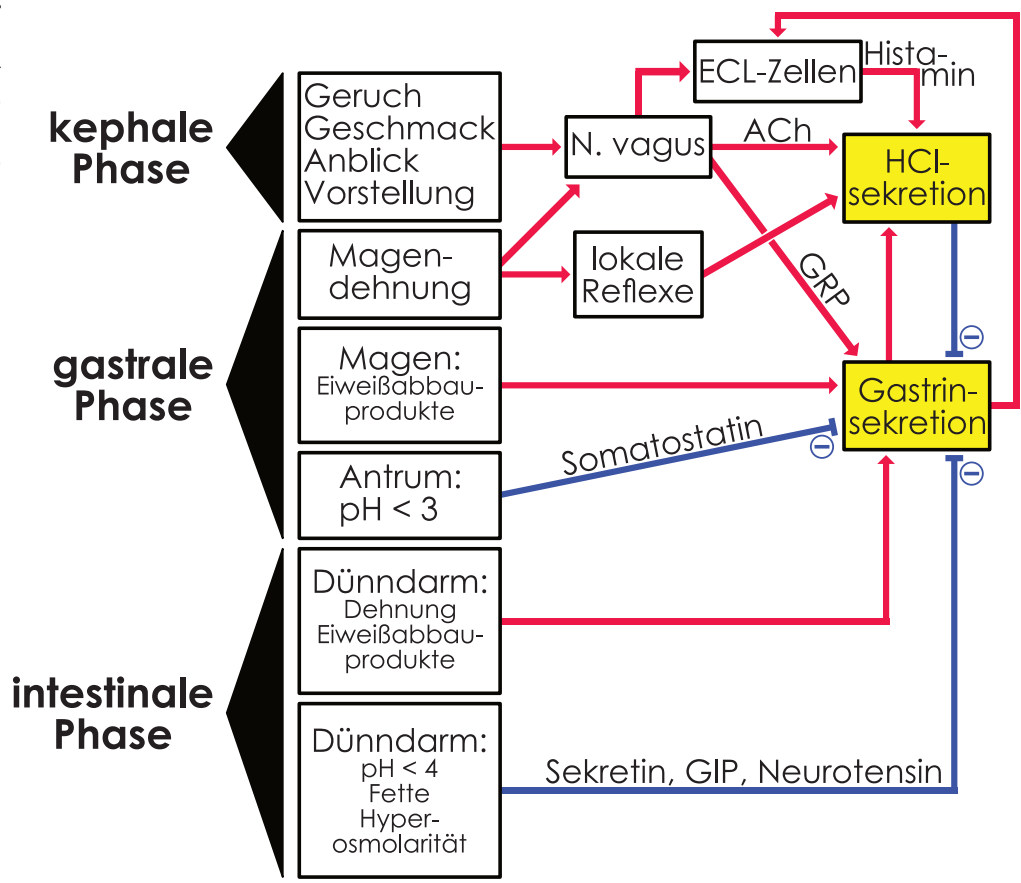
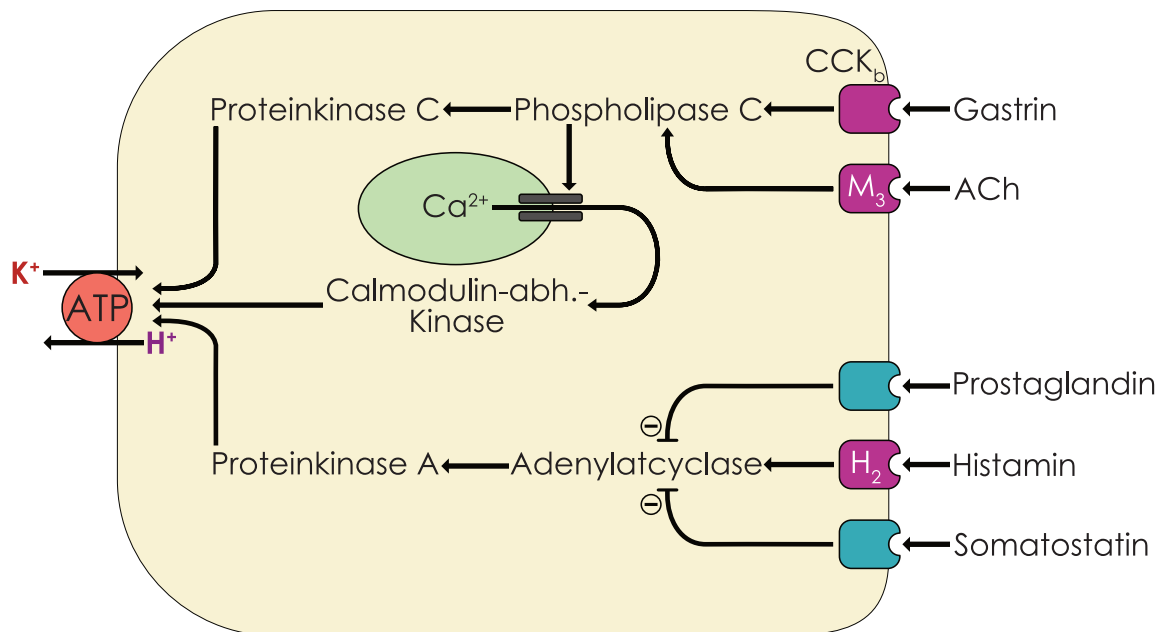


Abb. 9.3: Regulation der Belegzelle: Die HCl-Sekretion kann durch unterschiedliche Transmitter gesteuert werden. Gastrin und ACh steigern über eine G_q -gekoppelte Kaskade die Aktivität der Protonenpumpe. Histamin wirkt über eine G_s -gekoppelte Kaskade stimulierend. Prostaglandin und Somatostatin dagegen hemmen die Belegzelle über den G_i -gekoppelten Signalweg.

Hinweis: Aus Gründen der Übersicht werden nicht alle Einzelschritte der G-Protein-gekoppelten Signalkaskaden dargestellt.



Intestinale Phase. Während der intestinalen Phase gelangt der Chymus in den Dünndarm. Durch die **Dehnung des Dünndarms** sowie **Eiweißabbau-produkte** kommt es dann zu einer Steigerung der **Gastrinsekretion**.

Ein **Absinken des pH** im Dünndarm auf **unter vier**, sowie **Fette und Hyperosmolarität**, führen zur Freisetzung von **Sekretin, GIP** (gastric inhibitory peptide) und **Neurotensin**. Diese **hemmen die Gastrinfreisetzung**. Der Darm wird auf diese Weise vor Säureschäden geschützt. Gleichzeitig reduziert er die Nahrungsmenge, die in den Dünndarm geschleust wird. Sekretin regt zudem die **Bikarbonatausschüttung** an. Der saure pH kann auf diese Weise **gepuffert** werden.

Übrigens:

Im Zuge der negativen Rückkopplung hemmt HCl die Sekretion von Gastrin.

Magenentleerung

Die Magenentleerung wird durch eine Vielzahl von Hormonen gesteuert, wobei deren genaue Wirkung noch unklar ist. Fest steht, dass die Chemosensoren im Dünndarm, die pH-Wert, Osmolarität und Temperatur messen und die Gastrinsekretion steuern, auch eine Wirkung auf die Magenentleerung haben: Saurer, hyperosmolarer und kalter Nahrungsbrei wird langsamer in den Darm abgegeben.

Fette gelangen langsamer in den Magen als Proteine. Proteine gelangen langsamer in den Magen als Kohlenhydrate (fettthaltige Mahlzeiten halten daher am längsten satt).

Interessanterweise verlassen größere feste Bestandteile (z.B. Knorpelstückchen) den Magen erst während der interdigestiven Phase. Wie wir später noch lernen werden, entsteht hier der sogenannte myoelektrische Motorkomplex, dessen Funktion es ist, das Magendarmsystem zu reinigen.

KLINIK: Ulcus ventriculi

Als Ulcus ventriculi wird ein **Magengeschwür** bezeichnet. Ursache ist eine **Störung im Gleichgewicht aus protektiven und aggressiven Faktoren**. Ein Überschuss an schleimhautangreifenden Faktoren (vor allem Magensäure und Pepsin) führt zur Schädigung der Magenwand.

Helicobacter pylori. Der häufigste Auslöser ist das Bakterium *Helicobacter pylori*. Bei über 90% der Patienten mit Magenulcus kann dieser Erreger nachgewiesen werden. Das Bakterium übersteht das saure Milieu des Magens, weil es durch das Enzym **Urease** in der Lage ist, **Harnstoff zu NH_3 und CO_2** umzuwandeln. NH_3 (Ammoniak) ist eine starke Base. Das Bakterium umgibt sich also mit einem alkalischen Mantel, der die Salzsäure neutralisiert.

Vermutlich führt *Helicobacter pylori* zu einer **Entzündung** im Magen, welche zu einer **Aktivierung von G-Zellen und Hemmung von D-Zellen** führt. Daraus resultiert dann wegen einer gesteigerten HCl- und Pepsinproduktion die Schädigung der Magenschleimhaut.

Stress. Stress gilt ebenfalls als häufige Ursache für Magengeschwüre. Hauptverdächtiger ist dabei **Cortisol**. Einerseits steigert das Stresshormon direkt die Salzsäuresekretion. Gleichzeitig hemmt es auch die Bildung von Prostaglandinen. Prostaglandine hemmen, wie wir gelernt haben, die Aktivität der Belegzelle und fördern die Sekretion von schützendem Bikarbonat.

Medikamente. Schmerzmittel aus der Gruppe der **nichtsteroidalen Antirheumatika** (NSAR), z.B. Aspirin oder Ibuprofen, reduzieren über eine Hemmung der Cyclooxygenase die Produktion von Prostaglandin E_2 . Bei längerer Einnahme dieser Schmerzmittel, insbesondere wenn sie mit Cortisol kombiniert werden, sollte deshalb als Magenschutz ein Protonenpumpenhemmer (sh. unten) gegeben werden.

Symptome. Magengeschwüre können zu **stechenden Bauchschmerzen** führen. Ein nicht zu verachtender Teil der Patienten wird jedoch erst auffällig, wenn es zu Komplikationen kommt. So kann eine **Blutung** aus dem Geschwür zu **Teerstuhl** und **blutigem Erbrechen** führen. Eine akute Blutung ist **lebensgefährlich** und muss umgehend gestillt werden. Ein **Durchbruch der Magenwand** kann ebenfalls dramatische Ausmaße annehmen.

Therapie. Protonenpumpenhemmer (z.B. Omeprazol) sind das am häufigsten verwendete Medikament zur Therapie bzw. Prophylaxe von Magenulcera. Sie reduzieren die aggressiven Faktoren und helfen, das Gleichgewicht wiederherzustellen. Wie der Name schon vermuten lässt, hemmen sie die ATPase, die die Protonen ins Magenlumen pumpt.

Auch **Anticholinergica** (z.B. Gastrozepin) und **Histamin- H_2 -Rezeptorantagonisten** (z.B. Ranitidin) können

helfen. **Antacida** (z.B. Maloxan), wirken als Puffer und hemmen die Wirkung der Magensäure.

Wird *Helicobacter pylori* nachgewiesen, muss dieses Bakterium bekämpft werden. Für diesen Zweck bedient man sich einer speziellen **Antibiotika-Therapie**.

Im akuten Fall einer Blutung, die durch eine Magen-
spiegelung nicht gestillt werden kann, oder bei einem
Magendurchbruch kann eine **Operation** notwendig
werden.

Zusammenfassung:

Salzsäure wird von den Belegzellen des Magens sezerniert. Sie pumpen primär aktiv Protonen im Austausch mit Kalium aus der Zelle. Die Protonen werden von einer Carboanhydrase gebildet.

Man unterscheidet eine digestive und eine interdigestive Phase. Die digestive Phase, während der die Verdauung stattfindet, lässt sich unterteilen in eine kephale Phase (Riechen, Sehen und Vorstellen), gastrale Phase (Nahrung im Magen) und intestinale Phase (Nahrung gelangt ins Duodenum).

Die Belegzellen werden G_q -gekoppelt durch M_3 -Rezeptoren cholinerg stimuliert. Acetylcholin kann jedoch auch ECL-Zellen aktivieren, welche wiederum Histamin ausschütten. Diese aktivieren die Belegzellen G_s -gekoppelt durch H_2 -Rezeptoren. Der N. vagus kann durch GRP auch die Gastrin-Sekretion stimulieren. Dieses bindet an CCK_b -Rezeptoren und aktiviert die Belegzellen G_q -gekoppelt.

Dehnung des Magens aktiviert reflektorisch den N. vagus. Proteine und Aminosäuren fördern die Gastrinproduktion.

Ein pH-Wert niedriger als drei setzt aus D-Zellen des Antrums Somatostatin frei. Dies hemmt die Freisetzung von Gastrin und Histamin und schützt so den Magen. In der intestinalen Phase wird durch Eiweißabbau-
produkte im Dünndarm die Gastrinfreisetzung gefördert. Auch hier hemmen zu niedrige pH-Werte die
weitere HCl-Produktion.

Das Ulcus ventriculi ist ein Magengeschwür. Die Hauptursache ist das Bakterium *Helicobacter pylori*. Durch das Enzym Urease wandelt es Harnstoff zu NH_3 und CO_2 um und schützt sich so vor der Magensäure.

9.2 Intestinale Drüsensekretion

In unserem Gastrointestinaltrakt befinden sich verschiedene Arten von Drüsen. Wir haben uns dazu entschieden, die verschiedenen Drüsen hier gemeinsam zu besprechen. Dadurch lässt sich leichter gegenüberstellen, was sich unterscheidet und was sich ähnelt.

Zum besseren Verständnis wollen wir außerdem noch einmal an den anatomischen-histologischen Aufbau einer Drüse erinnern (sh. Abb. 9.4): Das Endstück einer Drüse nennt man Azinus. Hier wird das Primärsekret produziert. Dieses fließt dann durch Gänge weiter. In den Gängen kann das Primärsekret noch einmal modifiziert werden. Danach spricht man vom Sekundärsekret.

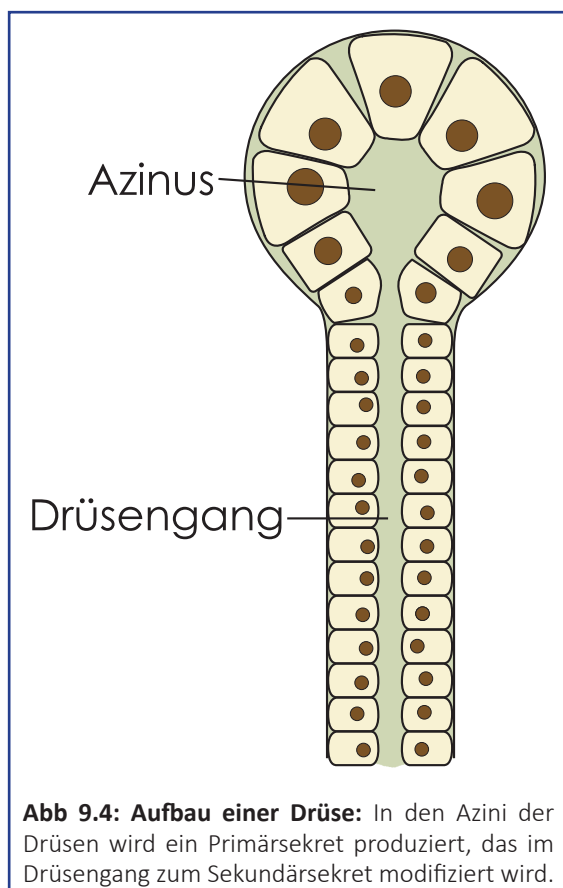


Abb 9.4: Aufbau einer Drüse: In den Azini der Drüsen wird ein Primärsekret produziert, das im Drüsengang zum Sekundärsekret modifiziert wird.

Speicheldrüsen

Wir produzieren in unserem Mund am Tag durchschnittlich **1 L Speichel**. Die genaue Menge hängt davon ab, ob die Speichelproduktion durch die Nahrungsaufnahme stimuliert wurde. Je öfter und je mehr wir essen, desto mehr Speichel produzieren

wir. 70% des Speichels stammt aus den Glandulae submandibularis, 25% aus den Glandulae parotidaeae und 5 % aus den Glandulae sublingualis.

Speichel **befeuchtet** Mundraum und Nahrung und erleichtert so **Schlucken** und **Sprechen**. Zudem ist er zum **Schmecken** notwendig, da die **Geschmacksknospen** nur in **flüssiger Umgebung** funktionieren. Weiterhin unterstützt er die **Immunabwehr** (er enthält Lysozym, Laktoferrin und IgA) und die **Verdauung**.

Drüsenazini. In die Drüsenazini wird **Primärsekret** sezerniert, der weitestgehend der Zusammensetzung des **Blutplasmas** entspricht: Der durch die **Na⁺/K⁺-ATPase** erzeugte **Natriumgradient** wird von einem basalen **Na⁺/K⁺/2Cl⁻-Symporter** benutzt, um **Chlorid** in die Zelle zu transportieren. Cl⁻ verlässt sie dann anschließend über apikal gelegene **Ionenkanäle** (Chloridkanäle vom Typ **CFTR**) und gelangt ins **Lumen**. Die Ansammlung von Chlorid im Lumen erzeugt ein **negatives transepitheliales Potential**. Das bedeutet, dass die Ladung im Lumen durch das negativ geladene Chlorid immer negativer wird. Das positiv geladene Natrium wird dann vom Lumen angezogen und diffundiert parazellulär dorthin. Gleichzeitig erhöht Chlorid natürlich auch die **Osmolarität** im Lumen. Deshalb strömt auch Wasser parazellulär nach (sh. Abb. 9.5).

Merke:

Die Sekretion in den Drüsenazini funktioniert für alle Drüsen, die wir in diesem Thema besprechen, gleich.

Gangepithel. Der Speichel wird vor Erreichen der Mundhöhle jedoch noch im Gangepithel modifiziert. So werden **Na⁺ und Cl⁻ resorbiert, K⁺ und HCO₃⁻ sezerniert** (sh. Abb. 9.6). Weil es sich im Gangepithel vorwiegend um Carrier handelt, ist deren Transportrate – wie wir wissen – beschränkt. Das führt dazu, dass mit steigender Speichelsekretionsrate (wenn der Speichel immer schneller am Gangepithel vorbeiströmt) die Transportproteine immer weniger Zeit haben, um die Ionen effektiv zu transportieren. Die Sekretionsrate beeinflusst daher einerseits die Osmolarität und andererseits die Ionenzusammensetzung des Speichels.

Abhängigkeit von der Sekretionsrate. Bei unstimulierter Speicheldrüse (also bei niedriger Sekretionsrate) haben die Transportproteine ausreichend Zeit, um ihre Ionen zu transportieren. Weil die Resorption aber effizienter abläuft als die Sekretion, führt das zu einem hypotonen Mund-

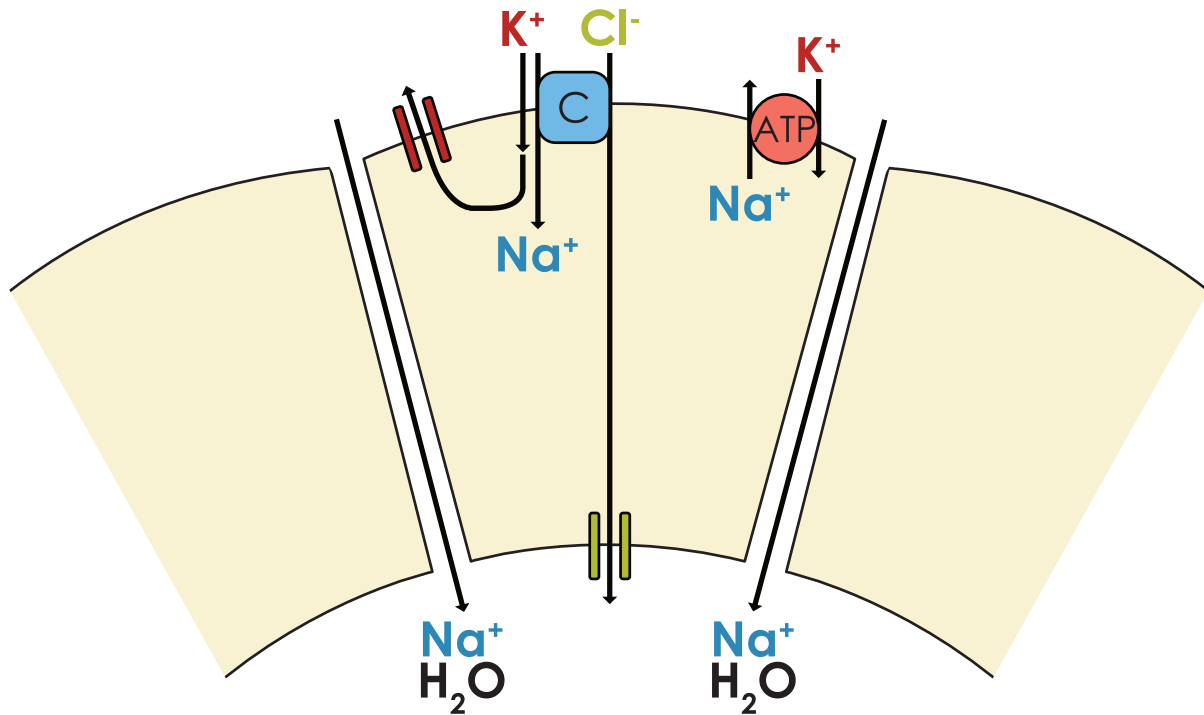


Abb. 9.5: Sekretion des Primärspeichels: Im Azinus wird Chlorid im Symport mit Natrium und Kalium in die Zelle aufgenommen. Apikal gelangt Chlorid über einen Chloridkanal ins Lumen. Natrium und Wasser strömen parazellulär nach.

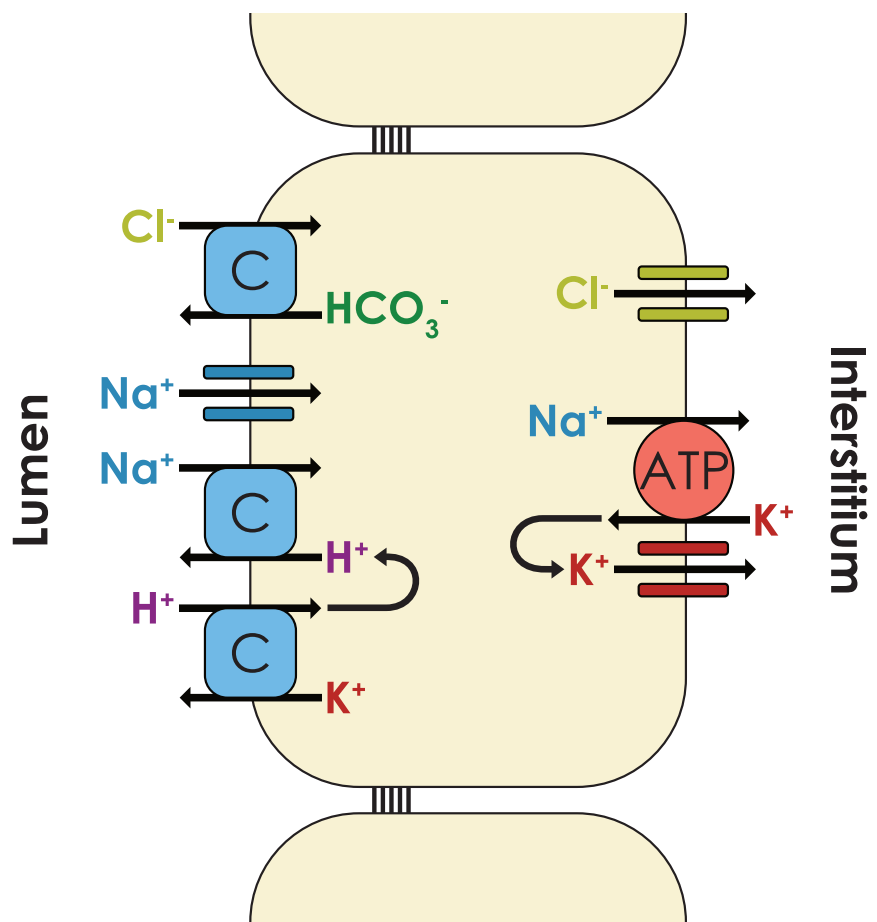
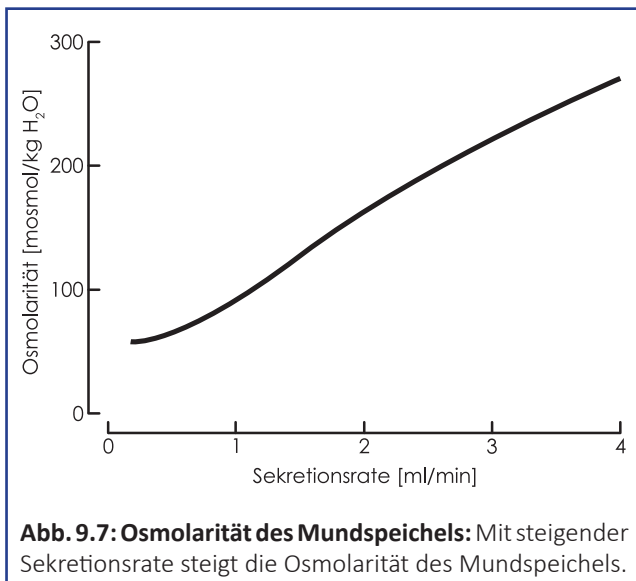


Abb. 9.6: Gangepithel der Mundspeicheldrüse: Im Gang der Mundspeicheldrüse wird Chlorid gegen Bicarbonat und Natrium gegen Kalium getauscht.

speichel. Hypoton bedeutet, dass die Osmolarität des Speichels niedriger ist als im Plasma. Denn weil im Speichel mehr resorbiert wird als sezerniert, senkt das Gangepithel die Osmolarität. Wenn bei zunehmender Sekretionsrate die Transporter an ihre Grenzen stoßen, verbleiben immer mehr Ionen im Speichel. Das bedeutet, dass die Osmolarität mit zunehmender Sekretionsrate steigt (sh. Abb. 9.7). Dennoch wird nie die gleiche Osmolarität wie im Plasma erreicht. Der Speichel bleibt hypoton.



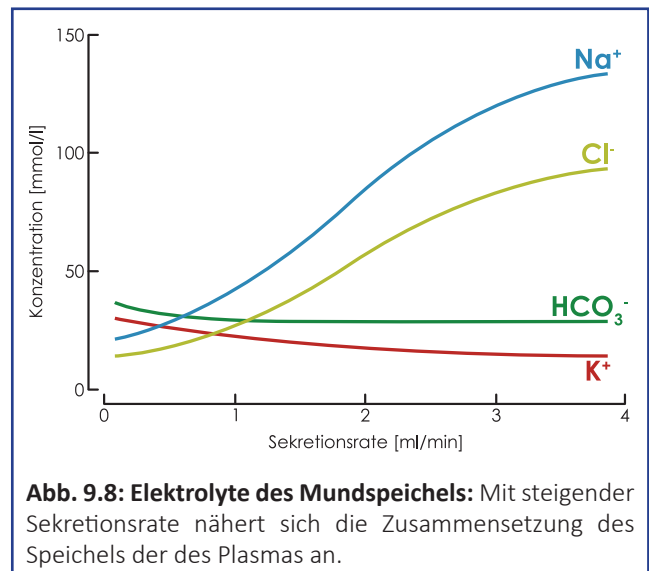
Merke:

Mit zunehmender Sekretionsrate steigt die Osmolarität des Mundspeichels.

Weil im Gangepithel Natrium resorbiert und Kalium sezerniert wird, entsteht bei unstimulierter Speicheldrüse ein kaliumreicher und natriumarmer Sekundärspeichel. Bei hoher Sekretionsrate verbleibt aber immer mehr Natrium im Speichel und (im Verhältnis dazu) kann immer weniger Kalium sezerniert werden. Mit steigender Sekretionsrate nähert sich die Zusammensetzung des Sekundärspeichels also der Zusammensetzung des Blutplasmas (sh. Abb. 9.8).

Merke:

Mit zunehmender Sekretionsrate nähert sich die Ionenzusammensetzung des Speichels der des Blutplasmas an.



Die Ionenkonzentrationen betragen im Schnitt ...

... im Primärspeichel:

- **Na⁺:** 140 mmol/l
- **K⁺:** 10 mmol/l
- **Cl⁻:** 110 mmol/l
- **HCO₃⁻:** 40 mmol/l

... im endgültigen Speichel:

- **Na⁺:** 10–130 mmol/l
- **K⁺:** 20–130 mmol/l
- **Cl⁻:** 80 mmol/l
- **HCO₃⁻:** 50 mmol/l

Der **pH-Wert** des Mundspeichels liegt normalerweise **zwischen 6,5 und 6,9**, kann jedoch auf 7,2 ansteigen.

Steuerung der Speichelsekretion. Bereits ohne Nahrungsaufnahme werden etwa 0,5 Liter Speichel pro Tag sezerniert. **Geruch, Geschmack und Übelkeit** aktivieren jedoch über die **Ncll. salivatorii** (Kerngebiete im Hirnstamm) den Parasympathikus. Der **N. vagus** schüttet an den Speicheldrüsen dann ACh aus. Über **G_q-gekoppelte M₃-Rezeptoren** kann auf diese Weise die Speichelsekretion stimuliert werden. Es wird dann eine große Menge **dünflüssiger Speichel** gebildet. Im Gegensatz dazu **hemmen Müdigkeit, Schlaf und Angst die Ncll. salivatorii**.

Auch der Sympathikus kann mit seinem Ganglion cervicale superius mithilfe des Transmitters Noradrenalin die Speicheldrüse anregen. Durch die Stimulation von **G_s-gekoppelten Rezeptoren** wird ein eher **visköses Sekret** gebildet.

Übrigens:

Die Na^+ -Kanäle des Gangepithels sind – wie im Sammelrohr der Niere – aldosteron-abhängig.

Drüsen des exokrinen Pankreas

Im Sekret des exokrinen Pankreas finden sich diverse **Enzyme**, die vor allem der **Verdauung** dienen, und HCO_3^- . Das Bikarbonat schützt den Dünndarm einerseits vor dem sauren Nahrungsbrei aus dem Magen (indem es die Protonen wegpuffert), stellt andererseits auch einen günstigen pH-Wert her, der eine optimale Wirkung der Enzyme erzielt.

Die **Enzyme** des Pankreas sind in **Vesikeln** gespeichert und werden mittels **Exocytose** freigegeben. Während **kohlenhydratspaltende Enzyme in ihrer aktiven Form** ausgeschüttet werden, werden **proteolytische Enzyme (spalten Peptidbindungen von Proteinen) als inaktive Vorstufe** sezerniert. Das Pankreas schützt sich auf diese Weise vor der **Selbstverdauung**.

Im Darmlumen wird beispielsweise **Trypsinogen** (das bekannteste proteolytische Enzym) durch eine **Enteropeptidase** zu aktivem **Trypsin** gespalten. Trypsin wiederum kann dann **andere Enzymvorstufen aktivieren**.

Weitere Enzyme des Pankreas sind andere **Endopeptidasen, Exopeptidasen, Lipasen, Glycosidasen und Nucleasen**.

Drüsenazinus. Wie bei den Mundspeicheldrüsen (sh. Abb. 9.5) wird auch im Pankreas **Chlorid** durch einen **$\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symport** in die Zelle transportiert. Cl^- gelangt anschließend durch einen **apikalen Ionenkanal** ins Lumen. Das **transepitheliale lumennegative Potential** führt zu einem **parazellulären Einstrom von Na^+ und Wasser ins Lumen**.

Gangepithel. Im Gangepithel wird das Sekret nun ebenfalls modifiziert (sh. Abb. 9.9). Bikarbonat wird im Pankreas durch die **Carboanhydrase** erzeugt, kann jedoch auch aus dem Blut über einen **Cotransport mit Natrium** aufgenommen werden. Über einen apikalen **$\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Antiport** gelangt es anschließend ins Lumen. Die **Protonen**, die bei der Produktion von Bikarbonat anfallen, werden **im Antiport mit Na^+ auf basaler Seite entfernt**.

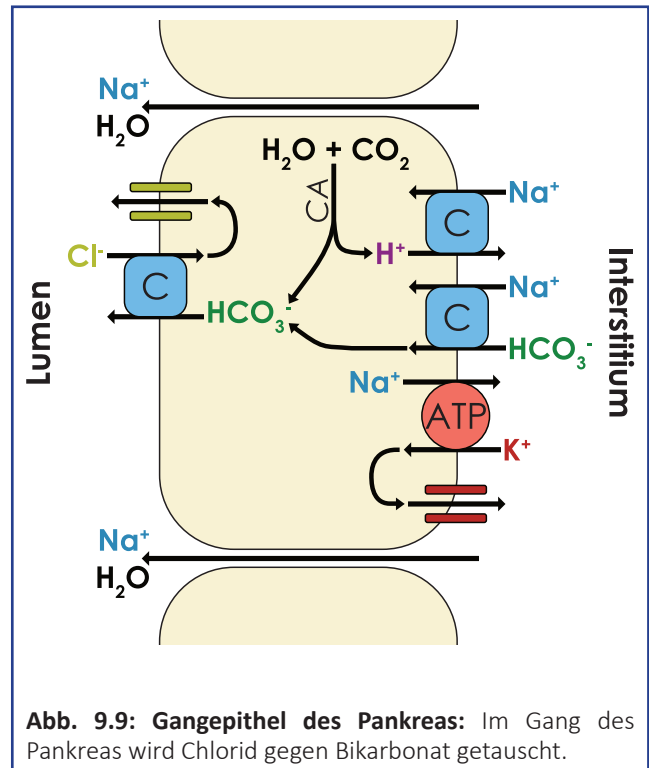


Abb. 9.9: Gangepithel des Pankreas: Im Gang des Pankreas wird Chlorid gegen Bikarbonat getauscht.

Das Sekret des Pankreas ist **isoton** (= gleiche Osmolarität wie im Plasma). Weil im Gangepithel (im Gegensatz zum Mundspeichel) ein parazellulärer Wassertransport möglich ist, ändert sich an der Osmolarität auch bei erhöhter Sekretionsrate nichts. Bei steigender Sekretionsrate bleibt die Menge an **Na^+ und K^+ bleibt konstant**. Der Austausch von Bikarbonat und Chlorid verbessert sich aber, weshalb immer mehr Bikarbonat sezerniert wird. Weil Bikarbonat eine Base ist, steigt mit steigender Sekretionsrate auch der pH-Wert des Sekrets.

Merke:

Mit zunehmender Sekretionsrate steigt der pH-Wert des Sekrets.

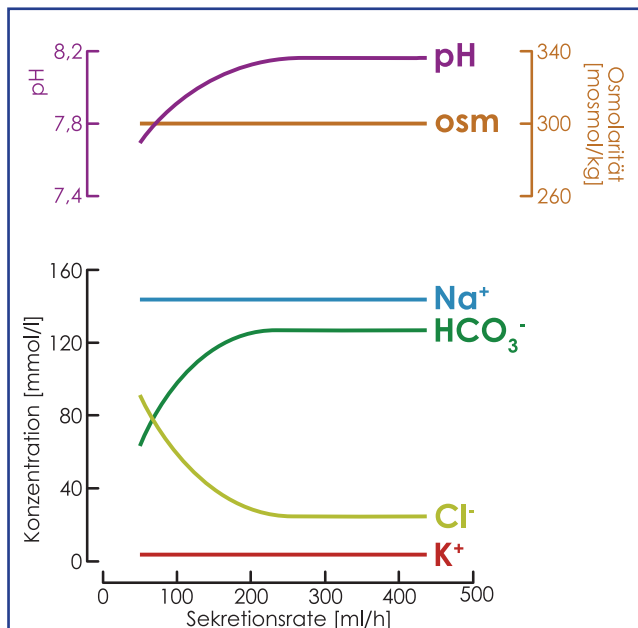


Abb. 9.10: Elektrolyte des Pankressekrets: Mit steigender Sekretionsrate wird immer mehr Chlorid gegen Bikarbonat getauscht. Dabei steigt der pH-Wert des Sekrets. Die Osmolarität bleibt aber konstant.

Steuerung des Pankreas. Die Enzymsekretion wird vor allem durch den **N. vagus** (via ACh) und **Cholecystokin** (CCK) stimuliert. CCK wird aus endokrinen Zellen des Dünndarms freigesetzt, sofern diese durch Abbauprodukte von Fetten und Peptiden stimuliert werden. ACh bindet an M₃- und CCK an CCK_A-Rezeptoren, welche beide **G_q-gekoppelt** sind.

Übrigens:

Gastrin und Cholecystokinin binden an den gleichen Rezeptortyp, nämlich an den CCK-Rezeptor. Gastrin bindet an den CCK_B-Rezeptor, Cholecystokinin an CCK_A.

Brunner-Drüsen

Die Brunner-Drüsen befinden sich in der **Submucosa des Duodenums**. Es handelt sich dabei um **muköse Drüsen**, die einen **alkalischen Schleim**, vor allem Muzine, sezernieren. Er **schützt den Dünndarm** vor dem sauren Nahrungsbrei und dient als **Gleitfilm**.

Die Vorgänge im Drüsenazinus gleichen den anderen (sh. Abb. 9.5). Ähnlich wie im Pankreas erfolgt dann im Gangepithel eine **Sekretion von HCO₃⁻** über einen **HCO₃⁻-/Cl⁻-Antiport** (sh. Abb. 9.11).

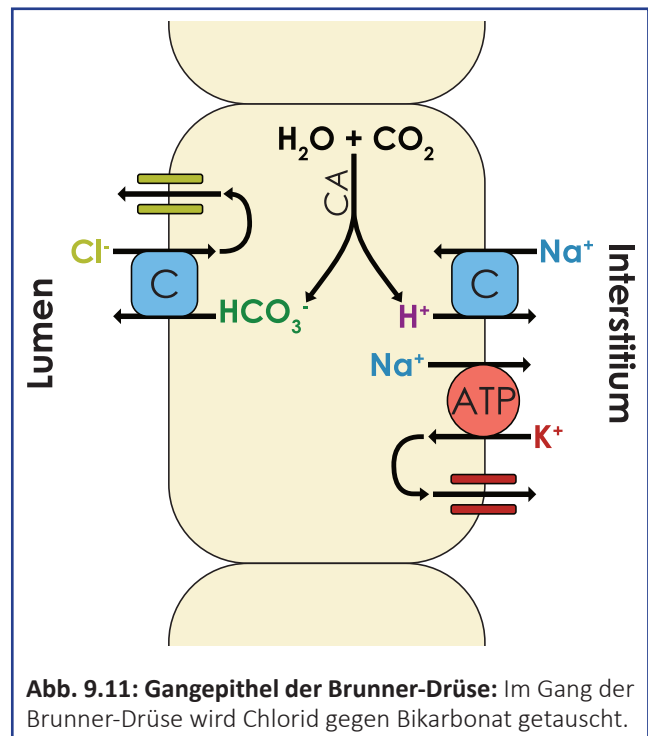


Abb. 9.11: Gangepithel der Brunner-Drüse: Im Gang der Brunner-Drüse wird Chlorid gegen Bikarbonat getauscht.

Die Schleimhaut des Dünndarms verfügt über eine Vielzahl von **Mechano- und Chemorezeptoren**, die auf Änderungen des Darminhalts reagieren und so über **lokale Reflexe** die Drüsenzellen stimulieren können. Auch der **Parasympathikus** kann über den **N. vagus** die Drüsenzellen via **ACh aktivieren**. Während **Entzündungsmediatoren**, wie Zytokine und Histamin, **gastrointestinale Hormone**, wie Sekretin und Gastrin, und **Neurotransmitter**, wie VIP (**V**asoactive **I**ntestinal **p**olypeptide) und Neurotensin, die Sekretion ebenfalls **stimulieren**, wird sie durch den **Sympathikus via Noradrenalin gehemmt**.

Drüsen der Bronchien

Auch wenn es thematisch nicht ganz passt, wollen wir kurz die Drüsen der Bronchien ansprechen. Die Luft, die wir atmen, ist durch zahlreiche Partikel verunreinigt, welche wieder aus den Bronchien entfernt werden müssen. Diese Aufgabe übernimmt der Schleim der Atemwege, in dem sich diese Partikel ablagern. Durch auswärts gerichteten Schlag der Zilien wird der Schleim dann anschließend wieder aus den Atemwegen getragen. Unter dem Schleim befindet sich ein Flüssigkeitsfilm, der ein Gleiten des Schleims ermöglicht.

Wie entsteht dieser Schleim?

Chlorid wird über einen basalen Cotransport mit Natrium in die Zellen aufgenommen. Ionenkanäle ermöglichen anschließend die Sezernierung von Cl⁻ ins

Lumen. Ein osmotischer Gradient wird aufgebaut, welcher Wasser para- und transzellulär mit sich ins Lumen zieht.

KLINIK: Cystische Fibrose (Mukoviszidose)

Was haben alle genannten Drüsen (inkl. die Drüsen der Bronchien) gemeinsam? Sie besitzen in ihrem Azinus den gleichen Chloridkanal. Dieser Kanal wird auch CFTR (**c**ystic **f**ibrosis **t**ransmembrane **c**onductance **r**egulator) genannt. Bei der Cystischen Fibrose kommt es zu einem **Gendefekt** dieses Kanals.

Unterbleibt deshalb die **Sezernierung von Cl^-** , kann **kein ausreichender osmotischer Gradient** aufgebaut werden. Durch den auf diese Weise **gesenkten Wasserausstrom** erhält man ein sehr **zähflüssiges Sekret**, welches die Funktion der Organe drastisch einschränkt (sh. Abb. 9.12).

In den **Bronchien** führt der **zähe Schleim** zu einem **chronischen Husten** und **Atembeschwerden**. Da das Sekret nicht oder kaum entfernt werden kann, bietet er Raum für **Bakteriennistplätze**. Folge sind häufige **Lungenentzündungen**.

Durch den **zähen Nahrungsbrei** ist auch die **Verdauung** gestört. Häufig kommt es zur **Obstruktion** (Einengung, Verschluss) von Darmabschnitten. Die gestörte Aufspaltung und Aufnahme des Nahrungsbreis führt unter anderem zu **chronischen Durchfällen**. Ist auch der endokrine Teil der Bauchspeicheldrüse betroffen, kann **Diabetes mellitus** eine weitere Folge sein.

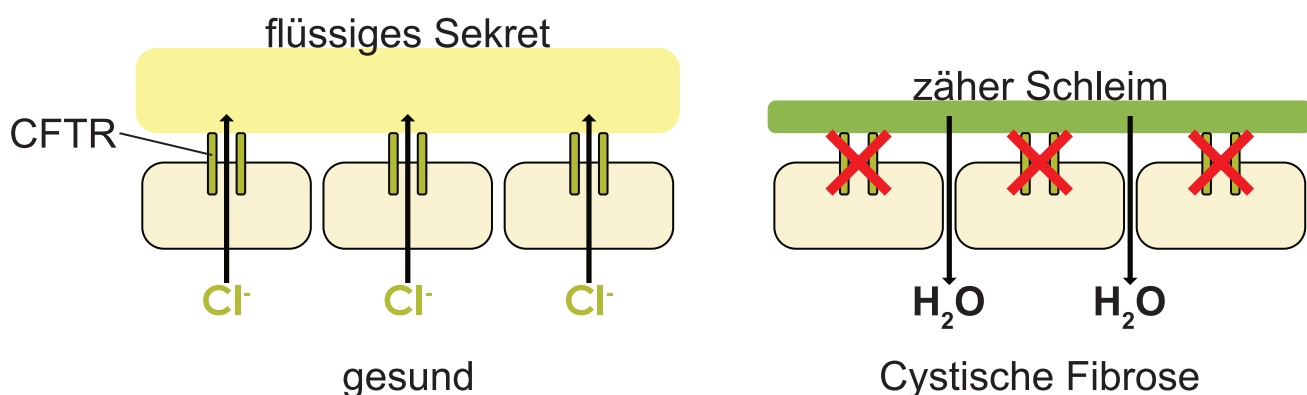
Beim Mann sind auch die Geschlechtsdrüsen betroffen. Die Patienten sind deshalb in der Regel **unfruchtbar**.

Die Krankheit muss jedoch nicht immer voll ausgeprägt sein. Je schwerer die Mutation des CFTR-Gens, desto drastischer die Folgen. Die Lebenserwartung von Patienten mit Cystischer Fibrose liegt bei unter 30 Jahren. Eine kausale Therapie existiert bislang nicht.

Abb. 9.12: Pathophysiologie der Cystischen Fibrose:

Links: Im Gesunden sorgt der CFTR für den Transport von Chlorid in das Sekret.

Rechts: Ist der CFTR defekt, sinkt die Osmolarität des Sekrets. Als Folge strömt Wasser zurück ins Interstitium. Das Sekret wird daraufhin zäh.



Zusammenfassung:

Wir produzieren am Tag etwa einen Liter Speichel. In den Azini wird Primärspeichel gebildet. Ein $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter transportiert Chlorid in die Zelle. Chlorid verlässt die Zelle anschließend über apikale CFTR-Kanäle. Natrium und Wasser strömen parazellulär nach. Vom Gangepithel werden Natrium und Chlorid resorbiert und Kalium und Bikarbonat sezerniert. Mit steigender Sekretionsrate steigt die Osmolarität.

Der N. vagus stimuliert G_q -gekoppelt über M_3 -Rezeptoren die Sekretion.

Die Azini des exokrinen Pankreas sind gleich aufgebaut. Im Gangepithel wird Bikarbonat durch eine Carboanhydrase erzeugt oder wird im Symport mit Natrium aufgenommen. Es gelangt dann im Antiport mit Chlorid ins Lumen. Mit steigender Sekretionsrate nimmt die Chloridkonzentration ab und die Bikarbonatkonzentration zu.

Die Sekretionsrate wird durch den N. vagus und Cholecystokinin stimuliert.

Die Azini der Brunner-Drüsen sind gleich aufgebaut. Im Gangepithel werden auch hier Bikarbonat gegen Chlorid ausgetauscht.

In den Bronchien wird Chlorid im Symport mit Natrium aufgenommen. Das Chlorid gelangt anschließend über CFTR-Kanäle ins Lumen. Wasser strömt aus osmotischen Gründen nach.

Ursache der Cystischen Fibrose ist ein Gendefekt, durch welchen der CFTR-Kanal defekt ist. Durch die fehlende Sezernierung von Chlorid sinkt die Osmolarität des Sekrets. Die Sekrete von Bronchien, Pankreas, Speichel und Dünndarm sind daher zähflüssig und stören die Organfunktionen.

9.3 Peristaltik

Motilitätsmuster

- **Propulsive Peristaltik** dient dem Weitertransport der Nahrung und kommt – abgesehen vom Dickdarm überall vor. Von ihr abzugrenzen ist die **nicht-propulsive Peristaltik**. Sie ähnelt der propulsiven Peristaltik, ist jedoch auf kurze Strecken begrenzt und dient der Durchmischung des Speisebreis.
- Vor allem im Colon spielen **Segmentationen** eine große Rolle. Sie entstehen durch Kontraktionen der Ringmuskulatur. Der Darm wird dadurch in einzelne Segmente unterteilt. Sie helfen bei der Speicherung und Durchmischung.
- **Pendelbewegungen** findet man in Dün- und Dickdarm und entstehen durch Kontraktionen der Längsmuskulatur. Auch sie helfen bei der Durchmischung der Nahrung.

Ösophagus

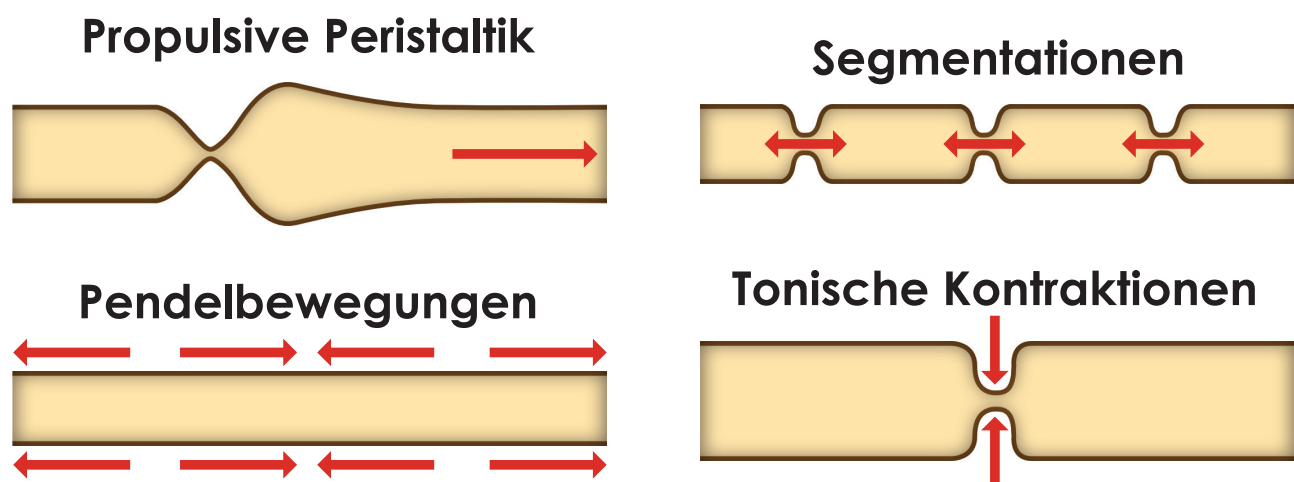
Betrachtet man die Muskulatur der Speiseröhre, so fällt auf, dass diese **im oberen Drittel quergestreift** ist, ansonsten jedoch glatt. Entsprechend ist auch die Innervierung des Ösophagus. Das **obere Drittel ist somatomotorisch** (willkürlich steuerbar) und die **unteren zwei Drittel viszeromotorisch** (nicht willkürlich steuerbar) innerviert.

Zudem finden sich zwei Sphinkteren. Der **obere Ösophagusphinkter** befindet sich unterhalb des Pharynx (Rachen). Er wird – abgesehen vom Schlucken – permanent **cholinerg** erregt, sodass er **geschlossen** bleibt. Der **untere Sphinkter** liegt etwas unterhalb des Zwerchfells. Er **öffnet**, wenn es infolge des Nahrungsbreis, der durch die Speiseröhre transportiert wird, zu einer **Dehnung** kommt. Man spricht von **reflektorischer Relaxation**.

Schluckakt. Der **Schluckakt** lässt sich in **drei Phasen** unterteilen:

- Während der **oralen Phase** wird die **Nahrung aufgenommen** und in den Pharynx geschoben. Die Erregung von dort gelegenen **Mechanorezeptoren** löst den **Schluckreflex** aus.
- Damit erfolgt der Übergang zur **pharyngealen Phase**. Kontraktionen des Pharynx schieben die Nahrung durch den **oberen Ösophagusphinkter** in die Speiseröhre. Die **Trachea** wird währenddessen von der **Epiglottis verschlossen**. Ein Atmen ist nun zwischenzeitlich nicht mehr möglich (**Schluckapnoe**).
- Erreicht die Nahrung den **Ösophagus**, beginnt die **ösophageale Phase**. Als Fortsetzung des Schluckens entsteht die sog. primäre Peristaltik. Wellenförmige Kontraktionen schieben den Nahrungsbrei in Richtung Magen. Bleiben Reste im Ösophagus stecken, löst die Dehnung der betroffenen Abschnitte ebenfalls **peristaltische Kontraktionen** aus, welche diese Partikel weiter-

Abb. 9.13: Peristaltikformen: Propulsive Peristaltik ähnelt einer Welle, die sich Richtung aboral bewegt und die Nahrung weitertransportiert. Segmentationen und Pendelbewegungen helfen bei der Durchmischung der Nahrung mit den Verdauungssekreten. Sphinkteren, z.B. der Pylorus, nutzen tonische Kontraktionen.



transportiert. Man spricht in diesem Fall von **sekundärer Peristaltik**.

Propulsive Peristaltik. Der Ösophagus nutzt propulsive Peristaltik, um die Nahrung weiterzutransportieren (sh. Abb. 9.14).

- In Richtung Magen (**aboral**) erfolgt eine **Erschlaffung der Ringmuskulatur und eine Kontraktion der Längsmuskulatur**. Durch die Erschlaffung der Ringmuskulatur wird der Ösophagus weiter und der Nahrungsbrei kann leichter in den nächsten Abschnitt. Die Kontraktion der Längsmuskulatur verkürzt den Ösophagus. Der Nahrungsbrei muss dadurch weniger Strecke zurücklegen.
- In Richtung Mund (**oral**) setzt der **gegenteilige** Prozess ein. Die **Ringmuskulatur kontrahiert sich, die Längsmuskulatur dagegen erschlafft** wieder. Die Kontraktion der Ringmuskulatur bewirkt, dass die Nahrung in Richtung Magen gedrückt wird und auch nicht mehr zurückkann.

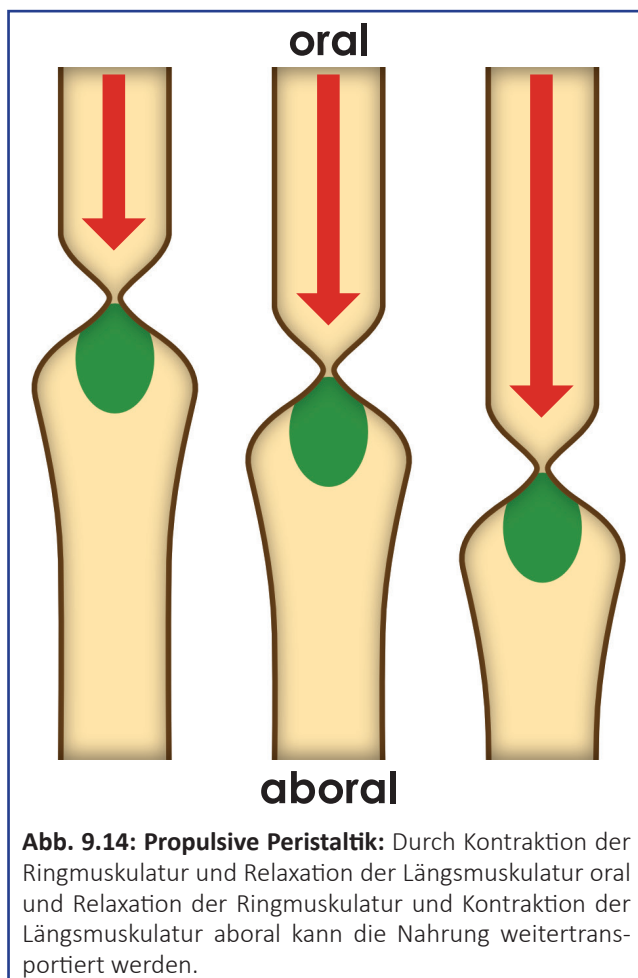


Abb. 9.14: Propulsive Peristaltik: Durch Kontraktion der Ringmuskulatur und Relaxation der Längsmuskulatur oral und Relaxation der Ringmuskulatur und Kontraktion der Längsmuskulatur aboral kann die Nahrung weitertransportiert werden.

Diese Peristaltik wird durch den Nahrungsbrei aktiviert, der auf die Ösophaguswand drückt. Sie stimulieren mechanisch erregende und hemmende Interneurone, die dann aboral und oral die entsprechende Muskulatur erregen oder hemmen. Die propulsive Peristaltik kann man sich als Welle vorstellen. Immer dort, wo sich die Nahrung befindet, setzen die eben beschriebenen Mechanismen ein. Und da sich die Nahrung nur nach aboral bewegen kann, entsteht eine peristaltische Welle, die vom Mund zum Magen verläuft.

Innervation. Die Motilität des Ösophagus wird zwar durch den Plexus myentericus, ein Nervengeflecht in der Wand des Ösophagus, unabhängig vom ZNS gesteuert, kann jedoch auch über zentrale Mechanismen beeinflusst werden. Der Tonus des unteren Ösophagussphinkter kann beispielsweise durch **NANC-Neurone** des N. vagus **herabgesetzt** werden. NANC-Neurone (**n**on-**n**or**a**drenergic, **n**on-**c**holinergic Transmitter) werden so genannt, weil sie als Transmitter **VIP** und **NO** besitzen.

Übrigens:

Auch andere Hormone, wie Glucagon, Somatostatin und Progesteron können den Tonus des unteren Ösophagussphinkter erniedrigen. Da in der Schwangerschaft der Progesteron-Spiegel erhöht ist, erkranken Schwangere häufiger an Sodbrennen: Durch den herabgesetzten Sphinktertonus kann Magensekret leichter in die Speiseröhre zurücklaufen.

Magen

Die Motorik des Magens unterscheidet sich in der digestiven und interdigestiven Phase.

Digestive Phase. Während der **digestiven** Phase **speichert und bearbeitet der Magen Nahrung**, bevor sie anschließend an das Duodenum weitergegeben wird.

Durch **Dehnung der Speiseröhre** während des Nahrungstransports zum Magen, werden **NANC-Neurone** aktiviert, welche eine **Erschlaffung des proximalen Magens** bewirken. Auch durch die Dehnung des Magens selbst werden weitere NANC-Neurone stimuliert (rezeptive Relaxation). Auf diese Weise kann der Magen die Nahrung leichter aufnehmen.

Der proximale Magen kann keine peristaltischen Wellen generieren. Stattdessen kommt es nach ausreichender Füllung zu einer zunehmenden **tonischen Kontraktion**, die durch cholinerge Neurone ausgelöst wird. Das führt zu einer erhöhten Wandspannung des proximalen Magens, durch die der Nahrungsbrei in den distalen Magen gedrückt wird. Dort aktiviert die Dehnung des Magens schließlich das **Schrittmacherzentrum** (sh. Abb. 9.15). Erst hier kommt es zu peristaltischen Ringkontraktionen ausgehend von der großen Magenkurvatur in Richtung Pylorus (etwa 3/min). Sobald die Nahrung das **Antrum** erreicht hat, **kontrahiert der Pylorus**. Der Brei wird auf diese Weise in den **Magen zurückgeworfen (Retropulsion)**. Der Magen arbeitet also wie eine **Mühle**, indem er die Nahrung vor- und zurückwirft und auf diese Weise zerkleinert. Ist die Nahrung ausreichend zerkleinert, erschlafft der Pylorus. Der Nahrungsbrei kann dann in den Darm.

Steuerung der Entleerung. Flüssigkeiten verlassen den Magen relativ **schnell**. Ihre Entleerung ist abhängig vom **Druckgradienten zwischen Magen und Duodenum** (ist der Druck im Duodenum zu groß, wird der Übertritt von Flüssigkeiten ins Duodenum gehemmt). Der Pylorus selbst stellt kein sonderliches Hindernis für Flüssigkeiten dar, weil er nicht hundertprozentig dicht ist. Damit feste Bestandteile den Pylorus passieren können, müssen sie kleiner als 2 mm werden. Erst dann öffnet der Pylorus, um sie passieren zu lassen.

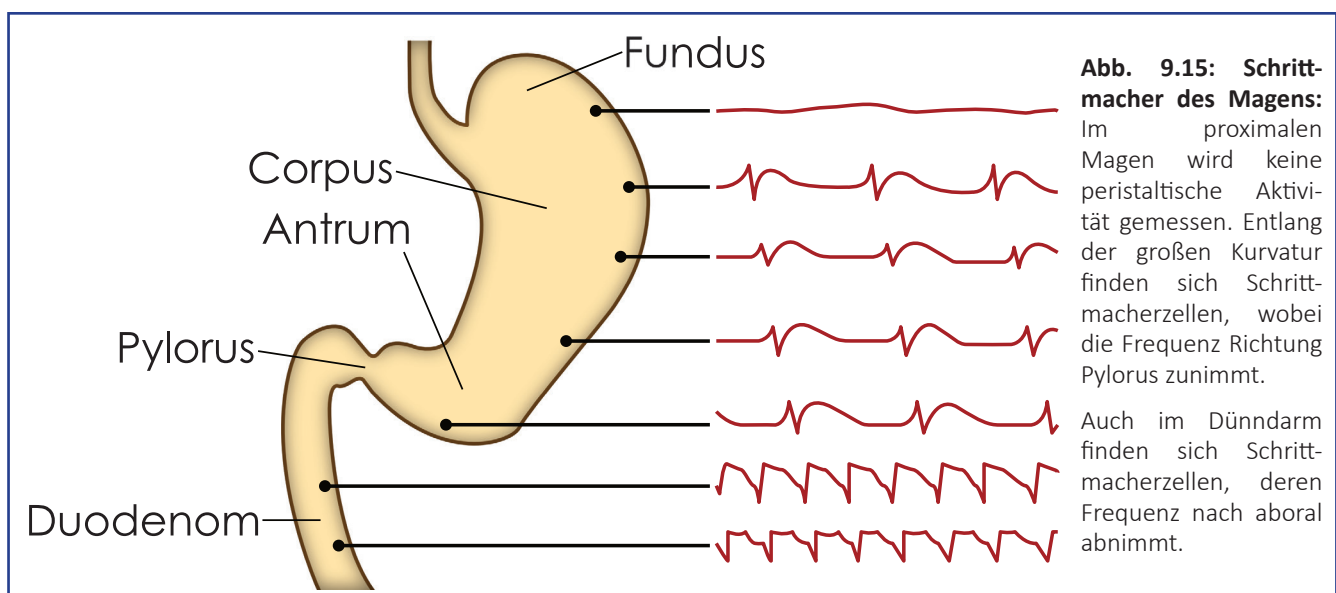
Gesteuert wird die Entleerung des Magens durch Aktivierung des **N. vagus**. Er bewirkt eine **Erschlaffung der Pylorusmuskulatur** zu dem Zeitpunkt, zudem eine peristaltische Welle das Antrum erreicht. Hormone

kontrollieren diesen Effekt, ihre genaue Wirkung ist jedoch größtenteils noch unklar. Besser verstanden ist die Rolle der **Chemosensoren des Dünndarms**. Sie untersuchen die Nahrungsbestandteile, die ihn erreichen und steuern so die weitere **Magenentleerung**. Die Sensoren verzögern diese durch die **Ausschüttung von Sekretin und Cholecystkinin**. **Fettige Nahrung** verweilt beispielsweise **länger** im Magen. Selbiges gilt für **sauren, kalten und hyperosmolaren** Nahrungsbrei.

Die Zeit, in der Nahrung den Magen passiert, kann **30 Minuten bis 3 Stunden** betragen.

Cajal-Zellen. Ursprung der **peristaltischen Wellen** ist ein **Schrittmacherzentrum**, das sich an der großen Kurvatur befindet. Die Schrittmacherzellen werden als **Cajal-Zellen** bezeichnet. Sie zeigen **spontane Depolarisationen**, die durch den Einstrom von Ca^{2+} über **spannungsgesteuerte Calciumkanäle** vom Typ T und L entstehen. **Ca^{2+} -aktivierte Kaliumkanäle** leiten anschließend die Repolarisation ein. Das Potential dieser spontanen Depolarisationen bleibt normalerweise unter -40 mV. Dadurch wird die Schwelle anderer spannungsgesteuerte Kanäle nicht erreicht. Diese **stillen Erregungswellen** werden als **slow waves** bezeichnet. Sie haben eine Frequenz von 3/min.

Durch die **Dehnung** der Magenwand, kann das Potential der Cajal-Zellen **angehoben** werden. So können die spontanen Depolarisationen die Schwelle erreichen und dadurch weitere L-Typ-Calciumkanäle öffnen. Dadurch kommt es zur Bildung von spike bursts (sh. Abb. 9.16), die eine Kontraktion auslösen. Die Erregung kann sich über gap junctions über die Muskulatur ausbreiten. So entsteht eine peristaltische



Welle Richtung Pylorus. Das Potential der Cajal-Zellen wird zudem durch das vegetative Nervensystem moduliert. Der Parasympathikus fördert mittels Acetylcholin die Entstehung der Magenperistaltik, der Sympathikus dagegen hemmt sie.

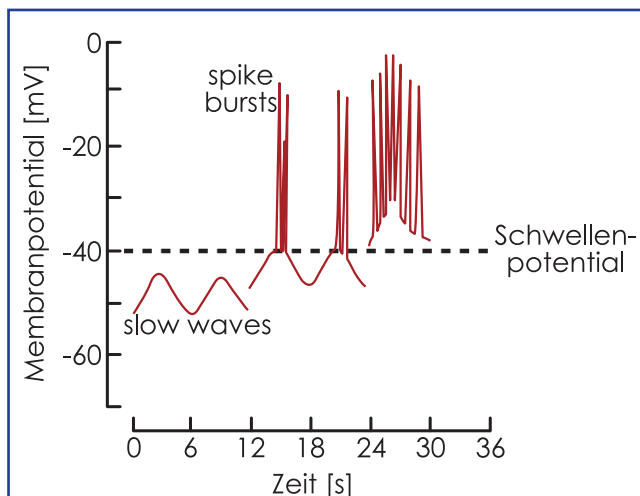


Abb. 9.16: Cajal-Zellen: Die von den Cajal-Zellen erzeugten slow waves erreichen normalerweise nicht das Schwellenpotential für L-Typ-Calciumkanäle. Durch Dehnung der Magen- bzw. Darmwand kann das Membranpotential aber angehoben werden. Wird dann die Schwelle erreicht, entstehen Aktionspotentiale, die als spike bursts sichtbar werden.

Interdigestive Phase. Die interdigestive Phase der Magenmotorik setzt ein, wenn dem Magen kein Nahrungsbrei zugeführt wird und er geleert wurde. Nun wird hauptsächlich Speichel transportiert und der Magen **gesäubert**. Etwa **eine Stunde** befindet sich das Organ in einem **Ruhezustand** (Phase I) und verfällt anschließend in **ungerichtete Motorik** (Phase II). Erst danach setzt eine **langsame darmwärts gerichtete Peristaltik** ein. Man spricht vom **wandernden myoelektrischen Motorikkomplex (MMK)**, welcher eine Frequenz von 12/min besitzt. Dieser MMK, der auch im Dünndarm vorkommt, dient dazu, Magen und Darm von Nahrungsresten zu reinigen. Er wird daher auch als „housekeeper“ bezeichnet.

Die interdigestive Phase wird durch das parasympathische und enterische Nervensystem getragen. Das Hormon **Motilin**, das **aus M-Zellen des Dünndarms** ausgeschüttet werden kann, löst im Magen interdigestive Aktivität aus. Motilin kann zentralnervös durch Serotonin oder als Reaktion auf fettreiche Mahlzeiten, niedrigen pH und Dehnung des Magens sezerniert werden.

Dünndarm

Durch **schwingende Bewegungen** (Pendelbewegungen) und **Kontraktionen der Ringmuskulatur** (rhythmische Segmentationen) des Dünndarms wird der Nahrungsbrei während der digestiven Phase **mit den Verdauungssekreten vermischt**. Auch hier existieren **Schrittmacherzellen**, die nach dem gleichen Schema wie im Magen funktionieren. Ihre Frequenz beträgt im Duodenum noch **12/min**, im Ileum dagegen nur noch **8/min**. Diese **Abnahme der Frequenz** stellt sicher, dass der Darminhalt **aboral** transportiert wird.

Die Schrittmacherzellen sind gemeinsam mit dem enterischen Nervensystem auch für den **propulsiven Transport** verantwortlich. Hauptsächlich durch **Dehnung** der Darmwand werden **peristaltische Wellen** ausgelöst, die die Nahrung in Richtung Dickdarm transportieren. Ähnlich zum Nahrungstransport in der Speiseröhre **erschläft die Längsmuskulatur oral und über** der gedehnten Stelle, während die **Ringmuskulatur kontrahiert**. **Aboral der gedehnten Stelle** herrschen **entgegengesetzte** Zustände. Der Darminhalt wird auf diese Weise **nach unten gedrückt**. Dadurch erfolgt die Dehnung der Darmwand an einer Stelle, die weiter aboral liegt und die Abläufe setzen erneut ein, sodass eine **kontinuierliche Welle** erzeugt wird.

Der **Sympathikus hemmt** die Darmaktivität, **steigert** jedoch den Tonus der **Sphinkteren**. Der **Parasympathikus** bewirkt über den N. vagus genau das **Gegenteil**.

Eine Besonderheit des Ileums ist die sog. **Bauhin-Klappe** oder **Ileocaecal-Klappe**. Sie liegt zwischen Ileum und Colon und verhindert, dass Nahrung in den Dickdarm übertreten kann, bevor die Verdauung abgeschlossen ist. Durch Dehnung des Ileums kann die Klappe geöffnet werden. Eine Dehnung des Caecums und proximalen Colons dagegen schließt sie. Auf diese Weise kann Darminhalt, der den Dickdarm erreicht hat, nicht mehr in den Dünndarm zurückkehren. Der **Parasympathikus** kann die Klappe ebenfalls **erschließen** lassen. Der Sympathikus führt dagegen zu deren Kontraktion.

Auch im Dünndarm spricht man während der **interdigestiven Phase von MMKs**. Da zu diesem Zeitpunkt verstärkt Flüssigkeit und Gase transportiert werden, kommt es dann zum Phänomen des „Magenknurrens“.

Colon

Die Hauptaufgabe des Dickdarms ist die **Resorption von Wasser und Elektrolyten** und damit die **Eindickung des Darminhalts**. Nahrungsreste verbleiben

hier bis zu 35 Stunden (bei Frauen teilweise sogar noch länger). Durch **Kontraktionen der Ringmuskulatur** wird der Dickdarm in mehrere Segmente untergliedert, in denen der Speisebrei zurückgehalten wird.

Da das **Hauptschrittmacherzentrum** in der Mitte des **Colons** lokalisiert ist, können sich **Erregungen** nach **oral und aboral** ausbreiten. Auf diese Weise kann Nahrung sogar wieder **zurück** in Richtung Ileum transportiert werden (was die Wichtigkeit der Bauhin-Klappe verdeutlicht). Dies stellt sicher, dass der Darminhalt lange genug im Colon verbleibt, bis die **Resorption vollendet** ist.

Peristaltische Wellen im Colon geschehen **selten**. Die Ringmuskulatur bleibt häufig über lange Zeit kontrahiert, um den Darminhalt länger zurückhalten zu können.

Im Dickdarm sind sogenannte **propulsive Massenbewegungen** dafür verantwortlich, den Inhalt weiter zu transportieren. Sie beginnen mit einem **Abklingen der Segmentation** und führen zu einer **langen Kontraktionswelle**. Massenbewegungen treten nur **3–5 mal täglich** auf, sind jedoch in der Lage, den Darminhalt über weite Strecken zu transportieren. Auslöser für eine Massenbewegung ist das **autonome Nervensystem**. Die **Dilatation der Ringmuskulatur**, die ihr vorausgeht, wird vermutlich durch das **enterische Nervensystem** (via NANC-Neurone) verursacht.

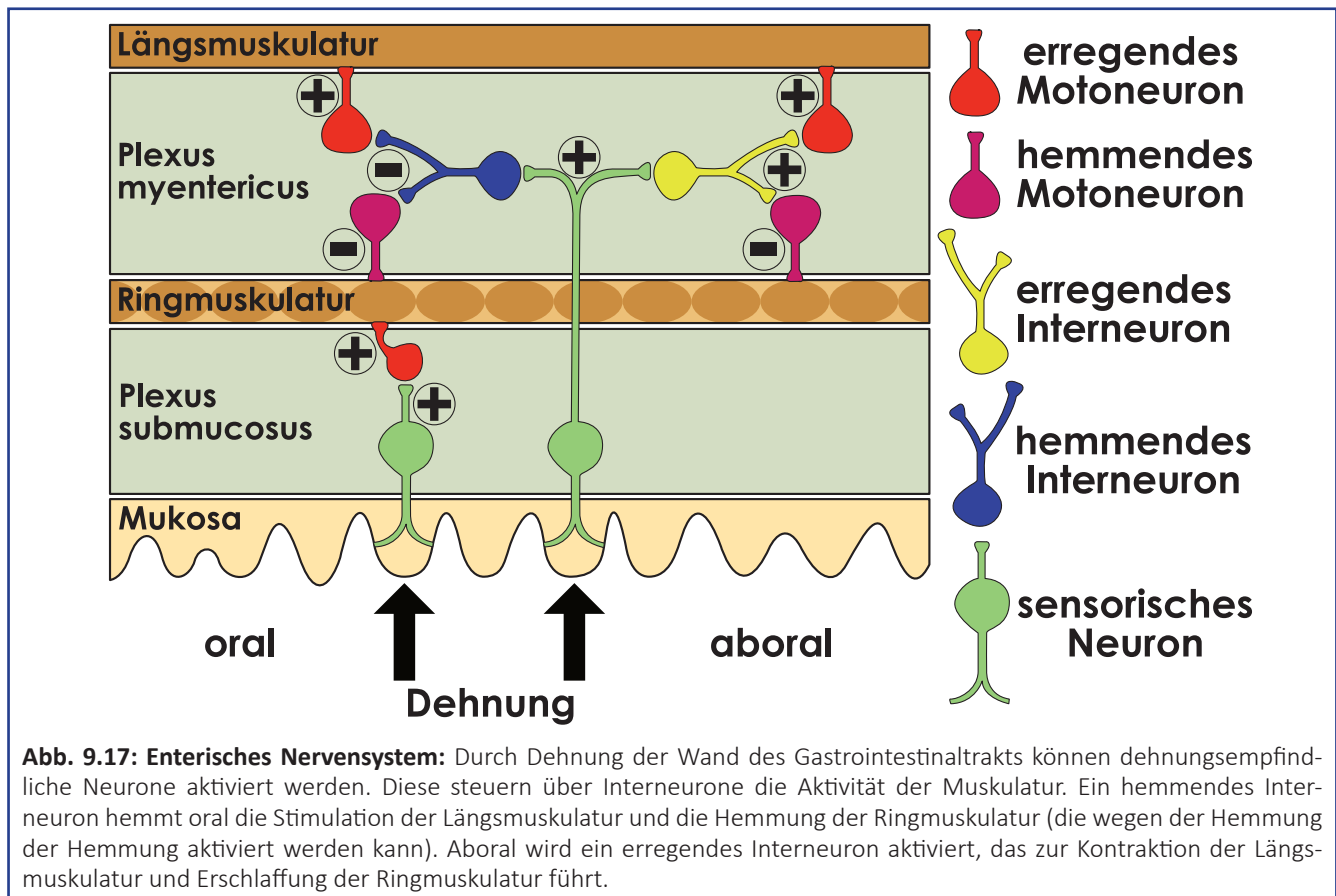
Das enterische Nervensystem

Der Gastrointestinaltrakt wird zwar parasymphatisch und sympathisch innerviert, es ist jedoch auch ohne diese Ansteuerung funktionsfähig. Es besitzt ein autonomes Nervensystem, das als **enterisches Nervensystem** bezeichnet wird.

Es lassen sich zwei Nervenplexus unterscheiden. Der **Plexus submucosus (Meissner-Plexus)** befindet sich in der Submucosa, also zwischen Schleimhaut und Muskelschicht. Der **Plexus myentericus (Auerbach-Plexus)** dagegen ist in der Muskelschicht zwischen den zirkulären und longitudinalen Muskeln lokalisiert.

Enterische Neurone. Die Aufgabe des enterischen Nervensystems ist die **Steuerung der Motilität** und die Sicherstellung einer **regulierten Resorption und Sekretion**. Dies wird über **Reflexbögen** erreicht. Wie wir in späteren Kapiteln noch sehen werden, sind charakteristische Bestandteile eines Reflexbogens **afferente Neurone, Interneurone und Motoneurone**.

Eine Vielzahl **unterschiedlicher Neuronentypen** greift in die Darmaktivität ein. Auf diese Weise können die verschiedenen Bewegungsabläufe und –möglichkeiten sichergestellt werden, die bereits erläutert wurden (z.B. Segmentation, Sphinkteraktivität). Als Beispiel wollen wir die **propulsive Peristaltik** noch einmal auf-



greifen. Wie bereits erläutert, bewirkt eine Dehnung die orale Kontraktion und die aborale Dilatation der zirkulären Muskulatur. Die Kontraktion der aboralen Längsmuskulatur erleichtert das Weiterschieben des Nahrungsbreis. An der Stelle, an der der Darm gedehnt wird, werden Neurone unter der Darmwand stimuliert (sh. Abb. 9.17). Nach **oral** stimulieren sie ein **hemmendes Interneuron**. Dieses hemmt ein **erregendes Motoneuron**, das normalerweise die Längsmuskulatur stimuliert (diese erschlafft dadurch) und hemmt ein **hemmendes Motoneuron**, das normalerweise die Ringmuskulatur hemmt (diese kontrahiert dadurch).

Aboral passiert das Gegenteil. Das durch Dehnung stimulierte Neuron aktiviert dort ein **erregendes Interneuron**. Dieses aktiviert das **erregende Motoneuron**, das die Längsmuskulatur stimuliert (und diese kontrahiert darauf), und stimuliert das **hemmende Motoneuron**, das die Ringmuskulatur stimuliert (die erschlafft dann).

Die Neurone des enterischen Nervensystems sind **cholinerg**. Nur die **hemmend** wirkenden Motoneurone benutzen **NO** und **VIP** als Transmitter. Die Neurone können jedoch durch andere Neurotransmitter, wie Serotonin und Dopamin, beeinflusst werden.

Parasympathikus und Sympathikus greifen nur **regulierend** in die Magen-Darm-Tätigkeit ein.

Parasympathikus. Parasympathische Neurone sind nicht nur mit **erregenden Motoneuronen** verknüpft, sondern auch mit **hemmenden Motoneuronen und Interneuronen**. Dominant ist dieser Effekt vor allem weit **oral bzw. aboral**. Eine Rolle spielt dies für die **Erweiterung des Magens** und **Stuhlkontinenz**. Zudem ist er mit Neuronen des enterischen Nervensystems verbunden, welche **Drüsen** ansteuern. Auf diese Weise kann der Parasympathikus beispielsweise die Freisetzung von Insulin beeinflussen.

Sympathikus. Der Sympathikus dagegen beeinflusst vor allem die **Blutgefäße und Sphinktermuskulatur** des Magen-Darm-Traktes. Des Weiteren kann er **parasympathische Neurone direkt hemmen** und so **indirekt eine Wirkung** erzielen. Sympathische Neurone erhalten auch **Afferenzen** von sogenannten **intestinofugalen Nervenzellen**. Diese liegen in der zirkulären Muskulatur und reagieren auf eine Zunahme von kreisförmiger Muskelspannung. Sie fungieren also als **Mechanorezeptoren**.

KLINIK: Achalasie

Die genauen Ursachen der **primären Achalasie** sind derzeit noch ungeklärt. Man vermutet, dass es sich um eine **Autoimmunerkrankung** handelt, bei der Antikörper das **enterische Nervensystem** schädigen. Die **Motilität** bzw. **Peristaltik** des **unteren Ösophagus** wird auf diese Weise **gestört**, sodass die Nahrungsweiterleitung zum Magen nur noch eingeschränkt funktioniert. Erschwerend kommt hinzu, dass der **untere Ösophagusphinkter nicht fähig ist, sich zu öffnen**. Die Nahrung **staut** sich daher in der Speiseröhre, bis der hydrostatische Druck der Nahrung groß genug wird, um den Sphinkter mechanisch, gewaltsam zu öffnen.

Die **sekundäre Achalasie** entsteht durch **Karzinome** des Ösophagus oder des Magens.

Zu den **Symptomen** gehören damit vor allem **Schluckbeschwerden** und ein **retrosternal lokalisierter Schmerz**, der häufig irrtümlicherweise für Herzbeschwerden gehalten wird.

Achalasie ist **nicht heilbar**. **Nitrate** und **Calciumkanalblocker** sind jedoch in der Lage, den **Tonus** des unteren Ösophagusphinkters zu **reduzieren**. Häufig benutzt wird **Isosorbiddinitrat**. Es besitzt eine **kurze Halbwertszeit**, sodass es etwa 10 bis 30 Minuten vor den Mahlzeiten eingenommen werden sollte. Eine invasivere Methode stellt die **Ballondilatation** dar. Bei dieser wird der **Ösophagusphinkter** mit einem **Ballonkatheter** so weit gedehnt, dass der Kardiamuskel reißt.

Zusammenfassung:

Der Schluckakt besteht aus drei Phasen. In der oralen Phase wird die Nahrung aufgenommen und der Schluckreflex folgt. In der pharyngealen Phase wird die Nahrung durch den oberen Ösophagusphinkter geschoben. In der ösophagealen Phase setzt die primäre Peristaltik ein.

Bei der propulsiven Peristaltik kommt es aboral zur Kontraktion der Längsmuskulatur und Relaxation der Ringmuskulatur. Oral erfolgt der gegenteilige Prozess. Vermittelt wird dieser Mechanismus durch Interneurone, die durch die Dehnung der Darmwand aktiviert werden.

Im Magen wird die Nahrung während der digestiven Phase verarbeitet. Cajal-Zellen lösen Ringkontraktionen aus, die die Nahrung in Richtung Pylorus transportieren, wo sie dann wieder zurückgeworfen werden. Das wiederholt sich, bis die Nahrung ausreichend zerkleinert wurde. Danach erfolgt der Übergang in den Dünndarm.

Im Duodenum und Ileum helfen Pendelbewegungen und Segmentationen, um den Nahrungsbrei mit den Verdauungssekreten zu vermischen. Schrittmacherzellen transportieren den Chymus propulsiv nach aboral.

Im Colon erfolgt die Eindickung des Darminhalts. Dies wird durch Segmentation erreicht. Die Schrittmacherzentren liegen in der Mitte des Colons. Peristaltische Wellen sind im Dickdarm selten. 3-5 mal täglich entstehen propulsive Massenbewegungen, die den Darminhalt über weite Strecken transportieren.

In der interdigestiven Phase wird der Gastrointestinaltrakt gereinigt.

Das enterische Nervensystem besteht aus dem Plexus submucosus und dem Plexus myentericus. Es steuert die Motilität, Resorption und Sekretion. Parasympathikus und Sympathikus greifen nur regulierend ein.

Bei der Achalasie ist durch eine Schädigung des enterischen Nervensystems die Motilität des unteren Ösophagus gestört, weshalb sich der untere Ösophagusphinkter nur erschwert öffnet.

9.4 Leber und Galle

Die Leber ist das **zentrale Stoffwechselorgan**. Weil sie eine enorme Regenerationskapazität hat, können Chirurgen Teile der Leber oft entfernen, ohne dass es zu einer relevanten Einschränkung der Leberfunktion kommt.

Zu ihren vielfältigen Aufgaben gehören Glucose-, Lipid- und Proteinstoffwechsel, Ausscheidung von giftigen Stoffen (wie Medikamente, Pflanzengifte oder auch Ammoniak), Speicherfunktion von z.B. Kupfer, Eisen, Lipiden und die Herstellung von Gerinnungsfaktoren. Die Aufgabenliste der Leber ist lang. Wir haben uns deshalb auf die wichtigsten beschränkt.

Nicht zu vergessen ist ihre Aufgabe der Produktion von Galle. Die Galle wiederum hat die Funktion, die während der Verdauung anfallenden Fette zu emulgieren und somit **wasserlöslicher** zu machen, damit sie überhaupt aufgenommen werden können. Die Galle besteht aus **Gallensäuren**, die aus Cholesterin gebildet werden. Sie weisen mehr OH-Gruppen auf als Cholesterin, was sie zu idealen **Emulgatoren** macht.

Biotransformation. Mit der Galle werden giftige Substanzen ausgeschieden. Das generelle Prinzip der Entgiftung (Xenobiotikametabolismus) sei in einem kurzen Exkurs erläutert. Die Entgiftung in den Hepatozyten lässt sich prinzipiell in zwei Schritte unterteilen. Im **ersten Schritt** werden **reaktive Gruppen** wie etwa Hydroxylgruppen, Carboxylgruppen, Aminogruppen, etc. angehängt, um die Substanz reaktiver zu machen und so den Weg für die zweite chemische Teilreaktion zu ermöglichen (Enzyme, die den Prozess katalysieren, sind Cytochrom P450-Monoxidasen). Im **zweiten Schritt** (Konjugation genannt) wird diese mit reaktiven Gruppen modifizierte vormals giftige Substanz **wasserlöslicher** gemacht, damit sie einfacher ausgeschieden werden kann. Hierzu werden Substanzen wie **Glucuronsäure** an die reaktiven Gruppen angehängt. Daher nennt man diesen Schritt zum Beispiel im Falle von Glucuronsäure auch **Glucuronidierung**. Zuletzt wird die so veränderte Substanz mit der Galle oder durch die Niere ausgeschieden. Manche Substanzen werden durch diese Prozesse erst zu Giften gemacht (dann spricht man statt Entgiftung von Giftung).

Aufbau der Leber

Die Hepatozyten sind über **gap junctions** miteinander verbunden. Ihre apikalen Anteile bilden die **Gallenkanälchen** und die basolateralen Anteile zeigen

Richtung **Sinusoide** (weitleumige Kapillaren). Die Galle fließt **entgegengesetzt** der Blutflussrichtung. Die Gallenkanälchen münden in größere Gallengänge (*sh. Abb. 9.18*). Von dort kann die Galle dann entweder zur Speicherung in die Gallenblase oder direkt in den Darm.

Das Blut der Sinusoide kommt überwiegend aus der V. portae, aber auch aus der A. hepatica. Es handelt sich also um arteriovenöses Mischblut. Das Blut fließt von den Sinusoiden in die Zentralvenen, die dann in die Vena cava inferior münden.

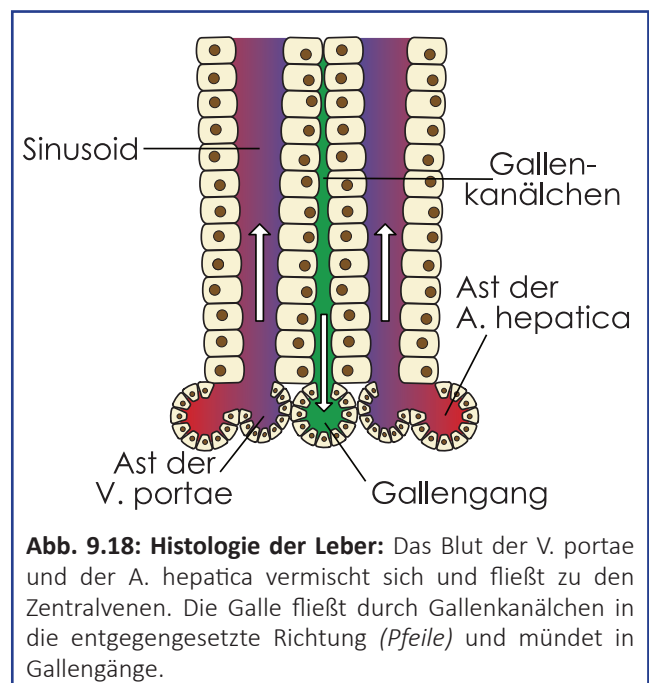


Abb. 9.18: Histologie der Leber: Das Blut der V. portae und der A. hepatica vermischt sich und fließt zu den Zentralvenen. Die Galle fließt durch Gallenkanälchen in die entgegengesetzte Richtung (*Pfeile*) und mündet in Gallengänge.

Allgemeines zur Galle

Gallensäuren liegen in der Galleflüssigkeit überwiegend als Anion vor (d.h. nach Abgabe des Protons). Man spricht dann von **Gallensalz**. Wurden die Gallensalze in der Leber synthetisiert, nennt man sie **primäre Gallensalze**. Ein Beispiel dafür wäre Cholat. Wenn die Gallensalze sezerniert wurden, werden sie im Darm von Bakterien modifiziert und dadurch zu **sekundären Gallensalzen**. Durch den enterohepatischen Kreislauf können sie wieder in die Hepatozyten aufgenommen werden.

Enterohepatischer Kreislauf. Ein Großteil der Gallensalze, die sezerniert werden, werden im Ileum wieder resorbiert und gelangen so in die Blutbahn. Das geschieht entweder passiv oder im **Symport mit Natrium** durch den **ASBT** (active sodium bile salt transporter). Das Blut aus dem Gastrointestinaltrakt fließt, wie wir in Anatomie gelernt haben, nicht direkt

in die Vena cava inferior sondern über die Vena portae. Auf diese Weise können die resorbierten Gallensalze an die Leber abgegeben werden.

Wir besitzen in unserem Körper nur etwa 2-4g Gallensalze. Der enterohepatische Kreislauf ermöglicht es, dass in der Leber täglich bis zu 36g Gallensalze sezerniert werden. Nur etwa 0,6g Gallensalze muss die Leber am Tag tatsächlich synthetisieren.

Gallenproduktion. Die Leber produziert täglich etwa 650 ml Gallenflüssigkeit. **Primärgalle** (auch Kanalikulgalle genannt) wird von den Leberzellen gebildet und ausgeschüttet. In den Gallengängen erfolgt dann eine Modifikation, wodurch die Primärgalle zur **Lebergalle** wird. In der interdigestiven Phase werden 50% der Lebergalle in den Darm transportiert, 50% werden von der Gallenblase aufgenommen, wo die Lebergalle konzentriert wird. Man spricht dann von **Blasengalle**. In der digestiven Phase fließt die Lebergalle nahezu vollständig direkt in den Darm.

Gallensalz-(un)abhängige Sekretion. Je mehr Gallensalze den Leberzellen zur Verfügung stehen, desto mehr Galle wird von ihnen produziert. Diesen Mechanismus nennt man Gallensalz-abhängige Sekretion. Ohne Gallensalze würde die Produktion der Galle drastisch zurückgehen, aber nicht vollständig zum Erliegen kommen. Den Anteil der Galle, den die Leber auch ohne Gallensalze sezerniert, nennt man Gallensalz-unabhängige Sekretion.

Die Bildung der verschiedenen Gallen

Bildung der Primärgalle. In der **apikalen** Membran von Hepatozyten sitzen primär aktive Transporter, die man **Bile Salt Export Pumps (BSEP)** nennt. Sie sezernieren die Gallensalze unter ATP-Verbrauch in den Gallengang (*sh. Abb. 9.19*). Dadurch steigt in den Gallengängen die Osmolarität, weshalb Wasser parazellulär nachströmt. Mit dem Wasser gelangen auch andere im Wasser gelösten Stoffe in den Gallengang. Diesen Mechanismus nennt man Solvent Drag. Auf diese Weise gelangen auch Produkte in die Galle, die der Körper ausscheiden möchte. Dazu gehören Cholesterin, Bilirubin (Abbauprodukt des Hämoglobins), Medikamentenabbauprodukte und Giftstoffe. Die Primärgalle wird durch den Wasserstrom isoton. Ihre Elektrolytzusammensetzung entspricht in etwa der des Blutplasmas.

Übrigens:

Die sekundären Gallensalze werden basal im Symport mit Natrium oder durch einen Anionen-Austauscher aus dem portalvenösen Blut aufgenommen. Je höher die Konzentration der sekundären Gallensalze im Blut, desto wichtiger wird der Anionen-Austauscher für die Aufnahme der sekundären Gallensalze.

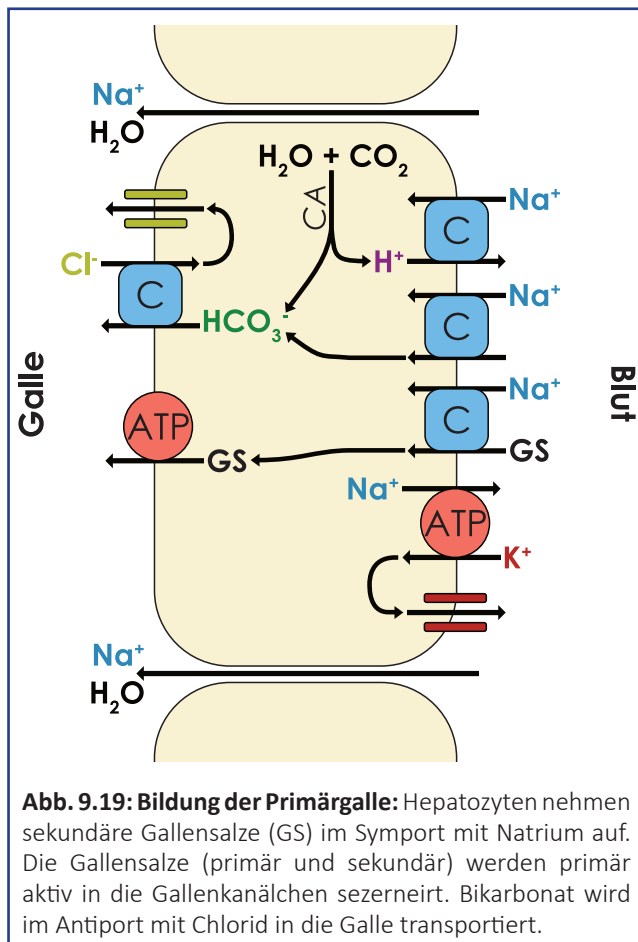


Abb. 9.19: Bildung der Primärgalle: Hepatozyten nehmen sekundäre Gallensalze (GS) im Symport mit Natrium auf. Die Gallensalze (primär und sekundär) werden primär aktiv in die Gallenkanälchen sezerniert. Bikarbonat wird im Antiport mit Chlorid in die Galle transportiert.

Bildung der Lebergalle. In den Gallengängen wird der Primärgalle **Bikarbonat** und **Natrium** hinzugefügt und damit zur Lebergalle gemacht: Ein basal gelegener **Na⁺-/HCO₃⁻-Symporter** transportiert Bikarbonat in

die Zelle, welches dann über einen apikalen **Cl⁻-/HCO₃⁻-Antiporter** in die Primärgalle gelangt. Das Chlorid verlässt die Zelle wieder durch apikal gelegene CFTR-Kanäle. Durch die Transportvorgänge steigt die Osmolarität im Lumen (denn das Chlorid, das das Lumen im Austausch für Bikarbonat verlässt, gelangt ja ins Lumen zurück). Wasser strömt deshalb parazellulär nach und bringt Natrium mit ins Lumen (sh. Abb. 9.20).

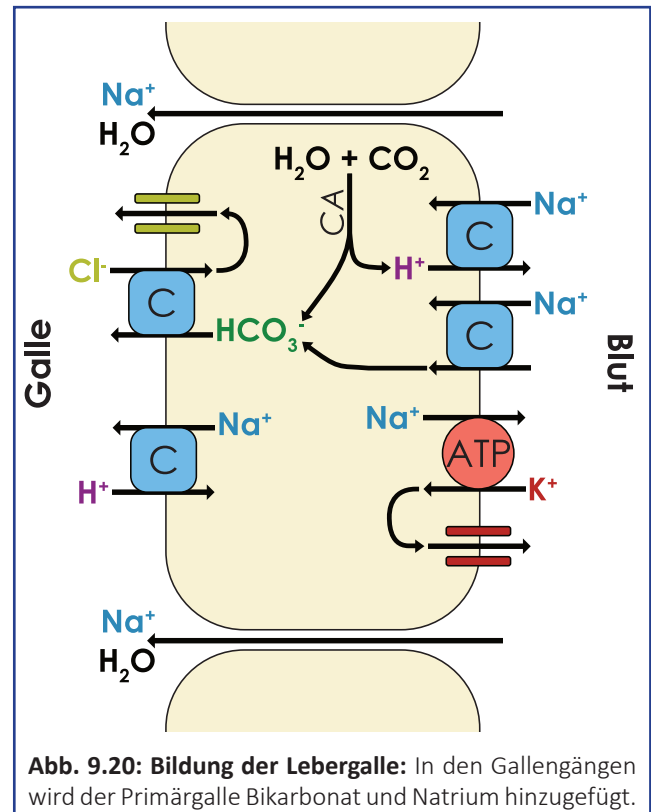


Abb. 9.20: Bildung der Lebergalle: In den Gallengängen wird der Primärgalle Bikarbonat und Natrium hinzugefügt.

Die Sekretion der Primärgalle wird durch Glukagon, Insulin und Sekretin gesteigert. Aber auch Gallensalze wirken stimulierend. Auf diese Weise wird verhindert, dass sich zu viele Gallensalze ansammeln. Die Modifikation der Primärgalle zur Lebergalle wird durch Glukagon, Sekretin und Cholezystokinin stimuliert.

Treibende Kraft für den Transport der Gallenflüssigkeit ist ein Überdruck in den Kanälen, der die Galle Richtung Darm transportiert.

Bildung der Blasengalle. In der Gallenblase findet eine **Konzentrierung** der Lebergalle statt, indem Na^+ und Cl^- resorbiert werden und Wasser aus osmotischen Gründen nachströmt.

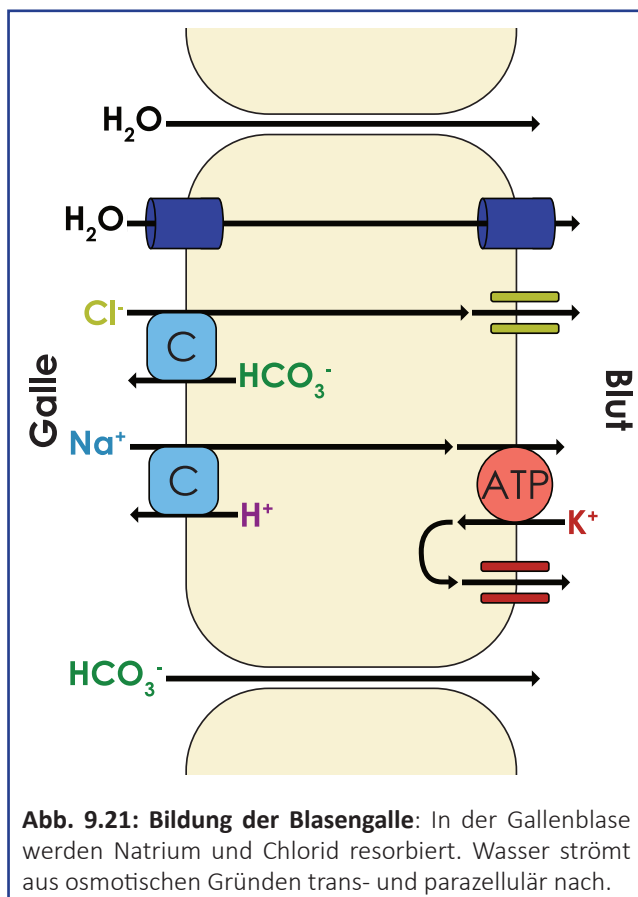


Abb. 9.21: Bildung der Blasengalle: In der Gallenblase werden Natrium und Chlorid resorbiert. Wasser strömt aus osmotischen Gründen trans- und parazellulär nach.

Multidrug-Resistance-associated Pumps (MRPs)

MRPs sind Segen und Fluch zugleich für den Menschen. Es handelt sich um unspezifische Pumpen, die je nach Untertyp der Pumpe entweder hydrophobe positive (MDR1) oder hydrophobe negative (MRP2) Substrate transportieren. Die MRPs dienen dazu, Giftstoffe in die Galle zu transportieren und dadurch zu entsorgen.

Der Fluch: Die gleichen Pumpen, zum Teil noch effektiver, finden sich oft auch in den Tumorzellen, die z.B. aus Leberzellen hervorgehen. So sind Tumorzellen in der Lage, Zytostatika und andere Medikamente, die gegen sie gewirkt hätten, einfach hinaus zu befördern. Tumorzellen schützen sich so effektiv vor der Chemotherapie.

KLINIK: Gallensteine

Gallensteine entstehen dadurch, dass der Anteil an Cholesterin in der Galle zunimmt oder z.B. der Anteil der Phospholipide abnimmt und somit das Löslichkeitsprodukt überschritten wird. Das hat dann zur Folge, dass das Cholesterin ausfällt und einen Cholesterinstein bildet. Sehr oft geschieht dies in der Gallenblase, weil dort durch die Konzentrierung der Galle die Konzentration von Cholesterin steigt. Die Steine verursachen Entzündungen und starke Schmerzen. Eine operative Entfernung Gallenblase ist dann indiziert. Eine normale Verdauung ohne die Gallenblase ist ohne Probleme möglich. Der Körper adaptiert daran und stellt einfach höher konzentrierte Lebergalle her.

Übrigens:

Risikofaktoren für die Bildung von Gallensteinen sind die sechs „F“s: female (weiblich), fat (übergewichtig), fair (blond bzw. heller Hauttyp), forty (über 40), fertile (fruchtbar) und family (familiäre Vorgeschichte).

Übrigens:

Es gibt auch andere Arten von Gallensteinen. Wir haben hier zur Vereinfachung nur den Cholesterinstein behandelt.

Bilirubin

Beim Abbau von Erythrozyten fällt Hämoglobin an, das zu Biliverdin weiterverarbeitet wird. Daraus wird dann das Bilirubin, das als Gallenfarbstoff dient. Als lipophile Substanz wird es an Albumin gebunden zur Leber transportiert, die es aufnimmt und überwiegend an Glucuronsäure koppelt. Man spricht dann von Bilirubingluconid. In dieser Form wird es dann sezerniert. Darmbakterien spalten das Bilirubingluconid wieder zu freiem Bilirubin. Über mehrere Zwischenschritte wird daraus dann entweder

Urobilin, das von der Niere ausgeschieden wird, oder Sterkobilin, das man mit dem Kot ausscheidet.

KLINIK: Ikterus (Gelbsucht)

Eine Gelbsucht entsteht, wenn der Anteil des Bilirubins im Plasma stark zugenommen hat. Charakteristisch ist eine Gelbfärbung der Skleren, Nägel und der Haut. Prinzipiell lassen sich drei Ursachen für einen Ikterus unterscheiden:

1. Es wird zu viel Hämoglobin abgebaut (z.B. bei einer hämolytischen Anämie)
2. Die Leber kann das Bilirubin nicht in die Galle sezernieren bzw. produziert zu wenig Galle (z.B. bei Infektionen der Leber).
3. Die Galle kann nicht abfließen (z.B. bei einem Gallenstein im Ductus choledochus).

Je nach Ursache des Ikterus muss dieser anders therapiert werden. Eine gründliche Diagnostik ist deshalb wichtig.

Zusammenfassung:

Die Leber ist unser zentrales Stoffwechselorgan und dient der Entgiftung.

Sie produziert die Galle, welche für die Emulgierung der Fette zuständig ist und so die Resorption dieser Nahrungsbestandteile erleichtert. Im Zuge der Verdauung wird ein großer Teil der Gallensalze rückresorbiert und somit wiederverwendet (enterohepatischer Kreislauf).

Gallensalze werden primär aktiv in die Gallenkanälchen transportiert. Aus osmotischen Gründen (Solvent drag) strömt Wasser nach und mit dem Wasser wiederum viele andere Stoffe (u.a. Cholesterin, Bilirubin, aber auch Giftstoffe). Diese Primärgalle wird in den Gallengängen weiter modifiziert, indem der Galle Bikarbonat und Natrium hinzugefügt werden. In der Gallenblase wird die Galle konzentriert, indem ihr Natrium und Chlorid entzogen wird und Wasser osmotisch nachströmt.

Multidrug resistance associated pumps können unspezifische Stoffe aus der Leberzelle hinaus befördern. Sie erlauben der Zelle eine Entfernung von potenziellen Giftstoffen. Tumorzellen können diese Transporter exprimieren und auf diese Weise Chemotherapeutika aus der Zelle transportieren.

Gallensteine können unter anderem durch zu viel Cholesterin entstehen. Die Steine verstopfen die Gallengänge und führen zu Schmerzen.

Ein Ikterus entsteht durch eine Zunahme der Bilirubinkonzentration im Blut.

Wichtige Hormone & Transmitter des Gastrointestinaltrakts:

- stimuliert Gallensekretion
- stimuliert Brunner-Drüsen

CCK:

- bremst Magenentleerung durch Stimulation der Pylorusmuskulatur
- hemmt HCl-Sekretion im Magen
- fördert Proteinsekretion im Pankreas
- stimuliert Gallensekretion
- stimuliert Entleerung der Gallenblase

Histamin:

- stimuliert die HCl-Sekretion im Magen

Sekretin:

- hemmt Gastrin-Freisetzung
- bremst Magenentleerung durch Dilatation von Fundus und Antrum
- stimuliert Bikarbonatsekretion im Pankreas
- stimuliert Primärgallenbildung

Gastrin:

- stimuliert die HCl-Sekretion im Magen
- stimuliert Pepsinogensekretion
- bremst Magenentleerung durch Relaxation von Fundus und Stimulation der Pylorusmuskulatur
- stimuliert Schrittmacherneurone im Magen
- stimuliert Azini des Pankreas
- stimuliert Brunner-Drüsen

Motilin:

- beschleunigt Magenentleerung
- beschleunigt interdigestive Motilität

VIP:

- stimuliert Gallensekretion
- stimuliert Brunner-Drüsen
- steigert gastrointestinale Motilität

9.5 Resorptionsmechanismen des Verdauungstraktes

Die Resorption wichtiger Nahrungsbestandteile erfolgt vor allem im Dünndarm (Jejunum und Ileum). Im Dickdarm (Colon) wird vorwiegend Wasser resorbiert.

Dünn- und Dickdarm

Schaut man sich den Darm von innen an, so stellt man sehr schnell fest, dass die Schleimhaut gefaltet ist, was die Oberfläche vergrößert.

Im Dünndarm nennt man sie **Kerkring-Falten**. Auf diesen Ausstülpungen sitzen die Zotten oder **Villi**, die eine zusätzliche **Oberflächenvergrößerung** bewirken. Auf den Zotten sitzen wiederum die **Mikrovilli**, die die Oberfläche noch mehr erhöhen. Im Endeffekt haben wir eine 180 m² große Austauschfläche! Die Zotten und die auf ihn befindlichen Mikrovilli sind für die Resorption und die Drüsen für die Sekretion verantwortlich. Es gibt auch Einbuchtungen der Mukosa, die man als **Krypten** bezeichnet. Am unteren Ende der Krypten sitzen **Stammzellen**, von wo aus die Darmschleimhaut erneuert wird.

Resorptions- und Sekretionsmechanismen

Ein grundlegendes Prinzip im Gastrointestinaltrakt ist, dass der **Natriumgradient** genutzt wird, um Stoffe resorbieren zu können. Dieser wird von der basal gelegenen **Na⁺/K⁺-ATPase** aufrechterhalten. Wie wir sehen werden, kann der Darm viele Ionen entweder resorbieren oder sezernieren. Auf diese Weise kann unser Körper die Ionenkonzentrationen im Normbereich halten. Steigt eine Ionenkonzentration im Blut zu stark, kann das Ion sezerniert werden. Haben wir zu wenig von diesem Ion, wird es resorbiert.

NaCl-Resorption in Duodenum und Jejunum.

Apikal, also dem Darmlumen zugewandt, sitzt ein **Na⁺/H⁺-Antipporter**, der dafür sorgt, dass ein Natriumion gegen ein Proton ausgetauscht wird und damit aufgenommen wird. Chlorid kann von einem **Cl⁻/HCO₃⁻**-Antipporter aufgenommen werden. Chlorid verlässt die Zelle dann über basale Chloridkanäle.

Natrium kann aber auch über **eNaC** aufgenommen werden. Da das Lumen dadurch positive Ladungen

verliert, entsteht ein **elektrischer Gradient**, wodurch Chlorid parazellulär folgt (sh. Abb. 9.22).

Außerdem werden Natriumionen durch verschiedene Symporter wie **Glucose-/Natrium-Symporter** (SGLT1), die ein Glucosemolekül mit zwei Natriumionen in die Zelle transportieren, oder **Natrium-/Protonen-Symporter** aufgenommen.

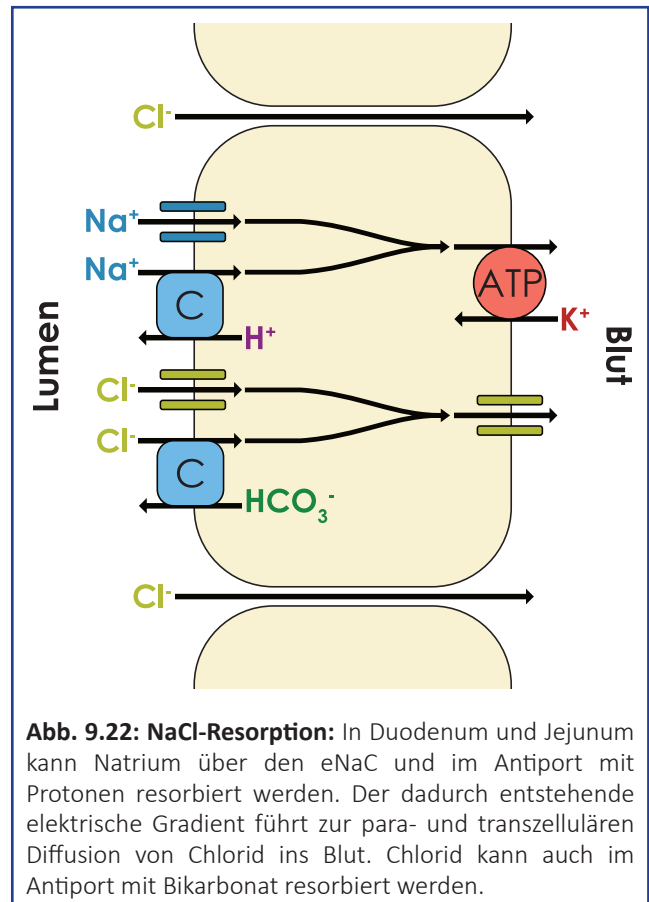
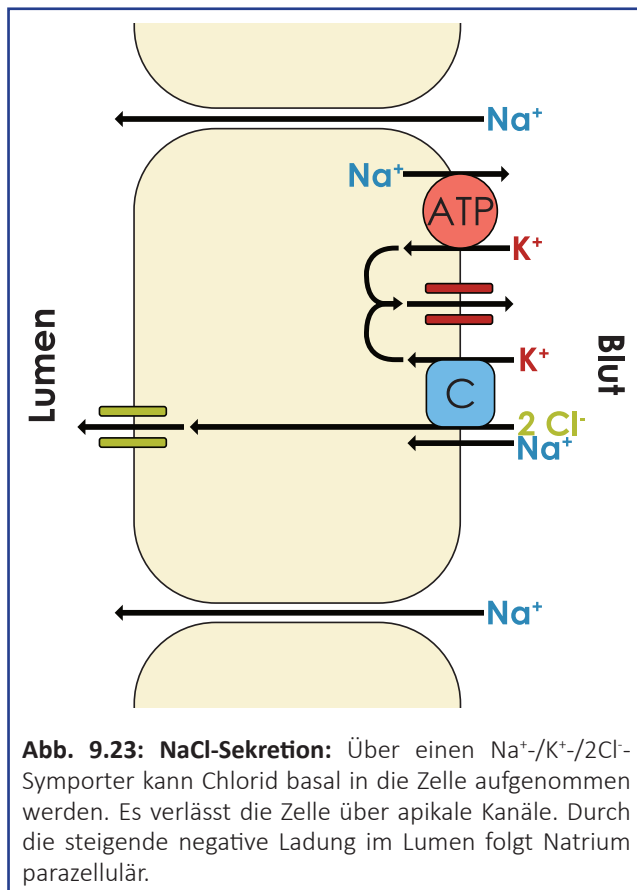


Abb. 9.22: NaCl-Resorption: In Duodenum und Jejunum kann Natrium über den eNaC und im Antiport mit Protonen resorbiert werden. Der dadurch entstehende elektrische Gradient führt zur para- und transzellulären Diffusion von Chlorid ins Blut. Chlorid kann auch im Antiport mit Bikarbonat resorbiert werden.

NaCl-Sekretion. Ein **Na⁺/K⁺/2Cl⁻**-Symporter in der basalen Zellmembran kann Natrium, Kalium und Chlorid aus dem Blut in die Zelle aufnehmen. Dadurch steigt die Chloridkonzentration in der Zelle und es entsteht ein Konzentrationsgradient zwischen Zelle und Darmlumen. Chlorid diffundiert deshalb durch apikale Chloridkanäle ins Darmlumen. Das Darmlumen wird deshalb in Relation zur Zelle immer negativer. Natrium diffundiert dann wegen des elektrischen Gradienten ins Lumen. Insgesamt steigt dabei die Osmolarität des Darmlumens. Parazellulär strömt dann Wasser nach (sh. Abb. 9.23).



Übrigens:

Einige Hormone, Abführmittel oder bakterielle Toxine können mehr Chloridkanäle in die apikale Membran einbauen oder den $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter stimulieren. Das führt dann zu Diarrhoe. Der Grund liegt auf der Hand: Es werden mehr Ionen als üblich sezerniert. Das Wasser folgt der erhöhten Salzkonzentration aus osmotischen Gründen und macht den Stuhl flüssiger. Die Wirkung dieser Hormone, Abführmittel und Toxine wird oft durch eine Erhöhung des cAMP- oder cGMP-Spiegels vermittelt. Diese cyclischen Nucleotide erhöhen die Genexpression und Offenwahrscheinlichkeit der beteiligten Transporter. So **ribosyliert** beispielsweise das **Choleratoxin** einen Rest an einem **G_s-Protein**. Dadurch kann dieses nur sehr schwer inaktiviert werden, weil es die GTPase-Aktivität verloren hat. Die permanent aktive Form führt zur Zunahme des cAMP-Spiegels.

Bikarbonatresorption. Bikarbonat kann im Darm-lumen im Antiport mit Chlorid resorbiert werden.

Kaliumresorption- und sekretion. Kalium kann von einer H^+/K^+ -ATPase in die Zelle gepumpt werden und verlässt sie dann basal über Kaliumkanäle oder die Na^+/K^+ -ATPase. Der größte Anteil der Kaliumresorption erfolgt allerdings parazellulär (sh. Abb. 9.24, A).

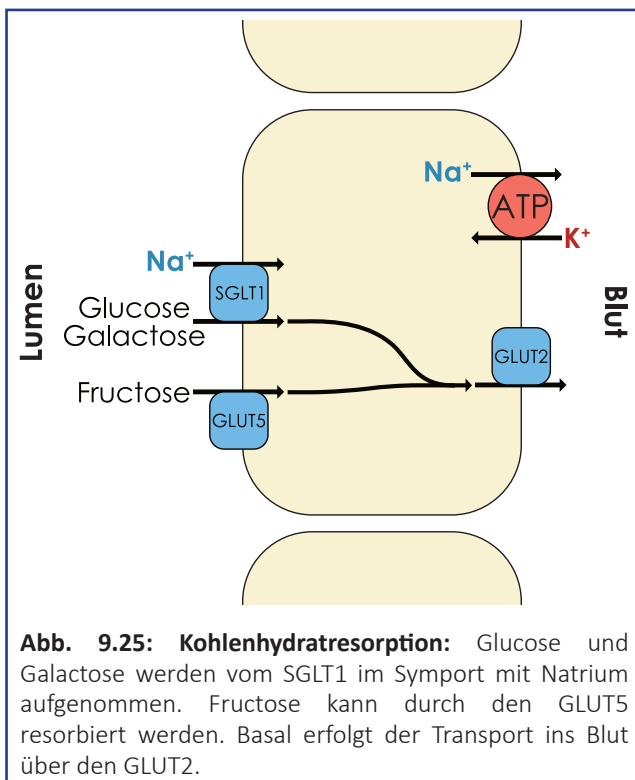
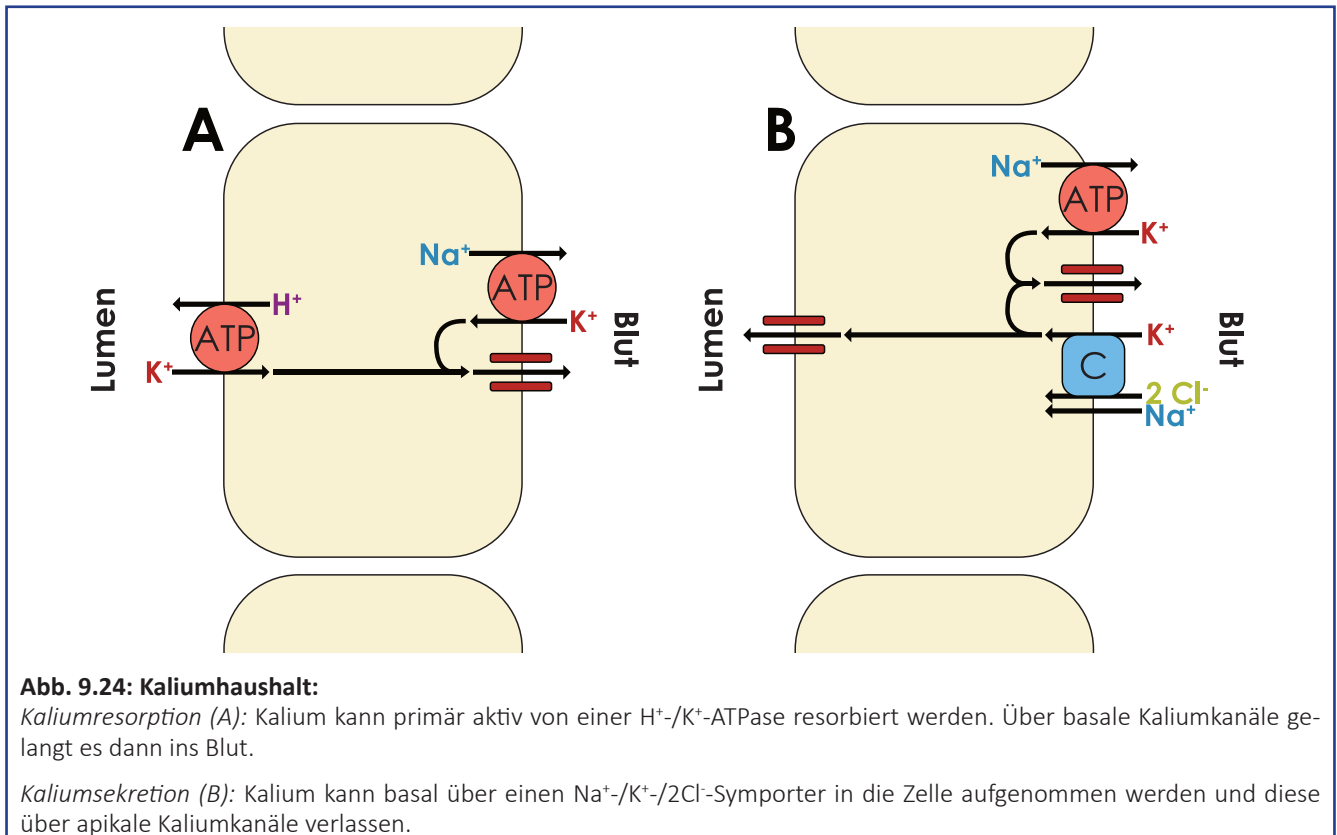
Bei Bedarf kann Kalium aber auch über apikale Kaliumkanäle ins Lumen abgegeben werden. Die basale Aufnahme erfolgt über einen $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter (sh. Abb. 9.24, B).

Kohlenhydratresorption. Der Darm kann Kohlenhydrate nur als Monosaccharide aufnehmen. Polysaccharide werden deshalb durch die **α -Amylase**, welche vom **Pankreas** sezerniert wird, in Oligosaccharide gespalten, indem das Enzym die 1,4-glykosidischen Bindungen der Kohlenhydrate spaltet. Diese Oligosaccharide werden durch **Oligosaccharidasen** (befinden sich auf der apikalen Membran der Enterozyten) zu **Monosacchariden** (Glucose, Galactose und Fructose) gespalten.

Übrigens:

Einer dieser Oligosaccharide ist Laktose, welche vom Enzym Lactase zu Glucose und Galactose gespalten wird. Die Aktivität dieses Enzyms nimmt mit zunehmendem Alter und bei genetischen Prädispositionen ab, sodass manche Menschen von Geburt an oder im Alter keine Laktose mehr vertragen. Die nicht mehr aufgenommene Laktose verbleibt im Darm, wird von Bakterien modifiziert und führt letztendlich zu Durchfall, Blähungen und Krämpfen. Das nennt man auch Laktoseintoleranz.

Die Monosaccharide werden mithilfe von **Symportern** aufgenommen (sh. Abb. 9.25). Einer dieser Transporter ist der apikale **sekundär-aktive $\text{Na}^+/\text{Glucose}$ -Symporter**, auch SGLT1 genannt. Die Glucose, die so in die Zelle gelangt, kann dann über GLUT2-Uniporter ins Blut diffundieren. GLUT2 ist dabei nicht spezifisch für Glucose sondern kann auch Galaktose passieren lassen. Fructose wird durch den Uniporter GLUT5 resorbiert.



GLUT. GLUT steht für „glucose transporter“. Es handelt sich dabei um Uniporter. In unserem Körper gibt es verschiedene Typen des GLUT, die eine unter-

schiedliche Affinität für Glucose und damit eine unterschiedliche Effizienz besitzen.

Merke:

Es gibt eine Menge von diesen GLUT-Transportern und es wird oft danach gefragt, ob die einzelnen Transporter insulinabhängig oder -unabhängig sind und wo sie vorkommen.

- GLUT1 und 3 kommen in fast allen Geweben vor (vor allem jedoch im ZNS und in Erythrozyten) und haben eine hohe Affinität zu Glucose.
- GLUT2 kommt in den Beta-Zellen des Pankreas und in der Leber vor und hat eine niedrige Affinität zu Glucose.
- GLUT4 kommt in Muskel und Fett vor.
- GLUT5 kommt im Darm und in der Niere vor.

Insulinabhängig ist nur GLUT4.

Wenn man bedenkt, dass unser Gehirn primär auf die Versorgung mit Glucose angewiesen ist, ist es ganz

wichtig, dass es auch Transporter besitzt, die eine hohe Affinität zu Glucose haben und so eine kontinuierliche Versorgung des Gehirns gewährleisten. Die Leber ist dagegen nicht primär abhängig von Glucose und nimmt daher nur dann Glucose in großen Mengen auf, wenn der Gesamt-Glucosegehalt des Blutes erhöht ist. Aus diesem Grund hat sie auch Glucosetransporter, die eine geringe Glucoseaffinität besitzen (GLUT2). **GLUT5** dient der Resorption von **Fructose**, obwohl das Protein „glucose transporter“ heißt! Hier ist also Vorsicht geboten.

Proteinresorption. Proteine werden durch **Proteasen** zu Aminosäuren oder kleineren Peptiden gespalten. Di- und Tripeptide können dann durch den apikal sitzenden **Protonen-Peptide-Symporter (PEPT1)** aufgenommen werden (sh. Abb. 9.26). Der dafür notwendige Protonengradient wird von einem Na^+/H^+ -Antiporter angetrieben. Der PEPT1 ist ein tertiär-aktiver Transporter, da der Protonengradient, den er als Energiequelle nutzt, sekundär-aktiv entsteht (sh. Abb. 9.27).

Einzelne Aminosäuren können durch Symport oder Antiport mit Natrium resorbiert werden. Diese Carrier transportieren in der Regel nicht nur einzelne Aminosäuren sondern Gruppen. Die Carrierspezifität richtet sich dabei nach bestimmten Aminosäureeigenschaften. Beispielsweise gibt es Carrier für basische Aminosäuren, für saure Aminosäuren, usw.

Übrigens:

Säuglinge unter sechs Monaten sind in der Lage, ganze Proteine per **Endozytose** aufzunehmen. Das ermöglicht die Aufnahme ganzer Antikörper aus der Muttermilch.

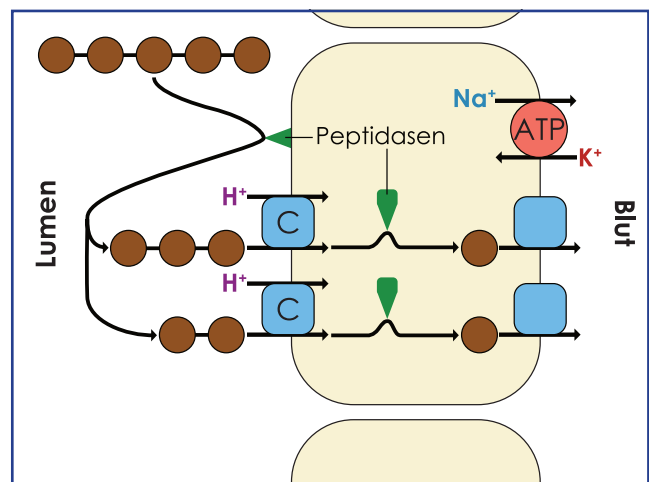
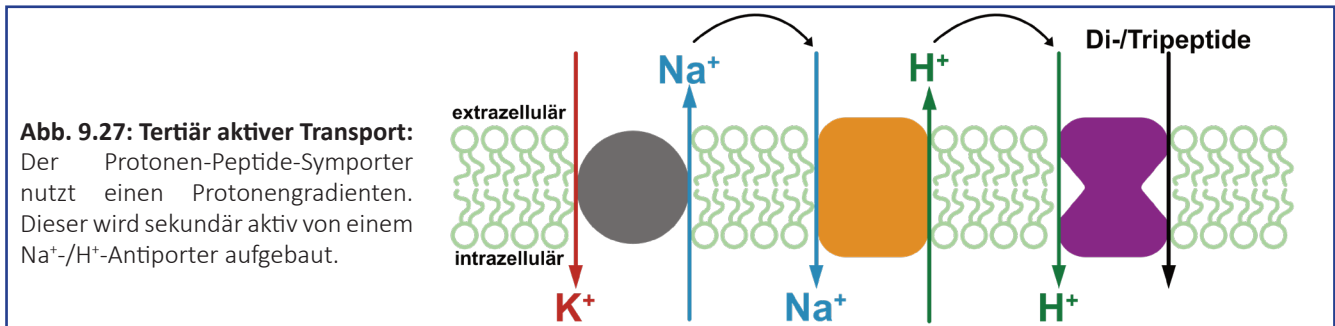


Abb. 9.26: Peptidresorption: Proteine werden im Darm-lumen von Peptidasen zu Di-, Tripeptiden und Aminosäuren gespalten. Di- und Tripeptide können im Symport mit Protonen aufgenommen werden. In der Zelle werden sie von Peptidasen zu Aminosäuren gespalten, die dann basal über Uniporter ins Blut gelangen.



Lipidresorption. Durch die Magenperistaltik wird die Nahrung gut durchmischt und durch die Magensäure aufgeschlossen. Fette verlassen den Magen am Schluss. Sie werden immer wieder vom Pylorus zurück in den Korpusbereich bewegt. Es bilden sich dadurch **feine Fetttropfchen**, die dann durch Gallensalze emulgiert werden. Lipasen sind dann in der Lage, die Fette zu spalten. Die wichtigste Lipase ist die Triacylglycerin-Lipase, die eine Co-Lipase aus dem Pankreas benötigt, um zu arbeiten. Die Lipase spaltet die Fette in **Monoacylglyceride** und **Diacylglyceride**.

Langkettige **Fettsäuren** werden durch einen Transporter namens **FATP** (**F**atty **a**cid **t**ransporting **p**rotein) in die Zelle transportiert. **Kleinere Fettsäuren** werden **protoniert** und gelangen über Diffusion in die Zelle. Dort angekommen werden sie wieder zu **Triacylglyceriden resynthetisiert**.

Cholesterin und andere Fette wie Phospholipide gelangen auch per Diffusion in die Zelle. Dort werden die Fette in **Chylomikronen** verpackt. Das sind **Lipoproteine**, die dem Transport der Fette im Blut dienen. Diese Lipoproteine haben einen **hydrophoben Kern** (aus Triacylglyceriden, Cholesterinester, langen Fettsäuren) und einen **hydrophilen Mantel** aus Phospholipiden, Cholesterin und Apolipoproteinen. So gelangen die als Chylomikronen verpackten Fette in die **Lymphbahn** und erreichen später nach Abgabe von einigen Triacylglyceriden und Cholesterinen die **Leber**. Die erstmalige Umgehung der Leber dient dazu, dass sie nicht durch die hohen Mengen an Lipiden verfettet und so in ihrer Funktion eingeschränkt wird.

Vitaminresorption. Vitamine sind Substanzen, die nötig sind, um Enzymfunktionen zu gewährleisten (Kofaktoren). Sie dienen also nicht der Energiegewinnung. Es gibt fettlösliche und wasserlösliche Vitamine. Eine nützliche Eselsbrücke, um sich die fettlöslichen Vitamine zu merken, ist **ED(E)KA**. Die Resorption dieser fettlöslichen Vitamine erfolgt gemeinsam mit den Lipiden.

Ein wasserlösliches Vitamin ist beispielsweise **Vitamin B12**. Es ist wichtig für die DNA-Synthese, ist aber

sehr empfindlich und geht schnell kaputt. Es liegt in der Nahrung geschützt in einer Proteinummantelung vor. Im Magen angekommen löst sich dieser Proteinmantel und Vitamin B12 wird an ein Protein namens **Haptocorrin** gebunden, das von den Mundspeicheldrüsen produziert wird. Die Belegzellen des Magens geben den sogenannten **intrinsic factor** mit in den Chymus. Im Duodenum erfolgt eine Art Schichtwechsel. Haptocorrin wird von Trypsin aus dem Pankreas zerstört und der intrinsic factor übernimmt die Bewachung des Vitamin B12. Im Ileum kann das Vitamin samt dem intrinsic factor durch Andocken an den sogenannten **Cubilinrezeptor** endozytotisch aufgenommen werden (sh. Abb. 9.28).

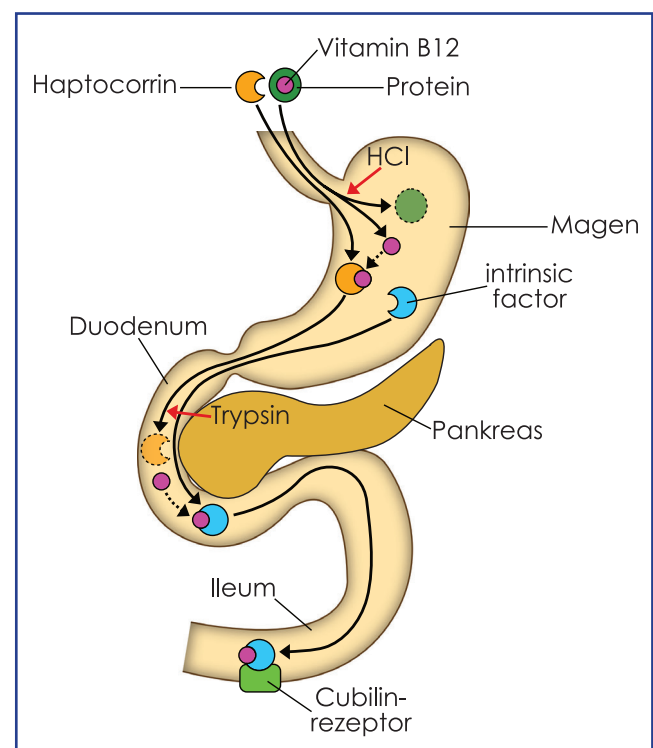


Abb. 9.28: Resorption von Vitamin B12: Im Magen wird der Proteinmantel von Vitamin B12 durch die Salzsäure zerstört. Haptocorrin bindet Vitamin B12 und schützt es damit. Im Dünndarm wird Haptocorrin von Trypsin zerstört. Vitamin B12 wird nun vom intrinsic factor gebunden. Im Ileum können intrinsic factor und Vitamin B12 resorbiert werden.

Für die Vitamine B1, B2, B6, C und H erfolgt die Resorption über eigene Transporter teils passiv, teils aktiv.

Eisenresorption. Eisen kommt in der Nahrung in zwei Formen vor, als Fe^{2+} oder Fe^{3+} . In Gemüse findet sich vor allem Fe^{3+} , in Fleisch dagegen eher als Fe^{2+} . Fe^{3+} bildet gerne Komplexe und ist daher schwer zu resorbieren. Fe^{3+} wird deshalb von einer **Reduktase** zu Fe^{2+} reduziert. Fe^{2+} kann von einem sekundär-aktiven **Protonen-Kotransporter** aufgenommen werden. Angekommen in der Zelle wird Eisen sofort an **Ferritin** gebunden (einem Eisenspeichermolekül), da Eisen in ungebundener Form toxisch für die Zelle wirkt. **Mobilferritin** bringt das an Ferritin gebundene Eisen zur basalen Seite der Zelle. Dort wird es von **Ferroportin** ins Blut transportiert. Fe^{2+} wird auf der Blutseite wieder zu Fe^{3+} umgewandelt, an das Trägerprotein **Transferrin** gebunden und zu den Zielzellen transportiert.

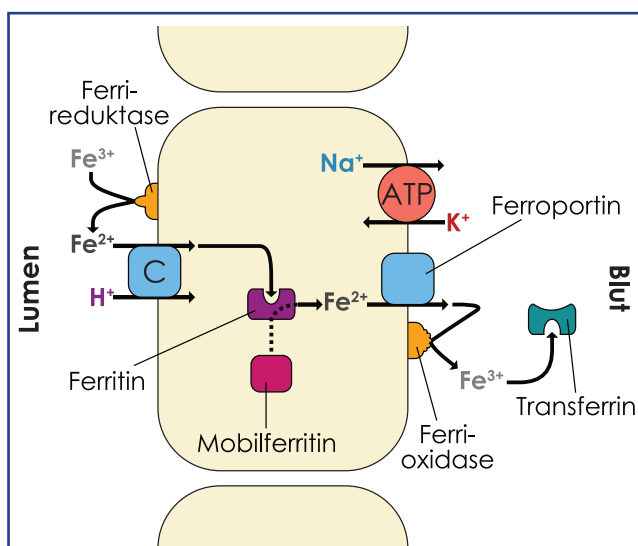


Abb. 9.29: Eisenresorption: Fe^{3+} muss im Darm zu Fe^{2+} reduziert werden. Dann kann es im Symport mit Protonen resorbiert werden. In der Zelle bindet Eisen an Ferritin und wird von Mobilferritin zur basalen Zellmembran transportiert. Dort wird es ins Blut transportiert und wieder zu Fe^{3+} oxidiert. In dieser Form bindet es an Transferrin.

Übrigens:

Da Eisen sehr gerne Komplexe bildet, sollte man bei der Einnahme von Eisenpräparaten darauf achten, dass man es nicht zusammen mit Komplexpartnern einnimmt. Dazu gehören das Calcium aus der Milch und die Tannine aus Tees.

Folsäureresorption. Folsäure ist essentiell für die Synthese von Purinbasen. Sie wird über einen **Folat-Transporter** aufgenommen, welcher Folat im Austausch gegen OH^- in die Zelle aufnimmt.

KLINIK: Lactoseunverträglichkeit und Milcheiweißunverträglichkeit

Die Milcheiweißunverträglichkeit darf nicht mit der Laktoseunverträglichkeit (Milchzuckerunverträglichkeit) verwechselt werden. Wie schon besprochen, entsteht die Laktoseunverträglichkeit durch einen Mangel des Enzyms Lactase. Bei der Milcheiweißunverträglichkeit dagegen ist kein Enzym schuld, sondern das Immunsystem. Das Milcheiweiß (**Casein**) löst bei Betroffenen eine **allergische Reaktion** aus. Das Immunsystem greift das harmlose Eiweiß an, was zu starken Bauchschmerzen führen kann. Schlimmstenfalls kann es auch zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen.

Leonard: „Gott, Sheldon. Was zur Hölle machst du da draußen?“

Sheldon: „Ich hab ein Geräusch gehört.“

Leonard: „Das waren wir. Wir haben eine Lampe umgestoßen.“

Sheldon: „Wieso solltet ihr eine Lampe umstoßen?“

Leonard: „Wir waren gerade dabei ...“

Penny: „Das geht ihn nun wirklich gar nichts an, Leonard.“

Sheldon: „Oh! Nein, sie hat Recht. Ich muss nicht wissen, was ihr gerade getan habt. Vielleicht überprüfe ich das Perimeter und mache mir etwas warme Milch.“

Leonard: „Gute Idee, mach das.“

Sheldon: „Möchtest du etwas warme Milch?“

Leonard: „Ich bin laktoseintolerant.“

Sheldon: „Und du möchtest mich nicht wieder mit lauten Geräuschen aufwecken. Sehr rücksichtsvoll von dir.“

The Big Bang Theory

Zusammenfassung:

Ein grundlegendes Prinzip im Gastrointestinaltrakt ist, dass die Triebkraft für einen bestimmten Transportvorgang durch den Natriumionengradienten gewonnen wird. Diesem Gradienten folgt auch das Wasser.

Kohlenhydrate werden zu Monosacchariden zerkleinert und dann durch SGLT1- und GLUT5-Transporter aufgenommen.

Proteine werden zu Aminosäuren und Di- und Tripeptiden zerkleinert. Peptide werden durch den Protonen-Peptide-Transporter (PEPT-1) mittels tertiär-aktivem Transport resorbiert.

Fette werden zunächst durch Emulgierung besser zugänglich gemacht. Nach deren Zerkleinerung in Fettsäuren werden diese von FATP (fatty acid transporting protein) aufgenommen. Die Resorption der fettlöslichen Vitamine (E, D, K, A) erfolgt mit den Fetten zusammen.

Vitamin B12 wird mithilfe des intrinsic factors endozytotisch im terminalen Ileum aufgenommen. Die anderen Vitamine, Folsäure und Eisen werden durch eigene Rezeptoren aufgenommen.

Eine Laktoseintoleranz entsteht durch einen Mangel des Enzyms Lactase. Bei der Milcheiweißallergie greift das Immunsystem das eigentlich harmlose Protein Casein an.

9.3 Systemische Aspekte des Verdauungstraktes

In diesem Thema muss nicht alles bis ins kleinste Detail gelernt werden. Achtet aber darauf, die Regelkreise und prinzipiellen Mechanismen zu verstehen.

Energiehaushalt

Wann haben wir Hunger? Wann sind wir satt? Diese beiden Fragen lassen sich auf den Energiehaushalt zurückführen.

Im Zuge des **Energiestoffwechsels** erzeugt oder verbraucht der Mensch ständig Energie. Wichtig ist, dass die zugeführte Energie der benötigten Energie entsprechen muss. Ist die zugeführte Energie zu klein, nehmen wir ab. Ist die zugeführte Energie zu groß, nehmen wir zu.

Wir unterscheiden anabole (aufbauende) und katabole (abbauende) Stoffwechselprozesse. Ziel ist es, das Körpergewicht auf einem **Sollwert** zu halten. Dieser Sollwert ist vermutlich größtenteils **genetisch** – teilweise jedoch auch durch **Umweltfaktoren** – bedingt. Der Sollwert bleibt jedoch keineswegs unser ganzes Leben lang konstant. Mit zunehmendem Alter steigt er, sodass beispielsweise Frauen vom 25. bis zum 65. Lebensjahr etwa 11 kg zunehmen.

Für die Regulation des Körpergewichtes sind **Regelkreise** funktionsgebend. Das wichtigste Zentrum ist der **Hypothalamus**. Es gibt zwar auch übergeordnete Zentren, diese greifen aber vermutlich nur modulierend ein. Neben dem **Sattheits- und Hungerzentrum** des Hypothalamus sind außerdem als bedeutend der **Nucleus arcuatus** (Teil der mittleren Kerngruppe des Hypothalamus) und **Nucleus tractus solitarii** (Hirnstamm) zu nennen.

Sattheits- bzw. Hungerzentrum

Man unterscheidet zwei Typen von Neuronen. **Neurone erster Ordnung** ziehen zum Sattheits-/Hungerzentrum. **Neurone zweiter Ordnung** verlaufen innerhalb dieser beiden Zentren.

Die Aktivität dieser beiden Zentren wird durch Orexigene und Anorexigene gesteuert.

- **Orexigene** sind Neurotransmitter, welche das **Hungerzentrum stimulieren** und die **Energieaufnahme erhöhen**. Dazu gehören Ghrelin, GABA,

Noradrenalin, Orexin A und B, Glucocorticoide und viele andere.

- **Anorexigene** dagegen **vermindern die Energieaufnahme**, indem sie das **Sattheitszentrum stimulieren**. Zu ihnen zählen unter anderem Leptin, Insulin, Serotonin, Acetylcholin und Adrenalin.

Mit Ghrelin und Leptin werden wir uns im späteren Verlauf dieses Themas nähergehend beschäftigen.

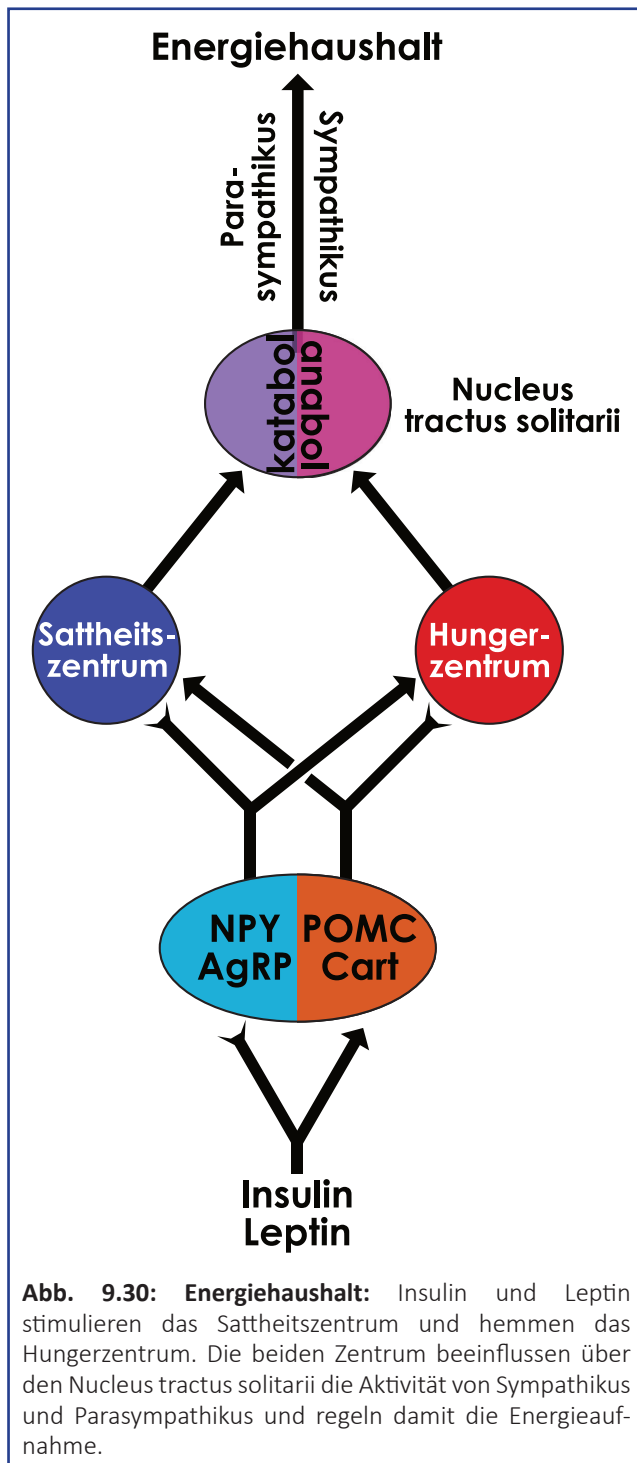
Nucleus arcuatus

Der Nucleus arcuatus ist Teil der mittleren Kerngruppe des Hypothalamus. Er besitzt zwei Neuronengruppen, die als NPY/AgRP (**Neuropeptid Y/Agouti-related Peptide**), das die Energiezufuhr stimuliert, und als POMC/Cart (**Proopiomelanocortin/Cocaineand Amphetamine-regulated transcript**), das die Energiezufuhr hemmt, bezeichnet werden.

Beide Neuronengruppen besitzen **Rezeptoren für Leptin und Insulin**. Sie empfangen damit Informationen aus dem Körper, verarbeiten sie und teilen diese dann dem Hunger- bzw. Sattheitszentrum über Neurone erster Ordnung mit.

Nucleus tractus solitarii

Der Nucleus tractus solitarii (teilweise vereinfachend als Tractus solitarius bezeichnet) ist im Hirnstamm lokalisiert. Er erhält vom **Sattheits- bzw. Hungerzentrum** (über Neurone zweiter Ordnung) und aus anderen Bereichen des Körpers (z.B. aus dem Gastrointestinaltrakt) Informationen, welche er **integriert**, damit schließlich eine sinnvolle Reaktion durchgeführt werden kann. Auch **Motivation** spielt dabei eine Rolle. Schließlich hängt das Hungergefühl nicht nur vom Körperzustand ab, sondern auch von der momentan empfundenen Lust. Dieser Aspekt wird jedoch auch von anderen Hirnzentren, v.a. im Frontallappen, verarbeitet.



Kurzzeitregulation

Wir unterscheiden zwei Regelkreise. Aufgabe der Kurzzeitregulation ist die **Kontrolle der täglichen Nahrungsaufnahme**. Ihr ist es unter anderem zu verdanken, dass wir nach einer Mahlzeit **akute Sättigkeit** empfinden (unter der Voraussetzung, dass wir genug gegessen haben).

Essen wir, werden Magen und Dünndarm gedehnt. Dies kann von **Dehnungsrezeptoren** registriert und zum Nucleus tractus solitarii und Hypothalamus weitergeleitet werden. Wir werden also satt, noch bevor die Nährstoffe resorbiert wurden.

Doch neben der Dehnung gibt es auch **chemische Signale**. Steigt beispielsweise der **Glucosespiegel** im Blutplasma, kann dies von **Glucose-sensitiven Neuronen** im Sattheits- und Hungerzentrum registriert werden.

Außerdem kann der Sympathikus das Hungerzentrum über **β -adrenerge Adrenorezeptoren** hemmen. Deshalb haben wir keinen Hunger, wenn wir aufgeregt sind (oder gerade um unser Leben kämpfen).

Ghrelin als Bestandteil der Kurzzeitregulation

Ghrelin gehört zu den Mediatoren, welche durch die Nahrung moduliert werden. Es wird von **neuroendokrinen Zellen des Gastrointestinaltraktes** freigesetzt. Ghrelin fördert die **Nahrungsaufnahme**. Deshalb sinkt seine Konzentration auch bei Nahrungsaufnahme.

Ghrelinrezeptoren befinden sich auf den **NPY-/AgRP-Neuronen**. Durch Bindung von Ghrelin depolarisieren sie und stimulieren dadurch die Energiezufuhr. Ghrelin kann über diesen Weg auch die Ausschüttung des **Wachstumshormons** (GH = **g**rowth **h**ormone) signifikant steigern.

Ghrelin spielt außerdem wahrscheinlich beim **Lernen** eine Rolle. Modellversuche zeigten, dass Lernen dann am leichtesten fällt, wenn der Magen leer ist, da der Ghrelinspiegel dann am höchsten ist. Außerdem vermutet man eine Beziehung zwischen der **Schlafdauer** und Ghrelin. Menschen, die wenig schlafen, zeigen meistens hohe Ghrelinspiegel.

Übrigens:

Ghrelin aktiviert cholinerge-dopaminerge Belohnungszentren, die nach Nahrungsaufnahme für ein befriedigendes Gefühl sorgen.

Langzeitregulation: Leptin und Insulin

Der zweite Regelkreis beschäftigt sich mit der Langzeitregulation. Hier geht es darum, das **Körpersollgewicht** möglichst konstant zu halten. Zwei Hormone sind hier besonders von Bedeutung: **Leptin und Insulin**.

Leptin. Leptin wird von **Fettzellen** produziert. Je mehr Fett der Körper aufweist, desto mehr Leptin wird produziert (sh. Abb. 9.31).

Leptin ist in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und bindet an NPY-/AgRP- und POMC-/Cart-Neuronen des Nucleus arcuatus. Die Rezeptoren gehören zu den **Tyrosinkinase-assoziierten Rezeptoren**. Werden sie aktiviert, öffnen sich **ATP-empfindliche K⁺-Kanäle**. Die **NPY-/AgRP-Neurone** – welche ja für Energiezufuhr sorgen – **hyperpolarisieren** dann. In den **POMC-/Cart-Neuronen** dagegen werden **Transkriptionsfaktoren** aktiviert, wodurch α -MSH und Cart sezerniert werden und somit das **Sattheitszentrum aktiviert** wird. Da Leptin außerdem den **Sympathikus** aktiviert, steigert es Blutdruck und Herzfrequenz. Desweiteren steigert das Hormon die **Surfactantproduktion**, erhöht die **Fertilität** und beeinflusst den **Metabolismus des Knochens**.

Insulin. Insulin hat auf die NPY-/AgRP- und POMC-/Cart-Neuronen den **gleichen Einfluss wie Leptin**, indem es ATP-sensitive K⁺-Kanäle öffnet und die Genexpression beeinflusst.

Energieaufnahme. Werden die NPY-/AgRP-Neurone nicht gehemmt, **stimulieren sie das Hungerzentrum**, welches über MCH (**M**elanin-**c**oncentrating **h**ormone) und Orexin anabole **Signale an den Nucleus tractus solitarii** sendet und so die **Energiezufuhr erhöht**. Gleichzeitig wird das **Sattheitszentrum gehemmt**. Dieses schüttet daraufhin weniger **katabole Signale**, wie Oxytocin, CRH (**C**orticotropin **r**eleasing **h**ormone) und TRH (**T**SH **r**eleasing **h**ormone) aus.

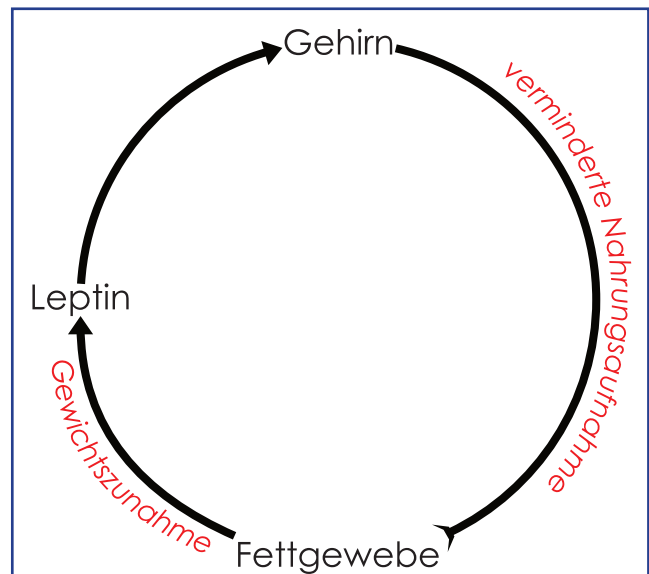


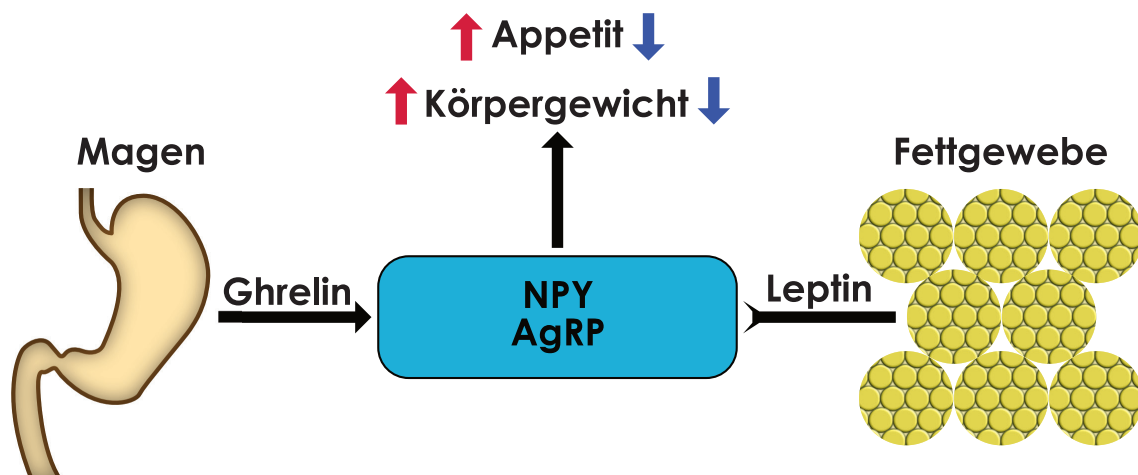
Abb. 9.31: Regelkreis von Leptin: Fettgewebe setzt Leptin frei. Bei einer Zunahme des Fettgewebes steigt entsprechend auch die Leptinfreisetzung. Leptin hemmt im Gehirn die Nahrungsaufnahme. Dadurch kann das Fettgewebe wieder reduziert werden.

KLINIK: Adipositas

Bei Adipositas handelt es sich um Fettsucht, ein Problem, das immer mehr Menschen in unserer Gesellschaft betrifft.

Wieso kann man zu viel essen? Wir haben bereits gelernt, dass der Körper keine Kosten und Mühen scheut, um das Körpergewicht konstant zu halten. Das wirft die Frage auf, wie es möglich ist, dass man überhaupt so gravierend zunehmen kann. Übergewichtige

Abb. 9.32: Leptin und Ghrelin: Ghrelin stimuliert über die NPY-/AgRP-Neurone das Hungerzentrum und steigert damit Appetit und Körpergewicht. Leptin hemmt das Hungerzentrum. Auf diese Weise werden Appetit und Körpergewicht reduziert.



Menschen besitzen **viel Fettmasse**. Daher sollten sie auch wesentlich **mehr Leptin** produzieren. Mehr Leptin bedeutet mehr Sättigkeit, weniger Hunger. Ruft man sich diesen Regelkreis in Erinnerung, leuchtet ein, dass der Fehler hier liegen muss. In der Tat produzieren übergewichtige Menschen zwar mehr Leptin, die **Rezeptoren** für dieses Hormon sind jedoch **defekt**. Es liegt eine **Leptinresistenz** vor. Das bedeutet, dass Hunger bei diesen Betroffenen eine dominanteren Stellung einnimmt als normal. Ihr Hunger kann schlechter gestillt werden.

Von Adipositas spricht man, wenn die Fettmasse **mehr als 30 %** des Idealgewichtes oder der **BMI größer als 30** ist. Beim Erwachsenen kommt es dabei im Wesentlichen zur **hypertrophen Fettsucht**. Das bedeutet, dass die Größe der Fettzellen zunimmt.

Adipöse Menschen besitzen ein u.a. erhöhtes Risiko für **Bluthochdruck, Herzinfarkte, Atherosklerose, Schlaganfälle, Brustkrebs** und **Schlafapnoe**. Auch **neurologische Folgen** können beobachtet werden. Adipositas senkt die **kognitive Leistungsfähigkeit** und erhöht das Risiko für **Demenzerkrankungen**.

Ziel bei betroffenen Patienten ist die **Gewichtsreduzierung** durch richtige **Ernährung** und ausreichend **körperliche Betätigung**. Hilfreich ist es häufig auch, im Rahmen einer **Psychotherapie** den Grund für die Essstörung zu finden und Handlungsweisen zu erlernen, welche Rückfälle ausschließen. Wenn konservative Behandlungsmethoden versagen, besteht die Möglichkeit, dass die **Adipositaschirurgie** Besserung verschaffen kann.

Übrigens:

Der BMI (**B**ody-**M**ass-**I**ndex) lässt sich durch folgende Formel berechnen. Er sollte zwischen 18,5 und 25 liegen.

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Zusammenfassung:

Orexigene sind Neurotransmitter, die das Hungerzentrum stimulieren. Anorexigene stimulieren das Sättigungszentrum.

Der Nucleus arcuatus als Teil des mittleren Hypothalamus besitzt die Neuronengruppen NPY/AgRP und POMC/Cart. Er hat Rezeptoren für Leptin und Insulin und empfängt damit Informationen aus dem Körper.

Der Nucleus tractus solitarii erhält vom Sättigungs- bzw. Hungerzentrum Informationen, die er integriert, um anschließend sinnvolle Reaktionen durchzuführen.

Akute Sättigung nach einer Nahrungsaufnahme empfinden wir aufgrund von Dehnungsrezeptoren in Magen und Dünndarm, die zum Ncl. tractus solitarii und Hypothalamus ziehen. Auch chemische Signale werden an das ZNS weitergegeben.

Ghrelin wird von neuroendokrinen Zellen des Gastrointestinaltrakts freigegeben, wenn keine Nahrung aufgenommen wird und stimuliert so NPY-/AgRP-Neurone, die die Nahrungsaufnahme fördern.

Leptin wird von Fettzellen sezerniert. Es bindet an NPY-/AgRP- und POMC-/Cart-Neurone des Nucleus arcuatus und hemmt sie. Dadurch wird das Sättigungszentrum aktiviert. Insulin hat einen ähnlichen Einfluss.

Werden NPY-/AgRP-Neurone nicht gehemmt, stimulieren sie das Hungerzentrum, welches über MCH und Orexin anabole Signale an den Nucleus tractus solitarii sendet und das Sättigungszentrum hemmt.

Bei Adipositas kommt es zu einer Leptinresistenz.

10. Neuroendokrines System

Viele unserer Körperfunktionen werden durch Hormone reguliert. Das neuroendokrine System ist damit einer der heimlichen Regenten unseres Körpers. Störungen in einem der Regelkreise des hormonellen Systems können dramatische Folgen haben. Für das Verständnis dieser Erkrankungen ist es notwendig, sich mit den wichtigsten Hormonen des menschlichen Körpers vertraut zu machen.

Kevin de Silva, Dhurjati Paul

10.1 Grundlagen	312
10.2 Hormone des endokrinen Pankreas	315
10.3 Calcium- und Phosphatstoffwechsel	322
10.4 Schilddrüsenhormone	327
10.5 Glucocorticoide	333
10.6 Androgene	339
10.7 Östrogene und Progesteron	343
10.8 Andere Hormone	348

10.1 Grundlagen

Was sind Hormone?

Definition. Unser Körper besteht aus einer Vielzahl von Zellen, die zum Teil unterschiedliche Aufgaben erfüllen. Das kann ganz schön kompliziert werden. Damit niemand aus der Reihe tanzt, ist es notwendig, dass unsere Zellen miteinander kommunizieren können (*sh. Abb. 10.1*).

Eine Möglichkeit dafür besteht beispielsweise über gap junctions, bei der die Zellen in direktem Kontakt miteinander stehen. Eine andere Möglichkeiten haben wir im Gefäßsystem kennengelernt. Autakoide, die vom Endothel produziert werden, können zu den Muskelzellen diffundieren und dort Reaktionen auslösen. Da auf diesem Wege benachbarte Zellen erreicht werden, spricht man auch vom **parakrinen** Signalweg. Beide Möglichkeiten ermöglichen allerdings nur eine Kommunikation über kurze Strecken.

Aushilfe schaffen die Hormone. Hormone sind Signalstoffe, die ins Blut abgegeben werden. Auf diese Weise können sie große Strecken zurücklegen, bevor sie an ihre Zielzellen binden. Diesen Signalweg nennt man auch **endokrin**.

Ein Problem stellt der endokrine Transport im Blut für **lipophile** – also fettliebende – Hormone dar. Diese lösen sich im Blut (das ja überwiegend aus Wasser besteht) nicht. Unser Körper hat dieses Problem gelöst, indem er diese Hormone an **Plasmaproteine** bindet. Das hat noch einen Vorteil. Plasmaproteine verlängern häufig auch die Halbwertszeit der Hormone. Die **Halbwertszeit** ist die Zeit, nach der die Konzentration eines Stoffes auf die Hälfte abgefallen ist. Je länger die Halb-

wertszeit eines Hormons, desto länger liegt es im Blut vor und desto länger kann es wirken.

Merke:

Hormone sind Signalstoffe, die ihre Zielzellen über den Blutweg (endokrin) erreichen.

Bildung. Viele Hormone sind Peptide oder Proteine und werden deshalb im **rauen endoplasmatischen Reticulum** gebildet, meist als **Prohormon**, einer Vorstufe, bei der noch ein Teil abgespalten werden muss, bevor das fertige Hormon entsteht. Die Hormone können dann ausgeschüttet werden, woran der Golgi-Apparat beteiligt ist, oder gespeichert werden. Oft ist ein Calciumeinstrom der Reiz für die Freisetzung gespeicherter Hormone.

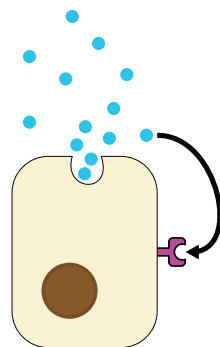
Hypothalamisch-Hypophysäre Achse

Hypothalamus und Hypophyse stellen eine Vielzahl von Hormonen her. Natürlich ist es wichtig, dass unser Körper genau steuern kann, wie und wann er welche Hormone ausschütten muss. Daher hat er ein System entwickelt, das prinzipiell für alle Hormone gilt, die vom Hypothalamus ausgeschüttet werden. Doch vorher ein kurzer Abstecher in die Anatomie:

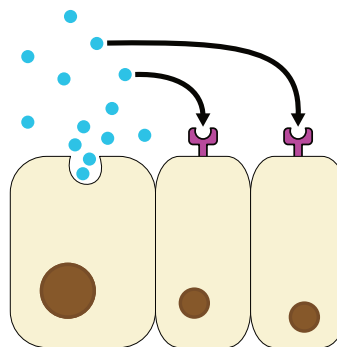
Anatomie. Die Hypophyse unterteilt sich in einen Vorderlappen und einen Hinterlappen (*sh. Abb. 10.2*). Der Hinterlappen wird auch als **Neurohypophyse** bezeichnet. Hier enden die Axone von Neuronen aus dem Hypothalamus. Der Hypothalamus stellt zwei Hormone her (**ADH** und **Oxytocin**), die über das Axon

Abb. 10.1: Signalwege:

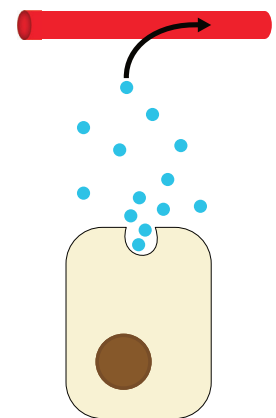
Über den autokrinen Signalweg kann sich eine Zelle selbst steuern. Bindet ein Botenstoff an Rezeptoren benachbarter Zellen, spricht man vom parakrinen Signalweg. Botenstoffe, die ins Blut ausgeschüttet werden, greifen auf den endokrinen Signalweg zurück.



autokrin



parakrin



endokrin

der Neurone bis in die Neurohypophyse transportiert werden, wo sie dann ausgeschüttet werden können.

Der Vorderlappen – die **Adenohypophyse** – gehört nicht zum Hypothalamus. Genau genommen ist sie nicht mal Teil des Gehirns, weil sie nicht aus Nervengewebe, sondern aus Drüsengewebe besteht.

Zwischen Hypothalamus und Hypophyse besteht ein besonderes Gefäßgeflecht, das man auch als Wundernetz bezeichnet: Am Hypothalamus existiert ein erstes Kapillarbett. Die nachgeschalteten Gefäße verlaufen dann zur Hypophyse und bilden dort ein zweites Kapillarbett (wir erinnern uns: in der Niere gab es ein ähnliches Prinzip). Dieses anatomische Phänomen ist wichtig, für den Regelkreis, den wir uns gleich ansehen. Er ermöglicht es nämlich, dass der Hypothalamus durch Hormone direkt auf die Adenohypophyse einwirken und so deren Hormonfreisetzung steuern kann.

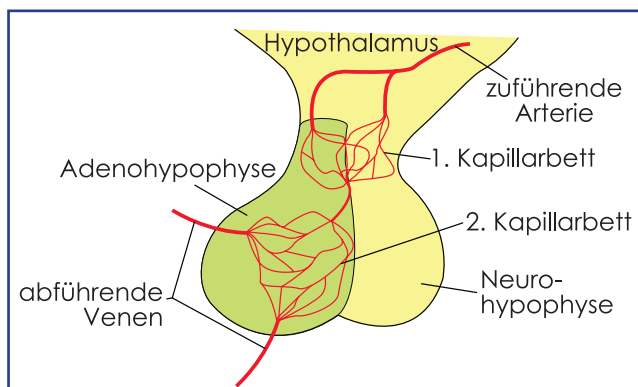


Abb. 10.2: Anatomie der Hypophyse: Die Hypophyse lässt sich in die vordere Adenohypophyse und die hintere Neurohypophyse unterteilen. Die Gefäße, die Hypothalamus und Hypophyse versorgen, bilden zwei aufeinander folgende Kapillarbetten.

Regelkreis. Der Hypothalamus bildet sogenannte **Liberine** (releasing hormones) und **Statine** (release inhibiting hormones). Diese werden ins Blut ausgeschüttet und gelangen dann zur Adenohypophyse. Für die meisten Hormone, die die Adenohypophyse produziert, gibt es eigene Liberine und Statine. Liberine fördern und Statine hemmen die Produktion und Freisetzung des entsprechenden Hormons. Das Hormon wiederum, das aus der Adenohypophyse freigesetzt wurde, hat eine Wirkung auf den Hypothalamus. Steigt nämlich die Konzentration des Hormons im Blut, hemmt es im Hypothalamus die Freisetzung seines Liberins (sh. Abb. 10.3). So wird verhindert, dass mehr Hormon freigesetzt wird als nötig. Man spricht daher auch vom Prinzip der **negativen Rückkopplung**.

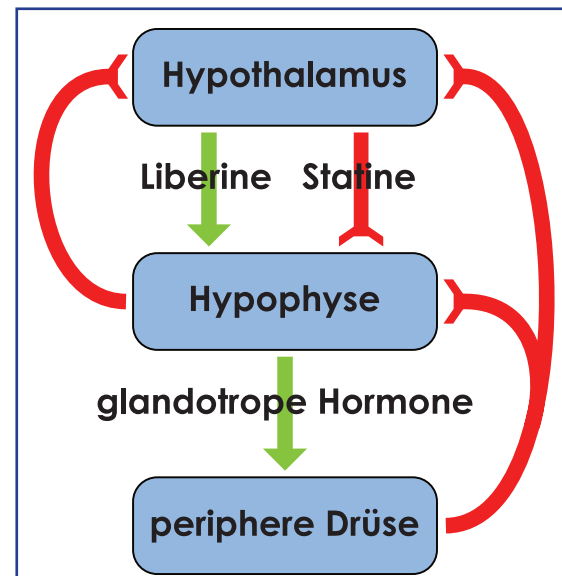


Abb. 10.3: Hypothalamisch-Hypophysäre Achse: Der Hypothalamus beeinflusst die Aktivität der Hypophyse durch Liberine und Statine. Die Hypophyse kann periphere Drüsen durch glandotrope Hormone stimulieren. Über eine negative Rückkopplung hemmt die periphere Drüse dann Hypophyse und Hypothalamus.

Übrigens:

Das Prinzip der negativen Rückkopplung gilt für fast alle Hormonsysteme, nicht nur für die der hypothalamisch-hypophysären Achse.

Drei Gründe für einen Hormonüberschuss

Kommt es zu Störungen im Regelkreis eines Hormons, kann es zu einem Hormonüberschuss kommen. Dabei unterscheidet man prinzipiell drei Arten.

Beim **primären Hormonüberschuss** kommt es zu einer Proliferation der Zellen, die das Hormon produzieren. Mehr Zellen bedeutet natürlich auch, dass mehr Hormone produziert werden können. Das kann einerseits völlig normal sein, weil unser Körper mehr Hormone braucht. Andererseits kann das aber auch krankhaft sein. Typisch ist das zum Beispiel bei Tumoren, bei denen die Zellen sich unkontrolliert vermehren.

Bei einem **sekundären Hormonüberschuss** ist der Übeltäter der Regelkreis des Hormons. Ist dieser Regelkreis an irgendeiner Stelle gestört, kann es unter Umständen zu einem Hormonüberschuss kommen,

zum Beispiel wenn die negative Rückkopplung nicht mehr funktioniert.

Zu einem **tertiären Hormonüberschuss** kommt es, weil die Zellen, die das Hormon produzieren, über sehr lange Zeit hinweg stimuliert wurden. Ähnlich wie beim primären Hormonüberschuss kommt es dann zu einer Proliferation der Zellen, was zum Hormonüberschuss führt.

Zusammenfassung:

Hormone sind Signalstoffe, die ins Blut abgegeben werden, um ihre Zielzellen zu erreichen. Sie nutzen also den endokrinen Signalweg. Proteo- und Peptidhormone werden in der Regel im endoplasmatischen Reticulum als Prohormon gebildet.

Im Hypothalamus produzierte Hormone werden die Axone der Nerven entlang bis zu ihren Endigungen in der Neurohypophyse transportiert, wo sie ins Blut abgegeben werden können.

Ebenfalls im Hypothalamus produzierte Liberine und Statine können über den Blutweg die Adenohypophyse erreichen und dort die Freisetzung von Hormonen stimulieren bzw. hemmen. Die Adenohypophyse kann dann periphere Drüsen stimulieren. Über eine negative Rückkopplung wird dann die Aktivität von Hypothalamus und Hypophyse gehemmt.

Ein primärer Hormonüberschuss entsteht durch eine Proliferation der produzierenden Zellen. Ein sekundärer Hormonüberschuss entsteht durch eine Störung des Regelkreises. Ein tertiärer Hormonüberschuss entsteht durch lange Stimulation der produzierenden Zellen.

10.2 Hormone des endokrinen Pankreas

Insulin: Struktur und Biosynthese

Insulin wird im **rauen endoplasmatischen Reticulum** der **B-Zellen** (bzw. β -Zellen) des Pankreas als **Präproinsulin** gebildet. Dieses besitzt noch eine Signalkette namens **SRP** (**S**ignal **R**ecognition **P**article). Es wird benötigt, um die Insulin-Vorstufe zum **rauen endoplasmatischen Reticulum** (rER) zu lotsen. Dort wird das SRP abgespalten und man spricht ab dann vom **Proinsulin**. Es besteht aus drei Peptidketten, vom N- zum C-Terminus: B–C–A (*sh. Abb. 10.4*). Vom rER wird es zum Golgi-Apparat transportiert, wo es proteolytisch prozessiert wird. Dabei wird das C-Peptid zwischen B und A abgespalten. Da B und A allerdings über zwei Disulfidbrücken verknüpft sind, bleiben diese trotzdem miteinander verbunden. Das nun reife Insulin wird mit Hilfe von Zink gemeinsam mit dem C-Peptid in Granula gespeichert.

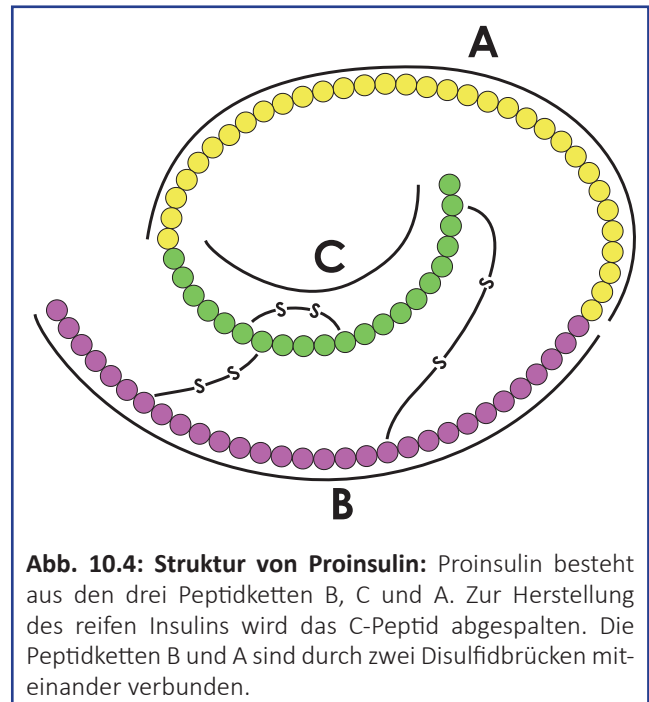


Abb. 10.4: Struktur von Proinsulin: Proinsulin besteht aus den drei Peptidketten B, C und A. Zur Herstellung des reifen Insulins wird das C-Peptid abgespalten. Die Peptidketten B und A sind durch zwei Disulfidbrücken miteinander verbunden.

Übrigens:

Anstatt die Insulinkonzentration zu bestimmen, wird in der Klinik häufig die Konzentration des C-Peptids gemessen. Dieses hat nämlich eine wesentlich höhere Halbwertszeit und kann länger zurückverfolgt werden. Hilfreich ist dies z.B. bei Patienten mit Diabetes mellitus. Ob das C-Peptid eine Funktion erfüllt oder nur „Abfall“ ist, ist bisher noch nicht geklärt.

Beverly: „Nun, Leonards jüngerer Bruder, Michael, hat eine Professur für Jura in Harvard und seine Schwester hat kürzlich erfolgreich ein menschliches Pankreas in einen erwachsenen Gibbon transplantiert.“

Howard: „Dann steht sie kurz vor der Heilung des Diabetes?“

Beverly: „Nun, wieso sonst sollte sie ein Pankreas in einen Gibbon implantieren?“

Howard: „Wow, Sie müssen sehr stolz sein.“

Beverly: „Warum sollte ich? Es sind nicht meine Erfolge ... Ich muss urinieren.“

The Big Bang Theory

Freisetzung von Insulin

Die B-Zellen der Langerhans-Inseln verfügen über **konstitutive GLUT2-Uniporter**, welche die erleichterte Diffusion von Glucose in die Zelle ermöglichen. Der Transporter verfügt nur über eine geringe Affinität für Glucose. Das führt dazu, dass die Glucose langsamer aufgenommen wird als in den meisten anderen Zellen. Das ist auch sinnvoll, denn wie wir gleich lernen werden, senkt Insulin den Blutzuckerspiegel. Durch die niederaffinen GLUT2-Uniporter steigt die intrazelluläre Glucosekonzentration in den B-Zellen nur dann, wenn der Plasmaspiegel für Glucose auch hoch genug ist.

Gelangt Glucose nun auf diese Weise vom Blut in die Zelle, wird es dort in diversen Stoffwechselprozessen verarbeitet (Glykolyse, Citratzyklus, Oxidative Phosphorylierung). Dabei entsteht ATP. Die steigende Konzentration von ATP schließt **ATP-sensitive K⁺**-

Kanäle. Da der Ausstrom von Kalium auf diese Weise reduziert wird, verbleiben positive Ladungen in der Zelle und sie **depolarisiert**. Als Folge daraus öffnen **spannungsabhängige Calciumkanäle**. Der Calciumstrom in die Zelle ermöglicht – wie beim Muskel auch – die Diffusion von **Ca²⁺ aus dem ER** ins Cytosol. Der dadurch rapide steigende Calcium-Spiegel bewirkt die **Insulinausschüttung** (sh. Abb. 10.5).

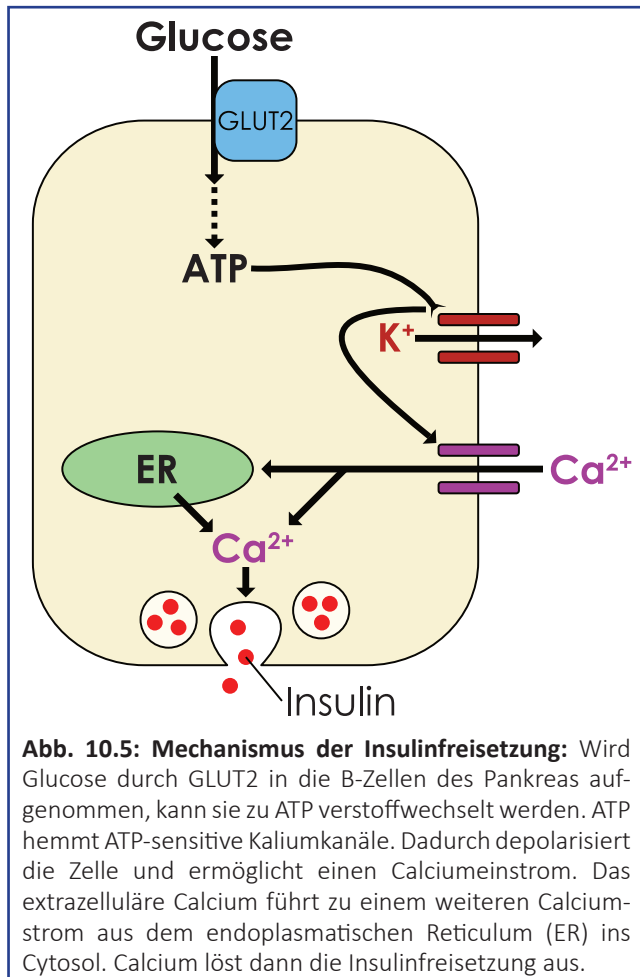


Abb. 10.5: Mechanismus der Insulinfreisetzung: Wird Glucose durch GLUT2 in die B-Zellen des Pankreas aufgenommen, kann sie zu ATP verstoffwechselt werden. ATP hemmt ATP-sensitive Kaliumkanäle. Dadurch depolarisiert die Zelle und ermöglicht einen Calciumeinstrom. Das extrazelluläre Calcium führt zu einem weiteren Calciumstrom aus dem endoplasmatischen Reticulum (ER) ins Cytosol. Calcium löst dann die Insulinfreisetzung aus.

Regulatoren der Insulinfreisetzung. Im Prinzip kann alles, was Auswirkungen auf das Membranpotential hat, die Sekretion von Insulin beeinflussen.

Hyperkaliämie steigert das Membranpotential beispielsweise, weil die Triebkraft für Kalium sinkt (kleinerer Konzentrationsgradient zwischen intra- und extrazellulär), wodurch mehr positive Ladungen in der Zelle bleiben. Das fördert die Sekretion dementsprechend. **Hypokaliämie** dagegen hemmt sie.

Weitere Faktoren greifen regulatorisch in diese Prozesse ein.

GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) – entsteht im Dünndarm aus Proglucagon – steigert die Exozytose der Vesikel durch **G_s-gekoppelte Rezeptoren**. cAMP-

aktivierte Proteinkinase A phosphoryliert nämlich Ca²⁺-Kanäle und erhöht damit deren Offenwahrscheinlichkeit. Gleichzeitig bindet cAMP an EPAC (**Exchange protein directly activated by cAMP**). EPAC aktiviert den Ryanodin-Rezeptor, was bekanntermaßen die Calciumfreisetzung aus dem ER erhöht.

Übrigens:

Wird Glucose intravenös verabreicht und dadurch der Blutzuckerspiegel erhöht, sinkt der Blutzuckerspiegel im Anschluss langsamer ab als bei oraler Aufnahme von Glucose. Grund dafür ist unter anderem GLP-1. Oral aufgenommene Glucose durchläuft den Gastrointestinaltrakt und führt daher zur Freisetzung von GLP-1 und anderer Mediatoren, die die Insulinausschüttung stimulieren, noch bevor die Glucose in die Blutbahn gelangt.

Der **Sympathikus** wirkt diesem Prozess durch die Aktivierung von α_2 -Adrenorezeptoren entgegen, die an **G_i-Proteine** gekoppelt sind.

Acetylcholin als Zeichen eines erhöhten Parasympathikustonus und **Cholecystokin** erhöhen über **G_q-gekoppelte Rezeptoren** die Insulinfreisetzung. Wie wir wissen, führt die Aktivierung der Phospholipase C zur Bildung der second messenger IP₃ und DAG. IP₃ entlässt Calciumionen aus dem ER, während DAG Proteinkinase C aktiviert, welche durch Phosphorylierung des Exozytoseapparats ähnliche Effekte hervorruft wie PKA.

Auch **Aminosäuren**, v.a. Arginin und Leucin, und **freie Fettsäuren** können die Freisetzung von Insulin steigern. Man vermutet, dass auch sie über G-Protein gekoppelte Rezeptoren wirken. Der genaue Mechanismus wurde jedoch noch nicht verstanden.

Übrigens:

Basal wird Insulin phasisch alle 15 Minuten sezerniert. Diese pulsatile Sekretion ist wahrscheinlich für die Effektivität des Insulins wichtig, da es die Funktion des Insulin-Rezeptors garantiert.

Wirkung von Insulin

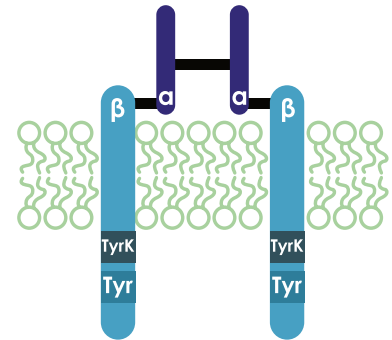
Der Insulinrezeptor liegt als **Dimer** vor und besitzt eine **Tyrosin-Kinase-Domäne**. Die Bindung von Insulin führt deshalb zur **wechselseitigen Phosphorylierung** eines Tyrosinrestes (jede Hälfte des Dimers phosphoryliert den Tyrosinrest der anderen Hälfte). Da sich der Rezeptor gewissermaßen selbst phosphoryliert, spricht man auch von **Autophosphorylierung**. Der Rezeptor wird dadurch aktiviert. Die Aktivierung des Insulinrezeptors löst eine komplexe Signalkaskade aus, die zum Einen in die Genexpression eingreift und zum Anderen Kinasen aktiviert, die andere Proteine aktivieren bzw. deaktivieren kann. Die genauen Protein-Protein-Interaktionen brauchen zumindest für die Physiologie (eher in der Biochemie) nicht im Detail gelernt werden. Es reicht zu verstehen, dass Insulin seine Wirkung über eine komplexe Kaskade aus Sekundärproteinen erzielt.

Übrigens:

Wer die Signalkaskade, die Insulin aktiviert, trotzdem lernen möchte:

Proteine wie **IRS** (**I**nsulin-**R**ezeptor-**S**ubstrat) oder **SHC** binden an den aktivierten Rezeptor und werden ebenfalls phosphoryliert. Beide aktivieren dann über **GRB2** und **Sos** den **Ras-MAP-Kinaseweg** (näheres dazu ist bitte den Büchern der Biochemie zu entnehmen), was sich auf die **Genexpression** auswirkt. So werden beispielsweise vermehrt Enzyme hergestellt, die der Glykolyse dienen. Da genregulatorische Mechanismen Zeit benötigen, greift Insulin noch auf weitere Wege zurück. **IRS** ist nämlich auch in der Lage, das Protein **PI3** (sprich: p i 3) zu binden, welches PIP_2 zu PIP_3 phosphoryliert. Dieses dient als Ankerplatz für **PDK** und **PKB**. PDK phosphoryliert wiederum **PKB/Akt** und **mTOR**. mTOR phosphoryliert ebenfalls PKB/Akt und aktiviert dieses damit vollends. Die Kinase PKB/Akt kann nun durch Phosphorylierung verschiedene Stoffwechselwege aktivieren oder inaktivieren.

Abb. 10.6: Insulinrezeptor: Der Insulinrezeptor ist ein Dimer. Jede Hälfte besitzt eine Tyrosin-Kinase-Domäne (TyrK). Wird Insulin gebunden, werden wechselseitig Tyrosinreste (Tyr) phosphoryliert.



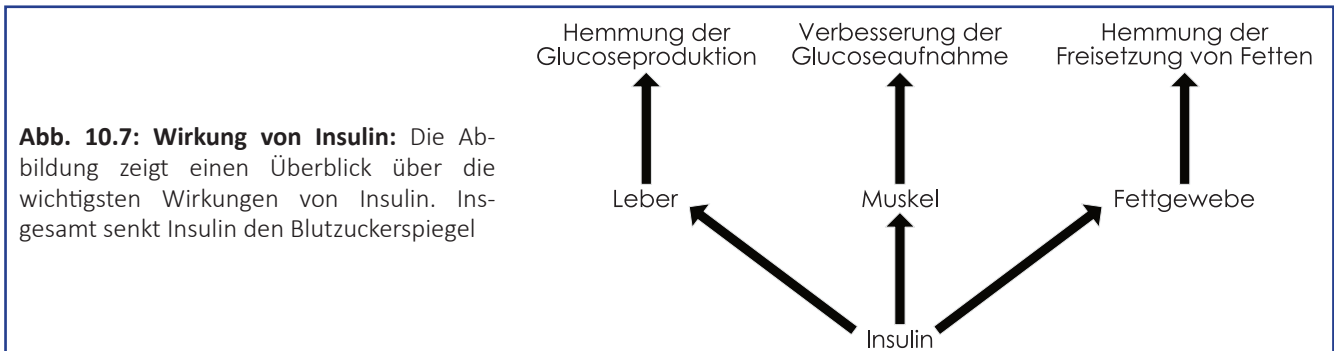
Leber. Die Hauptwirkung entfaltet Insulin in Hepatozyten. Dort ist es wesentlich stärker konzentriert als in der Peripherie, da der Blutabfluss aus dem Pankreas hauptsächlich über die Leber erfolgt. Insulin erhöht die Fähigkeit der Leber, Glucose in Form von Glykogen (Stärke) zu speichern, indem die Aktivität der Glykogen-Synthase erhöht wird.

Auf ähnlichem Wege werden Schlüsselenzyme der **Glykolyse** aktiviert und der **Gluconeogenese** gehemmt. Insulin fördert also auch den Abbau von Glucose. Auch die **Fettsäure-Synthese** und **Lipogenese** werden gefördert, die **Lipolyse** dagegen gehemmt.

Fettgewebe. In Adipozyten werden durch Insulin hochaffine **GLUT4-Uniporter** in die Zellmembran eingebaut, die vorher in Vesikeln innerhalb der Zelle gelagert wurden. GLUT4 nehmen Glucose sehr effizient auf. Insulin fördert also die Glucoseaufnahme in die Zelle. Auch in Adipozyten wird die **Fettsäuresynthese** und **Fettspeicherung** gesteigert.

Muskeln. Auch die Membran der Muskelzellen wird durch Insulin mit dem **GLUT4-Uniporter** versehen. Die aufgenommene Glucose wird größtenteils in Glykogen umgewandelt und so gespeichert. Ein Teil der Glucose wird auch durch Glykolyse abgebaut.

Sonstige Prozesse. Vielerorts wird zusätzlich die **Na⁺/K⁺-ATPase** stimuliert. Angesichts der erhöhten metabolischen Aktivität ist dies ein notwendiger Prozess. Nach Mahlzeiten kann so zudem vermehrt Kalium aufgenommen werden. Die Aktivierung eines **Na⁺/H⁺-Antiporters** führt zu einer intrazellulären **Alkalose** (basischer pH-Wert). Viele Enzyme der Glykolyse haben ein pH-Optimum im alkalischen Bereich, weshalb sie dadurch stimuliert werden. Insbesondere im Skelettmuskel wird außerdem die Aufnahme von Aminosäuren gefördert. Indirekt steigert das die Proteinbiosynthese, weil mehr Substrate dafür zur Verfügung stehen.

**Merke:**

Insulin senkt den Blutzuckerspiegel durch Stimulation anaboler (= aufbauender) Stoffwechselwege. Katabole (= abbauende) Stoffwechselwege werden gehemmt.

Glucagon: Struktur und Biosynthese

Glucagon entsteht aus Präproglucagon in den **A-Zellen** (bzw. α -Zellen) des Pankreas. Diese Vorstufe gespalten, wobei Glucagon als eines der Spaltprodukte entsteht (sh. Abb. 10.8).

Übrigens:

Interessanterweise wird Präproglucagon auch im Dünndarm gebildet, wird dort jedoch anders gespalten. Hier entstehen GLPs und ein Fragment. Wie GLP-1 auf die Insulin-Sekretion wirkt, wurde bereits besprochen.

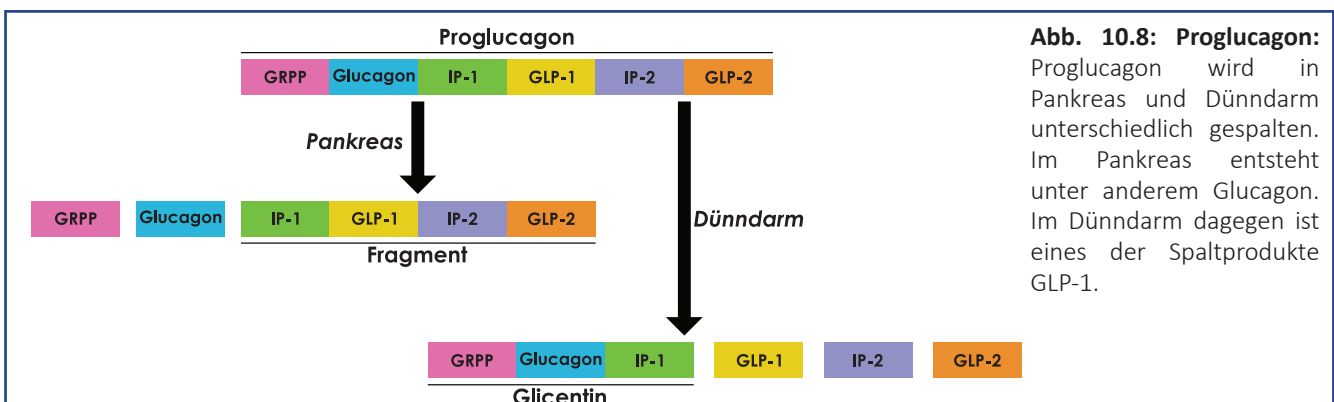
Freisetzung von Glucagon

Der genaue Mechanismus der Glucagon-Ausschüttung ist noch nicht vollständig geklärt. Eine **Abnahme des Glucosespiegels** kann die Glucagon-Freisetzung steigern. Ob Glucose direkt auf die A-Zellen wirkt, indirekt über Insulin oder die Glucosekonzentration von Neuronen im Hypothalamus registriert wird, welche die A-Zellen anschließend regulieren, ist unbekannt. Am wahrscheinlichsten ist eine Kombination dieser Prozesse. A-Zellen besitzen Insulinrezeptoren. Insulin kann auf diese Weise die Freisetzung von Glucagon hemmen.

Ein wichtiger Stimulus für die Glucagonsekretion sind **Aminosäuren**, vor allem Arginin. Bei Aufnahme einer proteinreichen Mahlzeit wirkt Glucagon auf diese Weise dem Insulin entgegen und verhindert so einen Abfall des Blutglucosespiegels.

Weitere Stimuli sind Katecholamine, Cholecystokin, sowie Sympathikus- (Adrenalin) und Parasympathikus-tonus (Acetylcholin).

Die B-Zellen des Pankreas sezernieren neben Insulin auch GABA, welches die A-Zellen hemmt. Auch auf diese Weise können die B-Zellen die Glucagonfreisetzung reduzieren. Somatostatin hemmt die Ausschüttung von Glucagon.



Wirkung von Glucagon

Glucagonrezeptoren sind mit **G_s-Proteinen** gekoppelt, was über die uns bekannte Signalkaskade Proteinkinase A aktiviert. Über Phosphorylierung von Schlüsselenzymen kann so auch Glucagon in den Stoffwechsel der Zelle eingreifen.

Glucagon **hebt den Blutzuckerspiegel**. Dies erreicht es beispielsweise, indem es in der Leber den Glykogenabbau fördert und den Glykogenaufbau und die Glykolyse hemmt. Gleichzeitig wird die Gluconeogenese der Leber stimuliert. In der Leber wird also die Bildung freier Glucose gefördert, die dann ins Blut ausgeschüttet werden kann. In Muskel und Fett hemmt Glucagon den Einbau von GLUT4-Uniportern.

Merke:

Insgesamt stimuliert Glucagon katabole Stoffwechselwege. Anabole Prozesse dagegen werden gehemmt. Glucagon erhöht dadurch den Blutzuckerspiegel.

Übrigens:

Wieso wirkt Glucagon überwiegend nur auf die Leber? Glucagon hat als Ziel, den Blutzuckerspiegel zu erhöhen. Bei der Gluconeogenese und beim Glykogenabbau entsteht als vorletzter Schritt Glucose-6-Phosphat. Damit die Glucose nun ins Blut abgegeben werden kann, muss der Phosphatrest abgespalten werden. Muskelzellen besitzen das dafür notwendige Enzym (Glucose-6-Phosphatase) allerdings nicht. Die Muskelzellen können Glucose also nicht ins Blut abgeben. Daher wäre es auch unsinnig, wenn Glucagon den Glykogenabbau in den Muskeln stimulieren würde. Das würde nur die Glykogenreserven zerstören, ohne Auswirkungen auf den Blutzuckerspiegel zu haben.

KLINIK: Diabetes mellitus

Wir unterscheiden Diabetes mellitus vom Typ 1 und Typ 2.

Typ-1-Diabetes, der sich häufig schon im Kindesalter manifestiert, ist eine **Autoimmunerkrankung**, bei der

Antikörper die B-Zellen des Pankreas zerstören. Als Folge davon fehlt Insulin nahezu völlig. Da Insulin die Glucagonausschüttung hemmt, steigt der Glucagonspiegel an. Dies führt zu einer zusätzlichen Erhöhung der Glucoseplasmakonzentration.

Die Inzidenz von **Typ-2-Diabetes** steigt mit zunehmendem Alter, weshalb man oft auch von Altersdiabetes spricht. Risikofaktoren sind beispielsweise Adipositas oder Bluthochdruck. Es handelt sich um einen **Defekt im Insulinrezeptor** oder in der darauffolgenden Signalkaskade. Man spricht auch von Insulinresistenz. Der Körper kann also Insulin ausschütten, dieses wirkt aber nicht mehr stark genug. Ursache der Insulinresistenz ist oft eine chronisch gesteigerte Insulinkonzentration, die beispielsweise im Rahmen von Adipositas entstehen kann, oder ein Gendefekt, der ein Protein der Signalkaskade des Insulinrezeptors beeinträchtigt.

Typische Folgen:

- **Hyperglykämie:** Da GLUT4-Uniporter kaum noch in die Zellmembran eingebaut werden, verbleibt die Glucose im Blut. Weil das Insulin zudem nicht mehr auf den Stoffwechsel einwirkt, begünstigt dies die Entstehung von Glucose.
- **Pro Lipolyse, contra Triacylglyceridsynthese:** Der fehlende Einfluss von Insulin begünstigt die Zunahme freier Fettsäuren. Der Überschuss an Acetyl-CoA (entsteht beim Abbau freier Fettsäuren) überanspricht die Mitochondrien. Der weitere Abbau von Acetyl-CoA wird erschwert. Als Folge wird Acetyl-CoA zu Ketonkörpern umgewandelt (Ketonkörpersynthese, vgl. Lehrbücher der Biochemie). Ketonkörper sind Säuren. Ein vermehrter Anstieg dieser Produkte führt daher zur metabolischen Azidose.
- **Glucosurie und Ketonurie:** Die Masse an Glucose und Ketonkörpern kann von der Niere nicht mehr bewältigt werden. Sie werden nicht mehr vollständig zurückresorbiert, da die entsprechenden Transportprozesse übersättigt sind. Als osmotisch aktive Teilchen halten sie das Wasser zurück. Es kommt zur osmotischen Diurese. Da Ketonkörper als Salze vorliegen, verliert man in der Regel auch Natrium und Kalium.
- **Glucagon:** Insulin hemmt normalerweise die Glucagonausschüttung. Der Wegfall dieses Prozesses verstärkt die bestehende Problematik, weil Glucagon ja den Glucosespiegel hebt. Der gestiegene Glucagonspiegel induziert zudem eine vermehrte Proteolyse.

- **Diabetische Mikroangiopathien:** Die Folgeerkrankungen betreffen häufig besonders kleine und mittlere Gefäße, wie die der Retina und am Glomerulum der Niere.
- **Coma diabeticum:** Bei akutem Insulinmangel können die bestehenden Probleme zum Diabeteskoma führen. Flüssigkeitsverlust, Dehydratation, Elektrolytverschiebungen und Sauerstoffmangel sind die Hauptauslöser.

Langzeitfolgen. Durch den gestiegenen Blutzuckerspiegel kommt es zur nicht-enzymatischen Glykosylierung von Proteinen, was deren Funktion nachhaltig beeinträchtigen kann. Man spricht von **advanced glycation end products** (AGE). Zu den Proteinen, die glykosyliert werden, gehört unter anderem auch Hämoglobin, das dann HbA1c genannt wird. Die Bestimmung von HbA1c gehört deshalb zur Routineuntersuchung bei Patienten, bei denen man sehen will, ob ihr Blutzuckerspiegel gut eingestellt ist. Dieser kann nämlich stark schwanken und hängt auch davon ab, was und wann der Patient das letzte Mal gegessen hat. Hat er beispielsweise kurz vor der Blutabnahme etwas gegessen, ist der Blutzuckerspiegel natürlich erhöht. Der HbA1c-Wert allerdings schwankt deutlich langsamer und ist stabiler. Er lässt Aussagen über den Blutzuckerspiegel der letzten 12 Wochen zu.

Glucose wird zunehmend zu **Sorbit** und **Fructose** umgesetzt. Diese osmotisch aktiven Substanzen führen zu osmotischen Zellschäden. Die Synthese dieser Moleküle benötigt **NADPH**. Selbiges wird jedoch bei der Entgiftung von **Peroxiden** gebraucht, die nun vermehrt anfallen und die Zellen schädigen können. Die Folgen sind vor allem Bindegewebsbildung und daraus resultierend beispielsweise Herzinfarkte und Durchblutungsstörungen. Sorbit und Fructose trüben zudem die Augen (**Katarakt**).

Neurologische Erkrankungen, vor allem des vegetativen Nervensystems und der sensorischen Nerven, und **Atherosklerose** sind ebenfalls typische Begleiterscheinungen.

Therapie. Bei Typ-1-Diabetes wird **Insulin substituiert**. Ein wichtiger Ansatz ist die sogenannte **Basis-Bolus-Therapie**. Dabei erhält der Körper einmal täglich eine Dosis lang wirkendes Basalinsulin. Dies sind Analoga von Insulin, die nur sehr langsam in Monomere dissoziieren und damit über einen weiten Zeitraum ins Blut übergehen. Dies simuliert die Basiskonzentration von Insulin, die praktisch immer vorliegt. Nach Mahlzeiten muss der Patient dann zusätzlich einen Bolus von Insulin spritzen, der an die Mahlzeit angepasst werden muss. Schließlich schüttet

auch unser Körper bei Mahlzeiten nicht immer gleich viel Insulin aus, sondern orientiert sich beispielsweise an der Menge an Zucker im Essen.

Bei Diabetes mellitus vom Typ 2 im Frühstadium kann bereits die **Umstellung des Lebensstils** hilfreich sein. Dazu gehören eine gesunde Ernährung und Sport. Leider halten sich Patienten an diese Vorgaben nicht immer. Dann helfen **Metformin** (Absenkung des Glucosespiegels durch Hemmung von Gluconeogenese und Glykogenolyse), **Thiazolidindione** (aktivieren Transkriptionsfaktoren, welche Adipocyten entstehen lassen und die Speicherung von Lipiden induzieren) und **Sulfonylharnstoffe** (stimulieren die Insulinsekretion durch Hemmung des ATP-abhängigen Kaliumkanals).

Zusammenfassung:

Bei der Umwandlung von Proinsulin in Insulin wird das C-Peptid abgespalten.

Gelangt Glucose über GLUT2-Uniporter in die B-Zellen des Pankreas, kommt es durch den Abbau der Glucose zum Anstieg des ATP-Spiegels. Dieser schließt ATP-sensitive Kaliumkanäle, was durch Depolarisation einen Calciumeinstrom in die Zelle begünstigt. Dies führt zur Freisetzung von Insulin. Auch andere Ursachen für eine Hebung des Membranpotentials oder Botenstoffe wie GLP-1 fördern die Insulinfreisetzung. Somatostatin hemmt sie.

Insulin bindet an Rezeptoren mit Tyrosin-Kinase-Aktivität und bewirkt in der Leber über eine komplexe Kaskade von Sekundärproteinen eine Stimulierung der Glykolyse und Hemmung der Gluconeogenese. In Muskel und Fett werden GLUT4-Uniporter eingebaut. Fettzellen werden zur Speicherung angeregt, Muskelzellen zur Proteinbiosynthese. Insulin führt außerdem zur Stimulierung der Na⁺/K⁺-ATPase und des Na⁺/H⁺-Antiporters und bewirkt so eine intrazelluläre Alkalose.

Glucagon wird aus Präproglucagon in den A-Zellen des Pankreas gebildet. Hauptstimulus für seine Freisetzung sind Aminosäuren. Glucagonrezeptoren sind G_s-gekoppelt. Über Phosphorylierung von Proteinen werden Glykogenabbau und Gluconeogenese gefördert.

Insulin senkt den Blutzuckerspiegel. Glucagon hebt den Blutzuckerspiegel.

Bei Diabetes mellitus Typ I werden die B-Zellen des Pankreas autoimmunologisch zerstört. Diabetes mellitus Typ 2 entsteht meist im hohen Alter durch einen Defekt der Insulinrezeptoren oder der darauf folgenden Signalkaskade. Folgen sind u.a. Hyperglykämie, Förderung der Lipolyse, Glucosurie, Ketonurie, Steigerung der Glucagonfreisetzung, diabetische Mikroangiopathie, Coma diabeticum, advanced glycation end products und Katarakt.

10.3 Calcium- und Phosphatstoffwechsel

Funktionen von Calcium

Calcium nimmt im menschlichen Körper eine wichtige Rolle ein. Es kontrolliert und reguliert viele Funktionen, was es zu einem essentiellen Bestandteil unseres Körpers macht.

Knochen. Ca^{2+} liegt im Knochen als Salz vor (Calciumphosphat, Calciumcarbonat). Je stärker der Knochen dadurch **mineralisiert** ist, desto fester und widerstandsfähiger wird er.

Intrazellulärer Transmitter. Die intrazelluläre Calciumkonzentration liegt bekanntermaßen bei etwa 100 nmol/l, extrazellulär dagegen bei 2 mmol/l. Dieser hohe **Gradient** (ein Verhältnis von 20.000 : 1) kann benutzt werden, um über den Einstrom von Calcium aus dem Extrazellulärraum oder aus Calciumspeichern (z.B. aus dem SR) **Muskelkontraktionen, Transportprozesse, Hormon- und Transmitterausschüttungen oder Stoffwechselprozesse** anzuregen. Es gibt zudem Transkriptionsfaktoren (z.B. DREAM = **d**ownstream **r**egulatory **e**lement **a**ntagonist **m**odulator), die durch Calcium direkt aktiviert werden können. Ca^{2+} steuert also auch die **Genexpression**. Zudem ist die Beteiligung von Calcium bei Zellmigration, Zellproliferation und Apoptose zu erwähnen.

Extrazelluläres Calcium. Extrazelluläres Calcium vermindert die Durchlässigkeit von **tight junctions**. Zudem ist Calcium für viele Schritte der **Blutgerinnung** notwendig. Durch Bindung an **Ca^{2+} -Rezeptoren**, die in der Plasmamembran liegen, kann Calcium die Ausschüttung des Parathormons reduzieren. Auf gleichem Wege wird die Harnkonzentration in der Henle-Schleife gehemmt, die Protonensekretion im Magen gesteigert und die HCO_3^- -Ausschüttung im Pankreas gehemmt.

Aufnahme und Speicherung. Im Darm wird Calcium über epitheliale Ca^{2+} -Kanäle aufgenommen. In der Niere dagegen kann es parazellulär bzw. transzellulär resorbiert werden. Gespeichert wird Ca^{2+} durch calciumbindende Proteine oder in Zellorganellen, wie dem SR des Muskels.

Calcitriol

Synthese. Calcitriol gehört zu den wichtigsten Hormonen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels. Es entsteht aus **Cholesterin** und wird daher als **Steroidhormon** bezeichnet. Die Synthese von Calcitriol erfolgt in mehreren Schritten, die teils in Haut, Leber und Niere erfolgen. In der Haut erfolgt die Bildung der Zwischenstufe **Vitamin D**. Für diesen Reaktionsschritt wird **UV-Licht** benötigt.

Übrigens:

Vitamin D ist daher das einzige Vitamin, das wir selbst herstellen können. Dennoch hat in Deutschland über die Hälfte der Bevölkerung einen Vitamin D-Mangel.

Wirkung. Als lipophiles Hormon wird Calcitriol im Blut mit dem Bindungsprotein **Calbindin** transportiert. Da es lipophil ist, kann es an den Zielzellen über die Plasmamembran der Zielzellen diffundieren und gelangt so ins Cytosol. Dort befindet sich der Rezeptor, der nach Aktivierung als Transkriptionsfaktor wirken kann und dann die Proteinbiosynthese bestimmter Gene auslöst. Zu den Zielgenen gehören u.a. Ca^{2+} -Kanäle, Ca^{2+} -ATPasen, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher, $\text{Na}^+/\text{PO}_4^{3-}$ -Cotransporter und Ca^{2+} -bindende Proteine wie Calbindin.

Während die parazelluläre Calciumresorption im Dünndarm hormonunabhängig funktioniert (da das Calcium einfach zwischen den Darmzellen durch ins Blut diffundiert, sind keine Transporter notwendig), greift Calcitriol in die transzelluläre Route ein (*sh. Abb. 10.9*). Ca^{2+} -Ionen diffundieren über die gebildeten **Calciumkanäle** in die Zelle und werden dort an **Calbindin** gebunden. Calbindin lotst das Calcium dann auf die basale Zellseite, wo **Ca^{2+} -ATPasen** und **$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher** die Ionen anschließend ins Blut transportieren.

Wozu braucht man Calbindin?

Indem Calbindin das freie Calcium in den Enterozyten bindet, sinkt dort die freie Calciumkonzentration. Das ist wichtig, denn die freie Calciumkonzentration ist es, die den Konzentrationsgradienten zwischen intra- und extrazellulär ausmacht. Obwohl also unter Umständen viel Calcium in den Darmzellen ist, wird das Calcium trotzdem weiterhin in den Enterozyten diffundieren.

Phosphat wird auf apikaler Seite über **$\text{Na}^+/\text{PO}_4^{3-}$ -Cotransporter** im Symport mit zwei Natriumionen in die

Zelle aufgenommen und verlässt sie über **Phosphatkanäle**.

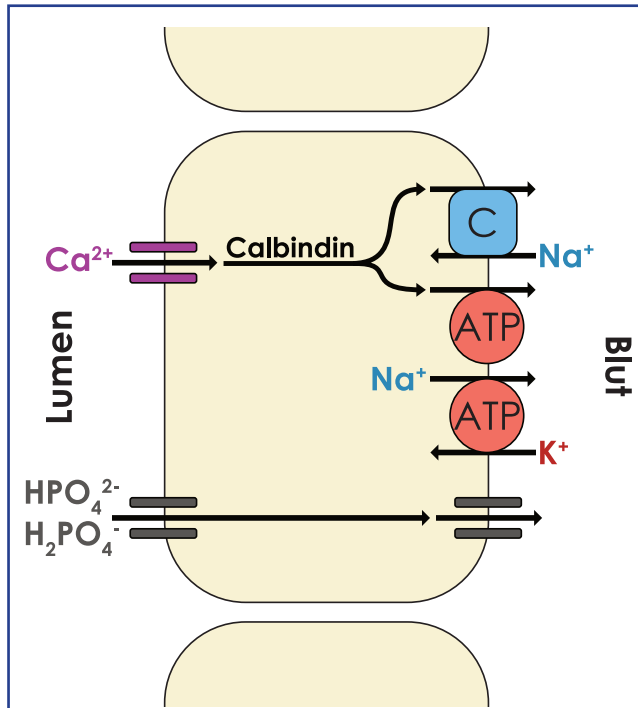


Abb. 10.9: Wirkung von Calcitriol auf die Resorption im Darm: Calcium kann im Darm über apikale Kanäle aufgenommen werden. In der Zelle bindet es an Calbindin und kann basal primär und sekundär aktiv ins Blut abgegeben werden. Phosphat wird über Kanäle resorbiert. Calcitriol steigert die Proteinbiosynthese der geeigneten Transportproteine.

Die Effekte von Calcitriol auf die **Niere** sind analog dazu zu verstehen. Proximal wird die Resorption von Phosphat, distal von Calcium verstärkt.

Am Knochen regelt Calcitriol den Auf- und Abbau. Allein schon die vermehrte Bereitstellung von Calcium- und Phosphat-Ionen sorgt für einen effektiveren **Aufbau**.

Calcitriol kann aber auch Calcium und Phosphat aus dem **Knochen mobilisieren**. Es regt Osteoblasten zur Produktion von M-CSF (**m**acrophage **c**olony-**s**timulating **f**actor) an, was die Reifung von Osteoklasten stimuliert. Gleichzeitig sezernieren Osteoblasten unter Einfluss von Calcitriol das Hormons RANKL (RANK-Ligand), das an RANK (**r**eceptor **a**ctivator of **n**uclear factor **k**appa) auf Osteoklasten bindet. RANKL stimuliert auf diese Weise eine ATP-abhängige Protonenpumpe. Unter der Katalyse von Carboanhydrase werden nun vermehrt Protonen und via Exozytose lysosomale Proteasen und Phosphatasen mit saurem pH-Optimum abgegeben, was den Knochen letztlich abbaut und Calcium und Phosphat freisetzt.

Calcitriol wirkt deshalb nicht ausschließlich auf den Knochenaufbau sondern auch auf den Knochenumbau. Um Knochen beispielsweise eine bestimmte Form zu geben, muss an manchen Stellen Knochen abgebaut und andernorts wieder aufgebaut werden.

Parathormon

Synthese. In den Hauptzellen der **Nebenschilddrüse** wird **Parathormon** (PTH) produziert, gespeichert und sezerniert. Es wird bei **niedriger Ca^{2+} -Konzentration** freigesetzt. Bei hohen Calcium-Konzentrationen dagegen bindet Ca^{2+} an Ca^{2+} -sensorische Rezeptoren vom Typ G_q . Die daraus resultierende intrazelluläre Calciumfreisetzung mittels IP_3 und die Aktivierung von PKC durch DAG hemmen die Exozytose der PTH-Vesikel und die PTH-Biosynthese (sh. Abb. 10.10). Calcitriol kann die Biosynthese von PTH durch Bindung an den Promotor, der die Proteinbiosynthese steuert, ebenfalls blockieren.

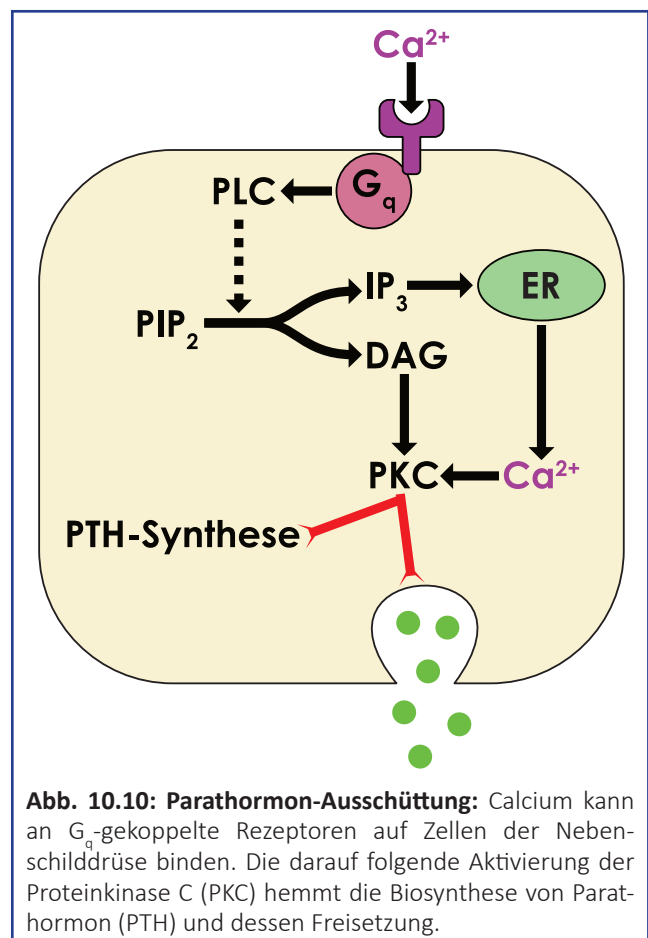


Abb. 10.10: Parathormon-Ausschüttung: Calcium kann an G_q -gekoppelte Rezeptoren auf Zellen der Nebenschilddrüse binden. Die darauf folgende Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) hemmt die Biosynthese von Parathormon (PTH) und dessen Freisetzung.

Übrigens:

Parathormon heißt so, weil es von der Nebenschilddrüse (para = neben) sezerniert wird. Die Nebenschilddrüse wird auch Glandula parathyroidea genannt.

Wirkung. Die Hauptaufgabe von PTH ist die Konstanthaltung der extrazellulären Calciumkonzentration.

PTH wirkt an Knochen und Niere über **PTH₁-Rezeptoren**, die an G_s und G_q gekoppelt sein können. Am **Knochen mobilisiert** es **Ca²⁺**. Es fördert also den Calciumabbau aus dem Knochen. Im Knochen kann Calcium jedoch nur gemeinsam mit Phosphat freigesetzt werden. Bei vermehrter Mobilisierung könnte Calcium dann als das Salz Calciumphosphat im Blut ausfallen. Calciumphosphat kann Gefäße und Organe verkalken lassen. Die Plasmakonzentration von Phosphat darf daher einen Grenzwert nicht überschreiten.

In der **Niere** fördert PTH deshalb zwar die **Calcium-resorption**, hemmt aber die **Phosphatresorption**. Die Steigerung der Calciumresorption erfolgt durch die Aktivierung apikaler Calciumkanäle vor allem im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife und im distalen Tubulus. Durch den Abbau apikaler **Na⁺-/PO₄³⁻-Symporter** wird die Phosphatresorption gehemmt. So kann das Ausfallen von Calciumphosphat verhindert werden. Zudem hemmt PTH den **Na⁺-/H⁺-Antiport** in der Niere und damit die **HCO₃⁻-Resorption**. Dies ist wichtig, da durch Mobilisierung der Knochensalze sonst eine metabolische Alkalose drohen würde.

Außerdem wird PTH für den finalen Schritt in der **Bio-synthese von Calcitriol** benötigt, der in der Niere erfolgt.

Übrigens:

PTH₂-Rezeptoren finden sich in ZNS, Pankreas, Testikeln und Plazenta.

Calcitonin

Das Peptidhormon Calcitonin wird in den **C-Zellen der Schilddrüse** synthetisiert. Es wird bei **erhöhten extrazellulären Calciumkonzentrationen** freigesetzt. Ähnlich wie beim Freisetzungsmechanismus des Parathormons werden durch Bindung von Calcium an Rezeptoren G_q-Proteine aktiviert, was zu einer erhöhten intrazellulären Calciumkonzentration führt. In

diesem Falle induziert diese jedoch die Freisetzung des Hormons.

Calcitonin wirkt in vielerlei Hinsicht als Gegenspieler zum Parathormon.

- Calcitonin wirkt auf den **Knochenaufbau**. Es hemmt über G_s die resorptive Aktivität von Osteoklasten. Gleichzeitig werden Osteoblasten stimuliert.
- Im Darm führt es zu einer Hemmung der **Calcium-resorption**.
- In der Niere fördert es geringfügig die Ausscheidung von Na⁺, Ca²⁺ und Phosphat (die Hemmung der Phosphatresorption ist die einzige Gemeinsamkeit mit dem Parathormon).

Die Wirkung von Calcitonin lässt schnell nach, weil die Zellen rasch desensitivieren (sich also schnell an Calcitonin gewöhnen und nicht mehr darauf reagieren). Wozu braucht man Calcitonin dann überhaupt?

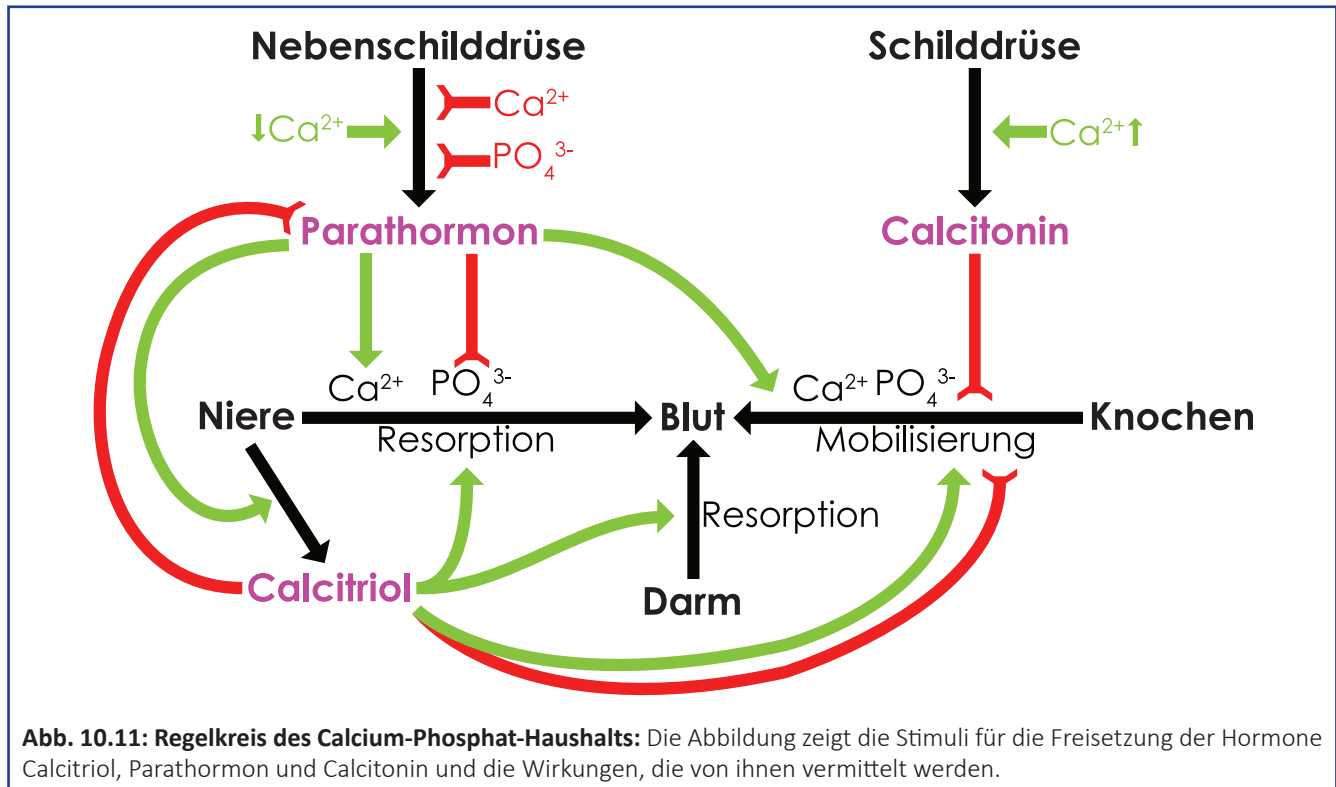
Aufgrund der raschen Verwertung von Calcium aus der Nahrung wird mittels Calcitonin die PTH-Freisetzung nicht reduziert. Ohne Calcitonin würde aufgrund steigender Calciumkonzentration der PTH-Spiegel sinken, wodurch Ca²⁺ ohne Verwertung in der Niere wieder ausgeschieden werden würde. Zudem brauchen wir Parathormon ja für die Synthese von Calcitriol. Und dieses wiederum brauchen wir, um das Calcium sinnvoll verwerten zu können.

Zusammenfassender Regelkreis

Das Parathormon wird bei wenig Calcium ausgeschüttet, bei wenig Phosphat oder viel Calcium dagegen wird seine Sezernierung gehemmt. Parathormon mobilisiert Calcium und Phosphat aus dem Knochen, steigert die Calciumresorption in der Niere und hemmt die Resorption von Phosphat. Es wird außerdem für die Biosynthese von Calcitriol benötigt.

Calcitriol hemmt die PTH-Ausschüttung, man spricht von negativer Rückkopplung. Das Hormon steigert die Resorption von Calcium und Phosphat in Darm und Niere und fördert den Knochenumbau (Auf- und Abbau).

Calcitonin wird bei hohem Ca²⁺-Spiegel ausgeschüttet und dient der raschen Umsetzung von Calcium aus der Nahrung.



KLINIK: Fehlregulationen des Ca^{2+} -/ PO_4^{3-} -Stoffwechsels

Hyperparathyreoidismus. Von einem Hyperparathyreoidismus spricht man bei einer **übermäßigen** Produktion und Freisetzung von Parathormon.

Primärer Hyperparathyreoidismus entsteht durch ein Adenom oder Karzinom der Nebenschilddrüsen. Ursache ist die vermehrte Masse an Gewebe und teilweise auch eine verminderte Anzahl an calciumsensitiven Rezeptoren bzw. deren reduzierte Funktion.

Ein **sekundärer Hyperparathyreoidismus** entsteht durch massiven Calciumverlust wie etwa infolge einer chronischen Niereninsuffizienz.

Der **tertiäre Hyperparathyreoidismus** ist entweder toxisch bedingt oder chronische Folge eines sekundären Hyperparathyreoidismus durch permanente Störung des Regelkreises.

Folgen sind in jedem Fall die vermehrte Mobilisierung von Calcium aus dem Knochen und damit der Abbau des Knochens, Nierensteine und Verkalkungen der Gefäße.

Hypoparathyreoidismus. Hypoparathyreoidismus ist eine **Unterfunktion** der Nebenschilddrüsen, was zu einem Mangel an Parathormon führt. Häufigste

Ursache ist eine **Schädigung der Nebenschilddrüsen** bei Eingriffen im Bereich der Schilddrüse, wie einer Thyreoidektomie (Schilddrüsenentfernung). Doch auch Autoimmunreaktionen und Entzündungen können die Symptomatik hervorrufen.

Symptome sind unter anderem **Parästhesien** (Jucken oder Kribbeln der Haut) und **Tetanien** (Krämpfe).

Wieso? Die spannungsgesteuerten Natriumkanäle von Neuronen können Ca^{2+} binden, was zu einer Konformationsänderung führt und die Aktivität der Kanäle dadurch reduziert. Ein Abfall des Calciumspiegels gibt die Na^+ -Kanäle frei, was die Bildung eines spontanen Aktionspotentials erleichtert und so beispielsweise eine Tetanie begünstigt.

Vitamin-D-Mangel. Der Hauptgrund für Vitamin-D-Mangel ist **zu wenig Sonnenlicht bzw. UV-Licht**. Wie bereits erwähnt entsteht Vitamin D in der Haut aus Cholesterin mit Hilfe von UV-Licht. Wird zu wenig Vitamin D gebildet, entsteht auch zu wenig Calcitriol.

Vitamin-D-Mangel ist in Europa sehr häufig. Über die Hälfte der Bevölkerung leidet darunter. Eine Studie der Universitätsklinik Lübeck hat sogar gezeigt, dass 30 % der (norddeutschen) Menschen unter einem schweren Vitamin-D-Mangel leiden.

Sekundärer Hyperparathyreoidismus ist eine der Folgen des Vitamin-D-Mangels, da der hemmende Einfluss von Calcitriol auf PTH entfällt.

Beim Erwachsenen führt der Mangel letztlich zur **Osteomalazie**, der Entmineralisierung des Knochens. Problematisch ist der Vitamin-D-Mangel besonders bei Frauen. Nach der Menopause sind sie anfällig für Osteoporose. War die Knochenmineralisierung vorher durch zu wenig Vitamin D gestört, steigt die Gefahr einer Osteoporose extrem stark an. Empfehlungen zufolge sollte man bei Frauen bereits vor dem 20. Lebensjahr eine Untersuchung auf Vitamin D machen, um gegebenenfalls möglichst früh mit Nahrungsergänzungstabletten entgegenwirken zu können.

Beim ungeborenen Kind bzw. Kleinkind führt der Vitamin-D-Mangel zur **Rachitis**, einer Knochenverformung, da das für die Mineralisierung des fetalen bzw. kindlichen Skeletts benötigte CaHPO_4 fehlt.

Vitamin-D-Überschuss. Ein Überschuss an Vitamin D entsteht typischerweise durch die **übermäßige Zufuhr** über die Nahrung (z.B. durch Nahrungsergänzungsmittel). Durch die steigende Konzentration von Ca^{2+} und PO_4^{3-} kommt es zu **Weichteilverkalkungen** (v.a. von Niere und Gefäßen) und **Organschäden**.

Calcitonin-Überproduktion. Infolge eines medullären Schilddrüsenkarzinoms bzw. durch eine C-Zell-Hyperplasie kann der Calcitoninspiegel erheblich steigen. Folge ist die **Hypocalciämie**, sowie ein vermehrter **Knochenumbau**.

Klotho und FGF23

Klotho ist ein Proteohormon. Seine Bindung an den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 1 (FGFR1) ermöglicht die Bindung von Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) an seinen Rezeptor. FGF23 stammt aus dem Knochen und hemmt in der Niere die Calcitriol-Synthese sowie die Rückresorption von Phosphat.

Störungen in der Regulation von Klotho und FGF23 sollen eine Rolle bei der Alterung des Gefäßsystems und beim Calcium-Phosphat-Haushalt spielen. Zudem zeigen Knockout-Mäuse für FGF23 und Klotho eine signifikant verminderte Lebensdauer.

Zusammenfassung:

Calcium mineralisiert den Knochen und ist als intra- oder extrazellulärer Transmitter an vielen Vorgängen in unserem Körper beteiligt.

Das Steroidhormon Calcitriol entsteht aus Cholesterin. Es wird in mehreren Zwischenschritten gemeinsam in Haut, Leber und Niere gebildet. Für die Produktion des Zwischenprodukts Vitamin D wird UV-Licht benötigt.

Als lipophiles Hormon wird es im Blut gebunden an Calbindin transportiert und wirkt in den Zielzellen als Transkriptionsfaktor. Es produziert im Dünndarm und in der Niere u.a. Kanäle und Transporter, die die Resorption von Calcium und Phosphat ermöglichen. Am Knochen wirkt Calcitriol auf den Aufbau, ist jedoch auch beim Knochenabbau beteiligt.

Parathormon entsteht in der Nebenschilddrüse und wird bei niedrigen Calciumkonzentrationen freigesetzt. Es bewirkt eine Calciummobilisation am Knochen und fördert den finalen Schritt der Calcitriolsynthese. Durch Steuerung von Transportproteinen in der Niere fördert es die Calciumresorption, hemmt jedoch die Phosphataufnahme.

Calcitonin wird von den C-Zellen der Schilddrüse synthetisiert. Bei erhöhten Calciumkonzentrationen wird es freigesetzt und wirkt auf den Knochenaufbau. Die rasche Verwertung von Calcium durch Calcitonin verhindert eine Ausscheidung von Calcium in der Niere.

Beim Hyperparathyreodismus wird zu viel Parathormon produziert, was u.a. zu Knochenabbau und Nierensteinen führt. Beim Hypoparathyreodismus dagegen kommt es durch zu wenig Parathormon zu Parästhesien und Tetanien.

Vitamin-D-Mangel führt ebenfalls zum Hyperparathyreodismus. Folge des Mangels ist die Osteomalazie beim Erwachsenen bzw. die Rachitis beim Kind. Vitamin-D-Überschuss bewirkt eine Weichteilverkalkung.

Eine Calcitonin-Überproduktion kann zur Hypocalciämie führen.

Klotho ist ein Proteohormon das bei der Alterung des Gefäßsystems und beim Calcium-Phosphat-Haushalt eine regulierende Rolle spielt.

10.4 Schilddrüsenhormone

Biosynthese und Ausschüttung

Synthese. Für die Biosynthese im Follikellumen der Schilddrüse wird Iodid benötigt. Dieses gelangt über einen **Na⁺-/I⁻-Symport** in die Schilddrüsenzelle. Per Antiport mit Chlorid durch das Transportprotein **Pendrin** wird es dann ins Follikellumen transportiert, wo die Hormonsynthese stattfindet (sh. Abb. 10.12). Auch das tyrosinreiche Protein **Thyreoglobulin** wird in den Follikel sezerniert.

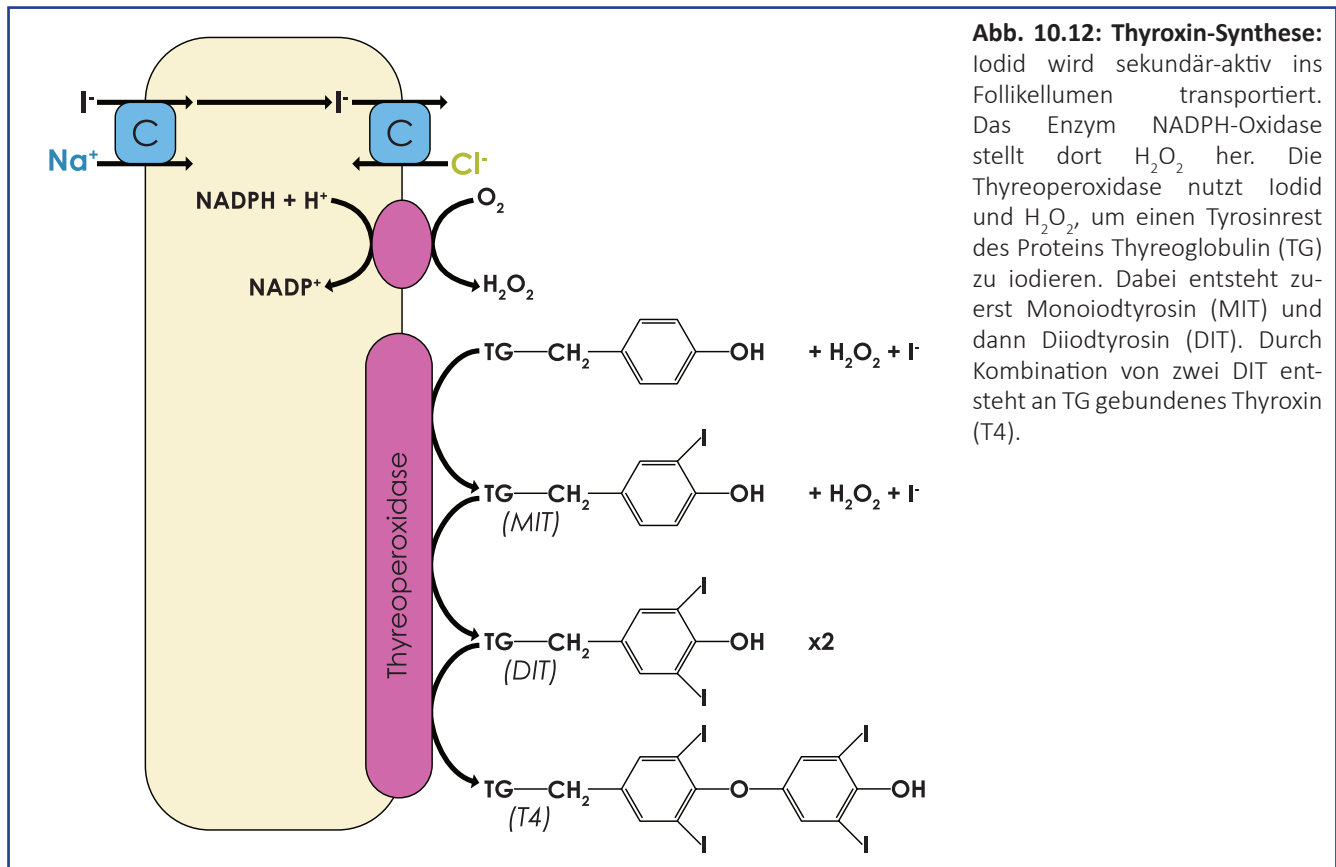
Im Follikellumen angekommen muss das Iodid **oxidiert** werden. Eine **NADPH-Oxidase** stellt dafür **H₂O₂** her. Die Thyreoperoxidase katalysiert dann die Iodierung von Tyrosinringen des Thyreoglobulins. Dabei entstehen entweder **Monoiodtyrosin (MIT)** oder (in wesentlich größerer Menge) **Diiiodtyrosin (DIT)**. Das gleiche Enzym überträgt entweder ein MIT oder ein DIT auf ein DIT. Dadurch entstehen proteingebundenes **T₃** (10 %) und **T₄** (90 %). Die Zahl gibt dabei die Anzahl der Iodreste an. Wird also ein DIT auf DIT übertragen, entsteht T₄. Wird MIT auf DIT übertragen, entsteht T₃.

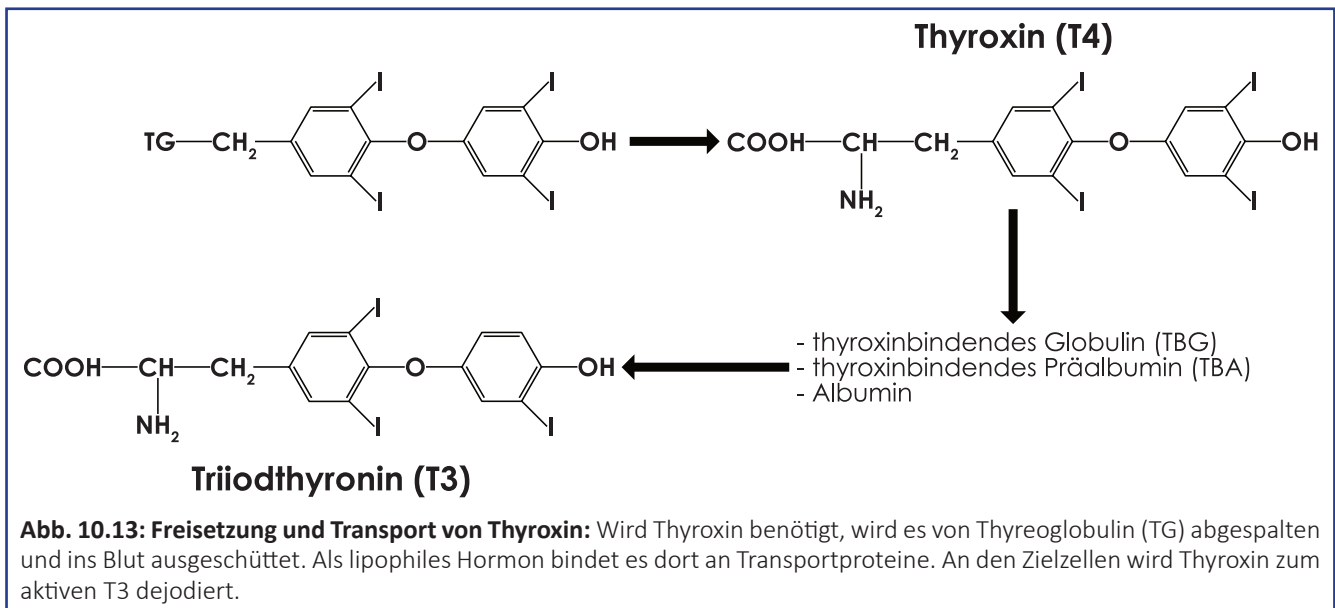
T₄ wird - insbesondere in der Klinik - auch **Thyroxin** genannt.

Bei Bedarf wird nun Thyreoglobulin mitsamt T₃/T₄ per Pinozytose aufgenommen und in Lysosomen proteolytisch abgebaut. Dabei werden T₃ und T₄ frei und können ins Blut abgegeben werden.

Dass hauptsächlich das **weniger aktive** T₄ produziert wird, liegt daran, dass es eine wesentlich **größere Halbwertszeit** besitzt. T₃ zerfällt deutlich schneller und würde die Zielzellen unter Umständen gar nicht rechtzeitig erreichen.

Transport. T₃ und T₄ sind lipophile Hormone. Sie werden im Blut deshalb an **Albumin** oder **TBG (Thyroxin-bindendes Globulin)** gebunden transportiert. Das erhöht zudem die Halbwertszeit der Hormone. In der Peripherie wird T₄ dann an den Zielzellen zu T₃ **dejodiert**. T₃ stellt die aktive Form des Hormons dar, welches dann an die Rezeptoren binden kann.





Übrigens:

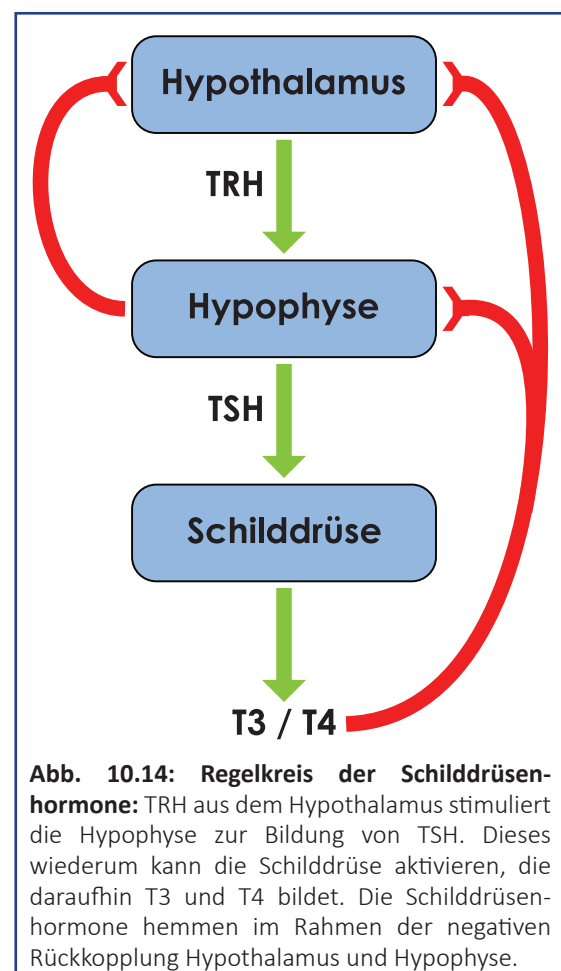
In geringen Mengen bildet unser Körper aus T4 auch das **reverse T3**. Dabei wird durch eine spezielle Dejodase anstatt eines Iodids des äußeren Tyrosinrests eines des inneren Tyrosinrests entfernt. Das schützt die Zelle vor zu hohen Konzentrationen von T3. Bei schweren Erkrankungen steigt die Produktion von reversem T3 zu Kosten von normalem T3 an. Man vermutet, dass so Energie für überlebensnotwendige Prozesse eingespart wird.

Regelkreis. Die Synthese wird durch die Hormone **TRH** (**T**SH **r**eleasing **h**ormone; Synonym: Thyreoliberin; aus dem Hypothalamus) und **TSH** (**T**hyroidea **s**timulating **h**ormone; Synonym: Thyreotropin; aus der Hypophyse) geregelt (sh. Abb. 10.14).

Bei niedriger Schilddrüsenhormonkonzentration sezerniert der **Hypothalamus** TRH, das in der **Hypophyse** die Sekretion von TSH anregt.

TSH bindet nun an einen G-Protein gekoppelten Rezeptor an den Epithelzellen der Schilddrüse. So werden die Biosynthese von T3/T4, deren Ausschüttung und das Wachstum der Schilddrüsenzellen gefördert.

Über eine **negative Rückkopplung** hemmen T3 und T4 anschließend die Biosynthese von TRH und TSH auf Transkriptionsebene und verhindern damit eine Überproduktion der beiden Hormone.



Wirkung

Als **lipophile** Hormone können Schilddrüsenhormone die Plasmamembran überbrücken und so an **zytosolische Rezeptoren** binden. Mittlerweile wurden

jedoch auch Transporter entdeckt, welche sie ins Zellinnere transportieren können.

Die Rezeptoren TR_{α} und TR_{β} sind **Transkriptionsfaktoren**, die an Promotorregionen binden und die **Genexpression** beeinflussen. Die Wirkungsdauer beträgt daher meist mehrere Stunden, da es einige Zeit dauert, bis die Proteine hergestellt wurden.

Übrigens:

Damit die Rezeptoren aktiviert werden, muss nicht nur T3 an sie binden, sondern auch die intrazellulär vorkommende Retinsäure.

Nicht genomisch und damit früher zeigt sich eine Wirkung durch Regulationen des Kationentransports, Aktivierung von Proteinkinase A und C, Regulation der Aktinpolymerisation und Aktivierung von MAP-Kinasen.

Zelluläre Wirkungen. Auf zellulärer Ebene dienen Schilddrüsenhormone der Regulation von Wachstumsprozessen und der Anpassung des Organismus an die Umwelt.

Schilddrüsenhormone beeinflussen das Wachstum durch Synthese des **Wachstumshormons** und durch die **Differenzierung** von Chondrozyten, Osteoblasten und Osteoklasten (Knochenwachstum). Sie stimulieren zudem die **Entwicklung des Gehirns** (Axonwachstum, Dendritenverzweigung, Myelinscheiden) und beeinflussen weitere Organe wie Darm, Skelettmuskulatur, Immunsystem, Auge, Ohr, Leber, Herz, Reproduktions-trakt.

Die Hormone steigern **Herzzeitvolumen**, **Herzfrequenz** und **Kontraktionskraft**. Diese Wirkungen werden jedoch nicht direkt vermittelt, sondern indem sie die Wirkung von **Katecholaminen verstärken**. Das machen sie, indem die Expression von β -adrenergen Rezeptoren erhöht wird, die Expression von α -adrenergen Rezeptoren jedoch reduziert wird. Außerdem wird die Calcium-ATPase im SR verstärkt exprimiert. Ca^{2+} kann so schneller wieder aus dem Cytosol entfernt werden, was eine vermehrte Calciumfreisetzung während des nächsten Aktionspotentials ermöglicht. Zudem fördern sie die Expression einer Myosin-Isoform, die eine schnellere Verkürzung der Filamente ermöglicht.

Auch das **Atemzentrum** im Gehirn wird durch Schilddrüsenhormone stimuliert.

In den peripheren Gefäßen **senken** Schilddrüsenhormone den **Gefäßwiderstand** und ermöglichen die **Neubildung von Kapillaren**, wobei der genaue Mechanismus derzeit noch ungeklärt ist.

Stoffwechsel. Schilddrüsenhormone besitzen zudem die wichtige Funktion, die Stoffwechselaktivität anzupassen, dazu gehören vor allem Grundumsatz und Wärmeproduktion.

Anabol induzieren sie Enzyme der **Lipogenese**, **Gluconeogenese** und **Glykogensynthese**, sowie die Expression von **GLUT4**. Gleichzeitig können sie aber auch katabol die **Lipolyse**, **Glykogenolyse** und **Glucoseverwertung** v.a. durch Verstärkung der Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin hervorrufen. Dass **sowohl anabole als auch katabole Prozesse** stimuliert werden, ist durchaus sinnvoll. Die anabolen Reaktionen stellen Stoffe bereit, die katabol zu Energie umgesetzt werden können.

Dies zeigt sich auch darin, dass sie zwar die **Proteinbiosynthese** fördern, auch aber den **Abbau** durch Aktivierung des Ubiquitin-/Proteasom-Systems beeinflussen.

Letztlich steigt also der Grundumsatz und damit der Energiebedarf und Sauerstoffverbrauch.

Schilddrüsenhormone regeln auch die **Thermogenese**, also die Wärmeproduktion. Dies funktioniert beispielsweise durch Entkopplung der Atmungskette via **Thermogenin** (UCP1 = **Uncoupling protein 1**), was v.a. im braunen Fettgewebe bedeutsam ist. Entkopplung bedeutet, dass Thermogenin verhindert, dass die Zelle durch die Atmungskette ATP herstellt. Stattdessen führen die Prozesse der Atmungskette dann zur Wärmeproduktion. Auch **Leckkanäle** tragen zur Wärmeproduktion bei. Durch diese können Ionen die Zelle verlassen und werden anschließend zurücktransportiert. Die erhöhte Aktivität von energieverbrauchenden ATPasen lässt als Nebenprodukt Wärme entstehen. Ebenso ist das **Ca²⁺-Cycling** im Skelettmuskel von Bedeutung, bei dem Ca^{2+} aus dem SR entlassen wird, metabolische Reaktionen ankurbelt und dann zurückgepumpt wird.

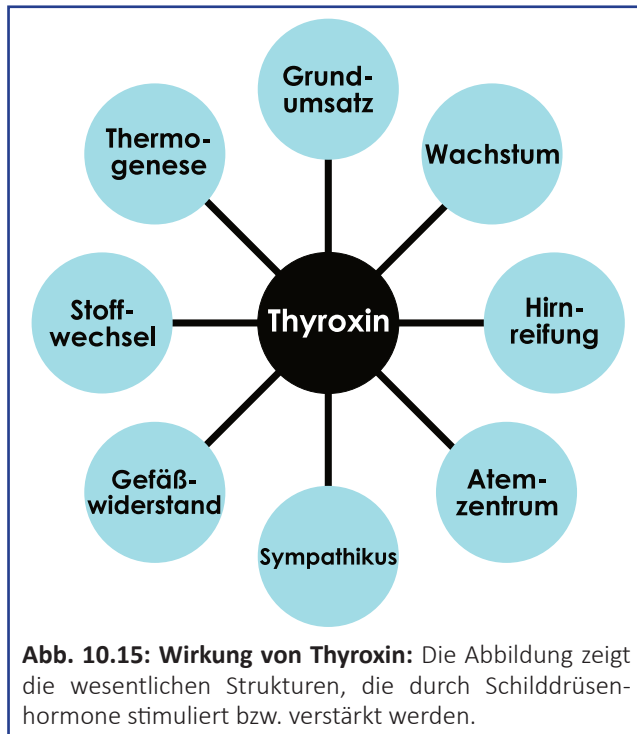


Abb. 10.15: Wirkung von Thyroxin: Die Abbildung zeigt die wesentlichen Strukturen, die durch Schilddrüsenhormone stimuliert bzw. verstärkt werden.

Merke:

Schilddrüsenhormone erhöhen den Grundumsatz (Energieverbrauch).

Übrigens:

Die Konzentration der Schilddrüsenhormone korreliert anscheinend mit der Lebenserwartung. Menschen mit hohem Hormonspiegel leben im Durchschnitt länger. Außerdem hat sich gezeigt, dass Patienten mit niedrigen Hormonkonzentrationen sich generell schlechter von Operationen erholen, da ihre Regenerationskapazität eingeschränkt ist.

KLINIK: Hyper- und Hypothyreose

Hyperthyreose. Hyperthyreose beschreibt eine **Überfunktion** der Schilddrüse. Ursache kann eine gesteigerte Ausschüttung von TSH, z.B. durch einen Tumor der Hypophyse, sein. Ein weiteres prominentes Beispiel ist **Morbus Basedow**. Bei dieser Autoimmunerkrankung werden Antikörper gegen den TSH-Rezeptor gebildet, die an diesen binden und dauerhaft aktivieren. Die Schilddrüse wird so permanent stimuliert und bildet ohne Kontrolle Schilddrüsenhormone. Dies führt zum Wachstum der Schilddrüse, was sich als **Struma** bemerkbar macht. Weitere Symptome sind eine gesteigerte Herzfrequenz bis hin zum Vorhofflimmern, eine gesteigerte neuro-

muskuläre Erregbarkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Gewichtsverlust, Schwitzen und brüchige Haare und Nägel.

Übrigens:

Der bei Morbus Basedow zu beobachtende Exophthalmus (Hervortreten der Augäpfel) ist auf Entzündungsreaktionen hinter dem Auge zurückzuführen.

Hypothyreose. Wenngleich eine **Unterfunktion** der Schilddrüse auch angeboren sein kann, sind die häufigsten Ursachen erworben. Bekannte Beispiele sind **Iodmangel**, wodurch Schilddrüsenhormone nicht hergestellt werden können, und **Autoimmunkrank-**

heiten, bei denen beispielsweise die TSH-Rezeptoren blockiert oder beschädigt werden. Aufgrund mangelhafter Bildung von T3 und T4 wird vermehrt TSH ausgeschüttet. Bei Iodmangel wird die Schilddrüse durch TSH stimuliert und fängt an zu wachsen. Es kommt zur Strumabildung. Man spricht auch vom Iodmangel-Struma. Aufgrund des Iodmangels können aber trotzdem keine Schilddrüsenhormone produziert werden. Typische Symptome sind herabgesetzte neuromuskuläre Erregbarkeit, Gewichtszunahme, geringere Herzleistung, Frieren und Müdigkeit.

Merke:

Sowohl bei Hyperthyreose als auch bei Hypothyreose kann sich ein Struma bilden.

Zusammenfassung:

Für die Synthese von Schilddrüsenhormonen werden Iodid und Thyreoglobulin ins Follikellumen sezerniert. Mittels NADPH-Oxidase wird das Iodid oxidiert. Die Thyreoperoxidase katalysiert dann die Iodierung von Tyrosinringen des Thyreoglobulins. Zwei Diiodtyrosine ergeben gemeinsam das T₄. T₄ ist lipophil und wird an Albumin oder TBG gebunden transportiert und in der Peripherie zum aktiven T₃ dejodiert.

Bei Bedarf sezerniert der Hypothalamus TRH, das in der Hypophyse die Sekretion von TSH anregt. TSH wiederum führt in der Schilddrüse zur Synthese und Freisetzung von T₄. T₄ hemmt anschließend die Sekretion von TRH und TSH.

Schilddrüsenhormone wirken auf die Genexpression. Sie beeinflussen Wachstum und Entwicklung der Organe. Außerdem steigern sie Herzzeitvolumen, Herzfrequenz und Kontraktionskraft, indem sie die Katecholaminwirkung verstärken. Außerdem stimulieren sie das Atemzentrum. Auf den Stoffwechsel wirken sie sowohl anabol als auch katabol. Auch die Thermogenese wird verstärkt.

Bei der Hyperthyreose kommt es zu einer Überfunktion der Schilddrüse. Folgen sind u.a. ein Struma, gesteigerte Herzaktivität, Schlaflosigkeit, Nervosität, Gewichtsverlust und Schwitzen.

Bei der Hypothyreose kann es ebenfalls zur Strumabildung kommen. Symptome sind außerdem Gewichtszunahme, geringere Herzleistung, Frieren und Müdigkeit.

10.5 Glucocorticoide

Biosynthese und Ausschüttung

Glucocorticoide sind Steroidhormone. Der bekannteste Vertreter Cortisol wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde aus Cholesterin über verschiedene Zwischenstufen gebildet. Die dabei beteiligten Enzyme sind fast alle Mitglieder der **Cytochrom-P450-Familie**, die Hydroxylierungen und Oxidationen katalysieren.

Ähnlich wie in der Schilddrüse, wird die Ausschüttung von Glucocorticoiden durch Hypothalamus und Hypophyse kontrolliert (sh. Abb. 10.16). **CRH** (**C**orticotropin releasing **h**ormone; Synonym: Cortikoliberin) aus dem **Hypothalamus** bindet in der **Hypophyse** an G_s -gekoppelte Rezeptoren. Durch die cAMP-vermittelte Öffnung von Ca^{2+} -Kanälen wird aus dieser nun **ACTH** (**A**drenocorticotropin **h**ormone; Synonym: Corticotropin) ausgeschüttet. ACTH löst in der Nebenniere durch Bindung an den **G_s -gekoppelten Rezeptor MC_2** die cAMP-vermittelte Genexpression von Enzymen der Glucocorticoidbiosynthese, Steigerung der Enzymaktivitäten und Freisetzung dieser Hormone aus.

Glucocorticoide hemmen im Zuge der **negativen Rückkopplung** die Ausschüttung von CRH und ACTH. ACTH kann kurzfristig auch selbst die CRH-Sekretion reduzieren.

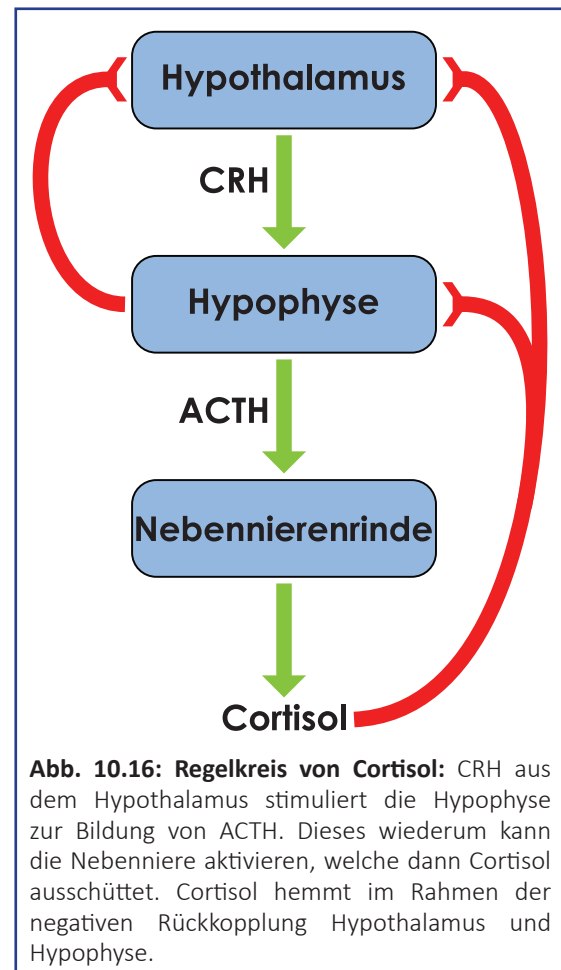


Abb. 10.16: Regelkreis von Cortisol: CRH aus dem Hypothalamus stimuliert die Hypophyse zur Bildung von ACTH. Dieses wiederum kann die Nebenniere aktivieren, welche dann Cortisol ausschüttet. Cortisol hemmt im Rahmen der negativen Rückkopplung Hypothalamus und Hypophyse.

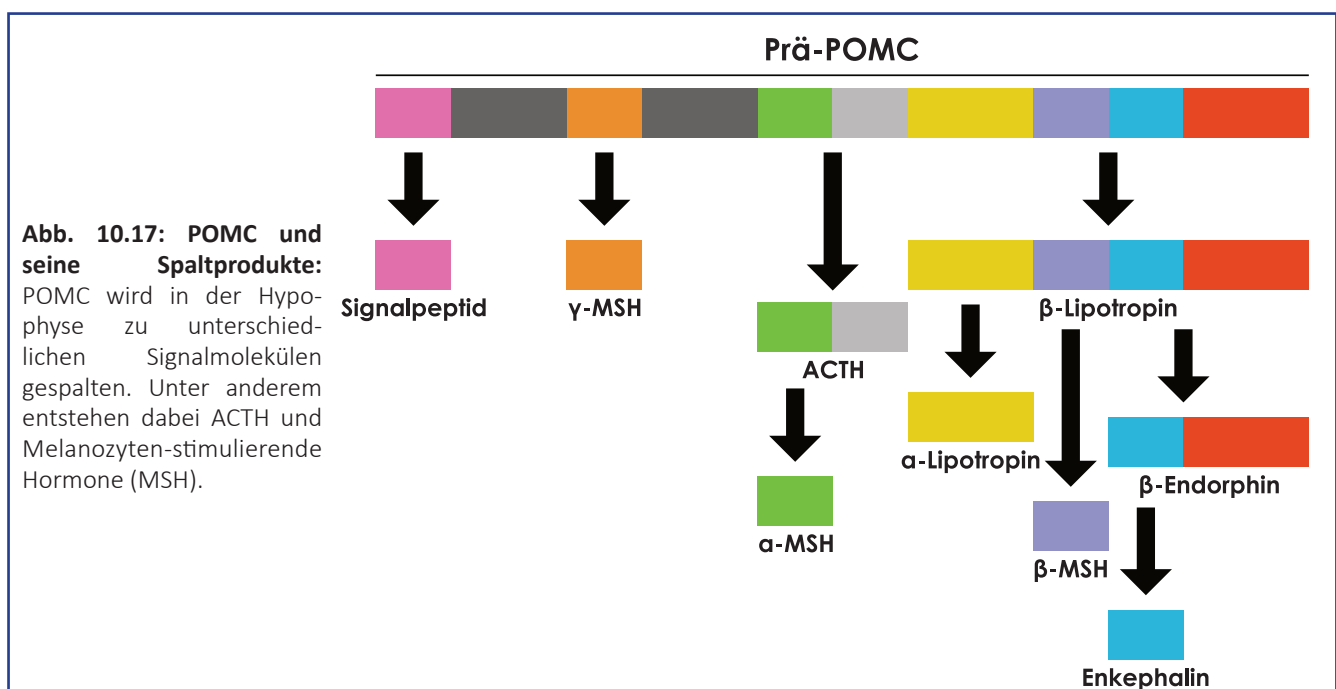


Abb. 10.17: POMC und seine Spaltprodukte: POMC wird in der Hypophyse zu unterschiedlichen Signalmolekülen gespalten. Unter anderem entstehen dabei ACTH und Melanozyten-stimulierende Hormone (MSH).

Übrigens:

ACTH wird aus der Vorstufe POMC (**P**ro**o**pi**m**elanocortin) gebildet (sh. Abb. 10.17). Aus POMC entstehen u.a. außerdem β -Endorphin und MSH (**M**elanozyten-**s**timulierendes **H**ormon). MSH stimuliert Melanozyten zur Produktion von Melanin (Braunfärbung der Haut). β -Endorphin gehört zu den Opioiden und reduziert die Empfindlichkeit von Schmerzneuronen.

Übrigens:

Katecholamine können die Sekretion von ACTH ebenfalls stimulieren.

Die Biosynthese von Cortisol unterliegt einem **zirkadianen Rhythmus**, der auf den Rhythmus der CRH-Sekretion zurückzuführen ist. Vor allem **morgens** ist diese dominant. Der Cortisolplasmaspiegel ist am Morgen daher besonders hoch und sinkt den Tag über. Eine **Konditionierung** ist jedoch möglich. Werden beispielsweise Mahlzeiten zu gleichen Tageszeiten eingenommen oder ist der Wecker jeden Tag auf die gleiche Uhrzeit eingestellt, kann die Cortisolkonzentration in Erwartung dieses Ereignisses steigen. Unser Körper wird dadurch auf diese Ereignisse vorbereitet.

Auch in Stresssituationen schüttet unser Körper Cortisol aus. Es gilt daher als **Stresshormon**.

Im Blut bildet das lipophile Cortisol einen Komplex mit dem Protein **Transcortin** (corticosteroid **b**inding **g**lobulin = CBG) oder Albumin, um zu den Zielzellen zu gelangen.

Übrigens:

Da die Inaktivierung von Steroidhormonen in der Leber stattfindet, geht bei oraler Einnahme schon im ersten Durchgang ein Großteil der Hormone verloren („**first pass effect**“).

Wirkung von Cortisol

Da Cortisol, wie bereits erwähnt, ein **lipophiles** Hormon ist, kann es die Plasmamembran der Zielzellen

überwinden und intrazellulär an **Kernrezeptoren** (also Rezeptoren im Zellkern) binden, die als **Transkriptionsfaktoren** wirken. Cortisol kann dabei prinzipiell an zwei unterschiedliche Rezeptoren binden.

Rezeptoren. Der **Typ-1-Rezeptor** ist eigentlich ein **Mineralcorticoidrezeptor** für Aldosteron, besitzt jedoch auch hohe Affinität für Cortisol. Cortisol wird deshalb in diesen Zellen – so auch in der Niere – durch das Enzym **11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase** (11 β -HSD) zu Cortison umgewandelt. In dieser Form kann es nicht mehr an den Rezeptor binden, sodass der störende Einfluss des Cortisols vermieden werden kann. Bei hohen Cortisolkonzentrationen kommt das Enzym mit der Umwandlung jedoch nicht hinterher, sodass dann auch Cortisol eine nennenswerte Wirkung am Typ-1-Rezeptor erzielen kann und dann in der Niere – wie Aldosteron – die Natriumresorption und Kaliumausscheidung erhöht.

Der **Typ-2-Rezeptor** dagegen ist spezifisch für Cortisol. Er wird auch als **Glucocorticoidrezeptor** bezeichnet, wenngleich seine Affinität zu Cortisol geringer ist.

Typischerweise benötigen die genomischen Effekte des Cortisols Zeit, um Wirkung zu entfalten. Da nicht genomische Einflüsse derzeit noch weitgehend unverstanden sind, wird im weiteren Verlauf des Textes darauf nicht eingegangen.

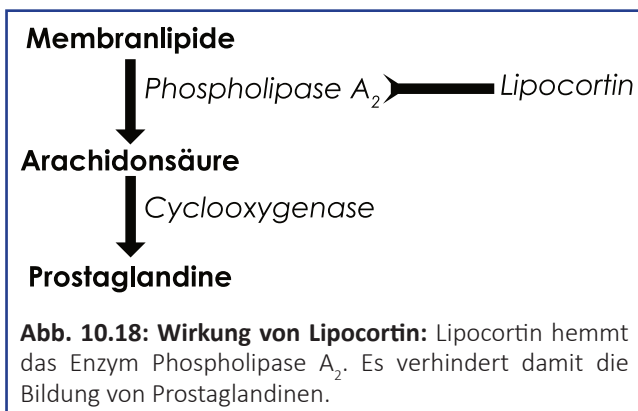
Zelluläre Wirkungen. Pränatal ist Cortisol essentiell für die **Organreifung**. Ein Fötus ohne Glucocorticoidrezeptor ist beispielsweise nicht lebensfähig.

Im **Herzen** werden die **Kontraktionskraft** und der **Blutdruck** gesteigert. Ähnlich zu den Schilddrüsenhormonen wird diese Wirkung nicht direkt vermittelt, sondern über Verstärkung der Effekte von **Katecholaminen** und **Angiotensin II**, indem die Rezeptordichte erhöht wird und diese Hormone vermehrt synthetisiert werden.

Zudem besitzt Cortisol eine **immunsuppressive** Wirkung. Es stimuliert zwar die Bildung von neutrophilen Granulozyten, hemmt aber die Bildung von eosinophilen und basophilen Granulozyten, Monozyten und T-Lymphozyten. Außerdem steigern sie die **Gerinnbarkeit** des Blutes.

Das Hormon hat außerdem eine antientzündliche (antiinflammatorische) Wirkung durch Synthese des Proteins **Lipocortin** (sh. Abb. 10.18). Es hemmt die Phospholipase A₂, welches normalerweise Arachidonsäure aus der Membran freisetzt. Arachidonsäure wird jedoch benötigt, um Prostaglandine herzustellen. Zudem wird durch

Cortisol die Transkription der Enzyme Phospholipase A₂ und Cyclooxygenase 2 (COX-2) gehemmt, welche wichtige Zwischenreaktionen der Biosynthese von Prostaglandinen katalysieren. Prostaglandine vermitteln im Körper Entzündungsreaktionen. Durch die verminderte Bildung von Prostaglandinen werden also diese Entzündungsreaktionen unterdrückt. Cortisol reduziert im Übrigen auch die Ausschüttung anderer Entzündungsmediatoren, wie Interleukine und Histamin.



Cortisol verhindert durch die immunsuppressive Wirkung **ein Überschießen der Immunreaktion**. Während der Immunabwehr entstehen deshalb auch Interleukine, die durch Wirkung auf den Hypothalamus und die Hypophyse die Ausschüttung von Cortisol steigern können, welche dann im Zuge der negativen Rückkopplung die Interleukin-Synthese reduzieren. Eine überschießende Immunantwort könnte ansonsten zum septischen Schock führen.

Im **Knochen** bremst Cortisol das **Längenwachstum**, indem es die **Differenzierung und Proliferation** der Zellen verzögert und zudem die Absorption von Calcium und Phosphat hemmt. Langfristig kann das Hormon daher **Osteoporose** hervorrufen und die Produktion von **Bindegewebe** reduzieren.

Cortisol steigert die **HCl-Sekretion** in den Belegzellen des Magens. Da es gleichzeitig die Prostaglandinsynthese hemmt, wird die Magenschleimhaut vermehrt angegriffen.

Als hydrophobes Hormon kann Cortisol die Blut-Hirn-Schranke überwinden und ins **ZNS** gelangen. Dort steigert es über Typ-1-Rezeptoren die **Lernbereitschaft**, kann aber in hohen Dosen via Typ-2-Rezeptoren auch **Depressionen** hervorrufen. Zudem regt es via Nucleus paraventricularis den **Appetit** an.

Sheldon: *(klopf, klopf, klopf)* „Leonard.“ *(klopf, klopf, klopf)* „Leonard.“ *(klopf, klopf, klopf)* „Leonard.“

Leonard: „Was?“

Sheldon: „Ich hab eine Frau Lachen gehört.“

Leonard: „Oh, ah, ja. Ich wollte sehen, ob ich wie eine Frau lachen kann.“

Sheldon: „Oh. Schön, gut gemacht, Leonard, sehr überzeugend. Ich rieche Parfüm.“

Leonard: „Lufterfrischer.“

Sheldon: „Und ist das Lippenstift an deinem Nacken und deinem Hals?“

Leonard: „Ah, das ist Ausschlag, ein schlimmer Ausschlag.“

Sheldon: „Mein Mitgefühl. Ich bin kein Fremder, was die rote Plage der Dermatitis angeht. Bist du vielleicht an einem topischen Steroid aus meiner Lotionen- und Salbensammlung interessiert?“

Leonard: „Ah, ja, ja. Das hört sich toll an.“

Sheldon: „Sehr schön. Ich bin sicher, dass ich etwas finden kann, das dir gegen den Juckreiz helfen wird.“

Leonard: *(flüstert)* „Ok, er ist im Badezimmer. Lass uns gehen.“

Sheldon: „Bevorzugst du Salbe oder Creme?“

Leonard: „Ahm, Creme.“

Sheldon: „Mit oder ohne betäubende Wirkung?“

Leonard: „Ohne.“

Sheldon: „Wirklich? Leonard, man muss nicht den Helden spielen, wenn es um Dermatitis geht.“

The Big Bang Theory

Übrigens:

Aufgrund der immunsuppressiven und schmerzlindernden Wirkung wird Cortisol häufig nach **Organtransplantationen** oder bei **Autoimmunerkrankungen** therapeutisch eingesetzt. Im Anschluss an eine längere therapeutische Gabe von Cortisol ist jedoch unbedingt darauf zu achten, dass die Gabe von Cortisol nur langsam und nicht schlagartig abgesetzt wird. Der menschliche Körper gewöhnt sich an die therapeutische Gabe von Cortisol und stellt aufgrund der negativen Rückkopplung kaum noch selbst Cortisol her. Würde man die Gabe dieses Hormons abrupt absetzen, würde der Cortisolspiegel im Körper rapide absinken.

Stoffwechsel. Cortisol wirkt als **Insulin-Antagonist**, indem es den **Blutzuckerspiegel** anhebt. Um dies zu erzielen, fördert es die Synthese von Enzymen, die die **Gluconeogenese** begünstigen. Gleichzeitig stimuliert es aber die **Glykogensynthese**. Auf diese Weise werden Speicher hergestellt, auf die dann im Notfall schnell zurückgegriffen werden kann. Cortisol dient auf diese Weise als Vorbereitung auf stressige Ereignisse.

Um Substrate für die Gluconeogenese bereitstellen zu können, wird auch die Effizienz der **Proteolyse**, des Abbaus von Aminosäuren, erhöht. Zusätzlich wird die **Lipolyse** gesteigert, jedoch nicht direkt. Vielmehr werden vermehrt β_2 -, vermindert α_2 -Rezeptoren auf Fettzellen präsentiert, was die Wirkung von Noradrenalin steigert. Während die **Lipoproteinlipase** (spaltet Triacylglycerine aus Lipoproteinen ab) und die **hormonsensitive Lipase** (zerlegt gespeicherte Fette in ihre Bestandteile) aktiviert werden, wird die **Fettsäuresynthase** (bildet Fettsäuren aus Acetyl-CoA) gehemmt. Auch die Aufnahme von Glucose in die Fettzellen wird reduziert. Die lipolytische Wirkung ist vor allem in den **Extremitäten** ausgeprägt.

Merke:

Cortisol ist ein Vorbrenner für den Sympathikus. Als Stresshormon kann es vor bzw. in Stresssituationen Brennstoff bereitstellen, der dann rasch verarbeitet werden kann.

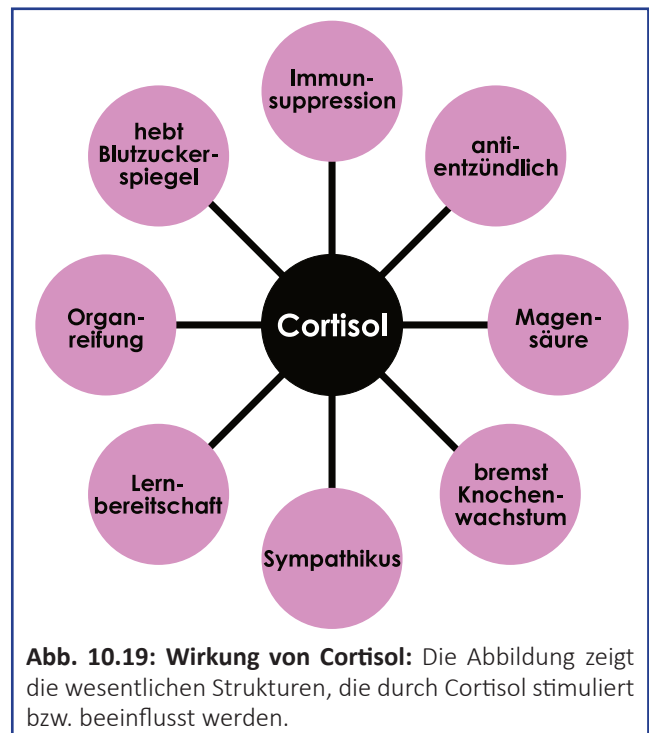


Abb. 10.19: Wirkung von Cortisol: Die Abbildung zeigt die wesentlichen Strukturen, die durch Cortisol stimuliert bzw. beeinflusst werden.

KLINIK: Hypo- und Hypercortisolismus

Hypocortisolismus. Unter Hypocortisolismus versteht man einen **Cortisolmangel**. Ursache ist beispielsweise eine primäre **Nebenniereninsuffizienz (Morbus Addison)**. Da das negative Feedback entfällt, ist die **ACTH-Ausschüttung gesteigert**, was zur Hypertrophie der Nebennierenrinde führt, wodurch vermehrt Cortisolvorstufen gebildet werden. Je nach Art des Defekts können so mehr oder weniger mineralcorticoid oder androgen wirksame Zwischenstufen gebildet werden, da sich die Zwischenschritte in den Synthesen der verschiedenen Steroidhormone teilweise überschneiden.

Übrigens:

Typisch für den Morbus Addison ist eine Braunfärbung der Haut. Wie wir gelernt haben, wird ACTH aus der Vorstufe POMC gebildet, das dann in verschiedene Signalstoffe (u.a. ACTH) gespalten wird. Dabei entsteht auch das **Melanozytenstimulierende Hormon (MSH)**, das durch die Stimulation der Melanozyten die Haut braun färbt.

Weitere Ursachen für Hypocortisolismus können die verminderte Bildung von ACTH oder Glucocorticoiden

durch **Entfernung von ACTH- oder cortisolproduzierenden Tumoren** sein. Der Körper hat sich daran gewöhnt, dass der Tumor die Hormone produziert. Denn die Aktivität von Hypothalamus und Hypophyse wurde durch den Tumor im Zuge der negativen Rückkopplung permanent gedrosselt. Nach Entfernung des Tumors braucht der Körper einige Zeit, bis er wieder selbstständig genug Hormone produzieren kann. Eine **Unterfunktion** entsteht.

Folgen des Hypocortisolismus sind Hypoglykämie, Muskelschwund, Müdigkeit, Schwäche und Blutdruckabfall. In **Stresssituationen** können **lebensbedrohliche Zustände** eintreten, weil hier die Wirkung von Cortisol besonders benötigt wird. Kreislaufschock, Fieber und eine durch Hypoglykämie bedingte Bewusstseins-trübung bis hin zum Koma können eintreten. Im Falle von Morbus Addison spricht man von der Addison-Krise.

Hypercortisolismus. Hypercortisolismus besteht bei einem **erhöhten Cortisolspiegel**. Die häufigste Ursache ist die **therapeutische Gabe** von Glucocorticoiden. Wie bereits erwähnt, werden diese im Rahmen einer Organtransplantation oder Autoimmunerkrankung wegen ihrer immunsuppressiven und antientzündlichen Wirkung verabreicht.

Andere Ursachen sind beispielsweise ein **ACTH-produzierendes Adenom (Morbus Cushing)** oder ein **cortisolproduzierendes Adenom oder Karzinom** in der Nebennierenrinde.

Die Folgen des Hypercortisolismus werden als **Cushing-Syndrom** bezeichnet: Die lipolytische Wirkung von Cortisol ist vor allem in den Extremitäten ausgeprägt. Durch die enthemmte Gluconeogenese entsteht zudem eine Hyperglykämie. Das in Folge dessen ausgeschüttete Insulin zeigt vor allem im Rumpf eine dominante Wirkung und sorgt dort für eine stimulierte Lipogenese. Insgesamt führt dies zu einer Umverteilung des Fettgewebes. Es wird in den Extremitäten abgebaut und im Rumpf angesetzt: Die Fettansammlungen nennt man auch Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Stiernacken. Durch die Insulin-antagonistische Wirkung des Cortisols und die Hyperglykämie ist die Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 begünstigt. Weiterhin sind Bluthochdruck und Schleimhautläsionen am Magen (Magenulcus) zu beobachten. Auch die Immunabwehr zeigt sich stark geschwächt. Da Cortisol die Zellproliferation von Zellen des Knochens und des Bindegewebes verzögert, sind Wundheilung und Knochenwachstum erschwert. Häufig und vor allem bei Frauen nach der Menopause kann es auch zum Auftreten einer Osteoporose kommen.

KLINIK: Nachweis eines Morbus Cushing

Wie bereits angesprochen ist die Ursache für Morbus Cushing ein **ACTH-produzierender Tumor in der Hypophyse**. Es existieren verschiedene Tests, um die Erkrankung von anderen Ursachen für Hypercortisolismus abgrenzen zu können, von denen zwei erklärt werden sollen.

Low-Dose-Dexamethason-Hemmtest. **Dexamethason** ist ein synthetisches Glucocorticoid mit langer biologischer Halbwertszeit. Normalerweise kommt es nach Einnahme von Dexamethason wegen der negativen Rückkopplung zur Suppression der ACTH-Sekretion und als Folge dessen zum Abfall der Cortisol-Konzentration. Der Test wird am nüchternen Patienten durchgeführt.

- **8:00 Uhr:** Blutentnahme und Bestimmung des Cortisolspiegels.
- **23:00 Uhr:** Gabe von 1 bis 2 mg Dexamethason.
- **8:00 Uhr (nächster Tag):** weitere Blutentnahme und erneute Bestimmung des Cortisolspiegels.

Bei Morbus Cushing dürfte der Cortisolspiegel durch Dexamethason kaum beeinträchtigt werden. Dexamethason reduziert dann zwar die CRH-Freisetzung, aufgrund des Tumors kommt es aber trotzdem zu einer ACTH-Freisetzung. Bei einer Konzentration von über 40 µg/l spricht man typischerweise von Morbus Cushing.

CRH-Test. Der Test wird in der Regel nachmittags durchgeführt. Der Patient sollte wenigstens 30 Minuten vor dem Test geruht haben.

- **Zwischen 18:00 und 19:00 Uhr:** Blutentnahme und Bestimmung von ACTH und Cortisol.
- **Anschließend:** Gabe von 100 µg CRH oder 1 µg/kg CRH.
- **Nach 15, 30, 60 und 90 min.:** Weitere Blutentnahmen und Bestimmung von ACTH und Cortisol.

Bei Morbus Cushing ist meistens ein deutlicher Anstieg des ACTH-Plasmaspiegels (um **mindestens 35 %**, meist um über 50 %) zu beobachten. Als Folge dessen steigt die Cortisolkonzentration ebenso.

Zusammenfassung:

Cortisol wird in der Nebenniere aus Cholesterin gebildet. CRH aus dem Hypothalamus induziert in der Hypophyse die ACTH-Freisetzung, welches wiederum Cortisol-Ausschüttung stimuliert. Die Synthese von Cortisol unterliegt einem zirkadianen Rhythmus und ist morgens am höchsten.

Im Blut wird Cortisol an Transcortin gebunden. An den Zielzellen wirkt es als Transkriptionsfaktor. Eigentlicher Rezeptor für Cortisol ist der Typ-2-Rezeptor. Da Cortisol jedoch auch an Typ-1-Rezeptoren binden kann, wird es in diesen Zellen durch die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase unschädlich gemacht.

Cortisol fördert die Organreifung und steigert die Kontraktionskraft des Herzens und den Blutdruck, indem es die Wirkung der Katecholamine verstärkt. Es besitzt zudem eine immunsuppressive und entzündungslindernde Eigenschaft. Cortisol bremst zudem das Knochenwachstum und steigert die HCl-Produktion. Als Insulin-Antagonist fördert Cortisol die Gluconeogenese und Lipolyse und hebt somit den Blutzuckerspiegel.

Häufigste Ursache eines Hypocortisolismus ist eine Nebenniereninsuffizienz (Morbus Addison). Folgen sind Hypoglykämie, Muskelschwund und Blutdruckabfall. Da die ACTH-Produktion gesteigert ist, kommt es zu einer Braunfärbung der Haut.

Zum Hypercortisolismus kann es durch ein ACTH-produzierendes Adenom (Morbus Cushing) kommen. Dadurch kommt es zur Hyperglykämie, Umverteilung des Fettgewebes, Bluthochdruck, Immunschwäche und Osteoporose.

Beim Low-Dose-Dexamethason-Hemmtest wird einem nüchternen Patienten Dexamethason gegeben. Ein Ausbleiben der Suppression der ACTH- und Cortisol-Sekretion spricht für einen Morbus Cushing.

Beim CRH-Test wird nach CRH-Gabe der Anstieg von ACTH und Cortisol bestimmt.

10.6 Androgene

Biosynthese und Ausschüttung

Synthese. Androgene (Dehydroepiandrosteron und Androstendion) sind Vorstufen der aktiveren Hormone Testosteron und Östrogen. Dennoch werden als Androgene im Sprachgebrauch in der Regel die männlichen Sexualhormone bezeichnet, zu denen als bekanntester Vertreter das Testosteron zählt.

Testosteron wird bei der Frau in den **Thekazellen des Ovars** synthetisiert, beim Mann dagegen in den **Leydig-Zellen des Hodens**. Zudem ist die **Nebennierenrinde** in der Lage, das Hormon in geringen Mengen zu produzieren. Testosteron zählt zu den Steroidhormonen und ist daher lipophil.

Testosteron wird im Blut in der Regel an **Albumin** oder **SHBG** (**s**ex **h**ormone **b**inding **g**lobulin) gebunden transportiert. In den Zielorganen, wie der Prostata oder dem Samenbläschen, wird Testosteron dann zum aktiveren 5 α -Dihydrotestosteron reduziert.

Regelkreis. Die Androgenausschüttung wird über einen dreistufigen Regelkreis gesteuert (sh. Abb. 10.20). Im **Hypothalamus** wird **GnRH** (**g**onadotropin **r**eleasing **h**ormone) produziert, das aus einer größeren Vorstufe über limitierte Proteolyse entsteht. Die **pulsatile** Ausschüttung von GnRH setzt jedoch erst ab der Pubertät ein.

In der **Hypophyse** aktiviert GnRH G_q-gekoppelte Rezeptoren. Bekanntermaßen entsteht dabei durch die Aktivierung von Phospholipase C IP₃, welches Ca²⁺ aus dem ER freisetzen kann. Die steigende Ca²⁺-Konzentration im Cytosol induziert schließlich zusätzlich einen Einstrom von Calcium von außen über die Plasmamembran. Letztlich führt der rapide steigende Calciumspiegel zu einer Ausschüttung von **LH** (**l**uteinizing **h**ormone) und **FSH** (**f**ollicle **s**timulating **h**ormone). Die irritierende Bezeichnung dieser Hormone hängt damit zusammen, dass sie zuerst beim weiblichen Organismus beschrieben wurden. Der Mann produziert sie allerdings auch. LH und FSH sind **Gonadotropine**. Es handelt sich dabei um $\alpha\beta$ -Dimere, die sich nur in der β -Untereinheit unterscheiden.

Letztlich findet man auch hier wieder das Prinzip der **negativen Rückkopplung**. Progesteron, Androgene und Östrogene hemmen im Hypothalamus bzw. in der Hypophyse die Ausschüttung von GnRH bzw. LH und FSH.

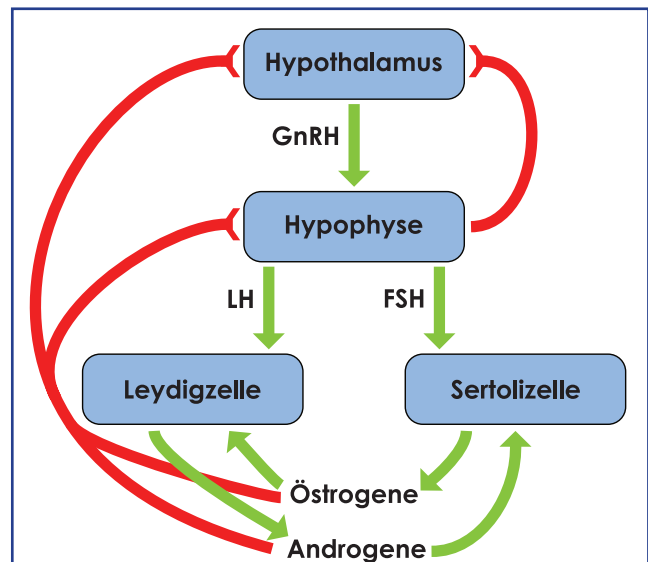


Abb. 10.20: Regelkreis von Androgenen: GnRH aus dem Hypothalamus stimuliert die Hypophyse zur Bildung von LH und FSH. LH stimuliert die Leydigzellen, FSH die Sertolizellen. Sie produzieren Progesteron, Androgene und Östrogene, die über die negative Rückkopplung Hypothalamus und Hypophyse hemmen können.

Howard: „Was ist mit ihm?“

Sheldon: „Vielleicht ist er in einer sensiblen Phase seines Monatszyklus.“

Howard: „Er hat seine Tage? Oder was soll das heißen?“

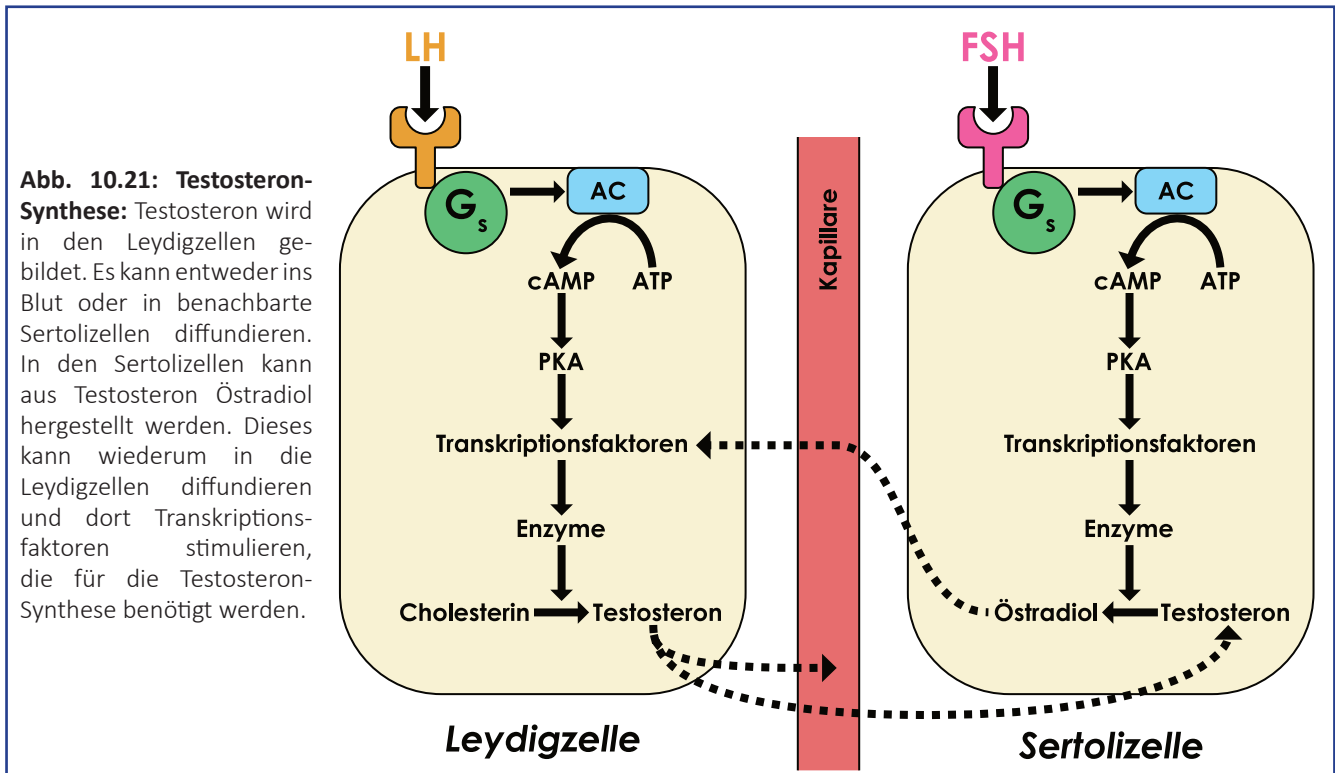
Sheldon: „Nicht im eigentlichen Sinne. Aber schon im 17. Jahrhundert beobachteten Wissenschaftler Schwankungen des männlichen Monatszyklus in einem 33-Tage-Rhythmus.“

Raj: „Interessant. Das erklärt meine Weinerliche Stimmung in der Monatsmitte.“

The Big Bang Theory

Synthese. LH hebt durch G_s-gekoppelte Rezeptoren den cAMP-Spiegel in **Leydigzellen**. PKA ist dann in der Lage, Transkriptionsfaktoren zu phosphorylieren und damit zu aktivieren, welche Enzyme der **Testosteronbiosynthese** exprimieren. Das auf diese Weise hergestellte Testosteron kann entweder ins Blut abgegeben werden oder diffundiert in die benachbarten Sertoli-Zellen (sh. Abb. 10.21).

Diese können dank **FSH**, das an G_s-gekoppelte Rezeptoren bindet, **Wachstumsfaktoren** produzieren.



Außerdem exprimieren Sertolizellen, die durch FSH stimuliert werden, das Enzym Aromatase. Dieses kann aus Testosteron **Östradiol** bilden. Östradiol kann dann zurück zu den Leydig-Zellen diffundieren und dort lokale Wirkungen entfalten.

Wirkung

Als **lipophiles** Steroidhormon kann auch Testosteron die Zellmembran der Zielzellen überqueren und dort an Rezeptoren binden, die als **Transkriptionsfaktor** wirken, wodurch die **Genexpression** moduliert werden kann. Zwar können Androgene über Bindung an membranständige Rezeptoren auch raschere Wirkungen erzielen, diese sind jedoch noch weitgehend unverstanden.

Androgene fördern die Entwicklung bzw. Differenzierung der **primären männlichen Fortpflanzungsorgane** und sind an der Ausbildung der **sekundären Geschlechtsmerkmale** (z.B. Bartwuchs, Fettproduktion, Stimmbruch) beteiligt. Zudem sind sie für die Spermatogenese notwendig.

Da sie auch **anabol** wirksam sind, fördern Androgene das **Wachstum von Muskeln und Knochen**. Auch die **Erythropoese** wird durch Testosteron stimuliert. Dies erklärt (zumindest teilweise), wieso Männer in der Regel kräftiger sind als Frauen und einen höheren Hämatokrit aufweisen.

Erwähnenswert sei auch ihre entscheidende Funktion für das **psychosexuelle männliche Geschlechtsverhalten**. Angeblich sind sie auch für das aggressivere Verhalten von Männern verantwortlich.

Pubertät

Pubertät bezeichnet die **Geschlechtsreifeung** in sexueller und körperlicher Hinsicht. Doch auch eine Beeinflussung der Persönlichkeit ist prägend für diesen Lebensabschnitt. Sie beginnt durchschnittlich im Alter von 10 Jahren und dauert etwa 5 Jahre.

Nach der Geburt sind die Gonaden noch **inaktiv**. Auf einen bestimmten Stimulus zu Beginn der Pubertät hin setzt die Ausschüttung von GnRH ein, welches letztlich die Entstehung von Androgenen und Östrogenen bewirkt und so die Geschlechtsreifeung vollzieht. Welches Signal die GnRH-Sekretion einleitet, ist nur teilweise verstanden. Man vermutet, dass das Hormon **Leptin** ursächlich sein kann. Schließlich wurden Rezeptoren für dieses Hormon im Hypothalamus entdeckt, welche nach Aktivierung die GnRH-Produktion einleiten.

Wieso Leptin? Leptin wird in Fettzellen produziert. Je mehr Fettzellen, desto mehr Leptin wird produziert. Während wir aufwachsen, verändert sich das Verhältnis von Körperfett zu Gesamtkörpergewicht. Wird ein bestimmtes Verhältnis erreicht, könnte das das Signal für den Hypothalamus sein, mit der GnRH-Ausschüttung anzufangen.

Auch die **Vererbung** ist ein wichtiger Faktor. Die Pubertätsgene KISS1 und KISS1R können beispielsweise in den Regelkreis eingreifen. Das Produkt des KISS1-Gen – Kisspeptin – bindet an Rezeptoren im Hypothalamus und löst die Ausschüttung von GnRH aus.

Auch **Ernährung, Sport, sowie der physische und psychische Zustand** wirken sich auf den Eintritt in die Pubertät aus, wobei sich diese Effekte teilweise auf die Wirkung des Leptins zurückführen lassen. Sportlich sehr aktive oder schlanke Mädchen treten zum Beispiel meist spät in die Pubertät ein, da ihr Körperfettanteil im Vergleich zum Gewicht relativ klein ist. Sie produzieren also weniger Leptin.

Pubertät bei Jungen:

- Wachstum und Entwicklung von Penis und Hoden
- Ausbildung vermehrter Behaarung (Scham-, Achsel- und Bartbehaarung)
- Stimmbruch
- erste Ejakulationen
- Wachstum

Pubertät bei Mädchen (überwiegend durch weibliche Sexualhormone getragen):

- Wachstum und Entwicklung der Brüste
- Ausbildung der Schambehaarung
- erste Menstruationen
- Wachstum

KLINIK: Anabolika

Anabolika sind künstlich hergestellte Hormone, die eine **strukturelle Ähnlichkeit mit Testosteron** aufweisen, aber vor allem dessen **anabole Wirkung** besitzen und kaum Wirkung auf die Geschlechtsorgane haben. Auf diese Weise fördern sie den **Muskelaufbau** bei sportlicher Ertüchtigung.

Da sie allerdings in den hormonellen Regelkreis eingreifen und ihn stören, wird die Einnahme von Anabolika meist von diversen Nebenwirkungen begleitet. Die Ausschüttung von GnRH, sowie LH und FSH ist wegen der negativen Rückkopplung häufig reduziert.

Weil Anabolika zwar eine negative Rückkopplung auslösen, aber nicht auf die Sexualhormone wirken, gehören beim Mann **Hodenatrophie** (Schrumpfung der Hoden) und eine **gestörte Spermatogenese**, was zur Unfruchtbarkeit führen kann, zu typischen Nebenwirkungen. Auch **Feminisierungserscheinungen** sind möglich. Bei der Frau dagegen tritt eine **Virilisierung**

(Vermännlichung) ein, im Zuge derer sich auch die Brüste zurückbilden können und der **Menstruationszyklus gestört** wird.

Langfristige Einnahme von Anabolika führt zudem zu **Organschäden**, bei denen vor allem Leber und Herz betroffen sind. So wird die Pumpfunktion der linken Herzkammer relevant beeinträchtigt, was bis zum Herzversagen führen kann.

Therapeutisch können Anabolika wegen ihrer anabolen und appetitssteigernden Wirkung bei **altersschwachen Menschen** oder **Tumorpatienten** eingesetzt werden.

KLINIK: Adrenogenitales Syndrom

Ursache. Ursache für das adrenogenitale Syndrom ist ein genetisch bedingter Mangel an dem Enzym **21-Hydroxylase**. Es katalysiert eine Oxidation am 21. Kohlenstoffatom in Steroiden.

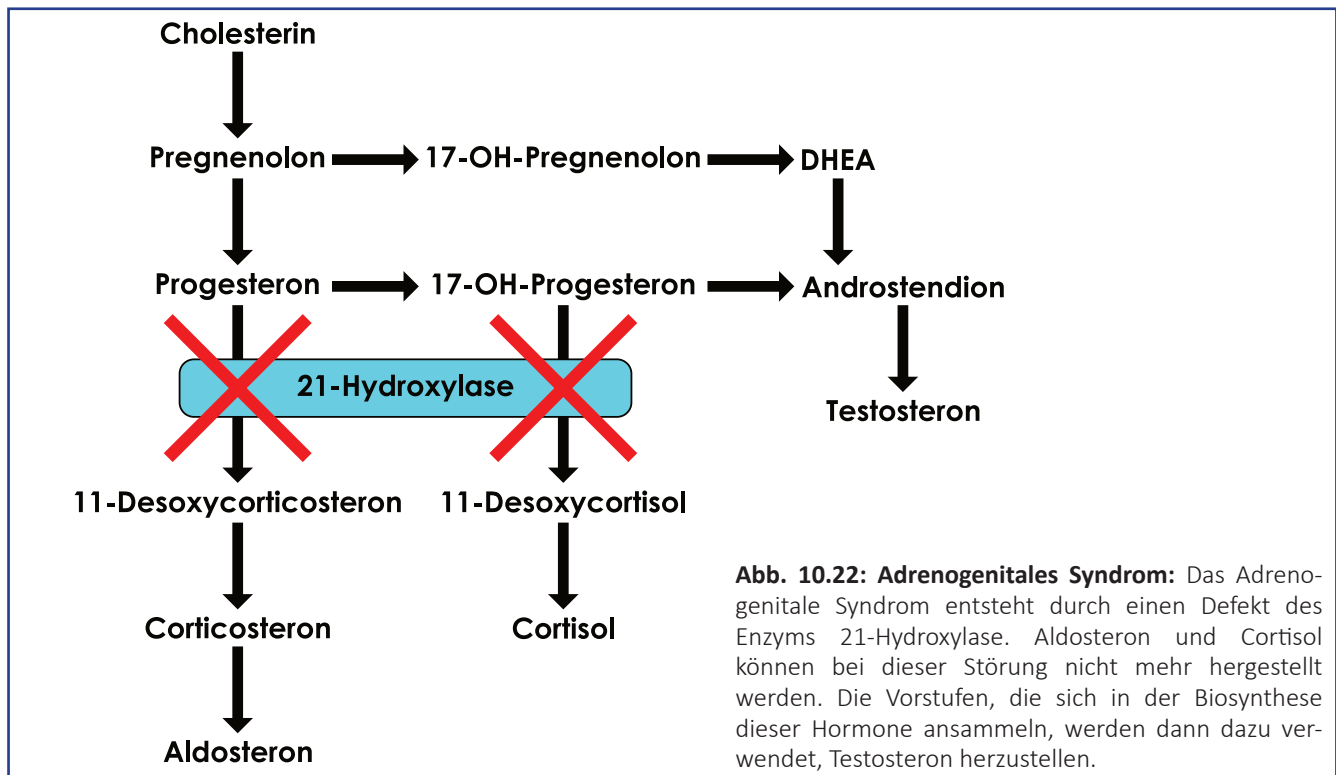
Die Synthese für Steroidhormone ist bis zur Stufe des Pregnenolons **identisch**. Ab diesem Zwischenschritt unterscheiden sich die Reaktionsschritte für die Bildung von Glucocorticoiden, Mineralcorticoiden und Androgenen. Für die Bildung von Glucocorticoiden und Mineralcorticoiden wird in beiden Fällen das Enzym 21-Hydroxylase benötigt (*sh. Abb. 10.22*).

Aufgrund der fehlenden Aktivität dieses Enzyms häufen sich bei der Biosynthese dieser Hormone die Zwischenschritte vor diesem Reaktionsschritt, vor allem Pregnenolon, an. Das nun **im Überschuss vorhandene Pregnenolon** wird im einzig verbliebenen funktionsfähigen Stoffwechselweg verbraucht: **Androgen-Synthese**.

Verstärkt wird die Problematik dadurch, dass der Regelkreis für Gluco- und Mineralcorticoide nicht mehr funktioniert. Weil die Hormone nicht mehr produziert werden, fehlt die **negative Rückkopplung** und Hypothalamus/Hypophyse stimulieren die Nebennierenrinde permanent. Sie **hypertrophiert** daher und produziert noch mehr Androgene.

Symptome. Bei Mädchen kommt es zu einer **Virilisierung** mit Vermännlichung der äußeren Genitalien und typisch männlicher Behaarung, die inneren Geschlechtsorgane bleiben aber weiblich. Jungen dagegen entwickeln einen vergrößerten Penis bei klein bleibenden Hoden. Die scheinbar früh einsetzende Pubertät wird als **Pseudopubertas praecox** bezeichnet.

Das Wachstum der Betroffenen ist anfangs beschleunigt. Da sich die Wachstumsfuge durch die



rasche Knochenreifung jedoch frühzeitig schließt, führt dies letztlich zum **Kleinwuchs**.

Zu weiteren Symptomen gehören **Störungen im Menstruationszyklus** und **Unfruchtbarkeit**.

Der Mangel an Aldosteron führt außerdem zum Verlust von Na^+ , was zu **Störungen des Salz- und Wasser-**

haushaltes führt (Hyponatriämie, Hyperkaliämie). Die Patienten sind deswegen auch häufig dehydratisiert.

Der Cortisolmangel kann – ähnlich wie beim Morbus Addison – aufgrund einer vermehrten POMC-Produktion zur **Braunfärbung** der Haut führen.

Zusammenfassung:

Androgene werden in den Leydig-Zellen des Hodens produziert. GnRH wird pulsatil aus dem Hypothalamus freigesetzt. In der Hypophyse kommt es dadurch zur Sekretion von LH und FSH. LH induziert in den Leydigzellen die Testosteronbiosynthese. Angeregt durch FSH sind die Sertoli-Zellen dazu in der Lage, dieses Testosteron auch in Östradiol umzuwandeln. Testosteron und Östradiol wiederum hemmen die GnRH-, LH- und FSH-Freisetzung.

Testosteron wird im Blut gebunden an Albumin oder SHBG transportiert. In den Zielzellen wirkt es als Transkriptionsfaktor und fördert die Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane und -merkmale. Es ist außerdem anabol wirksam und fördert das Wachstum von Muskel und Knochen, sowie die Erythropoese.

Pubertät bezeichnet die Geschlechtsreifung. Sie setzt mit dem Beginn der GnRH-Ausschüttung ein.

Anabolika besitzen strukturelle Ähnlichkeit mit Testosteron und wirken anabol auf den Stoffwechsel. Da sie allerdings den hormonellen Regelkreis stören, kommt es häufig zu gravierenden Nebenwirkungen, wie Hodenatrophie und Feminisierungserscheinungen. Auch Organe können geschädigt werden.

Das Adrenogenitale Syndrom entsteht durch einen Defekt des Enzyms 21-Hydroxylase. Da Gluco- und Mineralcorticoide nicht mehr synthetisiert werden können, werden die Vorstufen, die in deren Biosynthesen anfallen, zur Androgensynthese verwendet. Die dadurch enorm steigenden Testosteronspiegel führen zur Virilisierung bei Mädchen und zur Pseudopubertas praecox bei Jungen.

10.7 Östrogene und Progesteron

Biosynthese und Ausschüttung

Regelkreis. Der Regelkreis für Östrogene ähnelt stark dem bereits behandelten Schema für Androgene und wird daher nur kurz besprochen. Die Ausschüttung von **GnRH** aus dem **Hypothalamus** führt zur Freisetzung von **FSH** und **LH** aus der **Hypophyse**, was letztlich die Produktion von **Östrogenen** bewirkt. Im Zuge der **negativen Rückkopplung** hemmen Östrogene wiederum die Sekretion von GnRH und der Gonadotropine (sh. Abb. 10.23).

Eine Besonderheit stellen die Hormone **Aktivin** und **Inhibin** dar, die von unterschiedlichen Zellen der Geschlechtsorgane produziert werden. Aktivin stimuliert die Gonadotropin-Freisetzung aus der Hypophyse, Inhibin hemmt sie. Die Hormone sind zu unterschiedlichen Zeitpunkten des weiblichen Zyklus aktiv.

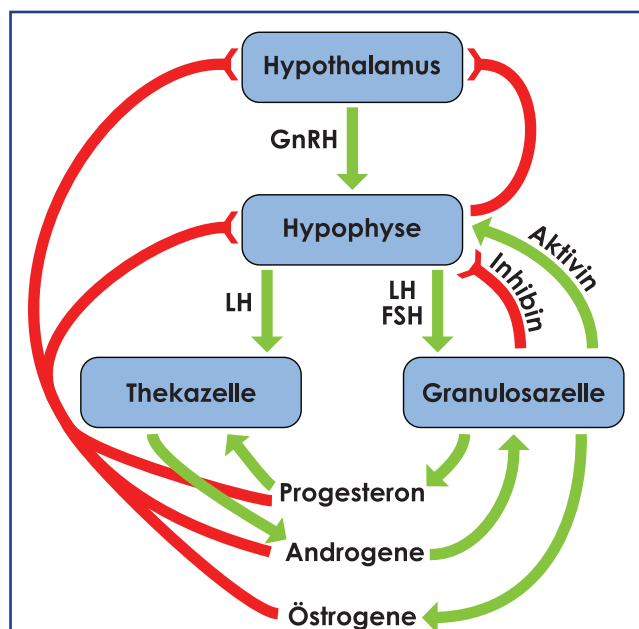


Abb. 10.23: Regelkreis von Östrogenen: GnRH aus dem Hypothalamus stimuliert die Hypophyse zur Bildung von LH und FSH. LH stimuliert die Theka- und Granulosazellen, FSH nur die Granulosazellen. Theka- und Granulosazellen produzieren Progesteron, Androgene und Östrogene, die über die negative Rückkopplung Hypothalamus und Hypophyse hemmen können. Aktivin und Inhibin können regulierend in den Regelkreis eingreifen.

Synthese. Die Follikel im Ovar weisen zwei Zelltypen auf, die für die Produktion der Sexualhormone sehr

wichtig sind: Thekazellen und Granulosazellen (sh. Abb. 10.24).

In **Thekazellen** des **Ovars** bindet **LH** an **G_s-gekoppelte Rezeptoren**. Durch einen Anstieg des cAMP-Spiegels und Aktivierung der Proteinkinase A können Transkriptionsfaktoren phosphoryliert und damit angeregt werden, was zur Biosynthese von Sexualhormonen führt. Die Thekazellen produzieren nun Androstendion, ein Zwischenprodukt auf dem Weg zum Testosteron. **Androstendion** könnte auch dazu benutzt werden, um Östrogene zu synthetisieren. Den Zellen fehlt hierfür jedoch das Enzym Aromatase.

Androstendion ist jedoch – weil es wie alle Steroidhormone lipophil ist – in der Lage, in die benachbarten **Granulosazellen** zu diffundieren. Bindet **FSH** an den G_s-gekoppelten Rezeptor dieser Zellen, sind sie in der Lage, die besagte **Aromatase** auszubilden und so aus Androstendion **Östron** und **Östradiol** herzustellen. Die Granulosazellen haben jedoch nicht nur Rezeptoren für FSH sondern auch für **LH**, und können dadurch aus Cholesterin **Progesteron** produzieren. Dieses kann entweder ins Blut abgegeben werden oder es diffundiert in die Thekazellen und wird dort zu Androstendion weiterverarbeitet.

Wie bereits erwähnt, finden diese Vorgänge im Ovar statt. Während der Schwangerschaft wird jedoch auch die **Placenta** beteiligt. Aber auch andere Gewebe, wie **Fett**, sind in der Lage, Östriol aus anderen Östrogenen herzustellen.

Ebenso wie Testosteron werden Östrogene, weil sie lipophil sind, im Blut an **Albumin** oder **SHBG** gebunden.

Wirkung

Auch beim Östrogenrezeptor handelt es sich um einen **intrazellulären Transkriptionsfaktor**, welcher nach Aktivierung die **Genexpression** der Zelle modulieren kann.

Bei der Frau sind sie verantwortlich für die **Entwicklung und Ausbildung der primär weiblichen Geschlechtsorgane** (Uterus, Ovarien, Vagina), sowie der Entwicklung der sekundär weiblichen Geschlechtsmerkmale im Zuge der Pubertät.

Sie spielen zudem für den **Menstruationszyklus**, besonders in der 1. Hälfte, und während der Schwangerschaft eine bedeutende Rolle (sh. unten).

Extragenital beeinflussen sie außerdem die **Regeneration von Haut und Schleimhäuten** und besitzen eine **anabole** Wirkung auf die Muskulatur. Durch Stimulation der Osteoblasten wird zudem der

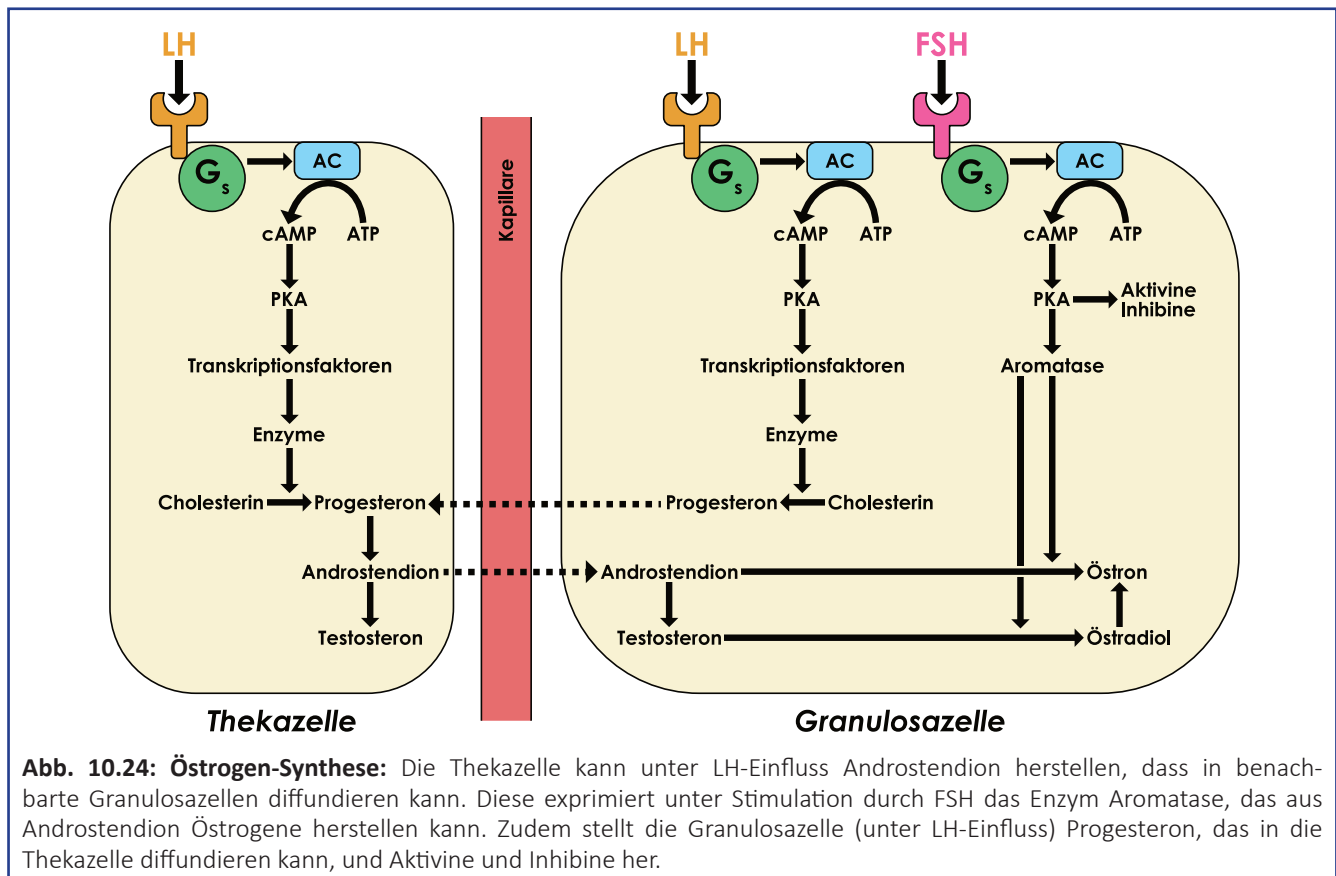


Abb. 10.24: Östrogen-Synthese: Die Thekazelle kann unter LH-Einfluss Androstendion herstellen, das in benachbarte Granulosazellen diffundieren kann. Diese exprimiert unter Stimulation durch FSH das Enzym Aromatase, das aus Androstendion Östrogene herstellen kann. Zudem stellt die Granulosazelle (unter LH-Einfluss) Progesteron, das in die Thekazelle diffundieren kann, und Aktive Inhibine her.

Knochenaufbau begünstigt. Durch Herstellung eines günstigen Verhältnisses von HDL zu LDL (vgl. Lehrbücher der Biochemie) zeigen sie einen positiven Einfluss auf den **Fettstoffwechsel**. Außerdem wurden stimmungsauhellende Wirkungen festgestellt.

Beim **Mann** dagegen greifen Östrogene vor allem in den **Regelkreis** ein, indem sie die GnRH- und Gonadotropin-Ausschüttung hemmen. Des Weiteren können hohe Östrogenspiegel die Aktivität von **Testosteronsynthese** und **Spermatogenese** auch direkt senken. Die extragenitalen Effekte haben beim Mann wahrscheinlich die gleichen Wirkungen. Inwiefern die geringen Östrogenspiegel hierbei jedoch von Relevanz sind, ist ungeklärt.

Menstruationszyklus

In der ersten Zyklushälfte reift im Ovar eine befruchtungsfähige Eizelle heran, wobei die Reifungszeit einer individuellen Schwankungsbreite unterworfen ist, nach der es schließlich zum Eisprung (Ovulation) kommt. Die zweite Zyklushälfte dauert dagegen relativ konstant 14 Tage. Ein Zyklus nimmt also etwa **21 bis 35 Tage** in Anspruch, meistens **28 Tage** (sh. Abb. 10.25).

Für die folgende Beschreibung des Menstruationszyklus ist es wichtig zu wissen, dass als 1. Tag

definitionsgemäß der Tag der Menstruationsblutung gewertet wird. Der letzte Zyklustag ist damit der Tag vor der nächsten Blutung.

Follikelphase. Bereits gegen Ende der letzten Lutealphase beginnt die **FSH-Konzentration** zu steigen. Sobald die Konzentration einen bestimmten Wert erreicht hat, beginnen mehrere **Primordial-follikel** zu reifen, die durch FSH stimuliert werden. Dieser Prozess währt bis zum 3. Zyklustag. FSH führt zu einem Anstieg der **Östrogenproduktion**. Durch negative Rückkopplung wird dadurch die FSH-Konzentration gesenkt. Normalerweise gibt es einen Follikel, der aufgrund einer höheren Rezeptordichte besonders sensibel für FSH ist. Diesen Follikel bezeichnet man auch als **dominanten Follikel**. Durch den Abfall des FSH-Spiegels stellen alle Follikel, bis auf den dominanten Follikel, ihr Wachstum ein, weil nicht mehr genug FSH zur Verfügung steht, um sie ausreichend zu stimulieren. Der dominante Follikel reift zum **sprungbereiten Graaf-Follikel** heran, der weiterhin Östrogene sezernieren kann. Der Östrogenspiegel steigt deshalb weiter an. **Östrogen** hilft dabei, die Gebärmutter Schleimhaut wiederaufzubauen.

Ovulation. Ist der Graaf-Follikel herangereift, erreicht die Östrogenfreisetzung ihren Höhepunkt. Eine über

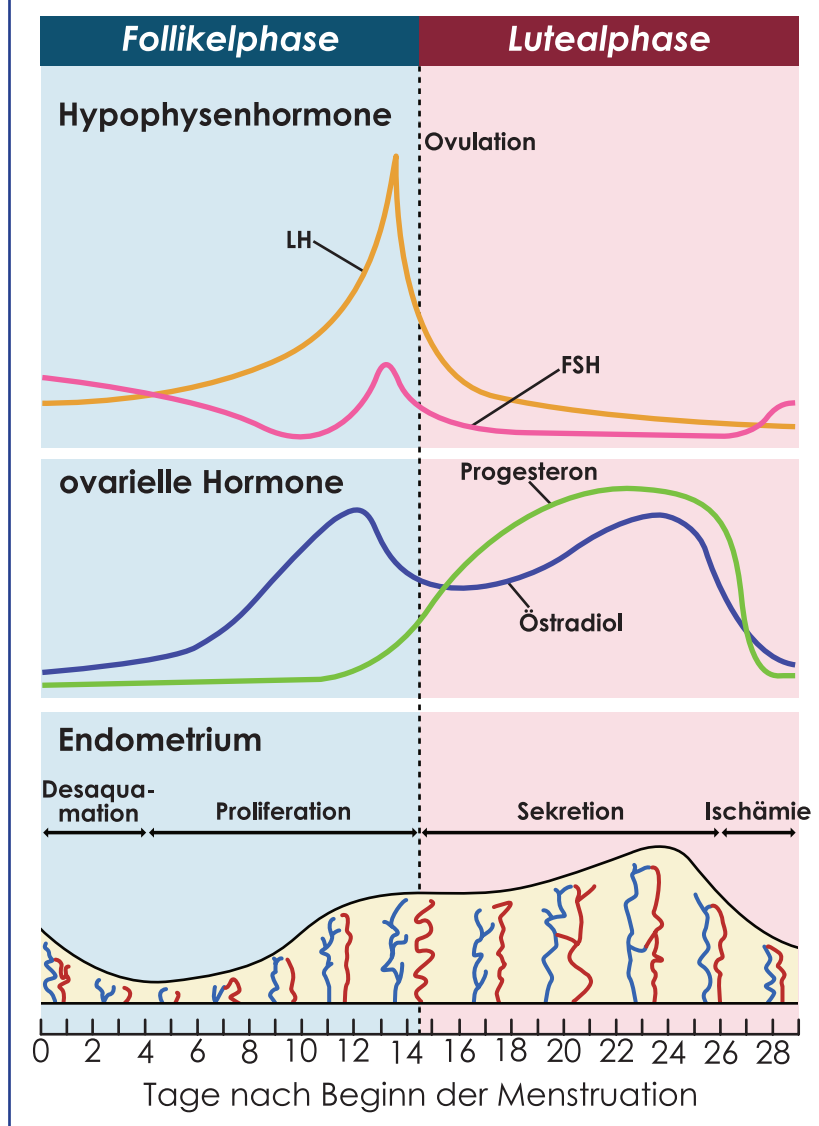
zwei Tage stark erhöhte Östrogenkonzentration führt zu einem kurzfristigen **positiven Rückkopplungsmechanismus**. Östrogen hemmt dann nicht die LH-Freisetzung, sondern stimuliert sie. Die hohe Östrogenkonzentration führt deshalb zu einer **rapiden LH-Freisetzung** (LH-Peak). Dies leitet zeitlich verzögert die Ovulation ein. Die Oozyte vollzieht erst jetzt ihre zweite Reifeteilung. Die Granulosazellen des Follikels wandeln sich zum **Corpus luteum** (Gelbkörper) um (Luteinisierung).

Lutealphase. Das Aktivitätsmaximum erreicht der Gelbkörper erst nach etwa **sieben weiteren Tagen**. Die Östrogenkonzentration steigt zunächst langsam, was sich hemmend auf LH und FSH auswirkt, bevor sie wieder abfällt. Durch **Progesteron**, das vom Corpus

luteum hergestellt wird, tritt das Endometrium des Uterus von der Proliferations- in die **Sekretionsphase** über, was wichtig für eine mögliche Einnistung der befruchteten Eizelle ist.

Findet keine Befruchtung statt, **degeneriert** das Corpus luteum. Die daher zurückgehende Progesteronausschüttung führt zur Schädigung der Schleimhaut und damit zur **Regelblutung**. Gleichzeitig führt die sinkende Konzentration dieses Hormons (weil die negative Rückkopplung abnimmt) zu einem **Anstieg des FSH- und LH-Spiegels**, was die **nächste Follikelkohorte** rekrutiert, wodurch der nächste Zyklus beginnen kann.

Abb. 10.25: Menstruationszyklus: Die Abbildung zeigt die Veränderungen des Hormonhaushalts und des Endometriums während des Menstruationszyklus. Gezählt wird dabei ab dem ersten Tag der Regelblutung.



Merke:

Die Periodenblutung ist eine Progesteron-entzugsblutung.

Das Endometrium

Während des Menstruationszyklus durchläuft das Endometrium verschiedene Phasen (sh. Abb. 10.25).

Desquamationsphase. Während des **1. – 4. Zyklustages** erweitern sich die **Spiralarterien** des Endometriums, was zu **Blutungen** führt. Das bezeichnet man als Menstruation oder Periodenblutung. Das Blut hilft, die **abgestorbenen Zellen** auszuwaschen, die während der ischämischen Phase geschädigt wurden. Durch eine Steigerung der Fibrinolyse kann die Gerinnung des Blutes verhindert werden.

Proliferationsphase. Vom **5.-14. Zyklustag** steigt die Östrogenfreisetzung. Der hohe **Östrogenspiegel** begünstigt das **Wachstum der Schleimhaut**. Das Endometrium kann sich so regenerieren.

Sekretionsphase. Das **Corpus luteum** prägt die Sekretionsphase, die vom **15. bis zum 25. Zyklustag** anhält. Durch **Progesteron** wird das Endometrium in ein **sekretorisches Epithel** umgewandelt. Die **Spiralarterien und Drüsen** beginnen zu wachsen. Letztere beginnen, vermehrt **Schleim** zu produzieren. Insgesamt wird das Endometrium auf eine eventuelle **Einnistung** der befruchteten Eizelle vorbereitet.

Ischämische Phase. Kommt es zu keiner Einnistung, beginnt ab dem **25. Zyklustag** der Progesteronspiegel zu sinken, was zu einer **Kontraktion der Muskulatur der Spiralgefäße** führt. Die daraus resultierende **Mangeldurchblutung** des Endometriums führt in Kombination mit **proteolytischen Enzymen**, die aus Leukozyten freigesetzt werden, zur **Schädigung der Schleimhaut**.

Übrigens:

Die ischämische Phase wird häufig zur Sekretionsphase gezählt.

Schwangerschaft

Die befruchtete Eizelle wird innerhalb der ersten 3-4 Tage zur **Blastozyste**. Diese besteht aus einem Zell-

haufen (Embryoblasten), einer flüssigkeitsgefüllten Höhle und den Trophoblasten, welche die Blastozyste nach außen abgrenzen und für die Ernährung der Embryoblasten zuständig sind (sh. Abb. 10.26).

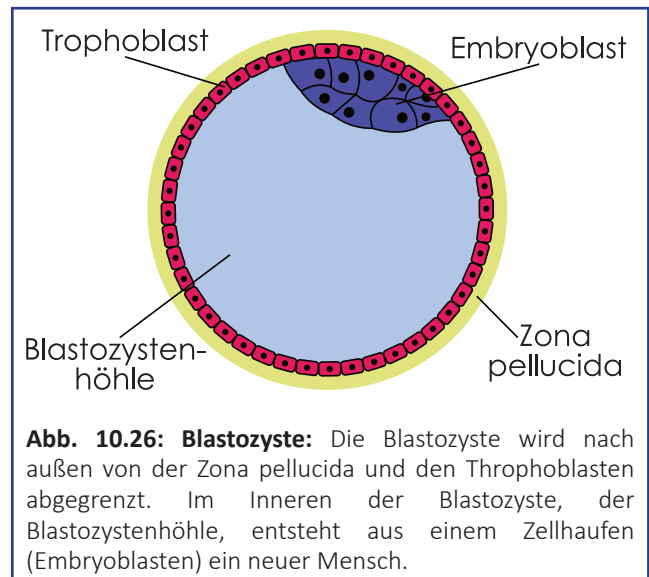


Abb. 10.26: Blastozyste: Die Blastozyste wird nach außen von der Zona pellucida und den Trophoblasten abgegrenzt. Im Inneren der Blastozyste, der Blastozysten-höhle, entsteht aus einem Zellhaufen (Embryoblasten) ein neuer Mensch.

Etwa eine Woche nach der Befruchtung nistet sich die Blastozyste ins Endometrium ein. Nach der Einnistung produzieren die Trophoblasten das Hormon **β -hCG** (**h**uman **c**horionic **g**onadotropin). Es ähnelt stark dem **LH**, sowohl strukturell als auch funktionell. Auf diese Weise kann die Aktivität des Corpus luteum aufrechterhalten werden, obwohl die LH-Freisetzung abgesunken ist. Der Gelbkörper wandelt sich dadurch zum **Corpus luteum graviditatis** (lat. graviditas = Schwangerschaft) um. Ohne β -hCG würde sich der Gelbkörper gegen Ende des Zyklus zurückbilden. Der Abfall des Progesteronspiegels würde dann das Endometrium schädigen und eine Einnistung unmöglich machen.

In der **8. Schwangerschaftswoche** hat der β -hCG-Spiegel seine maximale Konzentration erreicht. Die Schwangerschaft kann nun unabhängig vom Corpus luteum aufrechterhalten werden, da jetzt die Progesteronproduktion von der **Placenta** übernommen wird.

Im Verlauf der Schwangerschaft steigen **Progesteron- und Östrogensynthese** permanent an. Östrogen fördert die Freisetzung des **hypophysären Prolaktins**, das zusammen mit dem in der Placenta gebildeten **HPL** (**h**uman **p**lacental **l**actogen) die **Drüsenproliferation** in der weiblichen Brust stimuliert.

Übrigens:

Viele Schwangerschaftstests messen die Konzentration von β -hCG.

KLINIK: Osteoporose

Frauen sind für eine Osteoporose besonders anfällig. Grund dafür ist Östrogen. Östrogen stimuliert – wie wir gelernt haben – die Osteoblasten und sorgt so für den Knochenaufbau. Nach der Menopause ungefähr im 50. Lebensjahr geht die Östrogenproduktion zurück und der positive Effekt auf den Knochenaufbau schwindet.

Besonders anfällig sind Frauen dann, wenn ihre Knochen in jüngeren Jahren nicht ausreichend mineralisiert wurden. Man geht davon aus, dass die Knochenmineralisierung vor allem bis zum 20. Lebensjahr geschieht. Frauen sollten daher in der Zeit besonders auf einen ausreichenden Vitamin-D-Spiegel und eine calciumreiche Ernährung achten. Das ist die effizienteste Methode der Osteoporose-Prophylaxe. Da ein Vitamin-D-Mangel in Europa sehr häufig ist, sollten Frauen vor dem 20. Lebensjahr ihren Vitamin-

D-Spiegel bestimmen lassen, auch wenn keine Beschwerden vorliegen. Liegt ein Mangel vor, kann man dem Körper das fehlende Vitamin durch Gabe von Tabletten zuführen.

KLINIK: Die „Pille“

Es gibt unterschiedliche Wirkpräparate der Anti-baby-Pille. Die meisten Präparate enthalten synthetisches Progesteron (Gestagene) und Östrogen. Diese führen durch den negativen Rückkopplungsmechanismus zu einer Hemmung der FSH- und LH-Freisetzung. Dadurch fehlt der LH-Peak, der die Ovulation auslöst. Zusätzlich verändert die Pille die Zusammensetzung des Zervixschleims, was die Wanderung der Spermien behindert, und verringert die Motilität des Eileiters.

Die Pille ist jedoch nicht frei von Nebenwirkungen. Insbesondere erhöht sie die Gefahr für Thrombosen und andere kardiovaskuläre Erkrankungen. Dafür wirkt sie jedoch protektiv gegen Ovarialtumore und andere Entartungen der weiblichen Genitalorgane. Insgesamt ist die Pille ein sehr sicheres und nebenwirkungsarmes Verhütungsmittel.

Zusammenfassung:

LH stimuliert die Thekazellen des Ovars zur Produktion von Androstendion. Dieses gelangt in die Granulosazellen, welche unter FSH-Einfluss daraus Östradiol herstellen.

Östradiol wird gebunden an Albumin oder SHBG zu den Zielzellen transportiert und wirkt dort als Transkriptionsfaktor. Bei der Frau sind sie für die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane verantwortlich. Außerdem wirken sie anabol auf die Muskulatur und begünstigen den Knochenaufbau.

Der Menstruationszyklus dauert etwa 28 Tage. Nach 14 Tagen kommt es zum Eisprung. In der Follikelphase werden unter FSH-Einfluss die Primordialfollikel zur Reifung stimuliert. Einer dieser Follikel wird zum sprungbereiten Graaf-Follikel.

Die Ovulation wird durch den Höhepunkt der Östrogenkonzentration ausgelöst. Die Oozyte vollzieht nun ihre zweite Reifeteilung, die Granulosazellen werden zum Corpus luteum.

In der Lutealphase produziert das Corpus luteum Progesteron. Findet eine Befruchtung nicht statt, degeneriert das Corpus luteum und die Regelblutung setzt ein. Kommt es zur Befruchtung, produziert der Trophoblast β -hCG. Es ähnelt strukturell dem LH und sorgt dafür, dass das Corpus luteum graviditatis weiterhin Progesteron produziert. Ab der 8. Schwangerschaftswoche kann die Schwangerschaft unabhängig vom Corpus luteum aufrechterhalten werden, da die Progesteronproduktion von der Plazenta übernommen wird.

10.8 Andere Hormone

Somatotropin

Steuerung und Sekretion. Somatotropin wird auch als Wachstumshormon oder GH (**g**rowth **h**ormone) bezeichnet. Es wird in der Adenohipophyse produziert. Seine Freisetzung wird durch **Somatoliberin** (stimuliert die Freisetzung) und **Somatostatin** (hemmt die Freisetzung) vom Hypothalamus gesteuert.

Ob Somatoliberin oder Somatostatin ausgeschüttet wird, hängt vom Zustand ab, in dem sich der Körper befindet. Aminosäuren, Hypoglykämie, Schilddrüsenhormone, Noradrenalin, Schlaf und Stress fördern die Somatotropinausschüttung. Hyperlipidämie, Hyperglykämie, Adrenalin, Adipositas und Kälte hemmen sie. Zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr erreicht die Somatotropinausschüttung ihr Maximum. Danach sinkt sie mit zunehmendem Alter stetig ab.

Wirkung. Fast alle Wirkungen induziert Somatotropin über die Produktion der Hormone **IGF1** und **IGF2** (**I**nsuline-like **g**rowth **f**actor). Ausnahme ist die Stimulation der Lipolyse, die direkt erfolgt.

Über IGF1 und IGF2 stimuliert Somatotropin das **Wachstum**, die Proteinbiosynthese, die Calcitriolbildung (und damit die Knochenmineralisation), die Zellproliferation und die Immunabwehr. Gleichzeitig hemmt es die Gluconeogenese und den Glucoseverbrauch in Fett- und Muskelzellen.

Störungen. Ein **Somatotropinüberschuss** (beispielsweise durch einen Hypophysentumor) führt unter anderem zum **Riesenwuchs** (wenn die Epiphysenfugen noch offen sind) und zur **Akromegalie** (Vergrößerung der Hände, Füße, Mund, Ohren, Nase und der äußeren Genitalien).

Eine Schädigung der Hypophyse führt zum **Somatotropinmangel**. Folgen sind **Kleinwuchs** (wenn die Epiphysenfugen noch offen sind) und eine geschwächte Immunabwehr.

Oxytocin

Steuerung und Sekretion. Oxytocin besteht aus nur neun Aminosäuren und zählt daher zu den Peptidhormonen. Es wird in den Nuclei supraoptici und paraventriculares des Hypothalamus (bestimmte Kerngebiete im Hypothalamus) produziert und dann das Axon entlang zur Neurohypophyse transportiert, wo es ausgeschüttet wird.

Durch mechanische Reizung von Vagina, Uterus und Brustwarze, sowie beim Orgasmus, wird Oxytocin ausgeschüttet. Die Mutter-Kind-Bindung, die mitunter durch Säugen des Kindes entsteht, und das Gefühl emotionaler Verbundenheit zum Partner, das durch den Geschlechtsverkehr gefördert wird, lassen sich so erklären.

Wirkung. Oxytocin führt zur **Verbundenheit** zum Partner und zum Kind. Es fördert außerdem die **Kontraktion der Uterusmuskulatur**. Das ist besonders beim Orgasmus der Frau und bei der Geburt der Fall. Oxytocin spielt bei der Geburt daher eine entscheidende Rolle. Ohne dieses Hormon kann das Kind nicht aus dem Uterus gedrückt werden. Wenn die Geburt nicht voranschreitet, wird oftmals Oxytocin intravenös verabreicht.

Prolaktin

Steuerung und Sekretion. Auch Prolaktin, das aus 199 Aminosäuren besteht, zählt zu den Peptidhormonen. Es wird im Hypophysenvorderlappen gebildet. Die Ausschüttung wird durch Endorphine, Angiotensin II, VIP und Thyroliberin stimuliert und durch Dopamin und Prolaktostatin (PIH = **P**rolactine **i**nhibiting **h**ormone) gehemmt.

Wirkung. Prolaktin stimuliert das **Wachstum der Brustdrüse**. Außerdem führt es zur Bildung von **Muttermilch**. Zudem hemmt das Hormon die Freisetzung von LH und FSH und schwächt die Immunabwehr.

Dopamin. Bei therapeutischer Gabe von Dopamin, Dopamin-Vorstufen (z.B. L-DOPA) und Dopaminrezeptoragonisten sollte abgeklärt werden, ob die Patientin stillt oder einen Kinderwunsch hat. Da Dopamin die Prolaktinproduktion hemmt und dadurch die Bildung von Muttermilch unterbindet, sollte es in solchen Fällen nicht angewendet werden.

Zusammenfassung:

Somatotropin ist das Wachstumshormon. Es wird in der Hypophyse produziert. Die Freisetzung wird vom Hypothalamus durch Somatoliberin und Somatostatin gesteuert. Somatotropin wirkt überwiegend durch Produktion der IGF-Hormone. Es stimuliert den Wachstum unseres Körpers.

Oxytocin wird in der Neurohypophyse produziert und bei mechanischer Reizung von Brustdrüse, Uterus oder Vagina freigesetzt. Es ist wichtig für die emotionale Bindung zum Kind oder Partner und steuert die Wehen bei der Geburt.

Prolaktin wird in der Adenohypophyse produziert. Es stimuliert das Wachstum der Brustdrüse und fördert die Bildung von Muttermilch. Dopamin hemmt die Prolaktinfreisetzung.

11. Leistungsphysiologie

Wenn man körperlich arbeitet oder Sport treibt, dann muss der Körper mehr Energie bereitstellen als im Ruhezustand, um diese Leistung zu erbringen. Es genügt dabei nicht, einfach die Durchblutung der Muskulatur und die Herzfrequenz zu steigern und dann Vollgas zu geben. Denn es wirken verschiedenste Mechanismen und Organsysteme des Körpers daran mit, den Körper an den erhöhten Energieverbrauch anzupassen. Dabei schwankt die benötigte Energie abhängig von Dauer und Intensität der körperlichen Leistung. Es gibt zwar Grenzen der Leistungsfähigkeit eines Menschen, jedoch kann man diese Leistungsfähigkeit trainieren.

Stephan Schäfer und Kevin de Silva

11.1 Grundlagen	351
11.2 Energiestoffwechsel.....	353
11.3 Leistungsintensität vs. Leistungsdauer.....	356
11.4 Ergometrie	360
11.6 Energie- und Wärmehaushalt	365

11.1 Grundlagen

Leistungsphysiologie nennt man auch Arbeitsphysiologie. Und wie die beiden Wörter Leistung und Arbeit vermuten lassen, gibt es einen starken Bezug zu den physikalischen Grundlagen auf die wir kurz eingehen werden.

Der Physiker meint mit **Arbeit** eine Kraft, die einen Weg zurücklegt (z.B. das Hochheben des Buches, welches du gerade in den Händen hältst). Auch Druck, der auf ein bestimmtes Volumen ausgeübt wird, ist Arbeit (z.B. wenn sich die Herzmuskulatur kontrahiert und Druck auf das im Innern liegende Blut ausübt). Eine isometrische (statische) Kontraktion ist deshalb aus physikalischer Perspektive keine Arbeit, weil der Muskel dabei keine Strecke zurücklegt. In der Physiologie sehen wir das nicht so eng und reden trotzdem von statischer Arbeit, wenn ein Muskel isometrisch kontrahiert.

Arbeit und Leistung

Arbeit ist das Produkt aus Kraft und Strecke:

$$W = F \times s$$

W ist die Arbeit in Joule [J] = Newtonmeter [Nm]. F steht für die Kraft in Newton [N] und s ist die Strecke in Metern [m], welche die Kraft zurücklegt.

Merke:

Durch die Definition der Arbeit wird klar, dass sowohl Arbeit als auch Energie die gleiche Maßeinheit besitzen, nämlich Joule, und man Arbeit mit freigeordener Energie gleichsetzen kann.

Übrigens:

Die Arbeit kann auch in Wattsekunden [Ws] angegeben werden, weil die Formel zur Berechnung der Leistung (sh. unten) auch umgestellt werden kann. Die Arbeit berechnet sich dann als Produkt von Leistung und Zeit. Da diese ja die Einheiten Watt bzw. Sekunde haben, ergibt sich für die Arbeit die Einheit Wattsekunde.

Arbeit ist nicht gleich Arbeit. In der Physiologie unterscheiden wir dynamische Arbeit (z.B. das Hochheben dieses Buches) und statische Arbeit (das hochgehobene Buch oben halten), die auch Haltearbeit genannt wird.

„Es gibt nur eine Ausflucht vor der Arbeit:
Andere für sich arbeiten lassen.“

Immanuel Kant

In der Physik beschreibt **Leistung**, wie schnell eine Arbeit verrichtet wird. Ein Chirurg, der eine Operation (bei gleichem Erfolg) in kürzerer Zeit geschafft hat, leistet zum Beispiel mehr.

Übrigens:

Aus dem Grund haben die meisten Prüfungen eine zeitliche Beschränkung. In Prüfungen soll nämlich die Leistung eines Studenten oder Schülers abgefragt werden.

Leistung errechnet sich durch:

$$P = \frac{W}{t}$$

P ist die Leistung in Watt [W], W ist die Arbeit in Wattsekunden [Ws] oder Joule [J] und t steht für die Zeit in Sekunden [s].

Wie gut man eine physische Leistung erbringen kann, wird durch die Leistungsfähigkeit ausgedrückt. Die Leistungsfähigkeit hängt von verschiedenen Faktoren ab, die wir teils beeinflussen können (Training, Ernährung) und teils nicht beeinflussen können (Genetik, Geschlecht, Alter).

Vokabular

Um eine Leistung zu erbringen, muss unser Körper Energie aufbringen. Leider kann der Körper nicht sämtliche Energie auch nutzen. Nur ein Bruchteil der freigeordneten Energie wird für die Leistung verwendet. Ein Großteil der Energie geht als Wärme „verloren“. Das Verhältnis von erbrachter und aufgewendeter Energie nennt man **Wirkungsgrad**:

$$\text{Wirkungsgrad} = \frac{\text{genutzte Energie}}{\text{aufgebrachte Energie}} \times 100 \quad [\%]$$

Beim Skelettmuskel beträgt der Wirkungsgrad etwa 25%. Das heißt, dass 75% der Energie, die unsere Muskeln aufbringen, in Wärme umgewandelt werden. Nur 25% der Energie werden in die eigentliche Muskelkontraktion gesteckt. Durch Training kann der Wirkungsgrad auf maximal 50% gesteigert werden.

Es wird klar, dass man viel Energie braucht, um eine Leistung zu vollbringen, da der Großteil nicht genutzt werden kann. Das führt uns zum Begriff „Belastung“. Während **Belastung** die Aufgabe ist, die man einem Menschen stellt („Heben Sie das Buch 10-mal auf und ab“), meint die **Belastbarkeit** die Leistung, die man ohne Gesundheitsrisiken erbringen kann (vielleicht das Buch doch nur 5-mal auf- und abheben, wenn man Gelenksbeschwerden hat).

Die **Leistungsfähigkeit** nimmt bei andauernder Belastung ab, was als **Ermüdung** definiert ist und führt irgendwann zur **Erschöpfung**, wenn die Belastung nicht mehr bewältigt werden kann.

Ein Beispiel: Nach dem zehnten Auf- und Abheben des Buches fängt Versuchsobjekt X an zu ermüden und

hebt das Buch nun mit halber Geschwindigkeit auf und ab. Nach der 20. Wiederholung bricht Versuchsobjekt X vor Erschöpfung zusammen. Versuch beendet.

KLINIK: Gesundheitsrisiken mit Bewegung bekämpfen.

Regelmäßiger Sport (circa 3-mal eine halbe Stunde in der Woche) hat auf viele Krankheiten einen positiven Einfluss, da diverse Gesundheitsrisiken vermindert werden.

Übergewicht wird reduziert, da sich der Energieverbrauch erhöht und damit die Energiespeicher (Körperfett) geleert werden. Sport hat bei vielen chronischen Krankheiten einen positiven Effekt gezeigt. Auf Diabetes mellitus wirkt Sport beispielsweise positiv, weil die Muskelzellen durch Adrenalin dazu angeregt werden, mehr Glucose aufzunehmen. Das senkt den Blutzuckerspiegel.

Zusammenfassung:

Arbeit ist definiert als Kraft pro Strecke und lässt sich in dynamische und statische Arbeit unterteilen. Leistung dagegen ist Arbeit pro Zeit.

Als Wirkungsgrad bezeichnen wir den Anteil der aufgewandten Leistung, der auch wirklich genutzt werden kann. Für die Skelettmuskulatur beträgt er etwa 25 %.

Andauernde Leistung führt zur Ermüdung. Können wir eine Leistung nicht mehr ausführen, sind wir erschöpft.

11.2 Energiestoffwechsel

Energiegewinnung

Damit sich unsere Muskeln kontrahieren können, benötigen sie ATP. Die ATP-Reserven des Muskels sind jedoch stark begrenzt, weshalb der Muskel in der Lage sein muss, ATP herzustellen. Der Muskel kann deshalb auf unterschiedliche Energiespeicher zurückgreifen.

Energiespeicher.

- **Kreatinphosphat:** Kreatinphosphat ist ein Energiespeicher des Muskels. Der Vorrat an Kreatinphosphat ist stark begrenzt, jedoch kann daraus sehr schnell und effektiv ATP gewonnen werden.
- **Glucose:** Unser Muskel nimmt Glucose aus dem Blut auf, das entweder über den Darm resorbiert wurde oder von der Leber produziert wurde. Der Skelettmuskel kann Glucose speichern, indem er die Glucosemoleküle vernetzt und daraus Stärke (Glykogen) herstellt. Wir besitzen etwa 300-400 g Muskelglykogen, das bei mittlerer Belastung den Muskel für etwa 2 Stunden versorgen kann.
- **Fettsäuren:** Fettsäuren werden in Fettzellen gelagert. Insbesondere bei längerer Belastung können sie mobilisiert und von Muskelzellen aufgenommen werden.

Möglichkeiten der Energiegewinnung.

- **Hydrolyse von Kreatinphosphat:** Kreatinphosphat kann zu Kreatin hydrolysiert werden. Das dabei freiwerdende Phosphat wird auf ADP übertragen, wobei ATP entsteht. Die Hydrolyse von Kreatinphosphat ist sehr schnell, benötigt keinen Sauerstoff und es fällt kein Laktat dabei an. Allerdings ist der Vorrat an Kreatinphosphat sehr begrenzt. Er reicht bei starker Beanspruchung nur für etwa **20 Sekunden**.
- **Aerober Glucoseabbau:** Glucose kann im Rahmen der Glykolyse zu Pyruvat verwertet werden. Unter der Voraussetzung, dass unser Muskel mit **ausreichend Sauerstoff** versorgt wird, wird das anfallende Pyruvat dem Citratzyklus und der Atmungskette zur Verfügung gestellt, wo es noch weiter abgebaut wird. Aus einem Glucosemolekül können so **36 ATP** hergestellt werden. Der aerobe Stoffwechselweg ist deshalb sehr effizient. Eine maximale Belastung können wir unter aerobem

Glucoseabbau bis zu **90 Minuten** aufrechterhalten.

- **Anaerobe Glykolyse:** Wird unser Muskel nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt, kann er die Glucose zwar auch durch Glykolyse zu Pyruvat verwerten, dieses jedoch nicht in Citratzyklus und Atmungskette weiter abbauen. Aus einem Glucosemolekül können deshalb nur **2 ATP** hergestellt werden. Im Cytosol entsteht aus Pyruvat schließlich Laktat (Milchsäure). Die Säure **Laktat** senkt den pH-Wert unserer Zelle und verschlechtert die Zellfunktion. Auch unser Blut-pH wird gesenkt, was zur Beeinträchtigung anderer Körperzellen führt. Laktat kann von Leberzellen und Herzmuskelfasern aufgenommen werden, die in der Lage sind Laktat abzubauen. Auch Typ-I-Muskelfasern, die für anaerobe Energiegewinnung optimiert sind, können Pyruvat weiterverwerten. Aufgrund der wenig effizienten Energiegewinnung stoßen Muskeln bei großer Belastung schon nach **2-3 Minuten** an ihre Grenzen, wenn sie auf anaerobe Glykolyse angewiesen sind.
- **β -Oxidation:** Bei langanhaltender Belastung (über einer Stunde) greift unser Muskel auf die β -Oxidation zurück. Dabei baut unser Muskel Fettsäuren zu CO_2 , H_2O und ATP ab. Auch dieser Prozess benötigt Sauerstoff. Zwar wird pro Fettsäure nur wenig ATP frei, dafür besitzen wir in der Regel über deutlich mehr Fett- als Glucose-speicher. Ein Muskel, der die β -Oxidation nutzt, hat deshalb zwar eine **niedrige maximale Belastungsfähigkeit**, kann die Belastung dafür aber sogar über **Wochen** aufrechterhalten. Bei langer Belastung macht die β -Oxidation etwa 60% der Energiebereitstellung aus.

Übrigens:

Die β -Oxidation benötigt Sauerstoff. Wer also z.B. durch Joggen Abnehmen möchte, muss einerseits ausreichend lange joggen und darf sich andererseits nicht zu stark belasten, weil die Sauerstoffversorgung sonst nicht ausreicht, um Fett zu verbrennen.

Sauerstoff und Kohlendioxid. In Ruhe hat 1 kg Skelettmuskel einen Sauerstoffbedarf von circa **2 ml O_2 pro Minute**. Wenn der **Muskel arbeitet** (kontrahiert), steigt der Bedarf auf bis zu **150 ml O_2 pro Minute** (pro 1 kg Skelettmuskel). Bei starker Belastung kann die Sauerstoffversorgung des Muskels an ihre Grenzen

stoßen. Dann muss die Energiegewinnung durch den weniger effektiven anaeroben Stoffwechselweg ergänzt werden.

Die maximale Sauerstoffkapazität $V_{O_2\max}$ bezeichnet, wie viel Sauerstoff der Muskel maximal pro Minute erhalten und verbrauchen kann. Sie ist abhängig von:

- **Muskelzelle:** Die Dichte der Mitochondrien bestimmt den maximalen muskulären O_2 -Verbrauch. (Nicht vergessen: Je höher der maximale Verbrauch, desto mehr kann man leisten).
- **Durchblutung:** Sowohl die Durchblutung des Muskelgewebes als auch die Durchblutung der Lunge beeinflussen die Sauerstoffkapazität. Je höher die Kapillardichte im Muskelgewebe, desto besser kann er mit Sauerstoff versorgt werden. Je besser die Lunge durchblutet wird, desto mehr Sauerstoff kann ins Blut aufgenommen werden.
- **Atmung:** Je stärker die Ventilation (Belüftung) der Lunge ist, desto mehr O_2 kann ins Blut aufgenommen werden.

Der Sauerstoffverbrauch eines Menschen liegt durchschnittlich bei etwa:

$$3,6 \text{ ml} \frac{O_2}{\text{min} \times \text{kg}}$$

Ein 70 kg schwerer Mensch verbraucht also beispielsweise 250 ml O_2 /min. Da man davon ausgehen kann, dass die Sauerstoffversorgung des Muskels in etwa gleich des Sauerstoffverbrauchs ist, kann man V_{O_2} damit gleichsetzen.

Unterschiedlich aktive Menschen haben unterschiedliche $V_{O_2\max}$ -Werte. Training verbessert nämlich die Sauerstoffkapazität unseres Muskels. Training erhöht nicht nur unsere Muskeldurchblutung, sondern verbessert auch die Effektivität der Lunge und der Sauerstoffverwertung im Muskel. Ein Sportler kann deshalb $V_{O_2\max}$ -Werte von bis zu 5-6 l O_2 /min erreichen, ein un-sportlicher Bücherwurm muss sich dagegen mit 2-3 l O_2 /min begnügen. Erkrankungen, die den Sauerstofftransport verschlechtern (z.B. Anämie oder obstruktive Lungenerkrankungen), können $V_{O_2\max}$ noch weiter verschlechtern.

Bei der aeroben Energiegewinnung und bei der β -Oxidation entsteht als Endprodukt CO_2 . Das Kohlendioxid gelangt – hauptsächlich in Form von Bikarbonat – über das Blut in die Lunge, wo es dann abgeatmet wird. Bei körperlicher Anstrengung atmen wir also nicht nur schneller, um mehr Sauerstoff aufzunehmen, sondern auch um mehr Kohlendioxid abzuatmen. Die Stimulation der Atmung erfolgt dabei überwiegend

durch CO_2 selbst. Denn wie wir im Kapitel „Atmung“ gelernt haben, ist CO_2 unser wichtigster Atemreiz.

Sauerstoff und Kohlendioxid kann man auch nutzen, um herauszufinden, ob ein Proband über β -Oxidation Energie gewinnt. Dafür misst man den sogenannten respiratorischen Quotienten RQ, mit dem wir uns später noch mehr beschäftigen werden. Eine Abnahme des RQ spricht für die Nutzung der β -Oxidation.

$$RQ = \frac{\text{abgeatmetes } CO_2}{\text{ingeatmetes } O_2}$$

Merke:

Der RQ nimmt bei einer Umstellung von aerober Glykolyse zur β -Oxidation ab.

Ablauf der Energiegewinnung. (sh. Abb. 11.1)

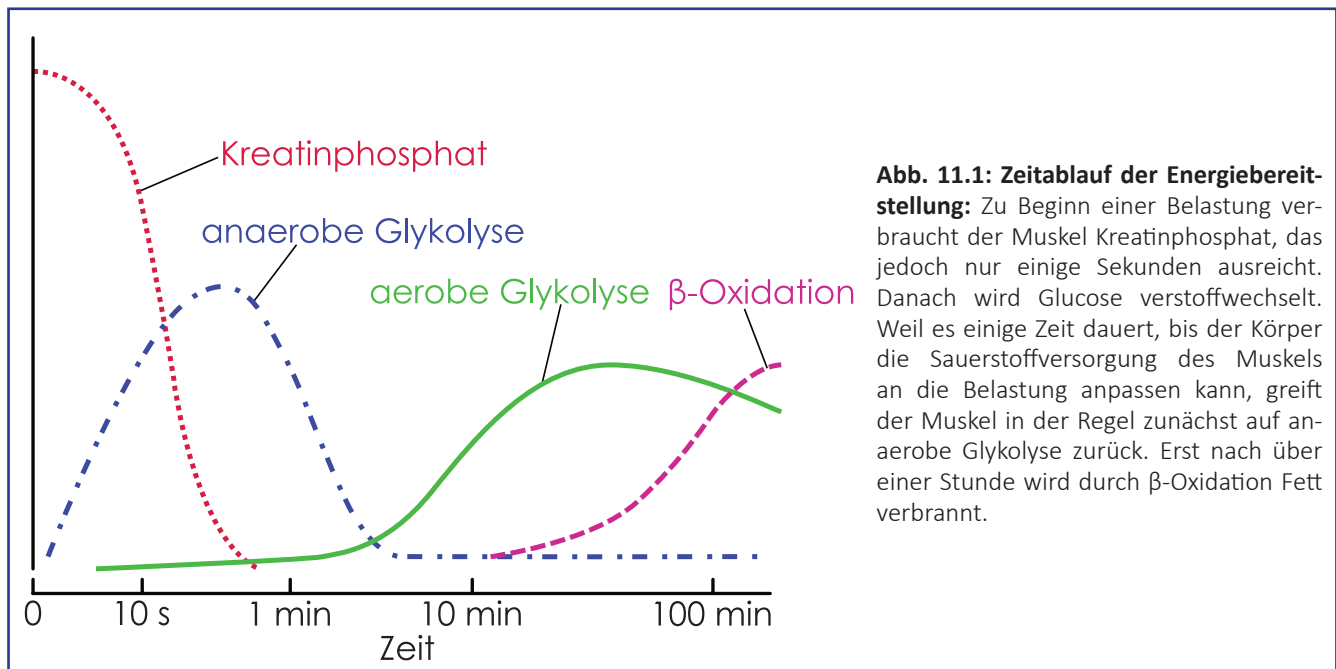
- In der Anfangsphase einer Belastung wird schnell viel Energie benötigt. Es dauert aber, bis die Durchblutung entsprechend gesteigert wurde. Der Körper verbraucht deshalb Kreatinphosphat und muss den anaeroben Stoffwechselweg nutzen.
- Nachdem die Durchblutung gesteigert wurde, erhält der Muskel genug Sauerstoff. Dann kann der Muskel auf den aeroben Glucoseabbau zurückgreifen.
- Überschreitet man 50% seiner Leistungsfähigkeit, reicht die Sauerstoffversorgung des Muskels nicht mehr aus. Dann schaltet sich die anaerobe Energieproduktion wieder ein.

Übrigens:

Das ist einer der Gründe, weshalb man sich vor dem Sport aufwärmen sollte. Durch das Aufwärmen werden die Muskeln beansprucht und als Folge dessen die Durchblutung der Muskeln verbessert. Fangen wir dann mit dem eigentlichen Sport an, kann der Muskel direkt auf den aeroben Stoffwechselweg zurückgreifen.

KLINIK: Beeinträchtigt Rauchen die Leistungsfähigkeit?

Problem Nr. 1. Das durch Rauchen aufgenommene Nikotin lässt die terminalen Bronchiolen kontrahieren,



dadurch **steigt der respiratorische Widerstand**. Wenn der Widerstand steigt, verschlechtert sich auch die alveoläre Ventilation.

Problem Nr. 2. Rauchen führt zur **chronischen Bronchitis**. Das führt zur Schwellung der Schleimhäute und zum Sekretstau in den Atemwegen und damit zur Konstriktion (= Verengung) dieser. Ein Emphysem

(Überblähung in den Alveolen) kann entstehen und die Alveolenfunktion stark verschlechtern. Der Sauerstoff kann so nur schlecht in das Blut diffundieren.

Je nachdem, wie stark die beiden Probleme ausgeprägt sind, kann die Sauerstoffaufnahme so verschlechtert sein, dass selbst die Sauerstoffversorgung in Ruhe Probleme bereitet.

Zusammenfassung:

Der Muskel kann auf unterschiedliche Energiespeicher zurückgreifen. Dazu gehören Kreatinphosphat, Glucose und Fette. Bei einer Belastung verbraucht der Muskel zunächst Kreatinphosphat, dann Glucose. Weil der Muskel Zeit benötigt, um die Sauerstoffversorgung des Muskels zu steigern, verbraucht der Muskel Glucose zunächst anaerob. Anaerobe Glykolyse ist nicht nur weniger effizient, es fällt auch Laktat an, das die Muskelfunktion beeinträchtigt.

Die maximale Sauerstoffkapazität eines Muskels hängt ab von der Dichte der Mitochondrien in Muskelzellen, der Durchblutung und der Atmung.

11.3 Leistungsintensität vs. Leistungsdauer

Die Leistungsintensität beschreibt, wie anstrengend eine Arbeit ist. Leistungsdauer dagegen steht für die Zeit, die wir diese Leistung durchhalten können. Es liegt natürlich nahe, dass wir eine anstrengende Tätigkeit nicht so lange durchhalten wie eine weniger anstrengende.

Merke:

Je größer die Leistungsintensität ist, desto kürzer wird die Leistungsdauer.

Statische vs. dynamische Arbeit

Maximalkraft. Die Maximalkraft ist definiert als die Kraft, die man bei maximalem Willenseinsatz und isometrischer Muskelkontraktion für 2-3 Sekunden halten kann. Die Maximalkraft hängt im Wesentlichen vom Muskelquerschnitt ab: Je dicker der Muskel, desto größer die Maximalkraft.

Probleme der statischen Arbeit. Wie wir schon gelernt haben, beschreibt dynamische Arbeit das aktive Bewegen eines Muskels (z.B. das Anheben und Absenken einer Hantel mithilfe des Musculus biceps brachii). Bei statischer Arbeit verharrt der Muskel in einer Kontraktion (z.B. wenn die Hantel bei angespanntem Musculus biceps brachii auf konstanter Höhe gehalten wird). Es handelt sich also um eine **isometrische Kontraktion**.

Die Definition der Maximalkraft zeigt uns schon, dass wir diese bei statischer Kontraktion erreichen können. Dennoch hat die statische Kontraktion auch einen entscheidenden Nachteil: Wir können sie bei starker Kraftentwicklung nur kurze Zeit aufrechterhalten. Das liegt an drei Faktoren:

- Bei statischer Arbeit ist der Muskel dauerhaft kontrahiert. Dadurch werden auch die Blutgefäße, die den Muskel versorgen, teilweise oder vollständig abgedrückt. Eine Kontraktion, die 10% der Maximalkraft entspricht, bezeichnet man als **Dauerleistungsgrenze**. Ab 10% der Maximalkraft kann die Durchblutung den Sauerstoffverbrauch des Muskels nicht mehr vollständig decken. Ab

60% der Maximalkraft ist die Durchblutung vollständig unterbrochen.

- Wenn wir uns anstrengen, wird unsere Stimmritze reflektorisch geschlossen. Bei statischer Kontraktion kann dieser Stimmritzenverschluss anhalten, sodass unsere **Atmung** beeinträchtigt wird.
- Bei Anstrengungen kontrahieren wir unsere Rumpfmuskulatur. Das nennt man **Bauchpresse**. Bei statischer Kontraktion besteht diese Bauchpresse fort. Durch den hohen Druck im Thorax wird der **venöse Rückstrom** gehemmt, sodass die Kreislauffunktion beeinträchtigt wird.

Alle drei Faktoren beeinträchtigen die Versorgung des Muskels mit Sauerstoff. Der Muskel ist dann auf eine anaerobe Energiegewinnung angewiesen. Dabei entsteht jedoch nicht genug ATP, um die Kontraktion über lange Zeit fortzusetzen. Zudem entwickelt sich aufgrund der Bildung von Laktat eine Azidose, welche die Zellfunktion zusätzlich schwächt.

Vorteil der dynamischen Arbeit. Durch das Abwechseln zwischen Kontraktion und Relaxation des Muskels bei dynamischer Arbeit, kann der Muskel selbst bei starker Kontraktion noch in den Relaxationsphasen durchblutet werden. Der Muskel kann so auch längere Zeit für bis zu 20% seiner Maximalkraft kontrahieren, weil durch die aerobe Energiegewinnung eine bessere ATP-Produktion gewährleistet ist.

Die 3 Phasen der Muskelarbeit

Erste Phase: Arbeitsbeginn. Wird unser Muskel gerade nicht beansprucht, ruht er. Fangen wir dann mit einer körperlichen Belastung an, muss die ATP-Produktion des Muskels gesteigert werden. Auffällig ist, dass die Leistung des Muskels schneller ansteigt als die Sauerstoffversorgung des Muskels. Die Steigerung der Sauerstoffversorgung hinkt der Muskelleistung also etwas hinterher (*sh. Abb. 11.2*). Das bezeichnet man als **Sauerstoffdefizit**. Dieses Sauerstoffdefizit überbrückt der Muskel, indem er ATP unabhängig vom Sauerstoff aus dem Blut herstellt. Das geschieht zum Beispiel über die Hydrolyse von Kreatinphosphat, anaerobe Glykolyse oder durch die Freisetzung von Sauerstoff, das im Muskel mithilfe von Myoglobin gespeichert wurde.

- Der Arbeitsbeginn ist charakterisiert durch eine ansteigende Herzfrequenz und eine ansteigende Sauerstoffaufnahme (bzw. einen ansteigenden Sauerstoffverbrauch).

Zweite Phase: Mittlere Arbeitsphase. Bei leichter Intensität der Belastung stellt sich nach 2-3 Minuten ein **steady state** (= Gleichgewicht) ein. Jetzt wird der Muskel mit ausreichend Sauerstoff versorgt, um die Energieproduktion zu decken. Es besteht also ein Gleichgewicht zwischen Energieverbrauch und Energieversorgung. Ermöglicht wird das durch Metabolite, die die Muskelzellen während der Arbeit produzieren. Sie erhöhen durch Vasodilatation die Durchblutung.

- Die mittlere Arbeitsphase ist charakterisiert durch eine konstante Herzfrequenz und eine konstante Sauerstoffaufnahme (bzw. einen konstanten Sauerstoffverbrauch).

Ob sich ein steady state überhaupt einstellt, hängt von der **Intensität** der Belastung ab. Ist die Belastung zu hoch, kann die Sauerstoffversorgung nicht ausreichend erhöht werden. Die Energieversorgung ist dann nicht (nur) über aerobe Stoffwechselwege möglich. Durch die ineffiziente Energiegewinnung und die Produktion von Laktat kommt es deshalb irgendwann zur Erschöpfung, sollte die Belastung nicht vorher abgebrochen werden (sh. Abb. 11.3).

- In der mittleren Arbeitsphase bei hoher Belastung steigen Herzfrequenz und Sauerstoffaufnahme weiter an.

Dritte Phase: Arbeitsende. Wenn wir die Belastung abbrechen oder – wegen Erschöpfung bei zu hoher Intensität – abbrechen müssen, erholen wir uns. Dabei müssen auch die Energiespeicher, die bei Arbeitsbeginn zur Überbrückung des Sauerstoffdefizits verbraucht wurden, aufgefüllt werden (Produktion von Kreatinphosphat, Speicherung von Sauerstoff mithilfe von Myoglobin). Deshalb ist unsere Atmung auch nach der Belastung noch für einige Zeit beschleunigt. Unsere Sauerstoffaufnahme bleibt erhöht und geht erst verzögert zurück, weil Sauerstoff benötigt wird, um die abgebauten Energiespeicher aufzufüllen. Die Sauerstoffmenge, die wir zur Tilgung des Sauerstoffdefizits benötigen, bezeichnet man auch als **Sauerstoffschuld**. Dabei bleibt auch unsere Herzfrequenz noch erhöht und geht erst verzögert zurück.

Die Leistungsfähigkeit eines Probanden kann man quantifizieren, indem man die Anzahl der Pulse zählt, die er benötigt, um nach einer Belastung wieder seinen Ruhepuls zu erreichen. Je niedriger diese **Erholungspulssumme** ist, desto leistungsfähiger ist der Proband, weil sich sein Körper schneller wieder von der Belastung erholen kann.

- Nach Arbeitsende sinken Herzfrequenz und Sauerstoffaufnahme (verzögert) wieder ab.

Merke:

Je größer die Erholungspulssumme ist, desto schlechter ist die Leistungsfähigkeit des Belasteten.

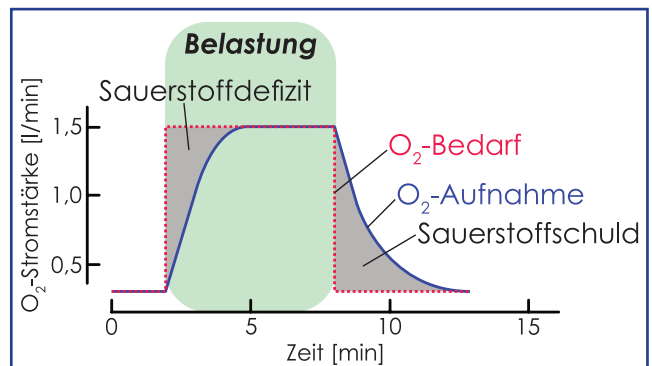


Abb. 11.2: Sauerstoffdefizit- und schuld: Zu Beginn einer Belastung steigt die Sauerstoffaufnahme langsamer als der Bedarf. Das führt zum Sauerstoffdefizit. Dieser muss nach der Belastung als Sauerstoffschuld beglichen werden. Deshalb geht die Sauerstoffaufnahme langsamer zurück als der Bedarf.

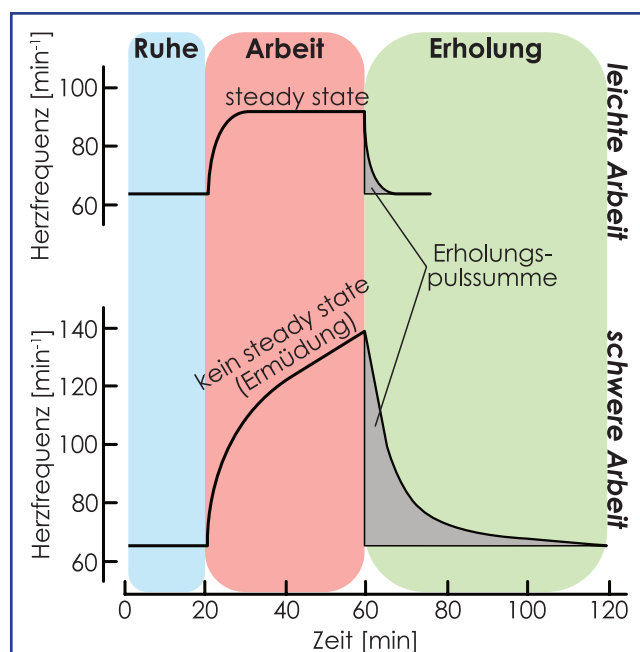


Abb. 11.3: Phasen der Muskelarbeit: Bei Belastung steigt unsere Herzfrequenz an und sinkt nach Abbruch der Belastung wieder ab.

Oben: Bei leichter Arbeit stellt sich ein steady state ein, bei der die Herzfrequenz konstant bleibt.

Unten: Bei schwerer Belastung kann es zur Ermüdung kommen. Ein steady state bleibt dann aus. Wird die Belastung nicht rechtzeitig abgebrochen, kommt es zur Erschöpfung. Die Erholungspulssumme ist höher im Vergleich zu leichter Arbeit.

Anaerobe Schwelle

Wir haben gelernt, dass unser Körper Glucose abhängig von der Sauerstoffversorgung sowohl aerob als auch anaerob verbrauchen kann. Dabei sollte man sich bewusst machen, dass eine Zelle nicht entweder aerob oder anaerob Energie gewinnt. Im Gegenteil: Im Normalfall nutzen Muskelzellen sowohl den aeroben als auch den anaeroben Stoffwechselweg gleichzeitig. Die Sauerstoffversorgung entscheidet darüber, welcher der beiden Wege bevorzugt genutzt wird. Bei guter Sauerstoffversorgung wird bevorzugt Glucose über den aeroben Stoffwechselweg abgebaut, weil dieser effizienter ist. Dennoch fällt auch da über anaerobe Glykolyse Laktat an. Diese kann jedoch abtransportiert und z.B. in der Leber und im Herz abgebaut werden. Reicht die Sauerstoffversorgung z.B. bei zu hoher Belastung nicht mehr aus, wird mehr und mehr Energie auf dem anaeroben Weg gewonnen. Trotzdem erreicht den Muskel ja noch Sauerstoff. Ein Teil der Glucose wird also durchaus noch aerob abgebaut. Dennoch akkumuliert nun Laktat, weil es nicht mehr schnell genug abtransportiert werden kann.

Merke:

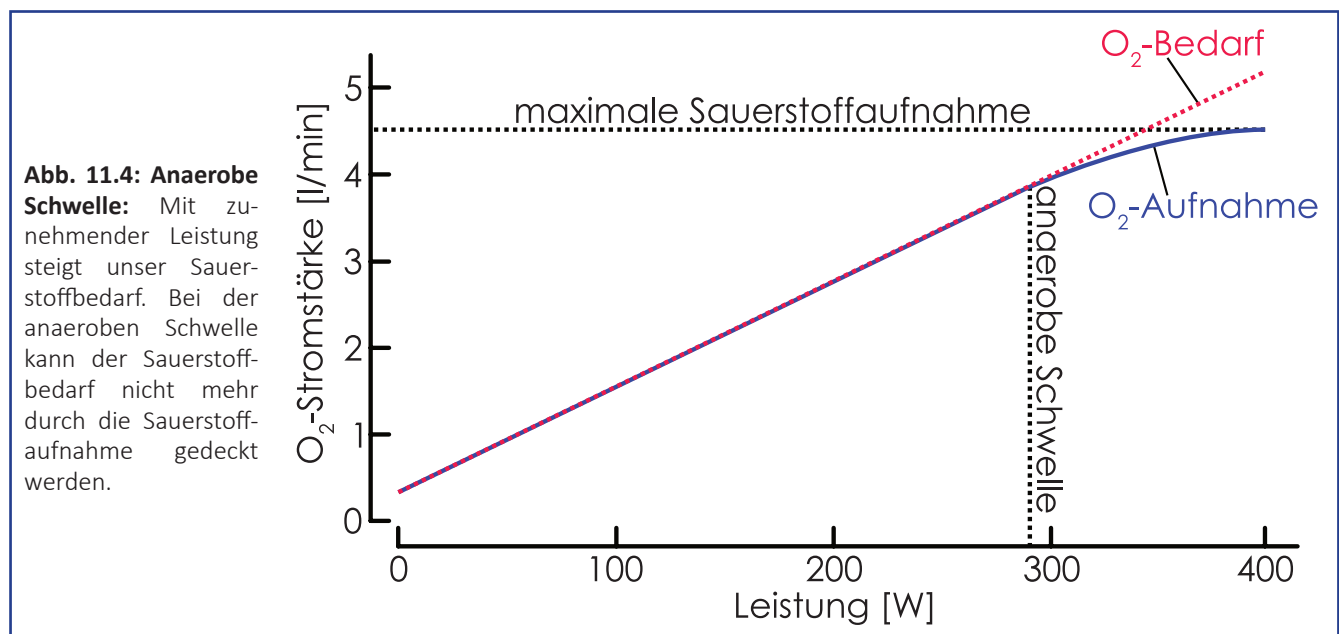
Als anaerobe Schwelle bezeichnet man die maximale Leistung, bei der die Laktatkonzentration im Blut noch konstant bleibt (Laktat-steady state).

Die anaerobe Schwelle schwankt von Mensch zu Mensch und hängt maßgeblich davon ab, wie gut

trainiert man ist. Training verbessert nämlich unsere Fähigkeit, Laktat zu verwerten. Sportler haben deshalb eine höhere anaerobe Schwelle.

Übrigens:

Die anaerobe Schwelle wird oft auch als **Ausdauerleistungsgrenze** bezeichnet. Denn durch die Akkumulation von Laktat oberhalb dieser Schwelle kann die Belastung nicht über längere Zeit ausgeführt werden.



Zusammenfassung:

Maximalkraft ist die Kraft, die man bei maximalem Willenseinsatz und isometrischer Kontraktion für 2-3 Sekunden halten kann.

Unter statischer Arbeit versteht man Haltearbeit. Der Muskel ermüdet hier schneller, weil Muskeldurchblutung und Sauerstoffaufnahme verschlechtert sind. Bei der dynamischen Arbeit dagegen kommt es abwechselnd zu Kontraktion und Erschlaffung der Muskulatur.

Zu Beginn einer Arbeit entsteht das Sauerstoffdefizit, weil die Sauerstoffaufnahme erst verzögert gesteigert wird. Darauf folgt bei leichter Arbeit ein steady state, bei dem genauso viel Sauerstoff aufgenommen wie verbraucht wird. Bei schwerer Arbeit dagegen kann kein steady state entstehen und es kommt zur Erschöpfung. Am Ende der Belastung muss das Sauerstoffdefizit beglichen werden. Dies bestimmt die Erholungspulssumme. Je größer die Erholungspulssumme, desto schlechter ist die Leistungsfähigkeit des Belasteten.

Als anaerobe Schwelle bezeichnet man die maximale Leistung, bei der die Laktatkonzentration im Blut noch konstant bleibt.

11.4 Ergometrie

Als Ergometrie bezeichnet man die Messung der Leistung eines Probanden. Dabei soll das Ergebnis wiederholbar und mit anderen Probanden vergleichbar sein.

Indirekte Kalorimetrie

Um mithilfe der indirekten Kalorimetrie die Leistung eines Probanden zu messen, lässt man einen Probanden beispielsweise auf einem Fahrradergometer in die Pedale treten und bestimmt dabei zwei Werte:

- Die gemessene mechanische Leistung wird auf dem Fahrradergometer angezeigt. Sie entspricht der Leistung, die in das Treten der Pedale gesteckt wird. Diese mechanische Leistung berücksichtigt jedoch nicht die Wärmeentwicklung des Probanden. Denn wie wir gelernt haben, geht ja ein Großteil der erzeugten Energie als Wärme verloren.
- Der respiratorische Quotient RQ berechnet sich als Quotient aus Kohlendioxidabgabe und Sauerstoffaufnahme. Mithilfe des RQ lässt sich das kalorische Äquivalent $k\ddot{A}$ des Probanden bestimmen. Hierzu gibt es Tabellen (z.B. im Internet), die man natürlich nicht auswendig lernen muss. Das kalorische Äquivalent gibt an, wie viel Energie aus einem Liter Sauerstoff gewonnen werden kann. Wie wir noch lernen werden, ist der $k\ddot{A}$ abhängig von unserer Ernährung.

Die Energie, die ein Proband in einer bestimmten Zeit verbraucht, errechnet sich durch:

$$\text{Energie} = \frac{\text{Sauerstoffverbrauch}}{\text{Zeit}} \times k\ddot{A}$$

Jeder Mensch verbraucht auch in Ruhe Energie, um unsere verschiedenen Stoffwechselprozesse anzutreiben. Diese Energie bezeichnet man als **Ruheumsatz**. Mithilfe der obigen Formel können wir für eine Zeit X den Ruheumsatz eines Probanden berechnen. Im Anschluss lassen wir den Probanden die gleiche Zeit X auf einem Fahrradergometer in die Pedale treten und berechnen dann mit der gleichen Formel die Energie, die der Proband auf dem Fahrradergometer verbraucht hat. Diese Energie bezeichnet man als **Bruttoarbeitsumsatz**. Der Bruttoarbeitsumsatz beinhaltet auch den Ruheumsatz. Dieser wird ja immer verbraucht. Wollen wir deshalb wissen, wie viel Energie nur durch die Belastung verbraucht wurde,

müssen wir den Ruheumsatz vom Bruttoarbeitsumsatz abziehen. So erhalten wir den **Nettoarbeitsumsatz**:

$$\text{Nettoarbeitsumsatz} = \text{Bruttoarbeitsumsatz} - \text{Ruheumsatz}$$

Die Leistung, die der Proband erbracht hat, berechnet sich durch:

$$\text{Leistung} = \frac{\text{Arbeit}}{\text{Zeit}} = \frac{\text{Nettoarbeitsumsatz}}{\text{Zeit}}$$

Den Nettoarbeitsumsatz können wir auch nutzen, um den Wirkungsgrad der Beinmuskulatur des Probanden zu bestimmen. Dazu werfen wir einen Blick auf das Display des Fahrradergometers. Dieses zeigt uns die mechanische Leistung. Da $P = W/t$, gilt: $P \times t = W$. Wir multiplizieren also die auf dem Display angezeigte Leistung mit der Belastungsdauer. So können wir die Energie berechnen, die der Proband auf dem Fahrradergometer tatsächlich mechanisch umsetzen konnte. Der Nettoarbeitsumsatz dagegen gibt die gesamte Energie an, die der Muskel aufgebracht hat. Teilen wir die auf dem Fahrradergometer geleistete Energie durch die insgesamt aufgebrachte Energie, erhalten wir den Wirkungsgrad.

$$\text{Wirkungsgrad} = \frac{\text{genutzte Energie}}{\text{aufgebrachte Energie}}$$

Übrigens:

Es gibt auch die direkte Kalorimetrie. Dabei wird ein Proband in einen thermisch isolierten Raum gebracht, der von Eis umgeben ist. Dann misst man, wie viel von dem Eis schmilzt. Diese Menge korreliert mit der Körperwärme, die der Proband erzeugt. Die Methode geht auf Lavoisier im Jahre 1780 zurück und wird heute nicht mehr angewendet.

Leistungstests

Leistungstests können genutzt werden, um die Leistungsfähigkeit eines Probanden praktisch zu messen. Man unterscheidet Maximaltests und Submaximaltests. Bei einem **Maximaltest** wird die maximal erreichbare Leistung gemessen. Das ist zum Beispiel auf einem Laufband möglich, bei dem die Geschwindigkeit in mehreren Schritten immer weiter erhöht wird, bis die maximale Geschwindigkeit erreicht wird, die der Proband noch schafft. Bei **Submaximal-**

tests dagegen wird die Leistung bei niedriger und mittlerer Belastung gemessen. Die maximale Leistung wird davon ausgehend berechnet. Submaximaltests haben den Vorteil, dass sie den Probanden weniger belasten. Das ist vor allem bei Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen von Vorteil, für die ein Maximaltest ein großes gesundheitliches Risiko darstellen würde.

Maximaltests können noch in aerobe und anaerobe Maximaltests unterschieden werden. Bei beiden Maximaltests sollen sich die Probanden bis zur Erschöpfung verausgaben. Bei anaeroben Maximaltests erfolgt die Verausgabung aber in so kurzer Zeit, dass noch keine relevante aerobe Energiegewinnung stattgefunden hat (wir erinnern uns: Die Steigerung der Blutversorgung benötigt Zeit, sodass die Energiegewinnung am Anfang einer Belastung unabhängig vom Sauerstoff aus dem Blut stattfindet.).

Bei körperlicher Beanspruchung können unterschiedliche Parameter des Probanden gemessen werden. Diese kann man grob in Stoffwechselfparameter (pH, Laktat, ...) und Parameter der O₂-Versorgung (Herzfrequenz, Blutdruck, Atemminutenvolumen) unterteilen.

Merke:

Mit steigender Belastung steigen Stoffwechselfparameter exponentiell an. Parameter, die mit der O₂-Versorgung zusammenhängen, steigen linear an.

Bei den meisten Leistungstests misst man die Herzfrequenz, weil diese linear mit der Belastung korreliert. So kann man (z.B. bei Submaximaltests) anhand der Herzfrequenz bei mittlerer Belastung auf die Herzfrequenz in hoher Belastung schließen.

Submaximaltest: PWC170. PWC170 steht für **physical working capacity 170**, also für die Arbeitskapazität. Hierbei werden bei niedrigen Belastungsstufen die Herzfrequenz und Leistung ermittelt. Dann wird hochgerechnet, wie groß die Leistung wäre, wenn der Proband eine Herzfrequenz von 170 hätte. Hier kommt häufig das Fahrradergometer zum Einsatz: Alle 2 min wird die Belastung um 25 W gesteigert. Der Test wird beendet, wenn eine Herzfrequenz von 170 minus dem Alter des Probanden erreicht wird.

Übrigens:

Für das Hochrechnen wird eine Frequenz von 170 verwendet, weil diese zwar sehr hoch aber noch nicht zu hoch ist. Nähern wir uns nämlich der maximal möglichen Belastung, fängt die Herzfrequenz an, weniger stark anzusteigen. Dann liegt also keine lineare Zunahme mehr vor, sodass ein Hochrechnen nicht mehr möglich wäre. Eine Frequenz von 170 liegt im Normalfall noch im linearen Bereich.

Maximaltest: Maximalkrafttest. Der Maximalkrafttest gehört zu den anaeroben Maximaltests. Dabei bestimmt man das repetition maximum 1. Das ist die Kraft, die so groß ist, dass sie nur einmal produziert werden kann (z.B. eine sehr schwere Hantel, die nur ein Mal hochgehoben werden kann). Erst nach mehreren Minuten Pause kann diese Kraft erneut erzeugt werden.

Anpassung der Organe an Belastungen

Wenn die Muskeln Arbeit leisten, müssen sich auch die restlichen Organsysteme an die erhöhte Belastung anpassen, um die Leistungsfähigkeit der Muskeln zu optimieren. Die Steuerung dieser physiologischen Prozesse erfolgt hauptsächlich durch den **Sympathikus**.

System 1: Herz-Kreislauf

Herzfrequenz.

Die Herzfrequenz steigt bis zur anaeroben Schwelle linear zur Leistung an. Muss man nur leichte Arbeit erbringen, stellt sich ein **steady state** ein, bei der die Herzfrequenz dann konstant bleibt. Vollbringt man jedoch schwere Arbeit, gibt es keinen steady state und die Herzfrequenz steigt weiter an. Sie kann bei normalen Probanden das **Dreifache** des Ruhewertes erreichen (z.B. von 60 auf 180). Beim Sportler kann sie bis auf das 4–5-fache ansteigen. Das trainierte Sportlerherz besitzt nämlich ein erhöhtes Schlagvolumen. Es schlägt deshalb langsamer als bei „normalen“ Menschen (würde es normal schnell schlagen, wäre das Herzminutenvolumen zu hoch). Man spricht auch von Trainingsbradykardie. Wenn die Ruhfrequenz niedriger ist, kann die Frequenz bei Belastung auch mehr steigen (z.B. von 40 auf 180).

Schlagvolumen.

Da sich das Herz durch Sympathikuseinfluss stärker kontrahiert (positive Inotropie), kommt es zu einer **Erhöhung des Schlagvolumens um 20–40 %** (von 70 ml in Ruhe auf 110 ml bei maximaler Arbeit). Bei Sportlern kann das Schlagvolumen noch mehr gesteigert werden.

Die Kombination: Herzminutenvolumen.

Das Produkt aus Herzfrequenz und Schlagvolumen bezeichnet man als Herzminutenvolumen. Das Herzminutenvolumen kann auf das **Vierfache** gesteigert werden (von 5 l/min auf 20 l/min). Bei Sportlern ist sogar eine Steigerung auf das Sechsfache möglich.

Blutdruck und Durchblutung.

Der systolische Blutdruck steigt aufgrund des erhöhten Schlagvolumens bei Belastung an. Der diastolische Blutdruck dagegen ändert sich nicht oder fällt sogar ab. Bei körperlicher Belastung wird das Blut nämlich umgeleitet: Die Gefäße, die die beanspruchten Muskeln versorgen, relaxieren. Die Gefäße, die beispielsweise Verdauungstrakt und untätige Muskeln versorgen, kontrahieren. Die Durchblutung der beanspruchten Muskulatur kann so auf das 40-fache gesteigert werden. Werden sehr viele Muskelgruppen beansprucht, kann deshalb der total periphere Widerstand so stark absinken, dass der diastolische Blutdruck sinkt.

Merke:

Der systolische Blutdruck ist abhängig von der Herzleistung, der diastolische Druck vom total peripheren Widerstand. Bei Belastung nimmt die Herzleistung zu und der total periphere Widerstand ab. Das führt zu einer Steigerung des systolischen und einem Abfall (oder Gleichbleiben) des diastolischen Drucks.

System 2: Atmung

Durch den erhöhten Stoffwechsel bei Arbeit, steigt durch die Verwertung von Brennstoffen der **CO₂-Gehalt im Blut** an. Bis zur anaeroben Schwelle steigen dadurch das **Atemminutenvolumen** und dadurch wiederum die **Sauerstoffaufnahme** linear zur Leistung an. Den Prozess des steigenden Atemminutenvolumens nennt man auch **Hyperpnoe (= Mehrventilation)**. Auch hier profitiert der Sportler. Seine Atmung kann besser gesteigert werden.

System 3: Blut**Volumen.**

Je größer die Belastung wird, desto stärker sinkt das zirkulierende Blutvolumen in den arbeitenden Muskeln. Aber warum?

- **Schwitzen:** Bei Anstrengung schwitzen wir und verlieren dadurch Wasser.
- **Muskuläre Ödeme:** Durch den erhöhten systolischen Blutdruck und die Vasodilatation steigt der hydrostatische Druck in den Gefäßen. Das erleichtert den Austritt von Wasser aus den Gefäßen ins Gewebe und führt zu einem Muskelödem.
- **Umleitung des Blutes zur Thermoregulation:** Blut wird zur Haut umgeleitet. Da mit dem Blut Wärme transportiert wird, kann der Körper so Wärme an die Umgebung abgeben. Das funktioniert einerseits durch Schwitzen, andererseits durch Abkühlen des oberflächlich strömenden Blutes.

Übrigens:

Oftmals bemerkt man schon unmittelbar nach dem Krafttraining, dass die Muskeln größer geworden zu sein scheinen. Die schlechte Nachricht: Der Muskel ist nicht wirklich gewachsen. Durch das muskuläre Ödem, bei dem Wasser ins Muskelgewebe übertritt, wirkt der Muskel nur größer. Das Muskelgewebe selbst ist aber nicht mehr geworden.

Blutparameter.

- **Blutgase:** Die arteriellen Blutgase (pO₂, pCO₂) bleiben bei Belastung nahezu konstant. Erst bei hoher Belastung sinkt durch Hyperventilation auch der arterielle Kohlendioxidpartialdruck ab. Im venösen Blut kann man mit zunehmender Belastung einen deutlichen Abfall des Sauerstoffpartialdrucks bemerken, weil die Muskeln immer mehr Sauerstoff aufnehmen.
- **Hämatokrit:** Der Hämatokrit (zelluläre Bestandteile im Blut) **nimmt** durch den Volumenverlust **zu**.
- **Freie Fettsäuren:** Sie steigen bei aerober Arbeit bei Ausdauerbelastung an, da der Muskel bei länger andauernder Belastung seine ATP-Produktion auch aus der Verwertung der freien Fettsäuren bezieht und Fettzellen diese deshalb vermehrt ins Blut abgeben.

- **Laktat:** Laktat steigt bei Überschreiten der anaeroben Schwelle an und zwar von 1 mmol/l in Ruhe auf 20 mmol/l bei maximaler Belastung. Dadurch entsteht eine **metabolische Azidose** (erkennbar an erniedrigten Pufferbasen im Blut). Der Körper reagiert mit einer Ausschüttung von Hormonen (**Adrenalin, Cortisol**), was zum **Abfall des Insulinspiegels** führt. Durch zu wenig Insulin steigt der Blutzuckerspiegel und eine **Hyperglykämie** entsteht (zeigt an, dass der Proband bald erschöpft ist).

System 4: Thermoregulation

Erinnern wir uns an den Wirkungsgrad unserer Muskulatur, wissen wir, dass ein Großteil der vom Muskel aufgewendeten Energie (durchschnittlich etwa 75%) als Wärme frei wird. Unsere Körpertemperatur steigt bei Belastung also. Durch Steigerung der Durchblutung unserer Haut fangen wir an zu schwitzen: Unsere Haut gibt Schweiß ab, die auf unserer Haut verdunstet. Verdunsten benötigt Energie. Wärme wird deshalb in Verdunstungsenergie umgewandelt, wodurch unsere Haut abkühlt.

Übrigens:

Je höher die Luftfeuchtigkeit, desto schwerer verdunstet unser Schweiß. Deshalb wirkt Hitze in tropischen Ländern viel belastender. Das Schwitzen kühlt uns nicht mehr so effizient und der Körper hat Probleme, uns abzukühlen.

Leistungssteigerung: Legal vs. illegal

Training: Die legale Methode. Körperliches Training ist definiert als die Wiederholung von bestimmten körperlichen Tätigkeiten, um die Leistungsfähigkeit zu verbessern. **Je häufiger** man trainiert, **desto länger** hält die Anpassung der Organsysteme an. Man kann Ausdauer, Kraft, Schnelligkeit, Beweglichkeit und Koordination entweder einzeln oder als Kombination trainieren. Dabei kann aerob und anaerob trainiert werden (mittlere Intensität auf Dauer vs. hohe Intensität für kurze Zeit).

- **Krafttraining. Dynamisches** Krafttraining (also Gerätetraining im Fitnessstudio, auch als „Pumpen“ bekannt), führt bei genügender **Intensität** und bei ausreichender **Dauer** zur **Hypertrophie** der dafür benutzen Muskeln. Diese Hypertrophie betrifft vor allem **Typ-II-Muskelfasern**, wobei der Querschnitt der kontraktile Bereiche größer wird.

Vorteil für Männer: Männer können eine höhere Maximalkraft als Frauen erreichen, da die Typ-II-Muskelfasern besonders unter **Testosteroneinwirkung hypertrophieren**.

- **Ausdauertraining.** Ausdauertraining ist dann besonders effektiv, wenn es unter der anaeroben Schwelle durchgeführt wird. Regelmäßiges Ausdauertraining steigert $V_{O_{2max}}$, also die maximale Sauerstoffversorgung. Das wird durch eine gesteigerte alveoläre Ventilation, ein besseres Ventilations-Perfusions-Verhältnis und eine Erhöhung der Hämoglobinkonzentration erreicht. Durch Herzhypertrophie steigen außerdem Schlagvolumen und Herzminutenvolumen.
- **Höhentraining.** In großen Höhen ist der Luftdruck geringer. Das erschwert die Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff und führt zu einer Hypoxie. Als Folge wird in der Niere Erythropoetin ausgeschüttet, was zur Bildung von Erythrozyten führt. Dadurch steigt die maximale Sauerstofftransportkapazität unseres Blutes.

Doping: Die illegale Methode. Unter Doping fallen bestimmte Stoffe und Methoden der Leistungssteigerung, die in einer aktuellen Dopingliste für illegale Leistungssteigerung aufgezählt werden. Dazu gehören

- **Anabolika:** Fördern Muskelhypertrophie und damit Kraftzuwachs.
- **Erythropoetin:** Künstliches Erythropoetin kann gespritzt werden, um so die Sauerstofftransportkapazität zu verbessern (Höhentraining ist legal).
- **Adrenalinartige Substanzen, Psychopharmaka:** Imitiert die leistungssteigernde Wirkung des Sympathikus.
- **Wachstumshormone:** Wirkt stimulierend auf viele Organsysteme.
- **Maskierungsmittel:** Keine Dopingmittel an sich, erschweren aber den Nachweis von Dopingmittel. Eingesetzt werden zum Beispiel Diuretika zur Harnverdünnung.

Muskelermüdung

Man spricht von Ermüdung, wenn ein Muskel eine Leistung nicht mehr aufrechterhalten kann. Wie schnell wir ermüden, hängt von Muskelspannung (bei starker Kontraktion ermüden wir schneller), Kontraktionsart (bei isometrischer Kontraktion ermüden wir schneller) und Kontraktionsgeschwindigkeit.

keit (bei schneller Kontraktion ermüden wir schneller) ab. Gründe für die Ermüdung sind:

- **Energieverbrauch** (Energiedepletion durch Glykogenmangel und Hypoglykämie)
- **Volumenmangel** (Dehydrierung durch Schwitzen)
- **Übersäuerung** (lokale Azidose)
- **Hyperthermie** (wenn Schwitzen + Hautdurchblutung als Thermoregulation nicht ausreicht)
- **Elektrolytstörung**

Aber auch die **psychische Ermüdung** spielt eine wichtige Rolle. Diese kann zusätzlich zur physischen Ermüdung eintreten und sorgt für ein **Absinken der Motivation**. Dabei gilt, dass die psychische Belastung mit steigender physischer Belastung zunimmt. Wird die Belastung bei psychischer Ermüdung nicht abgebrochen, erfolgt ein Abbruch nur durch physische Erschöpfung des Belasteten.

Erholungsphase

Die Erholungsphase tritt bei Beendigung oder Verringerung der Belastung (z.B. nur noch 50 Watt auf dem Fahrradergometer anstatt 100 Watt) ein. Die Belastungsparameter (Atmung, Kreislauf) und die Körpertemperatur sinken auf ihren Normalwert zurück. Die Leistungsfähigkeit steigt dabei wieder, da die Ermüdung zurückgeht. Die während der Belastung angefallenen Stoffwechselprodukte werden aus dem belasteten Muskel abtransportiert und die Energie-

speicher, wie Kreatinphosphat und Glykogen, wieder gefüllt.

KLINIK: Muskelkater

Bei hohen Belastungen kommt es in den folgenden Tagen häufig zu Schmerzen der belasteten Muskeln. Früher ging man davon aus, dass eine Übersäuerung des Muskels durch Laktat daran schuld ist. Diese Hypothese konnte jedoch widerlegt werden. Heute weiß man, dass der Muskelkater durch Mikrotraumen im Bereich der Z-Scheiben der Sarkomere entsteht. Dadurch entsteht eine Entzündung. Direkt nach dem Training verspüren wir keine Schmerzen, da die Muskelfasern selbst keine Schmerzrezeptoren besitzen. Erst nach einigen Stunden werden die Entzündungsmediatoren ausgespült, wodurch sie in Kontakt mit Schmerzneuronen kommen.

Übrigens:

Was hat der Muskelkater mit Katzen zu tun? Nichts. Der Muskelkater leitet sich von Katarrh ab. Das Wort stammt aus dem Griechischen und beschreibt eine Schleimhautentzündung. In Süddeutschland wird „Katarrh“ umgangssprachlich für das Wort „Erkältung“ verwendet. Ein „Muskelkatarrh“ ist also eine „Muskelerkältung“. Auch der Kater nach Alkoholkonsum leitet sich von Katarrh ab.

Zusammenfassung:

Bei der indirekten Kalorimetrie wird anhand des vom Patienten verbrauchten Sauerstoffs auf seinen Energieverbrauch geschlossen.

Man unterscheidet Maximaltests, bei der die maximal erreichbare Leistung gemessen wird, und Submaximaltests, bei denen von niedriger oder mittlerer Belastung auf die maximal mögliche Leistung geschlossen werden kann.

Beim Submaximaltest PWC170 werden bei niedrigeren Belastungsstufen Herzfrequenz und Leistung ermittelt und dann auf eine Herzfrequenz von 170 hochgerechnet.

Bei Belastung steigen Herzfrequenz, Schlagvolumen (und damit auch das Herzminutenvolumen), Blutdruck und Durchblutung stark an. Die Atmung und der Gasaustausch werden effizienter. Durch Schwitzen und muskuläre Ödeme sinkt allerdings das zirkulierende Blutvolumen. Auch verschiedene Blutparameter, wie Blutgase, Hämatokrit und Laktat, ändern sich.

Die Leistung kann beispielsweise durch Kraft-, Ausdauer- und Höhenttraining verbessert werden.

Muskelermüdung entsteht durch Energieverbrauch, Volumenmangel, Übersäuerung, Hyperthermie und Elektrolytstörung.

Die Ursache des Muskelkaters sind Mikrotraumen im Bereich der Z-Scheiben.

11.6 Energie- und Wärmehaushalt

Nährstoffbrennwerte

Wie wir wissen, wird Nahrung, die wir essen, zu Energie verwertet. Dabei ist es entscheidend, aus wie viel Fett, Kohlenhydraten und Proteinen unsere Nahrung besteht. Denn diese besitzen unterschiedliche Brennwerte. Fett beispielsweise kann mehr Energie freisetzen als Kohlenhydrate. Allerdings ist Brennwert nicht gleich Brennwert. Unser Körper kann nämlich nicht alle Nährstoffe gleich gut verwerten (*sh. Tabelle am Seitenende*).

- Unter dem **physikalischen Brennwert** versteht man die Energie, die frei wird, wenn man einen Nährstoff im wahrsten Sinne des Wortes verbrennt.
- Der **physiologische Brennwert** dagegen ist die Energie, die unser Körper aus dem Stoff freisetzen kann.

In der Regel sind die Brennwerte identisch, nicht jedoch bei Proteinen. Beim Abbau von Proteinen entsteht im Körper Harnstoff. Unser Körper kann Harnstoff leider nicht weiter verwerten. Der physiologische Brennwert von **Eiweiß** ist daher kleiner als der physikalische.

Energieumsatz

Wir hatten uns bereits mit der indirekten Kalorimetrie beschäftigt. Diese Methode kann dazu genutzt werden, um anhand der aufgenommenen Sauerstoffmenge darauf zu schließen, wie viel Energie ein Mensch umsetzt. Nun wollen wir uns damit beschäftigen, welchen Einfluss die Nahrung auf unseren Energieumsatz hat.

Bei normaler europäischer Mischkost, können aus einem Liter Sauerstoff 20 kJ Energie gewonnen werden. Natürlich ist dies nur eine Schätzung. Um den Energieumsatz genauer bestimmen zu können,

müssen wir uns genau ansehen, woraus die Nahrung besteht. Bei reiner Ernährung mit Glucose beispielsweise können aus einem Liter Sauerstoff 21 kJ Energie gewonnen werden.

Als **kalorisches Äquivalent** (syn.: energetisches Äquivalent) bezeichnet man die Energie, die beim Abbau von Nahrung unter Verwendung von einem Liter Sauerstoff gewonnen werden kann.

Merke:

Das kalorische Äquivalent von Glucose ist daher 21,0 kJ/l O₂.

Bei der Verbrennung von **Fetten** wird zur Energiegewinnung mehr Sauerstoff benötigt als bei Glucose. Fette setzen also zwar mehr Energie frei, ihr kalorische Äquivalent ist aber geringer, weil wir mit einem Liter Sauerstoff weniger Energie umsetzen können als mit Glucose. Das kalorische Äquivalent für Fette beträgt daher nur 19,6 kJ/l O₂.

Respiratorischer Quotient

Wie wir schon gelernt haben, ist der respiratorische Quotient das Verhältnis aus Kohlendioxidabgabe und Sauerstoffaufnahme:

$$RQ = \frac{V_{CO_2}}{V_{O_2}}$$

Doch welcher Zusammenhang besteht nun genau zwischen respiratorischem Quotient und kalorischem Äquivalent?

Schauen wir uns einmal die Verbrennung von Glucose an:



Nährstoffe	Physikalischer Brennwert [kJ/g]	Physiologischer Brennwert [kJ/g]
Fette	38,9	38,9
Ethanol	29,7	29,7
Eiweiße	23,0	17,2
Kohlenhydrate	17,2	17,2
Glucose	15,7	15,7

Bei der Verbrennung von Glucose wird **gleich viel** Sauerstoff verbraucht wie Kohlendioxid abgegeben. **Der respiratorische Quotient beträgt daher 1.** Bei der Verbrennung von Fetten dagegen wird **mehr Sauerstoff** verbraucht. Daher ist auch der respiratorische Quotient mit 0,7 deutlich **kleiner**. Der respiratorische Quotient für die Verbrennung von Eiweiß liegt mit 0,81 dazwischen.

Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxidabgabe korrelieren also mit der Zusammensetzung unserer Nahrung. Wenn wir überwiegend kohlenhydratreich essen, nähert sich unser RQ der 1. Essen wir fettreich, nähert sich unser RQ 0,7. Der durchschnittliche mitteleuropäische RQ liegt bei 0,82. Der durchschnittliche Mitteleuropäer ernährt sich also ausgewogen und proteinreich.

Da die Nahrungszusammensetzung durch das kalorische Äquivalent beschrieben werden kann, das ja angibt, wie viel Energie aus einem Liter Sauerstoff gewonnen werden kann, gibt es auch eine Korrelation zwischen kalorischem Äquivalenten und respiratorischem Quotienten. Diese Korrelation ist zu komplex, um sie auswendig zu lernen. Sie wird durch Tabellen beschrieben, die man beispielsweise im Internet findet.

Grundumsatz

Der Grundumsatz ist die Energie, die wir in Ruhe und Nüchternheit verbrauchen, wenn wir uns in einem Raum mit Indifferenztemperatur (Behaglichkeitstemperatur) befinden.

Der Grundumsatz wird unter folgenden Bedingungen gemessen:

- **Morgens:** Schließlich schwankt unser Energieverbrauch tageszeitabhängig.
- **Nüchtern:** Verdauung kostet Energie.
- **In Ruhe:** Der Proband sollte körperlich und geistig entspannt sein und liegen.
- **Bei Indifferenztemperatur:** Frieren wir, fangen unsere Muskeln an zu zittern. Ist uns heiß, schwitzen wir. Beides verbraucht Energie.

Der Grundumsatz wird größtenteils von **Leber, Muskeln und Gehirn** geleistet. Im Alter sinkt er, bei Frauen ist er kleiner als bei Männern.

Viele Krankheiten und Verletzungen wirken sich auf unseren Grundumsatz aus. Verletzungen, Fieber oder eine Schilddrüsenüberfunktion steigern den Grundumsatz. Eine Schilddrüsenunterfunktion senkt den Grundumsatz.

Körpertemperatur

Betrachten wir die Körpertemperatur, müssen wir zwischen Körperkern und Körperschale unterscheiden.

Körperkern und Körperschale. Unser **Körperkern** umfasst Gehirn und Brust- und Bauchhöhle mit ihren Organen. Im Körperkern ist die Temperatur mit etwa **37 °C** fast immer **gleich** warm. Vom Körperkern aus wird die Körpertemperatur nach außen hin immer kleiner. Der Bereich, in dem die Körpertemperatur abnimmt, wird auch als **Körperschale** bezeichnet. Wie groß Körperkern und Körperschale sind, hängt von der Umgebungstemperatur ab.

Schwankungen von Körperkern und Körperschale. Ist es **kalt**, wird die Durchblutung der Extremitäten und der oberflächlichen Haut gesenkt. Das liegt daran, dass unser Blut warm ist und mit dem Blut deshalb auch Wärme transportiert wird (**Konvektion**). Würde bei Kälte viel Blut durch unsere Haut strömen, würde die kalte Umwelt das Blut abkühlen. Das würde dann zurück in den Körperkern strömen und wiederum den Körperkern abkühlen. Bei Kälte **zentralisiert** unser Körper also, indem die Durchblutung in zentrale Körperregionen umgelagert wird. Das führt dazu, dass unsere Körperschale wächst (sh. Abb. 11.5). Dazu gehören dann alle Extremitäten, sowie die oberflächlichen Körperschichten (Haut, Subkutis, hervorstehende Körperteile wie Nase und Ohren).

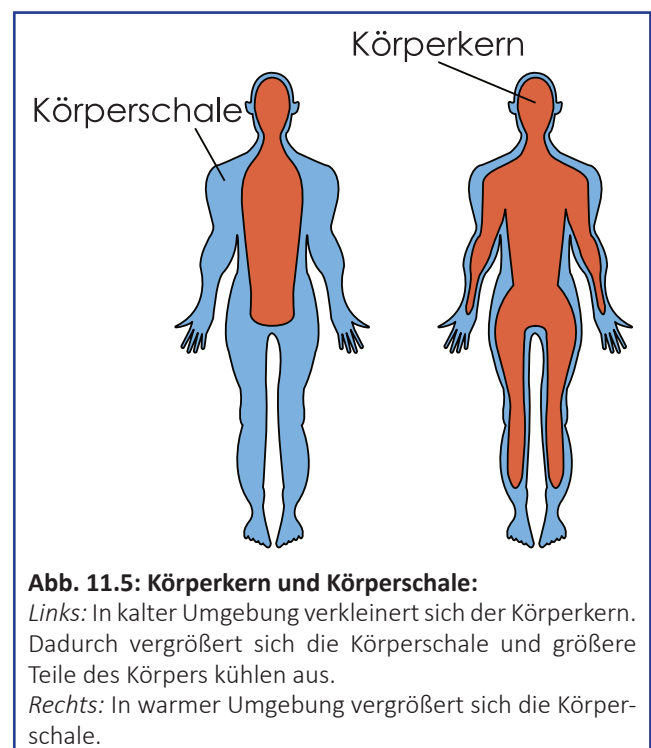


Abb. 11.5: Körperkern und Körperschale:

Links: In kalter Umgebung verkleinert sich der Körperkern. Dadurch vergrößert sich die Körperschale und größere Teile des Körpers kühlen aus.

Rechts: In warmer Umgebung vergrößert sich die Körperschale.

Bei einer **warmen** Umwelt passiert das Gegenteil. Unsere Körperschale schrumpft, weil die oberflächlichen Körperschichten besser durchblutet werden. Dadurch kann die Wärme an die Umwelt abgegeben werden.

Temperaturmessung. Die Kenntnis von Körperkern und Körperschale ist wichtig, wenn man die Körpertemperatur mit einem Thermometer messen möchte.

Im Haushalt am gebräuchlichsten ist die Messung der **Axillartemperatur**. Hierbei sollte man den Arm fest an den Körper drücken, damit keine Umgebungsluft an den Körper kommt. Bei sehr kalter Umwelt kommt es durch Zentralisierung trotzdem nicht zum Erreichen der Körperkerntemperatur, weshalb die Messmethode relativ ungenau ist.

Genauer ist die Bestimmung von Sublingual- oder Rektaltemperatur, die eine gute Näherung für die Körperkerntemperatur sind. Beachten sollte man dabei jedoch, dass bei Bestimmung der **Sublingualtemperatur** eingeatmete Luft oder vorheriges Essen und Trinken die Werte verfälschen kann. Bei der **Rektaltemperatur** sollte man bei jedem Messen eine einheitliche Tiefe beibehalten, da das Rektum je nach Tiefe unterschiedlich stark durchblutet und daher auch unterschiedlich warm ist.

Regulation der Körpertemperatur. Wir unterscheiden äußere und innere Temperaturfühler.

Äußere Temperaturfühler kommen beispielsweise auf der Haut vor. Sie sind aber nicht überall gleich verteilt. An den Extremitäten beispielsweise haben wir weniger Temperaturfühler als am Rumpf. Auch dies hat eine Schutzfunktion. Wenn wir uns nämlich in einer kalten Umgebung befinden und unser Körper zentralisiert, sollen die dadurch abkühlenden Extremitäten nicht als zu unangenehm kalt empfunden werden.

Innere Temperaturfühler gibt es im Gehirn, vornehmlich im Hypothalamus.

Muskelzittern. Eine Möglichkeit der Wärmeproduktion stellt das Muskelzittern dar. Es handelt sich dabei um unwillkürliche rhythmische Kontraktionen unserer Muskulatur. Beim Menschen ist das sogenannte **Kältezittern** jedoch nicht sehr effizient. Je stärker wir zittern, desto mehr wird auch die Durchblutung der Muskelpartien gesteigert. Und dadurch kommt es wiederum zu einem Wärmeverlust, weil die Zentralisation der Durchblutung teilweise aufgehoben wird.

Braunes Fettgewebe. Braunes Fettgewebe spielt vor allem bei Säuglingen eine große Rolle. Erwachsene besitzen kaum noch braunes Fettgewebe. Diese spezielle Form des Fettgewebes exprimiert das Protein Thermogenin (= UCP-1 = **Uncoupling Protein 1**). Thermogenin entkoppelt die Atmungskette in den Mitochondrien. Dadurch wird in den Mitochondrien kein ATP, sondern Wärme erzeugt. Die Wärmebildung wird über β_3 -Adrenorezeptoren vom Sympathikus aktiviert.

Kältebedingte Vasodilatation. Wir haben gelernt, dass unser Kreislauf bei Kälte zentralisiert, um damit Wärme zu sparen. Bei großer Kälte kommt es allerdings zu rhythmischen Vasodilatationen in den kälteexponierten Arealen. Das verhindert ein Erfrieren des Gewebes. Danach kontrahieren die Gefäße wieder. Vasokonstriktion und Vasodilatation wechseln sich etwa alle 20 Minuten ab. Vermittelt wird der Effekt durch eine Zunahme bzw. Abnahme der Noradrenalin-Freisetzung. Das ist auch der Grund, wieso unsere Nase im Winter anfängt zu laufen: Durch die Vasodilatationen wird die Nase zeitweise sehr gut durchblutet. Dadurch kann an den Schleimhäuten Wasser aus dem Blut austreten.

Übrigens:

Laut aktuellen Studien stimuliert das Essen scharfer Speisen das sogenannte „browning“, die Umwandlung von weißem in braunes Fettgewebe. Weil braunes Fettgewebe durch die Entkopplung der Atmungskette Energie verbraucht, um Wärme herzustellen, steigt unser Energieumsatz. Mit anderen Worten: Scharfes Essen hilft beim Abnehmen!

Zusammenfassung:

Der physikalische Brennwert von Eiweiß ist höher als der physiologische, da unser Körper Eiweiße nicht komplett verbrennen kann.

Das kalorische Äquivalent bezeichnet die Energie, die beim Abbau von Nahrung unter Verwendung von einem Liter Sauerstoff gewonnen werden kann. Das kalorische Äquivalent von Glucose ist 21 kJ/l O₂.

Der respiratorische Quotient ist der Quotient aus Kohlendioxidabgabe und Sauerstoffaufnahme. Er ist für die Verbrennung von Glucose höher (1) als für die Verbrennung von Fetten (0,7).

Der Grundumsatz beschreibt den Energieverbrauch in Ruhe. Er wird morgens, nüchtern, in Ruhe und bei Indifferenztemperatur bestimmt.

Im Körperkern ist die Körpertemperatur fast immer gleich. In der Körperschale schwankt sie dagegen. Größe von Körperkern und -schale können abhängig von der Umgebungstemperatur gesteuert werden. Äußere Temperaturfühler findet man auf der Haut, innere dagegen im Gehirn.

Die Körpertemperatur kann durch Muskelzittern, braunes Fettgewebe und Steuerung der Durchblutung reguliert werden.

12. Grundlagen der Neurophysiologie

Unser Gehirn ist ein faszinierendes Organ. Doch leider ist es nicht nur faszinierend, sondern auch außerordentlich komplex. Um die Wunder der Neurophysiologie besser verstehen zu können, müssen bzw. sollten wir uns erst mal mit ein paar Grundlagen beschäftigen.

Kevin de Silva

12.1 Fortleitung des Aktionspotentials	370
12.2 Erregende Transmission im ZNS	376
12.3 Hemmende Transmission im ZNS.....	384

12.1 Fortleitung des Aktionspotentials

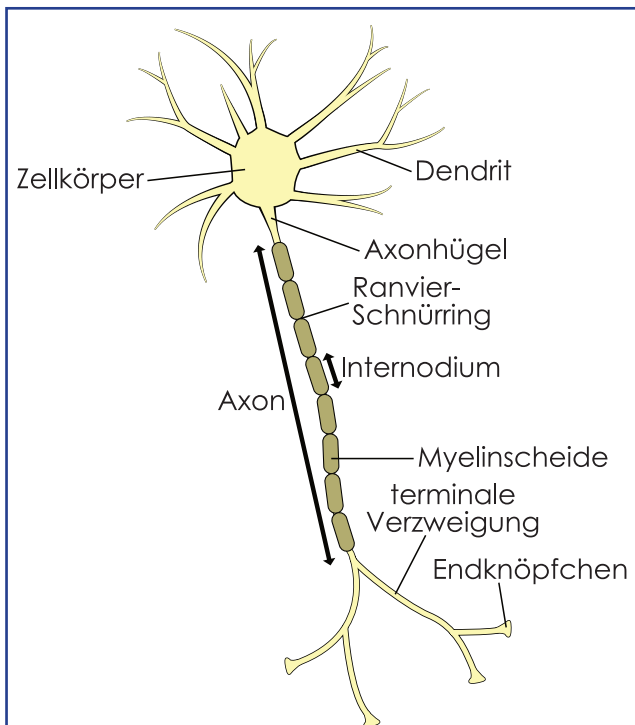


Abb. 12.1: Struktur eines myelinisierten Neurons: Ein Neuron kann an den Dendriten von anderen Neuronen stimuliert werden. Die Erregung wandert vom Dendriten elektrotonisch zum Axonhügel. Dort entsteht ein neues Aktionspotential, das das Axon entlang zu den Endknöpfchen läuft. Am Endknöpfchen kann die Erregung über Synapsen an andere Neurone weitergegeben werden.

Das Axon myelinisierter Neuron wird von einer Myelinscheide isoliert. Den Bereich zwischen zwei Myelinscheiden nennt man Ranvier'scher Schnürring.

Kabeleigenschaften der Nervenfasern

Die sogenannte **elektrotonische (passive) Erregungsfortleitung** an der Nervenfasern ist vergleichbar mit einem gut isolierten Stromkabel: Zwischen einem erregten und einem nicht erregten Bereich fließt ein Strom, der stark genug ist, um den nicht erregten Bereich zu depolarisieren. Je weiter man sich vom Ort der Erregung entfernt, desto später erreicht das elektrische Signal den entsprechenden Membranbereich. Es wird **verzögert**. Auch die maximale Amplitude nimmt mit zunehmender Entfernung vom Reizungsort ab, weil die Erregung bei ihrer Wanderung das Neuron entlang den Längswiderstand überwinden muss und deshalb kleiner wird.

Die Geschwindigkeit und Effizienz der Erregungsfortleitung ist von drei Faktoren abhängig.

Membranwiderstand R_M . Der Strom soll entlang der Nervenfasern fließen. Er kann aber auch die Membran passieren und dadurch die Zelle verlassen. Dann steht er nicht mehr für die Erregungsfortleitung zur Verfügung. Ein **hoher** Membranwiderstand verhindert, dass die Erregung die Zellmembran überwindet. Er begünstigt die Erregungsausbreitung somit, da der Strom bevorzugt die Nervenzelle entlang fließt und sie nicht verlässt.

Eine Zunahme des Faserdurchmessers **reduziert** R_M .

Membrankapazität C_M . Die Zellmembran ähnelt in mancher Hinsicht einem **Kondensator**. Ein Kondensator ist ein passives Bauelement mit der Fähigkeit, elektrische Ladung und dadurch Energie zu speichern. Ein Plattenkondensator besteht aus zwei parallel stehenden Metallplatten, welche durch einen Isolator getrennt sind.

In der Zelle nimmt die Zellmembran die Funktion der Metallplatten ein. Innerhalb der Zelle sind die Ionen zwar willkürlich verteilt, entlang der Zellmembran jedoch sammeln sich intrazellulär negative und extrazellulär positive Ladungen. Entscheidend für die Fähigkeit, Ladung zu speichern, ist die Kapazität des Kondensators (mit der Einheit **[F]**, Farad), in unserem Fall C_M .

Für die Kapazität gilt:

$$C = \frac{Q}{U}$$

Je mehr Ladung die Membran speichert, desto weniger Strom steht für die Erregungsausbreitung zur Verfügung. Eine **kleine** Membrankapazität begünstigt daher die Fortleitung.

Eine Zunahme des Faserdurchmessers **erhöht** C_M .

Innerer Längswiderstand R_i . Der Längswiderstand ist der Widerstand, der der Erregungsausbreitung entlang des Axons entgegengerichtet ist. Je kleiner der Längswiderstand der Nervenfasern, desto besser kann sich eine Erregung ausbreiten. Je **geringer** R_i , desto besser daher die Erregungsfortleitung.

Eine Zunahme des Faserdurchmessers **reduziert** R_i .

Merke:

Je größer R_M und je kleiner C_M und R_i , desto schneller kann eine Nervenfasern leiten.

Faserdurchmesser. Eine Vergrößerung des Faserdurchmessers verbessert die Fortleitungsgeschwindigkeit. Dies erscheint zunächst paradox. Schließlich nimmt R_i zwar ab, was die Weiterleitung begünstigt, jedoch nehmen R_M ab und C_M zu. Beides verschlechtert die Fortleitungseffizienz. Lösung für diese Diskrepanz bietet die **Dominanz des inneren Längswiderstandes**. R_i hat einen viel größeren Einfluss auf die Erregungsweiterleitung als R_M und C_M .

Übrigens:

Die Dominanz des R_i lässt sich mathematisch erklären. Der Querschnitt einer Nervenfasern nimmt mit dem Quadrat des Radius zu:

$$A = \pi \times r^2$$

Da der Längswiderstand proportional zum Querschnitt ist, sinkt er mit dem Quadrat des Radius. Die Membranoberfläche jedoch, von der Membrankapazität und Membranwiderstand abhängen, nimmt nur linear mit dem Radius zu, da für den Umfang (von dem die Oberfläche abhängt) gilt:

$$U = 2 \times r \times \pi$$

Die Änderung des Radius hat also eine größere Wirkung auf den Längswiderstand, als auf Membranwiderstand und Membrankapazität.

Membranlängskonstante und Membranzeitkonstante

Membranlängskonstante und Membranzeitkonstante beschreiben, wie gut eine Nervenfasern eine Erregung weiterleiten kann. Man kann sie nutzen, um herauszufinden, wie groß eine Erregung nach einer bestimmten Entfernung vom Erregungsursprung ist oder wie schnell sich die Spannung an einem bestimmten Ort der Nervenzelle ändert.

Membranlängskonstante. ΔE_{max} beschreibt die **maximale Spannungsänderung** an einem bestimmten Ort, der eine Entfernung x zum Ort des Erregungsursprungs hat. Berechnen lässt sie sich durch:

$$\Delta E_{max}(x) = \Delta E_{max}(0) \times e^{-\left(\frac{x}{\lambda}\right)}$$

Dabei beschreibt $\Delta E_{max}(0)$ die maximale Spannungsänderung am Erregungsursprung. λ bezeichnet die **Membranlängskonstante**. Setzt man $x = \lambda$, erhält die Gleichung den Wert:

$$\Delta E_{max}(x) = \Delta E_{max}(0) \times e^{-1}$$

e^{-1} ergibt etwa 0,37. Die Längskonstante λ bezeichnet also die Entfernung, nach der die maximale Spannungsänderung auf **37 %** des ursprünglichen Wertes gesunken ist.

λ kann berechnet werden durch:

$$\lambda = \sqrt{\frac{r \times R_M}{2 R_i}}$$

r steht für den Radius der Nervenfasern.

Membranzeitkonstante. Wollen wir wissen, wie schnell sich die Zellmembran an einer bestimmten Stelle der Nervenzelle auflädt oder entlädt, können folgende Formeln genutzt werden:

Aufladung:

$$E(t) = E_{max} \times \left(1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)}\right)$$

Entladung:

$$E(t) = E_{max} \times e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)}$$

E_{max} beschreibt die maximale Spannungsänderung an einem Membranabschnitt. $E(t)$ beschreibt dann, welche Spannung die Zellmembran an diesem Abschnitt nach der Zeit t hat.

Die Membranzeitkonstante τ ist die Zeit, in der das Membranpotential $1 - 1/e \approx 63\%$ des Maximalwerts erreicht hat bzw. bereits wieder auf $1/e \approx 37\%$ abgefallen ist.

τ lässt sich berechnen durch:

$$\tau = R_M \times C_M$$

Erregungsfortleitungsgeschwindigkeit. Die Erregungsfortleitungsgeschwindigkeit ist abhängig von diesen beiden Faktoren. Die Membranlängskonstante gibt an, wie häufig das Aktionspotential neu gebildet werden muss. Je weiter das Aktionspotential laufen kann, desto später muss es durch Öffnung spannungsgesteuerter Kanäle neu erzeugt werden, was natürlich Zeit braucht. Und je schneller die Auf- und Entladung der Membran abläuft, desto schneller ist die Erregungsleitungsgeschwindigkeit natürlich auch.

Die Erregungsfortleitungsgeschwindigkeit v lässt sich daher berechnen durch:

$$v = \lambda \times \tau$$

Erregungsfortleitung am Dendriten

Die Längskonstante an Dendriten ist relativ gering. Zudem verhalten sich Dendriten **passiv**. Das heißt, dass sie keine bzw. kaum Kanäle besitzen, um das Aktionspotential neu zu bilden. Das Aktionspotential, das im Dendriten entsteht, breitet sich also entlang der Nervenzelle aus und wird dabei immer schwächer. Da die Länge vieler Dendriten etwa λ entspricht, kommen am Axonhügel der Nervenzelle nur etwa 37 % des ursprünglichen Potentials an.

Man spricht auch von **elektrotoner** Erregungsfortleitung. Da bei einer elektrotonen Fortleitung die Erregung nie neugebildet wird, handelt es sich um die **schnellste** Form der Erregungsfortleitung. Bei der kontinuierlichen und saltatorischen Fortleitung dagegen (sh. unten) muss die Erregung regelmäßig neu gebildet werden. Das kostet Zeit.

Ist die Erregung, die am Axonhügel ankommt, stark genug, kann die Nervenzelle dort ein neues Aktionspotential ausbilden, das dann das Axon entlang weitergeleitet wird. Weil die Erregung, die vom Dendriten kommt, aber bis zum Axonhügel so stark abfällt, ist sie oft – insbesondere im Zentralen Nervensystem – zu schwach. Wenn die Nervenzelle in kurzer Zeit mehrfach hintereinander oder von mehreren anderen Nervenzellen gleichzeitig stimuliert wird, summieren sich die Erregungen, die am Axonhügel ankommen. Dann können sie stark genug werden, um ein neues Aktionspotential auszulösen. Diese Mechanismen nennt man räumliche und zeitliche Summation. Wir werden sie beide zu einem späteren Zeitpunkt noch besprechen.

Das Aktionspotential, das am Axonhügel entsteht, breitet sich entlang des Axons bis zu den Endknöpfchen

aus. Am Axon existieren prinzipiell zwei Formen der Erregungsfortleitung: Kontinuierliche und saltatorische Erregungsfortleitung.

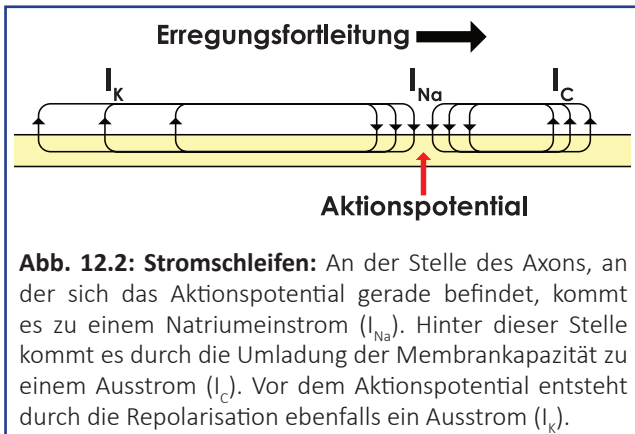
Kontinuierliche Erregungsfortleitung

In **nicht-myelinisierten (marklosen) Nervenfasern** laufen aktive und passive Erregungsfortleitung gleichzeitig ab. Einerseits wird die Erregung – wie in Dendriten – passiv weitergeleitet. Da nicht myelinisierte Nervenfasern aber einen hohen Längswiderstand besitzen und nicht bzw. kaum isoliert sind (niedriger Membranwiderstand), ist deren Längskonstante relativ gering. Dies führt dazu, dass eine Erregung nur wenig Strecke zurücklegen kann. Deshalb wird die Erregung andererseits permanent neu gebildet. Über das gesamte Axon sind nämlich spannungsabhängige Ionenkanäle verteilt. Die fortlaufende Erregung öffnet also ständig Natriumkanäle und verhindert durch den Einstrom positiver Ionen, dass die Erregung abnimmt und zu schwach wird. Das nimmt aber viel Zeit in Anspruch. Es dauert einige Zeit, bis die spannungsabhängigen Kanäle stimuliert werden, öffnen und dann ausreichend Natrium ins Axon geströmt ist. Die Leitungsgeschwindigkeit markloser Nervenfasern ist deshalb gering.

Fortleitung eines Aktionspotentials. Wie sieht das nun mit der Erregungsfortleitung im Detail aus? **Zwischen einem erregten und nicht erregten Membranabschnitt fließt ein Strom**, welcher in der Lage ist, den nicht erregten Membranbereich zu depolarisieren und so ein neues Aktionspotential auszulösen. Die Erregung kann sich so über die gesamte Nervenfaser ausbreiten. Der Prozess lässt sich in drei Abschnitte untergliedern (sh. Abb. 12.2).

- Im Zentrum (dort wo das Aktionspotential entsteht) entsteht ein Einwärtsstrom von Na^+ -Ionen über Na_v -Kanäle.
- Hinter dieser Stelle (Richtung Endknöpfchen) kommt es durch die Umladung der Membrankapazität gleichzeitig zu einem Auswärtsstrom.
- Auch vor dem Aktionspotential (Richtung Axonhügel) erfolgt durch die Repolarisation ein Auswärtsstrom durch K_v -Kanäle.

Es bilden sich also Stromschleifen, die um die Depolarisationsstelle kreisen und im Axonplasma und im extrazellulären Flüssigkeitsraum verlaufen.



Die Fortleitungsgeschwindigkeit bei kontinuierlicher Erregungsfortleitung beträgt etwa 1 m/s.

Übrigens:

Auch Menschen besitzen marklose Nervenfasern, z.B. Schmerzfasern.

Saltatorische Erregungsfortleitung

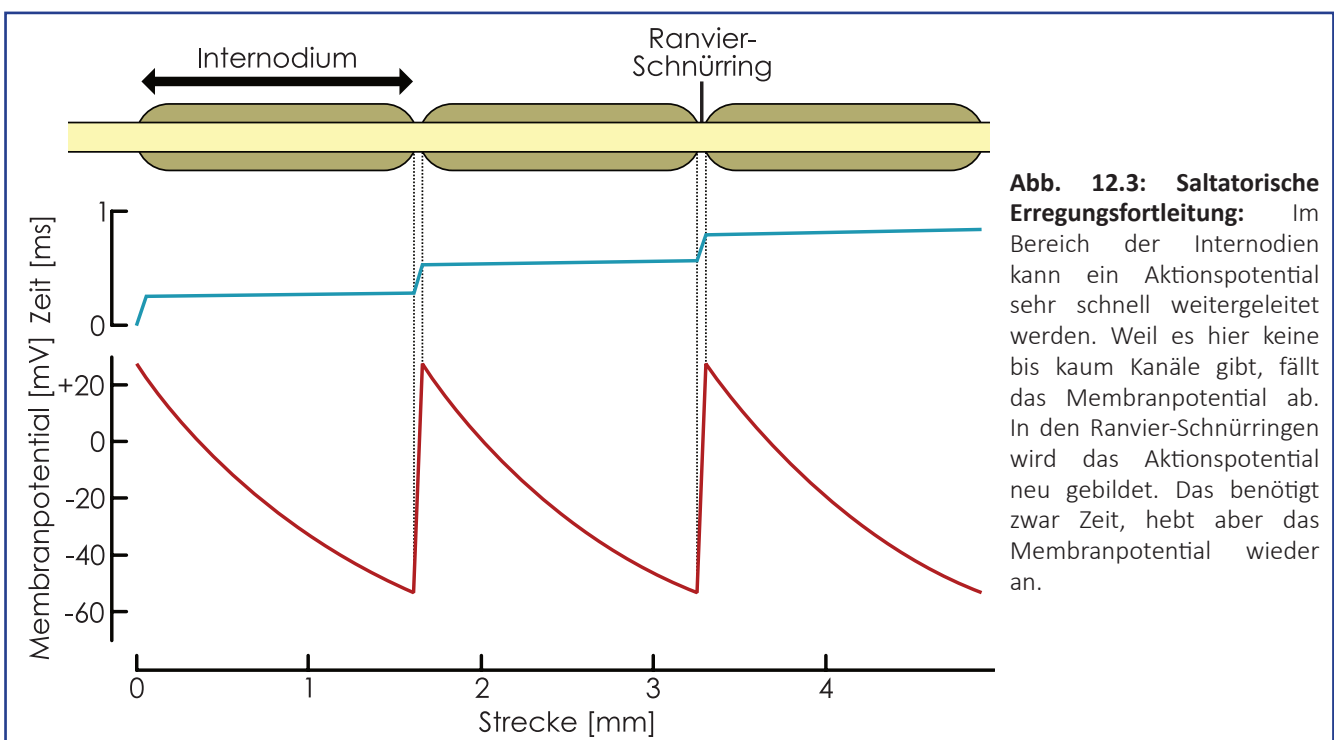
Während in den marklosen Fasern aktive und passive Fortleitung zeitgleich ablaufen, findet in den **myelinisierten (markhaltigen) Fasern** eine strikte **Trennung** statt. Ihr Axon wird im peripheren Nervensystem von **Schwann-Zellen** und im zentralen

Nervensystem von **Oligodendrozyten** isoliert. Zwar finden sich diese auch bei marklosen Fasern, bei markhaltigen Fasern jedoch wickeln sie sich mehrfach eng um das Axon und isolieren es so. Nur an den schmalen Bereichen zwischen zwei Schwann-Zellen bzw. Oligodendrozyten fehlt diese Isolierung. Man bezeichnet diese nicht-isolierten Abschnitte als **Ranvier-Schnürringe**. Der myelinisierte (= isolierte) Teil zwischen zwei Ranvier-Schnürringen wird **Internodium** genannt (sh. Abb. 12.3).

Im Bereich der Schnürringe, findet sich eine **hohe Dichte an Na_v -Kanälen**. **Ka_v -Kanäle** sind **juxtaparanodal** (neben den Schnürringen) und **nodal** (auf Höhe der Schnürringe) lokalisiert. Pro Mikrometer gibt es etwa 1500 Kanäle!

Die Internodien besitzen sehr gute Erregungsleitungseigenschaften. Denn durch die Isolation sind der Membranwiderstand sehr hoch und die Membrankapazität sehr klein. Wird an einem Ranvier-Schnürring ein Aktionspotential ausgelöst, kann die Erregung passiv (ohne neu gebildet zu werden) große Strecken zurücklegen. Erst am nächsten Schnürring, wird die Erregung neu gebildet. Teilweise kann die Erregung so stark sein, dass sie auch noch darauffolgende Schnürringe erreichen kann. Dort wird die Erregung neu gebildet und wird dann wieder passiv über die Internodien weitergeleitet (sh. Abb. 12.3).

Weil die Internodien aufgrund der Schwann-Zellen abgedichtet sind, hat es den Anschein, dass die Erregung von einem Schnürring zum nächsten **springt**. Die Er-



regungsfortleitung wird daher als **saltatorisch** (lat. salire = springen) bezeichnet.

Die günstigen Kabeleigenschaften im Bereich der Internodien und die Tatsache, dass Aktionspotentiale nur noch selten neu gebildet werden müssen, lässt myelinisierte Nervenfasern Fortleitungsgeschwindigkeiten von bis zu **100 m/s** erreichen.

KLINIK: Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine **chronisch-entzündliche Entmarkungserkrankung des zentralen Nervensystems**. Das eigene Immunsystem greift dabei **Proteine der Markscheiden**, wie z.B. das Myelin Basic Protein, an. MS zählt deshalb zu den Autoimmunerkrankungen.

Der Verlust der Myelinscheide führt zu einem Leitungsblock, sodass Aktionspotentiale nicht mehr fortgeleitet werden können. In der Regel schreitet die Krankheit schubartig fort, wobei **Entmarkungsherde**, sog. Plaques, auftreten.

Die Symptome sind vielfältig und hängen davon ab, welche Hirn- oder Rückenmarksareale geschädigt sind. Häufige Symptome sind **Visusstörungen** (Sehnerv),

Querschnittssymptomatik (Spinalmark) oder isolierte **motorische und sensorische Störungen**, wie Paresen (Lähmungen) oder Parästhesien (abnormale Körperempfindung, z.B. Taubheit).

Multiple Sklerose ist **nicht heilbar**. **Immunsuppressive Medikamente** können das Fortschreiten der Erkrankung jedoch verzögern. Pharmaka mit anti-inflammatorischer Immunmodulation (z.B. Interferon- β) oder T-Zell-Migrationshemmer (z.B. Natalizumab, Fingolimod), die das Einwandern von T-Zellen ins Gehirn verhindern, gehören zu diesen.

Übrigens:

Im Gegensatz zu Multipler Sklerose sind periphere Entmarkungserkrankungen (Polyneuropathien) oft heilbar. Zu den Symptomen gehören Schmerzen, Paresen und Atemstillstand. Überlebt man die akute Phase, kommt es in häufig zur vollständigen Regeneration.

Zusammenfassung:

Zu den Kabeleigenschaften von Nervenfasern gehören der Membranwiderstand, die Membrankapazität und der innere Längswiderstand. Je größer R_M und je kleiner C_M und R_i , desto schneller kann eine Nervenfasern leiten. Mit zunehmendem Faserdurchmesser wird zwar R_i kleiner, C_M jedoch größer und R_M kleiner. Die Leitungsgeschwindigkeit steigt trotzdem, weil die Abnahme von R_i dominiert.

Die Membranlängskonstante λ beschreibt die Entfernung, bei der die maximale Spannungsänderung auf 37 % des ursprünglichen Wertes gesunken ist. Sie errechnet sich durch:

$$\lambda = \sqrt{\frac{r \times R_M}{2 R_i}}$$

Die Membranzeitkonstante τ ist die Zeit, in der das Membranpotential auf 63 % angestiegen bzw. auf 37 % abgefallen ist.

Die Erregungsfortleitung am Dendriten erfolgt passiv (also elektroton). Es handelt sich um die schnellste Form der Erregungsfortleitung.

Kontinuierliche Erregungsfortleitung erfolgt an nicht myelinisierten Fasern. Hier muss das Aktionspotential regelmäßig neu gebildet werden. Dafür sind Ionenkanäle über die Nervenfasern verteilt. Zwischen erregtem und nicht erregtem Membranabschnitt fließt ein Strom, der den nicht erregten Membranbereich depolarisiert. Die Fortleitungsgeschwindigkeit beträgt etwa 1 m/s.

Myelinisierte Nervenfasern nutzen die saltatorische Erregungsfortleitung. Am Bereich der Schnürringe befindet sich eine hohe Dichte an Ionenkanälen. Lediglich hier muss die Erregung neu gebildet werden. Die Erregung springt praktisch von Schnürring zu Schnürring. Da sie damit seltener neu gebildet werden muss, können Geschwindigkeiten von bis zu 100 m/s erreicht werden.

Bei der Multiplen Sklerose kommt es im Zuge einer Autoimmunreaktion des Körpers zur Zerstörung der Markscheiden. Folge ist ein Leitungsblock der Neurone mit typischen Symptomen, wie Visusstörungen und Querschnittssymptomatik. Immunsuppressive Medikamente können helfen.

12.2 Erregende Transmission im ZNS

Vorgänge an der Synapse

Wir möchten die grundlegenden Vorgänge an der Synapse noch einmal zusammenfassen:

Erreicht ein Aktionspotential die Endknöpfchen eines Axons, führt die Depolarisation zur Öffnung **spannungsgesteuerter Calciumkanäle vom Typ N und P/Q**. Das dadurch in die Zelle einströmende Calcium bindet an **Synaptotagmin**, was zur Lösung des **SNARE-Komplexes** führt. Dieser besteht aus drei Proteinen: **SNAP-25** und **Syntaxin** sind an der Plasmamembran verankert, **Synaptobrevin** dagegen an der Vesikelmembran (*sh. Abb. 12.4*). Durch Bindung von Ca^{2+} an Synaptotagmin nähern sich Plasma- und Vesikelmembran einander an, was die **Verschmelzung** und damit die **Freigabe der Neurotransmitter** in den synaptischen Spalt ermöglicht.

Der wichtigste erregende Neurotransmitter im Zentralen Nervensystem ist **Glutamat**. Glutamat ist das Anion der Aminosäure Glutaminsäure.

Übrigens:

Synapsen besitzen **eine bis mehrere tausend aktive Zonen** zur Freisetzung von Neurotransmittern. Dies ist abhängig davon, ob sie im Netzwerk eine sichere Weiterleitung garantieren sollen oder integrative Aufgaben erfüllen. Die Aktivierung von **Relay-Synapsen** („relay“ = „Staffel“; wie beim Staffellauf aktiviert ein Neuron das nächste) führt im Folge-neuron stets zur Auslösung eines Aktionspotentials. Im Gegensatz dazu müssen bei **integrativen Synapsen** viele synaptische Eingänge **konvergieren**, damit im Folge-neuron eine überschwellige Erregung entsteht.

Beendigung der Übertragung

Verbleiben Transmitter zu lange im synaptischen Spalt, kommt es zur **Desensitisierung** der Rezeptoren. Die Ionenkanäle werden dann trotz Ligandenstimulation geschlossen. Es bestehen aber auch verschiedene Möglichkeiten, Neurotransmitter aus dem synaptischen Spalt zu entfernen. Im Zentralen Nervensystem gibt es nämlich die sogenannten **„Synaptischen Triaden“**: Präsynaptisches Neuron,

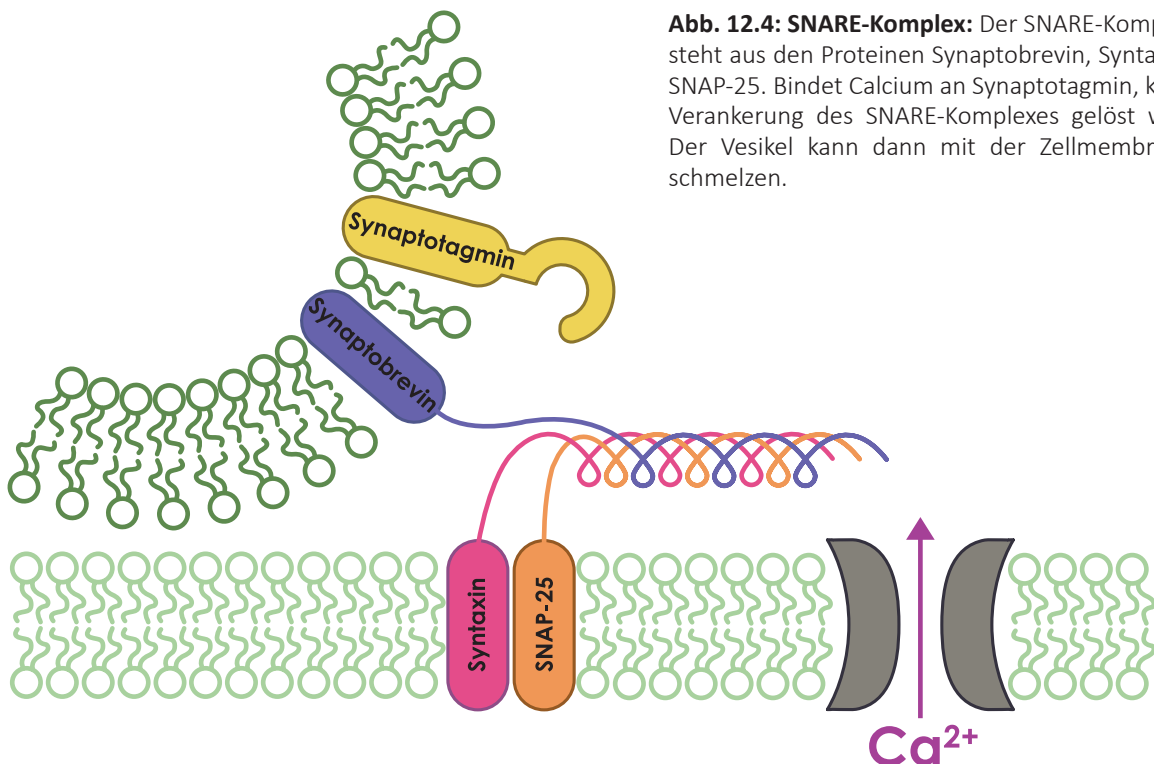


Abb. 12.4: SNARE-Komplex: Der SNARE-Komplex besteht aus den Proteinen Synaptobrevin, Syntaxin und SNAP-25. Bindet Calcium an Synaptotagmin, kann die Verankerung des SNARE-Komplexes gelöst werden. Der Vesikel kann dann mit der Zellmembran verschmelzen.

postsynaptisches Neuron und eine umgebende Gliazelle, häufig sind das Astrozyten (sh. Abb. 12.5). Wir haben also drei Zelltypen, die an einer Synapse miteinander agieren. Transmitter, wie Glutamat, können vom **prä- und postsynaptischen Neuron**, aber auch von der **Gliazelle** aufgenommen werden. Die extrazelluläre Glutamatkonzentration kann auf diese Weise rasch gesenkt werden, wodurch die Synapse für neue Signale vorbereitet wird.

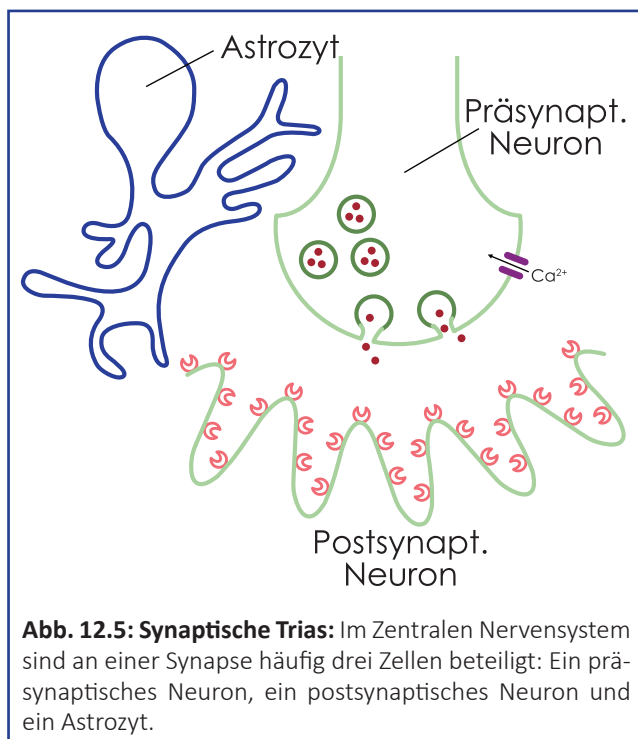


Abb. 12.5: Synaptische Trias: Im Zentralen Nervensystem sind an einer Synapse häufig drei Zellen beteiligt: Ein präsynaptisches Neuron, ein postsynaptisches Neuron und ein Astrozyt.

Die verantwortlichen Transporter werden als **EAAT** (**e**xcitatory **a**mino **a**cid **t**ransporter) bezeichnet. Bei ihnen handelt es sich um Antiporter. Sie transportieren Glutamat, Natrium und Protonen in die Zelle und dafür Kalium aus der Zelle. An der präsynaptischen Membran findet sich EAAT2, an der postsynaptischen Membran EAAT 3 und 4. Gliazellen exprimieren EAAT 1 und 2.

Gliazellen verarbeiten Glutamat zu **Glutamin**, das zurück zum präsynaptischen Neuron transportiert wird. Dort wird es wieder in Glutamat umgewandelt und steht dann erneut zur Ausschüttung bereit.

Ohne diese Glutamat-Transporter würde die Glutamatkonzentration im synaptischen Spalt zu stark steigen. Nervenzellen können dadurch geschädigt werden und zugrunde gehen. Man spricht auch von **Exzitotoxizität**. Wir werden auf diesen Mechanismus später noch einmal genauer eingehen.

Ionotrope Glutamatrezeptoren (iGluR)

Ionotrope Glutamatrezeptoren bestehen aus **4 Untereinheiten**. Es handelt sich also um **Tetramere**. Eine Untereinheit besteht aus **3 Transmembrandomänen** und einer **Porenschleife (M2)**, insgesamt gibt es also vier Domänen (M1–M4). Die extrazelluläre Bindungsdomäne für Glutamat wird durch das N-Terminus und das Verbindungsstück zwischen M3 und M4 gebildet.

Bindet der Neurotransmitter an den Rezeptor, klappt die Ligandenbindungstasche, ähnlich einer Muschel, zu. Die dadurch resultierenden Zugkräfte öffnen die Pore des Kanals.

Der iGluR lässt sich in **drei „Etagen“** unterteilen. Über die untere ist er in der **Membran** verankert. Das mittlere Stockwerk dient der Bindung von **Glutamat**. Das „Dach“ bietet Möglichkeiten für **Desensitisierung und andere Feineinstellungen**.

AMPA vs. NMDA

Zu den beiden prominentesten Vertretern der iGluR gehören AMPA- und NMDA-Rezeptoren.

AMPA-Rezeptor. AMPA-Rezeptoren (α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid) bilden die **schnelle Komponente** der synaptischen Übertragung, denn sie öffnen in der Regel in **weniger als einer Millisekunde**.

AMPA-Rezeptoren können als **Homotetramere** (mit vier identischen Untereinheiten) oder **Heterotetramere** (mit unterschiedlichen Untereinheiten) vorliegen. Letztere bestehen häufig aus zwei Dimeren („dimer of dimers“) mit GluR2 und entweder GluR1, GluR3 oder GluR4 (also zweimal jeweils die gleiche Untereinheit).

iGluR und damit auch AMPA-Rezeptoren sind **unspezifische Kationenkanäle**. Ob der Kanal für **Calcium** permeabel ist, hängt von der Anwesenheit der Untereinheit GluR2 ab. Nur wenn ein Kanal **keine** GluR2-Untereinheit hat, kann Ca²⁺ ihn passieren.

Hinweis: Vereinfachend geht man häufig davon aus, dass AMPA-Rezeptoren nicht für Calcium permeabel sind, obwohl dies aufgrund der Abhängigkeit von GluR2 nicht ganz korrekt ist.

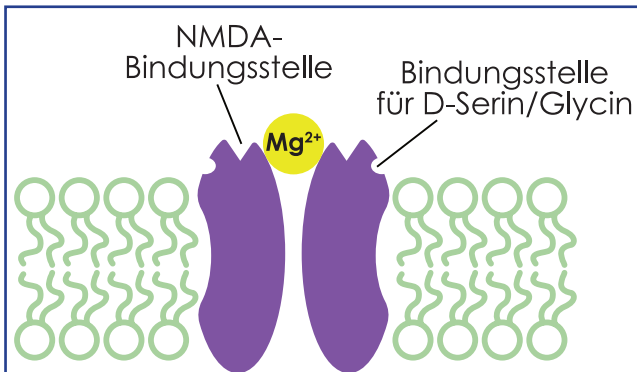


Abb. 12.6: NMDA-Rezeptor: Der NMDA-Rezeptor muss Glutamat und D-Serin oder Glycin binden, um zu öffnen. Zudem muss durch eine Depolarisation der Zelle zunächst der Magnesiumblock gelöst werden.

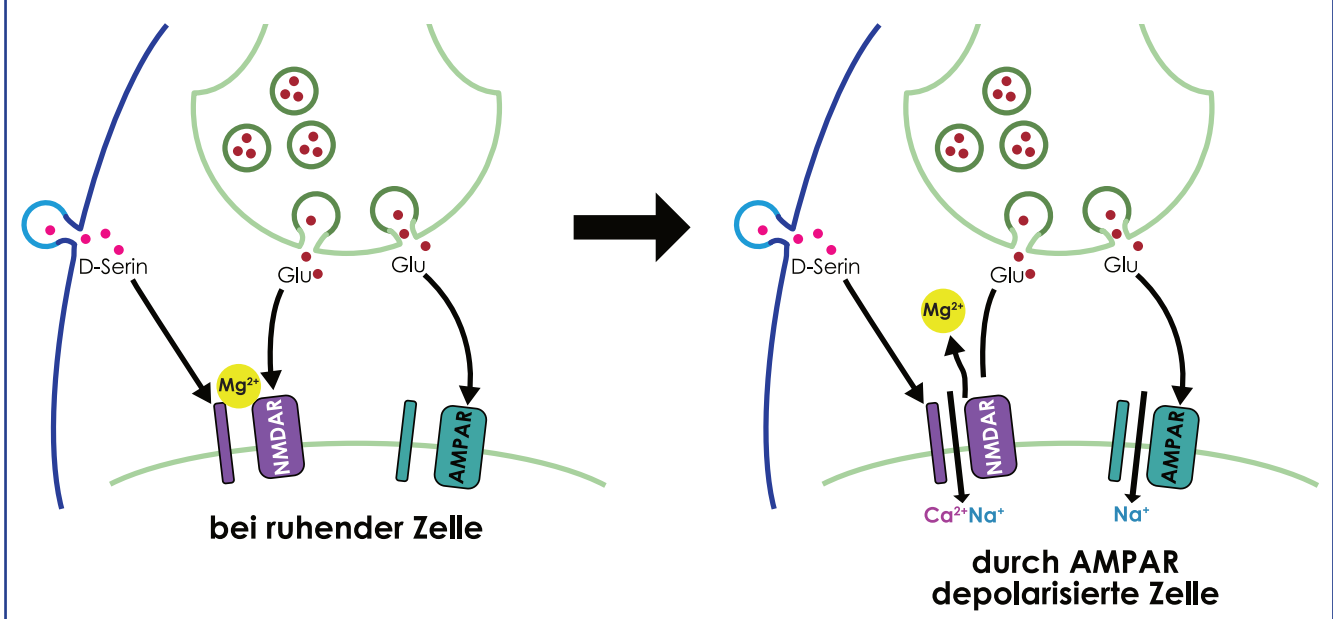
NMDA-Rezeptor. Der NMDA-Rezeptor (**N**-Methyl-**D**-Aspartat) gehört auch zur Gruppe der iGluR, unterscheidet sich aber in fünf Eigenschaften deutlich vom AMPA-Rezeptor.

- Der NMDA-Rezeptor schaltet bedeutend **langsamer**. Die Zeit für das Öffnen kann **über 10 ms** in Anspruch nehmen. Im Gegensatz zu AMPA-Rezeptoren handelt es sich außerdem immer um **Heterotetramere** aus den Untereinheiten NR1 und NR2.
- Bei bestehendem Ruhepotential ist die Pore des NMDA-Rezeptors durch **Mg²⁺ blockiert**. Das extra-

zelluläre Magnesium möchte nämlich aufgrund seiner elektrochemischen Triebkraft in die Zelle diffundieren und bleibt in der Pore „stecken“ (sh. Abb. 12.6). Erst wenn die Membran **depolarisiert** wurde, verlässt das Magnesium-Ion die Pore. Durch die positive Ladung der Zelle bei Depolarisation wird das ebenfalls positive Mg²⁺ dann nämlich von der Zelle abgestoßen. Die Zelle muss also über längere Zeit, z.B. mithilfe der AMPA-Rezeptoren, depolarisiert werden, damit die NMDA-Rezeptoren öffnen können (sh. Abb. 12.7).

- Damit der NMDA-Rezeptor aktiviert wird, muss natürlich Glutamat an ihn binden. Das reicht allerdings noch nicht aus. Es wird nämlich noch ein **Co-Agonist** benötigt. Glutamat bindet an die NR2-Untereinheit des Rezeptors, der Co-Agonist an die NR1-Untereinheit. Als Co-Agonist kommen entweder D-Serin oder Glycin infrage. Im menschlichen Körper liegen Aminosäuren typischerweise in L-Form vor. **Gliazellen** wandeln L-Serin daher mit dem Enzym **Racemase** in D-Serin um und sezernieren es in den synaptischen Spalt.
- NMDA-Rezeptoren sind **stets für Ca²⁺ permeabel**.

Abb. 12.7: Aktivierung von NMDA-Rezeptoren: Im Ruhezustand werden NMDA-Rezeptoren (NMDAR) durch Magnesium blockiert (*links*). Wird die postsynaptische Membran durch Öffnung von AMPA-Rezeptoren (AMPA) depolarisiert, kann der Magnesiumblock gelöst werden (*rechts*). Binden dann Glutamat (Glu) und D-Serin (aus Astrozyten) an den NMDA-Rezeptor, kann er öffnen und einen Einstrom von Calcium und Natrium ermöglichen.



Merke:

Der NMDA-Rezeptor unterscheidet sich vom AMPA-Rezeptor durch:

- ein langsames Öffnen
- einen Magnesiumblock in Ruhe
- Öffnen nur durch zusätzliche Bindung eines Co-Agonisten
- Calciumpermeabilität

Metabotrope Glutamaterezeptoren (mGluR)

Metabotrope Glutamaterezeptoren erfüllen im Gehirn eine Vielzahl von Funktionen. Sie sind unter anderem in Lern- und Gedächtnisprozesse involviert. Man findet sie daher vor allem im Hippocampus, dem Kleinhirn und dem cerebralen Kortex. Wie viele andere metabotrope Rezeptoren haben sie einen **7-transmembranen Aufbau** und sind an ein **G-Protein** gekoppelt.

mGluRs lassen sich in zwei Gruppen unterteilen.

- Rezeptoren der **Gruppe 1** (mGluR1) finden sich vor allem **postsynaptisch**. Sie sind **G_q-gekoppelt** und führen über die bereits bekannte Signalkaskade zu einem Anstieg der **Calciumkonzentration** in der Zelle. Dieser Calciumanstieg führt nun entweder zur Öffnung von Natrium- oder von Kaliumkanälen. mGluR1 können im postsynaptischen Neuron also entweder ein **EPSP** oder ein **IPSP** auslösen.
- Rezeptoren der **Gruppe 2** (mGluR2) sind vor allem **präsynaptisch** lokalisiert. Sie sind **G_i-gekoppelt**. Schütten Neurone mit mGluR2 also Glutamat aus, kann dieses nicht nur zur postsynaptischen Membran diffundieren, sondern auch die mGluR2s an der präsynaptischen Membran aktivieren. Dadurch reduzieren sie die Bildung von cAMP, was die Aktivität präsynaptischer Neurone reduziert. Man spricht auch von **präsynaptischen Autorezeptoren**. Sie dienen dazu, die Neurotransmitterfreisetzung zu limitieren und zu starke synaptische Übertragungen zu verhindern.

Langzeitpotenzierung

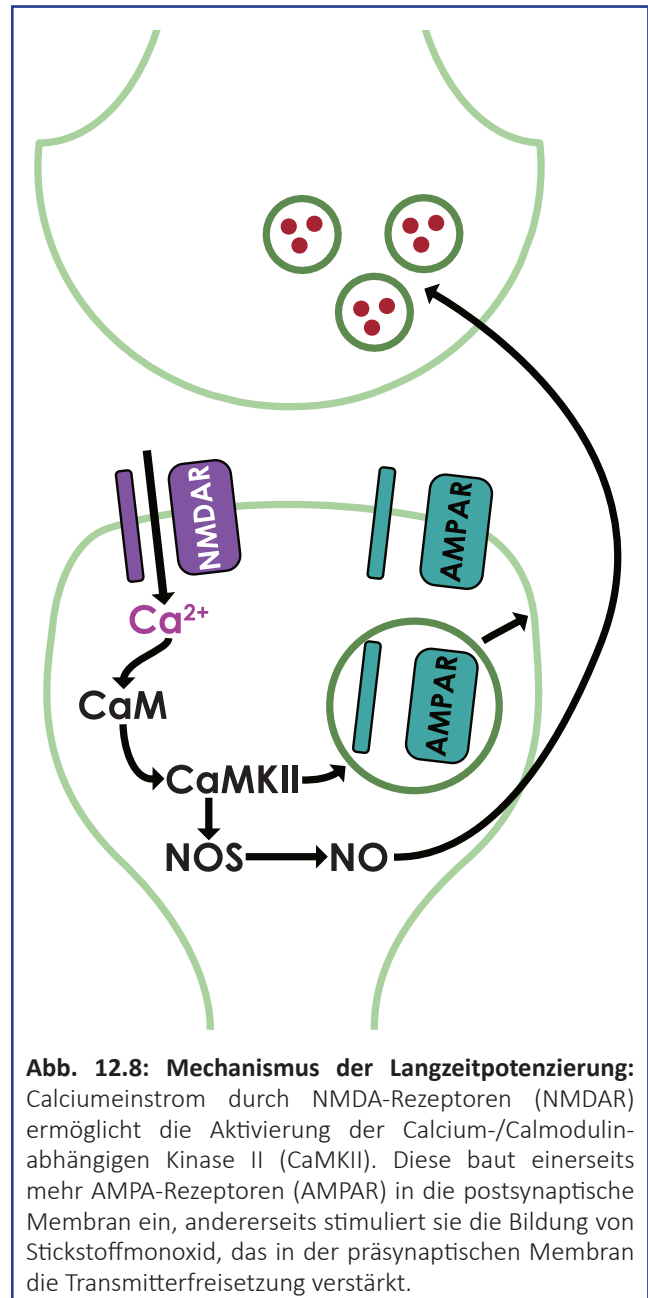


Abb. 12.8: Mechanismus der Langzeitpotenzierung: Calciumeinstrom durch NMDA-Rezeptoren (NMDAR) ermöglicht die Aktivierung der Calcium-/Calmodulin-abhängigen Kinase II (CaMKII). Diese baut einerseits mehr AMPA-Rezeptoren (AMPA) in die postsynaptische Membran ein, andererseits stimuliert sie die Bildung von Stickstoffmonoxid, das in der präsynaptischen Membran die Transmitterfreisetzung verstärkt.

Wird ein NMDA-Rezeptor aktiviert, können Kationen den Kanal passieren. So gelangt auch **Calcium** in die Zelle. Calcium aktiviert mehrere Enzymsysteme, zu denen auch das Schlüsselenzym **Calcium-/Calmodulin-abhängige Kinase II** (CaMKII) zählt. Dadurch können die **Glutamatfreisetzung** und die **Empfindlichkeit der Postsynapse** erheblich gesteigert werden: CaMKII führt durch Aktivierung einer **NO-Synthase** zur Bildung von **NO**, das in das präsynaptische Neuron diffundiert und dort die **Ausschüttung des Neurotransmitters** steigert. Gleichzeitig werden vermehrt **AMPA-Rezeptoren** in die post-

synaptische Membran **eingebaut**. So stehen mehr Rezeptoren zur Verfügung, damit die gesteigerte Transmitterfreisetzung auch genutzt werden kann (sh. Abb. 12.8). Die AMPA-Rezeptoren werden außerdem **phosphoryliert**. Dadurch öffnen sie leichter.

Autophosphorylierung. Die Liganden binden natürlich nicht permanent an den NMDA-Rezeptor. Irgendwann lösen sie sich. Die Aktivierung der NMDA-Rezeptoren führt allerdings zur sogenannten Autophosphorylierung einiger Proteine in der Signalkaskade: Sie aktivieren sich selbst oder gegenseitig. Auf diese Weise bleibt die Aktivität dieser Proteine gesteigert, auch wenn sich die Liganden vom NMDA-Rezeptor gelöst haben. Damit bleiben die Effekte des NMDA-Rezeptors lange Zeit unabhängig vom intrazellulären Calciumspiegel bestehen.

Proteinbiosynthese. Der erhöhte intrazelluläre Calciumspiegel wirkt sich auch auf die Proteinbiosynthese aus. Calcium aktiviert beispielsweise unterschiedliche Transkriptionsfaktoren. Auch so kann die Stärke der synaptischen Verbindung nachhaltig verstärkt werden. Zudem kann Calcium dazu führen, dass neue Synapsen ausgebildet werden oder inaktive Synapsen aktiviert werden.

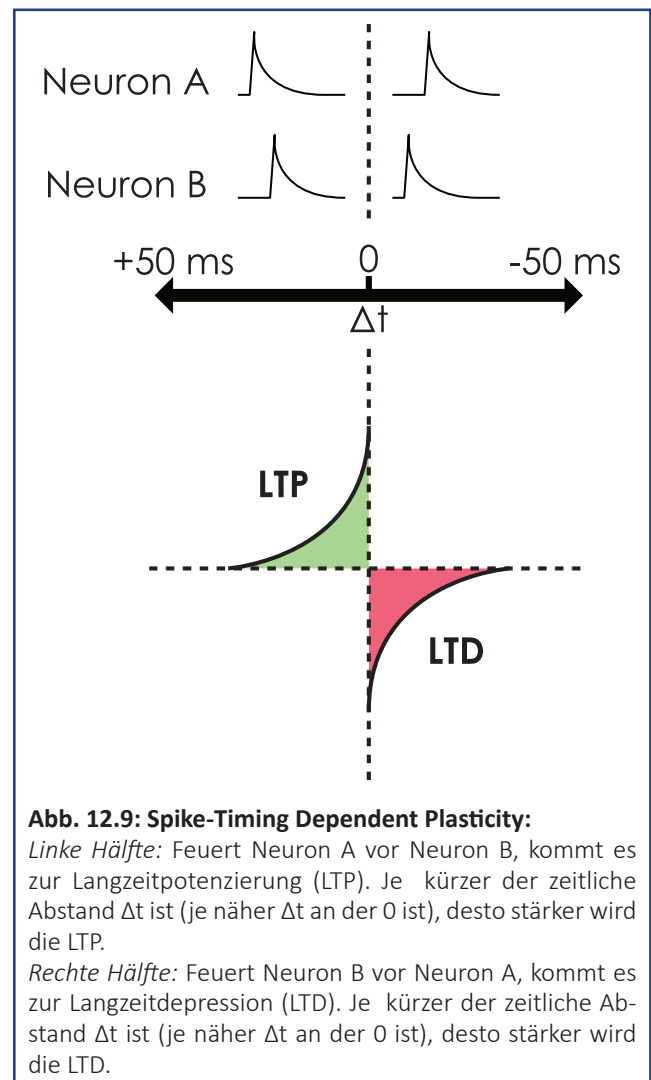
Langzeitpotenzierung. Die Mechanismen führen dazu, dass die Effizienz einer Synapse über lange Zeit erhöht werden kann. Das nennt man **Langzeitpotenzierung (LTP = „long term potentiation“)**. Voraussetzung für die LTP ist eine **zeitlich gerichtet Koinzidenz von EPSP und postsynaptischem Aktionspotential**. In einfachen Worten bedeutet das: Zwei Neurone, ein präsynaptisches und ein postsynaptisches, müssen (nahezu) synchron stimuliert werden. Sie müssen in einem zeitlichen Abstand von maximal 30 ms stimuliert werden, wobei das präsynaptische Neuron vor dem postsynaptischen Neuron erregt werden muss (nicht umgekehrt). Nur wenn diese Bedingung erfüllt ist, kann die LTP ablaufen.

Spike-Timing Dependent Plasticity. Im Zusammenhang mit der **Langzeitpotenzierung** steht der Begriff der **spike-timing dependent plasticity (STDP)**. STDP beschreibt die Plastizität einer Synapse in Abhängigkeit der zeitlichen Korrelation der Erregung zweier Neurone: Wie wir eben besprochen haben, kann eine Langzeitpotenzierung nur dann entstehen, wenn Neuron A kurz vor Neuron B aktiv ist. Je kürzer der zeitliche Abstand, desto stärker die Langzeitpotenzierung.

Wenn jedoch Neuron B vor Neuron A aktiv ist, kann es zur **Langzeitdepression** kommen. Dabei werden

die Glutamaterezeptoren aus der Synapse wieder ausgebaut. Und je kürzer in diesem Szenario der zeitliche Abstand ist (also je knapper Neuron B vor Neuron A feuert), desto stärker die Langzeitdepression.

STDP ist also der Einfluss des Timings auf die Plastizität der Synapse (sh. Abb. 12.9).



Lernen. Durch die Langzeitpotenzierung wird die Effizienz der Synapse zwischen den beiden Neuronen gestärkt. Die Neurone lernen also, dass, wenn eines stimuliert wird, auch das andere stimuliert werden muss („fire together, wire together“).

Man geht davon aus, dass dieser Prozess für das **Lernen** eine wichtige Rolle spielt.

Ein Beispiel:

Stellen wir uns in einem bildhaften Beispiel vor, ein Neuron steht für „Herdplatte“, ein zweites Neuron steht für „Hitze“. Bei einem Kind, das nie auf eine heiße Herdplatte gelangt hat, besteht zwischen den

beiden Neurone keine bzw. kaum eine Verbindung. Greift das Kind nun auf die heiße Herdplatte, wird einmal das Neuron „Herdplatte“ stimuliert (das Kind greift ja danach), kurz danach spürt das Kind aber auch die Hitze und das „Hitze-Neuron“ wird erregt. Durch die zeitliche Nähe, in der die beiden Nervenzellen aktiviert werden, wird eine starke synaptische Verbindung zwischen den beiden hergestellt. Das Kind weiß nun, dass eine Herdplatte heiß sein kann. Es hat die beiden Begriffe verknüpft und etwas gelernt.

Räumliche und zeitliche Summation

Ein einzelnes Neuron erhält oftmals von mehreren anderen Nervenzellen Informationen, die es verarbeiten und miteinander verrechnen muss. Man spricht von **Integration**. Wie kann man sich das vorstellen?

Eine Nervenzelle wird an einer Vielzahl von Synapsen erregt oder gehemmt. Dabei entstehen EPSPs (erregende Potentiale) und IPSPs (inhibierende Potentiale), die zum Axonhügel weitergeleitet werden. Die Potentiale, die am Axonhügel ankommen, werden dann verrechnet. Dabei unterscheidet man räumliche und zeitliche Summation.

- **Räumliche Summation:** Werden an **verschiedenen Synapsen** in einem Neuron EPSPs und IPSPs **gleichzeitig** ausgelöst, so **summieren sich ihre Amplituden** am Axonhügel. Es entsteht ein Gesamtpotential, wobei EPSPs dieses Potential erhöhen und IPSPs (die ja eine negative Amplitude haben) das Potential erniedrigen (sh. Abb. 12.10).

- **Zeitliche Summation:** Feuereit **ein** präsynaptisches Neuron **mehrfach hintereinander**, werden im postsynaptischen Neuron **mehrere EPSPs bzw. IPSPs** an der gleichen Synapse erzeugt. Ist der zeitliche Abstand zwischen diesen gering genug, können sie sich **überlagern**. Dadurch kommt im Axonhügel ein Potential an, das stärker ist als ein einzelnes EPSP bzw. IPSP dieser Synapse (sh. Abb. 12.11).

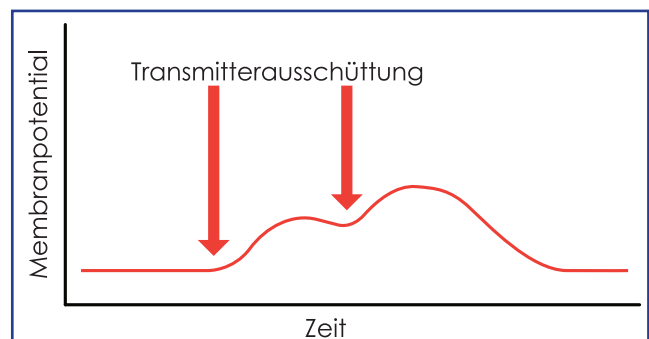
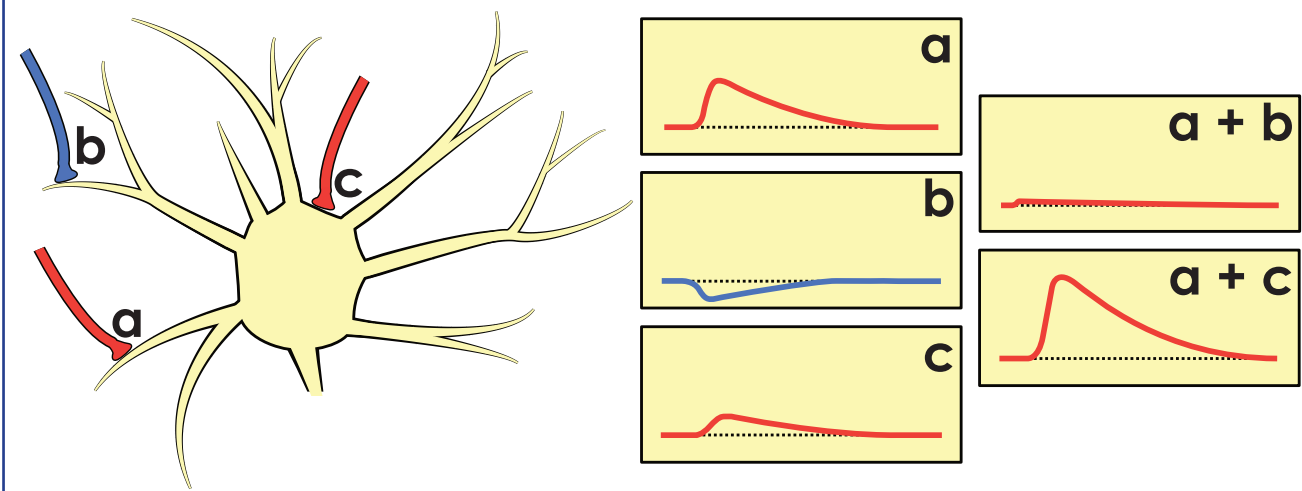


Abb. 12.11: Zeitliche Summation: Ist eine Synapse (hier: erregende Synapse) in kurzer Zeit mehrfach hintereinander aktiv, so können sich ihre Potentiale summieren.

Oftmals laufen in einem Neuron räumliche und zeitliche Summation gleichzeitig ab.

In der Regel reicht im Zentralen Nervensystem ein einzelnes EPSP nicht aus, um am Axonhügel ein Aktionspotential zu erzeugen. Ob ein Aktionspotential erzeugt wird, hängt also davon ab, ob am Axonhügel ein Potential entsteht, das stark genug ist. Je nachdem wird am Axonhügel entweder **ein neues Aktions-**

Abb. 12.10: Räumliche Summation: Die Dendriten eines beispielhaften Neurons bilden Synapsen mit drei Endknöpfchen anderer Neuronen. Die Synapsen a und c sind erregend (EPSP). Die Synapse b ist hemmend (IPSP). Sind die Synapsen a und b gleichzeitig aktiv, wird im Axonhügel die erregende Wirkung des EPSP von der hemmenden Wirkung des IPSP abgeschwächt. Sind die Synapsen a und c gleichzeitig aktiv, summieren sich die beiden erregenden Potentiale. Dabei ist jedoch das erregende Potential, das im Axonhügel ankommt, größer als die mathematische Summe aus EPSP von a und EPSP von c.



potential erzeugt oder nicht. Dieses Prinzip bezeichnet man auch als „to fire or not to fire“.

Übrigens:

Summation darf nicht als strenge mathematische Funktion verstanden werden. Wird ein Neuron beispielsweise durch zwei erregende Synapsen stimuliert, dann ist das Potential, das am Axonhügel entsteht, größer als wenn man nur die beiden einzelnen Potentiale summieren würde.

Dendritic spines

Dendritic spines – oder Dornfortsätze – sind Vorwölbungen an Dendriten, die sich auf vielen Neuronen des Gehirns, wie Pyramidenzellen und Purkinjezellen, finden. Ein Spine erhält typischerweise Input von einer exzitatorischen Synapse. Die Spitze eines Dornfortsatzes wird als postsynaptische Dichte (**postsynaptic density** = PSD) bezeichnet. Einer PSD gegenüber befindet sich die aktive Zone des präsynaptischen Neurons.

An der PSD finden sich diverse Glutamatrezeptoren. Durch das Zytoskelett des Neurons wird sichergestellt, dass sich diese Rezeptoren in der Nähe zahlreicher Proteine wie Calmodulin und PKA befinden, die die Signale der GluR weitergeben.

Einer der größten Vorteile von dendritic spines ist, dass sie biochemische Signale vom Rest des Neurons **abschotten**. Auf diese Weise kann der Zustand einer Synapse moduliert werden, ohne andere Synapsen des gleichen Neurons zu beeinflussen. Neuere Erkenntnisse haben gezeigt, dass Spines vor allem hochspezialisierte Kompartimente für rasche, hochamplitudige **Calciumsignale** bilden, was für die synaptische Plastizität des Neurons eine große Rolle spielt.

KLINIK: Schlaganfall

Ein Schlaganfall entsteht durch einen Ausfall der Blutversorgung von Hirnarealen. Die häufigste Ursache ist der Verschluss von Hirnarterien durch einen Thrombus. Allerdings kann auch eine Hirnblutung der Grund sein.

Die betroffenen Hirnareale erhalten dann weder Sauerstoff noch Glucose. Es kommt zur **Ischämie**. Da durch den **Energiemangel** der Zellen kaum ATP

zur Verfügung steht, ist die Aktivität der **Na⁺/K⁺-ATPase gedrosselt**. Das Ruhepotential kann nicht mehr aufrechterhalten werden. Dies führt zu einer **anoxischen Depolarisation** des Neurons und in Folge dessen zu einer **erhöhten Ausschüttung von Glutamat**. Ionotrope Glutamatrezeptoren an den postsynaptischen Membranen werden dadurch **überaktiviert**. Der dramatisch **erhöhte Einstrom von Na⁺ und Ca²⁺** aktiviert unter anderem Enzyme wie Phospholipasen, Endonucleasen und Proteasen, welche das Zytoskelett, Membranen, DNA und andere **Zellstrukturen schädigen** und so die **Apoptose** (Zelltod) einleiten. Dieser Vorgang wird als **Exzitotoxizität** bezeichnet.

Je nach Schweregrad und Ort der Schädigung können bei einem Schlaganfall unterschiedliche Schädigungen und damit Symptome auftreten. Häufig zu beobachten sind Sehstörungen, Schwindel, Gang- und Gleichgewichtsstörungen, Taubheitsgefühl, Lähmung und Schwäche (meist einseitig), sowie Sprach- und Verständnisstörungen.

Bei Schlaganfallpatienten muss die Therapie möglichst bald (am besten innerhalb von 4,5 Stunden) beginnen. Ein Thrombus kann durch die Verabreichung **thrombolytischer Medikamente** aufgelöst werden, was die Hirndurchblutung wiederherstellt. Bei Verschluss eines großen Gefäßes bietet die **Neurothrombektomie** eine erfolgversprechende Alternative. Das Gerinnsel wird dabei mechanisch durch einen Katheter entfernt.

FAST-Regel. Ein Schlaganfall muss schnellstmöglichst erkannt werden. Hierbei hilft die FAST-Regel:

- **F(ace):** Liegen im Gesicht der Person irgendwelche Asymmetrien (hängendes Augenlid, hängender Mundwinkel) vor?
- **A(rms):** Die Person soll beide Arme vor sich auf Schulterhöhe heben. Klappt das auf einer Seite deutlich schlechter?
- **S(mile):** Der Patient soll lächeln oder andere mimische Bewegungen machen und die Zunge herausstrecken. Ist das möglich? Gibt es Asymmetrien?
- **T(ime):** Zeit, Zeit, Zeit. Schon bei geringstem Verdacht, auch wenn man sich unsicher ist, muss sofort der Notarzt verständigt werden. Erst mal zum Hausarzt zu gehen oder selbst ins Krankenhaus zu fahren, verschwendet Zeit. Beim Schlaganfall gilt: **Time is brain.**

Zusammenfassung:

Erreicht ein Aktionspotential das Endknöpfchen eines Axons, kommt es durch Einstrom von Calcium und dessen Bindung an Synaptotagmin zur Lösung des SNARE-Komplexes und die Vesikel verschmelzen mit der präsynaptischen Membran. Im Zentralen Nervensystem spricht man von synaptischer Trias. Nicht nur prä- und postsynaptisches Neuron, auch Astrozyten spielen bei der Übertragung eine wichtige Rolle, indem sie beispielsweise ausgeschüttete Neurotransmitter auch selbst aufnehmen können.

Ionotrope Glutamatrezeptoren bestehen aus 4 Untereinheiten, jede aus 3 Transmembrandomänen und einer Porenschleife. AMPA-Rezeptoren sind unspezifische Kationenkanäle, jedoch in der Regel nicht permeabel für Calcium. NMDA-Rezeptoren dagegen sind calciumpermeabel. Sie brauchen aber länger, um zu öffnen und benötigen D-Serin oder Glycin als Co-Agonisten. Da die Pore durch Magnesium blockiert ist, muss dieser Block erst durch eine vorausgehende Depolarisation (z.B. durch AMPA-Rezeptoren) gelöst werden.

Metabotrope Glutamatrezeptoren sind G-Protein gekoppelt. Rezeptoren der Gruppe 1 finden sich postsynaptisch und sind G_q -gekoppelt. Rezeptoren der Gruppe 2 befinden sich präsynaptisch. Sie sind G_i -gekoppelt und hemmen so die Aktivität an der Präsynapse.

Wird ein NMDA-Rezeptor aktiviert, kommt es durch den Calciueinstrom zu einer Kaskade von Reaktionen, als deren Folge die Effektivität der Synapse gesteigert wird. Es werden mehr AMPA-Rezeptoren in die postsynaptische Membran eingebaut und es wird durch NO die Transmitterausschüttung erhöht. Durch Autophosphorylierung und Modulierung der Genexpression hält dieser Effekt auch noch an, wenn die NMDA-Rezeptoren bereits wieder inaktiv sind. Man spricht von Langzeitpotenzierung, welche beim Lernen eine wichtige Rolle spielt. Wichtig dafür ist, dass die beiden Neurone zeitlich eng hintereinander aktiviert werden.

Werden an verschiedenen Synapsen EPSPs und IPSPs erzeugt, so summieren sich deren Amplituden. Man spricht von räumlicher Summation. Wird an der gleichen Synapse mehrmals hintereinander ein EPSP oder IPSP erzeugt, kommt es zur zeitlichen Summation.

Dendritic spines sind in der Lage, biochemische Signale vom Rest des Neurons abzuschotten, wodurch einzelne Synapsen moduliert werden können. Man vermutet, dass sie eine Rolle bei der synaptischen Plastizität des Neurons spielen.

Beim Schlaganfall kommt es durch den thrombembolischen Verschluss einer Hirnarterie oder durch eine Blutung zur Ischämie. Aufgrund des Energiemangels ist die Effektivität der Natrium-Kalium-Pumpe gedrosselt, und es kommt zur Depolarisation, die zu einem erhöhten Calciueinstrom in die Zelle führt. Dadurch kommt es zum Untergang der Zelle. Man spricht von Exzitotoxizität.

12.3 Hemmende Transmission im ZNS

Eigenschaften inhibitorisch wirksamer Rezeptoren

Glycin und GABA sind inhibitorische Neurotransmitter, da es sich bei ihren Rezeptoren um **Anionenkanäle** handelt. Sie sind permeabel für Cl^- , aber auch für HCO_3^- . Binden die Transmitter an ihre Rezeptoren, kommt es entsprechend der elektrochemischen Triebkraft zu einem **Einstrom** dieser **Anionen** in die Zelle. Als Folge entsteht ein **IPSP** (**i**nhibitory **p**ost**s**ynaptic **p**otential). Das Membranpotential an der postsynaptischen Membran sinkt (sh. Abb. 12.12). Die Hyperpolarisation kann an den Axonhügel weitergeleitet werden. Dort erschwert sie das Auslösen eines Aktionspotentials, indem die negative Amplitude des IPSPs die Wirkung von EPSPs reduziert. Dies ist eine Form der räumlichen Summation. Summierung ist dabei aber eigentlich der falsche Begriff. Das IPSP vermindert das EPSP viel stärker, als wenn man nur die IPSP-Amplitude vom EPSP abziehen würde. Ein IPSP hat also einen sehr großen Einfluss auf die Erregbarkeit einer Zelle.

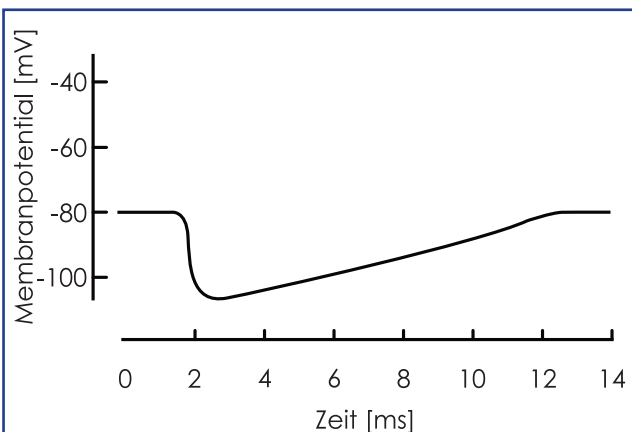


Abb. 12.12: Inhibitorisches postsynaptisches Potential: Hemmende Neurotransmitter können das Potential am postsynaptischen Neuron absenken und dadurch ein IPSP erzeugen. Dadurch wird das Erreichen der Schwelle von Aktionspotentialen erschwert.

GABA- und Glycin-Rezeptoren

Zu den wichtigsten Vertretern ionotroper inhibitorischer Rezeptoren gehören GABA_A- und Glycin-Rezeptoren.

GABA_A-Rezeptor. Dieser Rezeptor ist nach seinem Liganden **GABA** (**γ**-aminobutyric acid) benannt. Er ist ein **pentamerer Heterokomplex**, bei dem jede Untereinheit die Membran **vier Mal** durchspannt. Man unterscheidet sieben Klassen homologer Untereinheiten, von denen die drei wichtigsten als α , β und γ bezeichnet werden. Der GABA_A-Rezeptor besteht typischerweise aus 2 α -, 2 β - und 1 γ -Untereinheit. Neben der Bindungsstelle für GABA besitzt er an der γ -Untereinheit **allosterische Bindungsstellen** für **Benzodiazepine** und an der β -Untereinheit für **Barbiturate**. Benzodiazepine und Barbiturate können die Aktivität des GABA_A-Rezeptors erhöhen.

Übrigens:

Im **unreifen Gehirn** ist GABA ein erregender Neurotransmitter. Dort dominiert die Aktivität des **Chloridtransporters NKCC1**, ein Verwandter des $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Transporters NKCC2, den wir in der Niere kennengelernt haben. Der NKCC1 transportiert Chlorid in das Neuron. Dementsprechend ist beim Ungeborenen die Chloridkonzentration intrazellulär höher als extrazellulär. Die Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren führt dann nicht zum Einstrom von Chlorid, sondern zum **Ausstrom**, was eine Depolarisation bewirkt, weil die Zelle negative Ladungen verliert und dadurch ein positiveres Potential erhält. Erst im **reifen Gehirn** gewinnt die Aktivität des Chloridsymporters **KCC2** die Oberhand, welcher Chlorid nach außen transportiert.

Glycin-Rezeptor. Auch der Glycin-Rezeptor besteht aus **fünf Untereinheiten**, die sich zu einer zentralen Pore zusammenlagern. Man unterscheidet α - und β -Untereinheiten. Ein Rezeptor setzt sich zu meist aus **3 α - und 2 β -Untereinheiten** zusammen. Die α -Untereinheit bindet **Neurotransmitter**, die β -Untereinheit erfüllt wahrscheinlich **strukturelle Funktionen**.

Doch nicht nur Glycin ist ein potentieller Ligand des Glycin-Rezeptors. Auch β -Alanin und Taurin können den Rezeptor aktivieren. Strychnin dagegen ist ein hochaffiner kompetitiver Antagonist.

Übrigens:

Auch Koffein ist ein kompetitiver Hemmstoff. Die wachhaltende Wirkung von Koffein lässt sich erklären, weil es durch Hemmung der inhibitorischen Glycin-Rezeptoren die Aktivität in verschiedenen Hirnarealen steigert.

Übrigens:

Am besten untersucht ist dies am α_2 -Autorezeptor für Noradrenalin. Er kommt an der präsynaptischen Membran sympathischer Neurone vor. Ein Fehlen der Autorezeptoren führt zu Bluthochdruck und Herzerkrankungen, da die Nervenzellen zu viel Noradrenalin freisetzen.

GABA_B-Rezeptoren. Im Unterschied zu GABA_A-Rezeptoren sind GABA_B-Rezeptoren **metabotrop**. Man unterscheidet die beiden Subtypen GABA_{B1} und GABA_{B2}. Beide Subtypen sind Heterodimere, bestehen also aus zwei unterschiedlichen Untereinheiten.

GABA_B-Rezeptoren sind mit einem **G_i-Protein** gekoppelt. Ihre Aktivierung führt über die uns bekannte Signalkaskade zur Öffnung von **ligandengesteuerten Kaliumkanälen**. Der Ausstrom von Kalium führt dann zur **Hyperpolarisation**.

Weil GABA_B-Rezeptoren metabotrop sind, dauert es deutlicher länger als bei GABA_A-Rezeptoren, bis die Wirkung eintritt. Bei GABA_B-Rezeptoren muss zunächst die intrazelluläre Signalkaskade aktiviert werden (Dauer: 100 ms). Weil GABA_A-Rezeptoren selbst Ionenkanäle sind, erfolgt ihre Wirkung unmittelbar nach Bindung des Liganden (Dauer: 10 ms).

Präsynaptische Autorezeptoren

mGluR2 und GABA_B-Rezeptoren kommen als präsynaptische Autorezeptoren vor. Dabei handelt es sich um Rezeptoren auf der **präsynaptischen Membran**, die den Neurotransmitter binden, den das präsynaptische Neuron selbst ausschüttet. **G_i-gekoppelt** führt die Öffnung von **Kaliumkanälen** zur **Hyperpolarisation**, welche die weitere Freisetzung von Transmittern hemmt. Autorezeptoren ermöglichen deshalb eine **negative Rückkopplung**.

So kann verhindert werden, dass ein postsynaptisches Neuron zu stark aktiviert wird. Fehlen die Autorezeptoren, kommt es zum Überschießen der synaptischen Übertragung.

Penny: „Weißt du, ich glaube, das ist eines der Dinge, bei denen es nicht besser wird, wenn man darüber spricht. Noch ein Glas Wein?“

Leonard: „Sehr gern.“

Penny: „Okay. Siehst du, das hätten wir auch letzte Nacht tun sollen. Weißt du, mit ein bisschen Wein wird man einfach lockerer.“

Leonard: „Um genau zu sein, Ethylalkohol hemmt die elektrische Leitfähigkeit in Nervenzellen und stimuliert die Wiederaufnahme von inhibitorischen Neurotransmittern wie gamma-Aminobuttersäure.“

The Big Bang Theory

KLINIK: GABA bei Schlaf- und Angststörungen oder Epilepsie

Epilepsie ist ein Sammelbegriff für verschiedene Funktionsstörungen des Gehirns. Ihre gemeinsame Ursache liegt in **pathologischen Erregungsbildungen** und nur noch **beschränkter bis fehlender Erregungsbegrenzung**. Es kommt zur **Übererregung** bestimmter Hirnareale, die jeglicher Kontrolle entzogen ist.

Folgen sind mitunter **starke Krampfanfälle**. Epileptische Anfälle enden zumeist nach wenigen Minuten von selbst. Treten mehrere Krampfanfälle rasch hintereinander auf, ohne dass sich der Betroffene erholen kann, liegt ein **Status epilepticus** vor, der zu schweren Schäden führen kann.

Therapeutisch werden **Benzodiazepine** und **Barbiturate** genutzt, welche die Aktivität von **GABA_A-Rezeptoren** erhöhen und so die **synaptische Inhibition** verstärken. Der Erregungszustand des ZNS wird **gedämpft**, was der Übererregbarkeit entgegenwirkt. Aus

ähnlichem Grund eignen sich diese Pharmaka zur Behandlung von **Schlaf- und Angststörungen**.

Zusammenfassung:

Glycin und GABA sind inhibitorische Neurotransmitter. Sie aktivieren Anionenkanäle, die für Chlorid und Bicarbonat permeabel sind. Der Anioneneinstrom bewirkt ein IPSP und damit die Hyperpolarisation. GABA_A-Rezeptoren sind pentamere Heterokomplexe, die an ein G-Protein gekoppelt sind. Sie besitzen an ihrer β -Untereinheit Bindungsstellen für Benzodiazepine und Barbiturate.

Im unreifen Gehirn ist bei Neuronen die Chloridkonzentration intrazellulär höher als außen. GABA wirkt daher über den Ausstrom von Chlorid erregend.

Glycin-Rezeptoren sind ebenfalls Heteropentamere.

GABA_B-Rezeptoren sind metabotrop. Sie sind G_i-Protein gekoppelt und führen über die Öffnung von Kaliumkanälen zur Hyperpolarisation.

Präsynaptische Autorezeptoren sind G_i-gekoppelte Rezeptoren, die durch Hemmung an der Präsynapse die Übertragung begrenzen. Ein Beispiel sind die α_2 -Autorezeptoren, deren Fehlen zu Bluthochdruck und Herzerkrankungen führen kann.

Bei Epilepsie kommt es zur Übererregung bestimmter Hirnareale, was beispielsweise zu starken Krampfanfällen führen kann. Benzodiazepine und Barbiturate können durch Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren den Erregungszustand des Gehirns dämpfen.

13. Motorik

Damit eine Bewegung korrekt ausgeführt wird, muss viel passieren. Ablauf, Kraft und Geschwindigkeit müssen genau abgestimmt werden, die richtigen Muskeln müssen in der richtigen Reihenfolge stimuliert werden und wir müssen in der Lage sein, unsere Bewegung rasch anzupassen, sollte sich beispielsweise die Position des Ziels unserer Greifbewegung ändern. Viele verschiedene Systeme unseres Gehirns und Rückenmarks arbeiten daher Hand in Hand. Und nur wenn alles in dieser komplexen Maschinerie funktioniert, entsteht eine normale Bewegung.

Kevin de Silva

13.1 Spinalmark	388
13.2 Motorcortex	400
13.3 Basalganglien	405
13.4 Kleinhirn	409

13.1 Spinalmark

Das Spinal- oder Rückenmark ist der letzte Abschnitt des Zentralen Nervensystems, den ein Stimulus passiert, bevor er an die Muskeln weitergeleitet wird. Unser Rückenmark dient aber nicht nur der Weiterleitung zentraler Impulse. Eine wichtige Aufgabe ist die Verschaltung von Muskelreflexen. Diese werden nämlich ohne Beteiligung des Gehirns ausgelöst. Bei spinalen Reflexen handelt es sich um **genetisch determinierte Vorgänge**. Das bedeutet, dass diese Reflexe nicht gelernt werden, sondern in unserem Erbgut verankert sind. Über einen **afferenten Schenkel** erreicht ein Reiz aus der Peripherie das Rückenmark. Im **Reflexzentrum** wird dieser Reiz verschaltet. Über einen **efferenten Schenkel** wird dann ein Effektor stimuliert. Das kann zum Beispiel ein Muskel sein, der als Reaktion auf einen Reiz kontrahiert. Beim **monosynaptischen** Reflexbogen ist der afferente **direkt** mit dem efferenten Schenkel gekoppelt, ohne dass sog. Interneurone dazwischengeschaltet werden.

Merke:

Ein Reflex besteht aus einem

- afferenten Schenkel,
- Reflexzentrum und
- efferenten Schenkel

Ia- und II-Fasern

In jedem Muskel liegen **parallel** zur Skelettmuskulatur Muskelfasern, die dünner und kürzer sind und in eine bindegewebigen Kapsel eingebettet sind. Ihre Lage wird deshalb auch als **intrafusar** (lat. fusus = Spindel) bezeichnet. Diese Muskelfasern heißen **Muskelspindeln**. Man unterscheidet zwei Formen von Muskelspindeln: **Kernsackfasern**, die sich in der Mitte verdicken, und **Kernkettenfasern**, die eine längliche Form haben (sh. Abb. 13.1). Jede Muskelspindel wird von einer **Ia-Faser**, die sich um sie windet, sensibel versorgt. Während die Kernsackfasern nur von Ia-Fasern innerviert werden, werden die Kernkettenfasern zusätzlich von den **II-Fasern** versorgt.

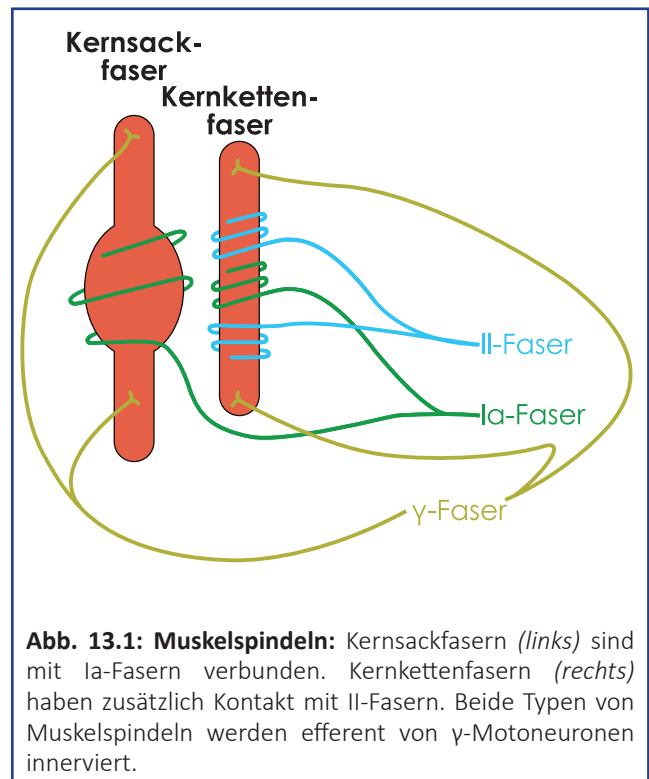


Abb. 13.1: Muskelspindeln: Kernsackfasern (*links*) sind mit Ia-Fasern verbunden. Kernkettenfasern (*rechts*) haben zusätzlich Kontakt mit II-Fasern. Beide Typen von Muskelspindeln werden efferent von γ -Motoneuronen innerviert.

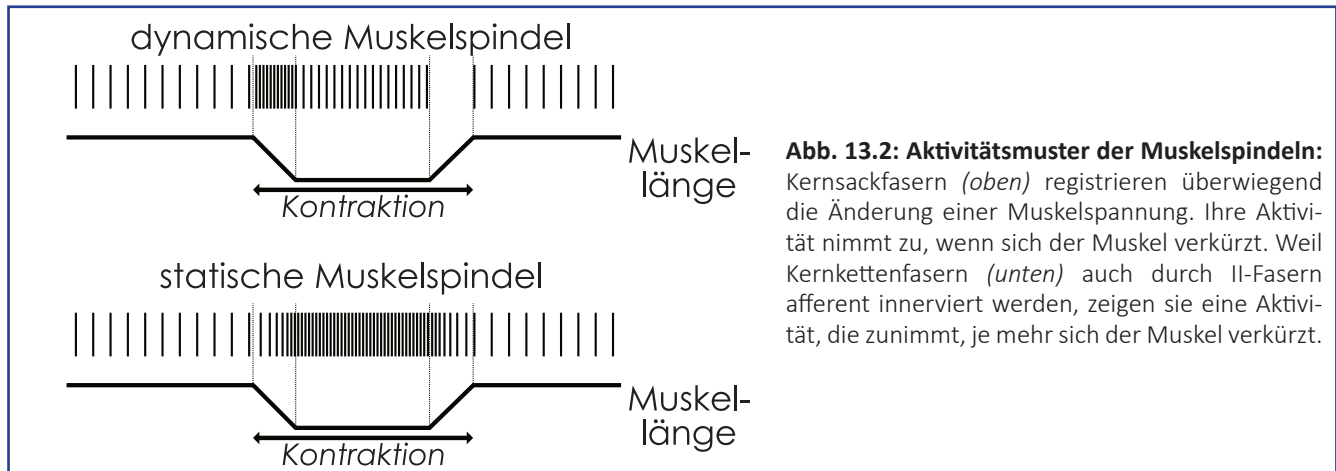
Beide Arten von Muskelspindeln dienen der **Längenmessung der Skelettmuskulatur**. **Typ-Ia-Fasern** sind **Differentialfühler**, die vor allem dann Aktivität zeigen, während sich die Muskellänge ändert. Je schneller sich die Muskellänge ändert, desto größer die Aktivität. Bei **Typ-II-Fasern** dagegen handelt es sich um **Proportionalfühler**, die immer dann erregt werden, wenn sich die Muskellänge vom Ruhezustand unterscheidet. Je größer der Abstand zum Ruhezustand, desto größer die Aktivität (sh. Abb. 13.2).

Zur Verdeutlichung: Die Aktivität von Typ-Ia-Fasern nimmt mit der **Geschwindigkeit** der Längenänderung zu. Typ-II-Fasern werden aktiver, **je mehr** sich die Länge ändert.

Merke:

Kernsackfasern sind dynamische Muskelspindeln, die die Geschwindigkeit der Änderung der Muskellänge messen.

Kernkettenfasern sind statische Muskelspindeln, die den Unterschied der aktuellen Muskellänge zur Länge im Ruhezustand messen.



γ -Motoneuronen

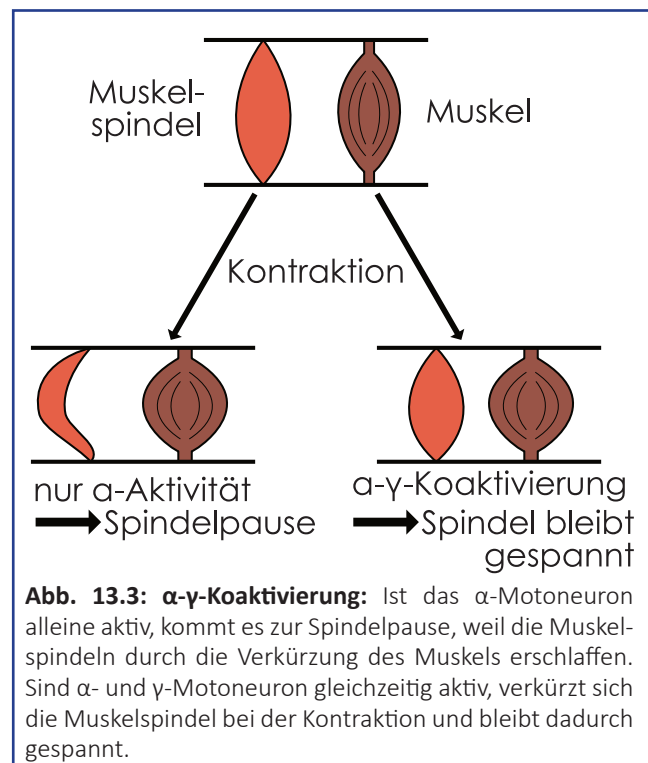
Efferent wird die Muskelspindel durch γ -Motoneurone innerviert, wobei auch hier wieder zwischen dynamischen und statischen γ -Motoneuronen unterschieden wird, die jeweils Kernsack- oder Kernkettenfasern versorgen.

Spindelpause. Ohne γ -Motoneuronen könnten Muskelspindeln während einer α -Motoneuron bedingten Muskelkontraktion keine Informationen über die Muskellänge an das ZNS liefern. Denn die Enden der Muskelspindeln sind in den Muskel so eingewoben, dass sie gespannt sind. Nur wenn die Muskelspindel gespannt ist, funktioniert sie. Ohne γ -Motoneuronen würde die Muskelspindel erschlaffen und ihre Spannung verlieren, wenn sich der Muskel kontrahiert. Denn bei einer Muskelkontraktion verkürzt sich der Muskel. Damit nähern sich die beiden Pole (Enden) der Muskelspindel einander an. Diesen Funktionsverlust der Muskelspindeln nennt man auch **Spindelpause**. Das γ -Motoneuron wirkt dem entgegen, in dem es eine **Kontraktion der Pole** bewirkt. Kontrahiert der Muskel, kontrahiert sich also auch die Muskelspindel. Sie bleibt auf diese Weise gespannt (*sh. Abb. 13.3*). γ -Motoneuronen sind also in der Lage, die **Empfindlichkeit** der Muskelspindeln zu erhöhen.

γ -Motoneurone müssen gemeinsam mit α -Motoneuronen aktiviert werden, um die Funktionsfähigkeit der Muskelspindeln zu gewährleisten. Das nennt man **Koaktivierung**. Sie wird im Gehirn von supraspinalen Zentralen ermöglicht.

Merke:

Die Koaktivierung von α - und γ -Motoneuron verhindert eine Spindelpause.



Wenn wir unsere Muskeln sehr schnell bewegen, dann kann die Aktivierung des γ -Motoneurons zu spät kommen und die Spindelpause kann eintreten. Die α - γ -Koaktivierung spielt also vor allem bei langsamen Bewegungen eine Rolle. Deshalb soll man bei motorischem Lernen (z.B. Klavierspielen lernen), die Bewegungen erst langsam durchführen. Durch die α - γ -Koaktivierung sind unsere Muskelspindeln funktionsfähig und unser Gehirn erhält genaue Informationen darüber, wie die Muskeln bewegt werden.

Übrigens:

Wenn es α - und γ -Motoneurone gibt, hat sich der aufmerksame Leser bestimmt schon gedacht, dass es auch β -Motoneurone geben muss. In der Tat: Es handelt es sich dabei um eine entwicklungs-geschichtlich alte Zellpopulation, welche intrafusale Muskelfasern innervieren, jedoch auch Kollateralen zu extrafusalen Einheiten aufweisen. Ihre Funktion ist weitgehend unverständlich.

Aufmerksamkeit. γ -Motoneurone können auch isoliert ohne Aktivierung von α -Motoneuronen stimuliert werden. Das ist beispielsweise der Fall, wenn ein Körperteil passiv durch eine andere Person bewegt wird oder man jemand anderes bei einer Bewegung zusieht, solange man sich aufmerksam auf die Bewegung konzentriert (top-down-Kontrolle). Damit können Informationen aus den Muskelspindeln präziser verarbeitet werden. Die verbesserte **proprio-rezeptive Wahrnehmung** kann die Planung zukünftiger Bewegung unterstützen. Wichtig ist dieser Vorgang beispielsweise beim **Lernen** einer Bewegung durch Beobachten und Nachahmen. Das ist zum Beispiel beim Klavierspielen der Fall, wenn wir einem Pianisten beim Spielen einer Melodie beobachten und diese dann nachspielen.

Der Reflexbogen

Ia-Afferenzen der Muskelspindel erreichen über die Hinterwurzel des Spinalnervs das Rückenmark und bilden einen monosynaptischen Schaltkreis mit dem **α -Motoneuron** desselben (**homonymen**) Muskels. Die Ia-Faser stimuliert dabei das **α -Motoneuron** mittels Glutamat (sh. Abb. 13.4). Das Motoneuron aktiviert dann den Muskel und löst eine Kontraktion aus. Wir sprechen vom **Eigenreflex**, weil der gleiche Muskel gereizt wird und kontrahiert.

Übrigens:

Nur Ia-Fasern sind an monosynaptischen Reflexen beteiligt. Als monosynaptisch bezeichnet man einen Reflexbogen, in dem es nur eine Synapse gibt.

Der bekannteste Muskeleigenreflex ist der **Patellar-sehnenreflex**, der durch die Spinalnerven aus L2,

L3 und L4 gesteuert wird. Andere Beispiele sind der **Bicepssehnenreflex** (C5, C6), der **Tricepssehnenreflex** (C7, C8) und der **Achillessehnenreflex** (S1, S2).

Merke:

Merkhilfe:

Von unten nach oben: 1-2, 3-4, 5-6, 7-8

- S1-2: Achillessehnenreflex
- L3-4: Patellarsehnenreflex
- C5-6: Bicepssehnenreflex
- C7-8: Tricepssehnenreflex

Die genannten Beispiele sind **Muskeldehnungs-reflexe**: Wird der Muskel (z.B. durch den Schlag eines Reflexhammers auf die Sehne des Muskels) gedehnt, kontrahiert der Muskel.

Die Aktivierung von Muskelspindelafferenzen führt jedoch nicht nur zur monosynaptischen Erregung des Agonisten, sondern auch zur **disynaptischen Inhibition des ipsilateralen Antagonisten**. Die Ia-Fasern aktivieren nämlich gleichzeitig **inhibitorische Ia-Interneurone**. Diese hemmen dann mit dem Neurotransmitter Glycin die α -Motoneurone der antagonistischen Muskeln (sh. Abb. 13.4). Man spricht von einer **feedforward inhibition** (Vorwärtshemmung). Das ist wichtig. Die antagonistischen Muskeln sind der Bewegung des Reflexes entgegengerichtet. Würden die antagonistischen Muskeln nicht erschlaffen, könnte der Reflex unter Umständen nicht ausgelöst werden. Beim Bicepssehnenreflex, der eine Beugung im Ellenbogengelenk auslöst, wird beispielsweise der M. triceps gehemmt, der für die Streckung in dem Gelenk zuständig ist. Rein monosynaptische Reflexe gibt es daher eigentlich nicht.

Reflexe sind dynamisch. Auch wenn sie genetisch determiniert sind, sind Reflexe **keineswegs eine fixe Größe** und laufen nicht immer gleich ab. Sinn vieler Reflexe ist es, Stabilität zu gewähren und Störeffekte auszugleichen. Große Bedeutung hat dies beim Laufen. Im **Standbein** ist eine gute Stabilität notwendig. Die betreffenden Reflexe werden dort **leichter ausgelöst**. In der **Schwungphase** (wenn das Bein in der Luft ist) benötigt das Bein diese Stabilität nicht. Infolge dessen werden die Reflexe zu diesem Zeitpunkt **runterreguliert**.

Auch von Mensch zu Mensch unterscheidet es sich, wie gut ein Reflex auslösbar ist. Man sollte sie daher

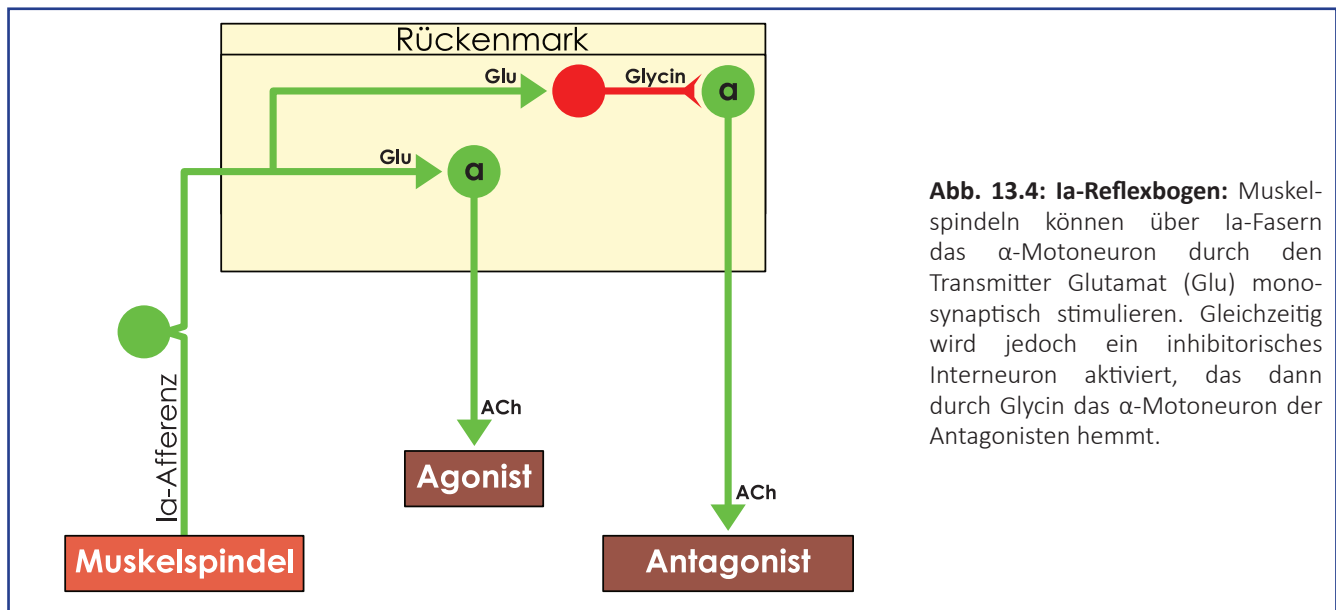


Abb. 13.4: Ia-Reflexbogen: Muskelspindeln können über Ia-Fasern das α -Motoneuron durch den Transmitter Glutamat (Glu) monosynaptisch stimulieren. Gleichzeitig wird jedoch ein inhibitorisches Interneuron aktiviert, das dann durch Glycin das α -Motoneuron der Antagonisten hemmt.

immer im Seitenvergleich beurteilen. Ist ein Reflex auf beiden Seiten gleich schwach, muss dies nicht pathologisch sein.

Eigenreflex und Fremdreflex

Der monosynaptische Reflexbogen ist ein Eigenreflex. Das ist ein Reflex, bei dem der **Ort der Reizung gleich dem Ort der Ausführung** ist. Im Beispiel des Bicepssehnenreflexes erfolgt eine Reizung des M. biceps brachii und als Folge dessen Kontraktion. Es wird der gleiche (= homonyme) Muskel zur Kontraktion gebracht, der gereizt wurde.

Beim **Fremdreflex** dagegen ist die **Lokalisation von Sensor und Effektor nicht gleich**. Derartige Reflexe sind meist **disynaptisch** über Interneuronen verschaltet. Ein Beispiel hierfür wäre die Hemmung des M. triceps beim Bicepssehnenreflex.

KLINIK: Klinische Bedeutung von Reflexbögen

Die Überprüfung der Reflexe eines Patienten ist häufiger Bestandteil klinischer Untersuchungen. Jeder Reflex kann **bestimmten Rückenmarkssegmenten zugeordnet** werden. Abnormal ausgeprägte (überschießend oder schwach) oder fehlende Reflexe können – neben Defekten der peripheren Nerven oder Muskeln – Auskunft über die **Lokalisationshöhe einer Schädigung** im Rückenmark geben.

Bei vielen Menschen sind die Reflexe nur sehr schwach ausgeprägt. Um die Reflexe dann besser untersuchen zu können, kann man sie beim Gesunden durch willkürliche Innervation anderer Muskelgruppen ver-

stärken. Das nennt man **Reflexbahnung**. Durch die Beanspruchung dieser anderen Muskelgruppen entsteht eine erhöhte Aktivität im Tractus corticospinalis (Pyramidenbahn). Das ist die Bahn im Rückenmark, die dafür zuständig ist, Informationen vom Motorcortex zu den Muskeln zu leiten. Auf diese Weise wird die Aktivität der Motoneurone im Rückenmark erhöht. Ein Reflex kann dann zu einer gesteigerten Reflexantwort führen.

Eine gängige Technik, die sich dieses Phänomens bedient, ist der **Jendrassik-Handgriff**. Dabei verhakt man seine Hände auf Brusthöhe ineinander und zieht sie dann auseinander. Eine andere Möglichkeit ist das feste Aufeinanderbeißen der Zähne.

Golgi-Sehnenorgan

In den Sehnen von Muskeln befinden sich Bindegewebskapseln, die fächerförmig in die Sehnen eingebaut sind und die Nervenendigungen von Propriozeptoren umgeben. Man bezeichnet sie als Golgi-Sehnenorgane. Die Golgi-Sehnenorgane liegen **in Serie** zur Skelettmuskulatur, weil sie nach den Muskelfasern kommen. Wir erinnern uns: Die Muskelspindeln liegen parallel zu den Muskelfasern.

Golgi-Sehnenorgane werden von **Typ-Ib-Fasern** innerviert. Sie messen die **Muskelspannung** und werden deshalb besonders durch **isometrische Kontraktionen** stimuliert. Allerdings führt auch eine Dehnung des Muskels zu einer Erhöhung ihrer Aktivität, weil durch Dehnung des Muskels an der Sehne und damit am Golgi-Sehnenorgan gezogen wird. Ib-Fasern sind Proportional-Differential-Fühler. Sie reagieren

sowohl auf die Änderung der Muskelspannung als auch auf den absoluten Unterschied zur Ausgangslage.

Die Empfindlichkeit der Ib-Fasern ist so hoch, dass sie die Wirkung der Aktivierung einzelner motorischer Einheiten melden können und so einen wichtigen Teil zur **präzisen Steuerung der Muskelkraft** – wie sie z.B. beim Klavierspielen notwendig ist – beitragen. In die Ib-Fasern werden zudem viele Informationen aus extramuskulären Mechano- und Schmerzafferenzen sowie supraspinale Impulse integriert, was zur Präzision dieser Afferenzen beiträgt.

Die Ib-Afferenzen ziehen zum Rückenmark und verzweigen sich dort **über viele Segmente** hinweg. Sie können deshalb auch Motoneurone ansteuern, die auf einer – im Vergleich zu Ia-Fasern – weiter entfernten Ebene liegen.

Merke:

Muskelspindeln registrieren die Muskel­länge und reagieren besonders auf isoto­ne Kontraktionen. Golgi-Sehnenorgane registrieren die Muskelspannung und reagieren besonders auf isometrische Kontraktionen.

Disynaptischer Reflexbogen

Erhöht sich die Spannung eines Muskels, werden die Golgi-Sehnenorgane stimuliert. Die Ib-Fasern stimulieren dann im Rückenmark Interneurone. Dazu gehören einerseits **inhibitorische Interneurone**, die mittels Glycin α -Motoneurone hemmen, die den gespannten Muskel und agonistische/ synergistische Muskeln innervieren. Andererseits werden **exzitatorische Interneurone** aktiviert, die mittels Glutamat α -Motoneurone stimulieren, die Antagonisten innervieren (sh. Abb. 13.5). Der Reflex, der von Golgi-Sehnenorganen vermittelt wird, löst also eine antagonistische Bewegung aus.

Da in diesem Reflexbogen **zwei Synapsen** beteiligt sind (von Ib-Faser auf Interneuron und von Interneuron auf Motoneuron), spricht man vom **disynaptischen** Reflexbogen.

Viele unserer Schutzreflexe sind disynaptische Reflexe. Aber auch Reflexe, die der Anpassung unseres Körpers auf Belastungszustände dienen, sind disynaptisch verschaltet.

Integration von Muskelspindeln und Golgi-Sehnenorganen

Die Informationen von Muskelspindeln und Golgi-Sehnenorganen werden im Gehirn verglichen. Auf diese Weise kann unser Gehirn ermitteln, ob unser

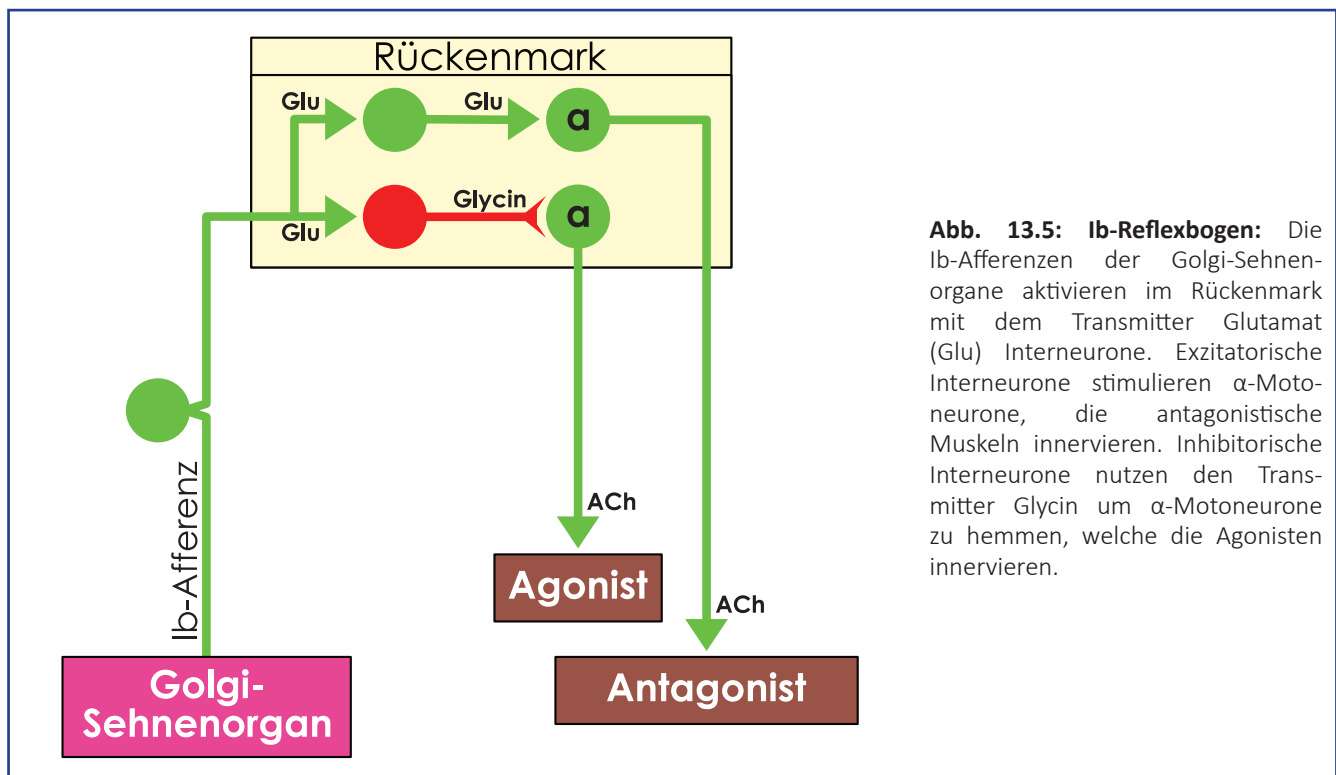


Abb. 13.5: Ib-Reflexbogen: Die Ib-Afferenzen der Golgi-Sehnenorgane aktivieren im Rückenmark mit dem Transmitter Glutamat (Glu) Interneurone. Exzitatorische Interneurone stimulieren α -Motoneurone, die antagonistische Muskeln innervieren. Inhibitorische Interneurone nutzen den Transmitter Glycin um α -Motoneurone zu hemmen, welche die Agonisten innervieren.

Muskel kontrahiert wird oder gedehnt und falls er kontrahiert wird, welche Form der Kontraktion es ist.

- Bei einer Kontraktion (**aktive Bewegung**) des Muskels kommt es gleichzeitig zur Aktivierung der γ -Motoneurone. Unser Gehirn weiß dann, dass die Informationen aus der Muskelspindel des gleichen Muskels durch eine Kontraktion entstanden sind.
- Bei einer Dehnung (**passive Bewegung**) des Muskels erfolgt keine α - γ -Koaktivierung. Die Informationen aus der Muskelspindel des gleichen Muskels müssen dann aus einer Dehnung stammen.

Auch wenn die Muskelspindeln ausreichen, um zwischen Kontraktion und Dehnung zu differenzieren, werden auch die Golgi-Sehnenorgane benötigt. Die Muskelspindeln erlauben Aussagen über die Muskel­länge, die Golgi-Sehnenorgane über die Muskel­spannung.

Ein Beispiel:

Wenn wir mit unseren Armen gegen eine Hauswand drücken, bleibt die Muskellänge konstant. Dabei ist es ganz egal, wie stark oder schwach wir drücken. Die Informationen über die Muskelspannung (und damit über die Kraft, die die Muskeln erzeugen) werden dem Gehirn von den Golgi-Sehnenorganen mitgeteilt.

Übrigens:

Die Integration funktioniert natürlich nur dann wie beschrieben, wenn die α - γ -Koaktivierung funktioniert. Ansonsten kommt es ja zur Spindelpause. Aber auch dann kann unser Gehirn zwischen Kontraktion und Dehnung differenzieren, weil es nur bei der Kontraktion zur Spindelpause kommt.

Interneurone

Wie wir bereits gesehen haben, spielen Interneurone eine große Rolle für die Reflexbögen. Der Aktivitätszustand dieser Interneurone kann durch höhere (supraspinale) motorische Zentren im Gehirn gesteuert werden. Dabei gibt es gibt bahnende (aktivitätssteigernde) und hemmende Effekte. Auf diese Weise kann unser Gehirn Reflexbögen öffnen oder schließen. Das wird als **gating-Phänomen** bezeichnet. Ob ein disynaptischer Reflexbogen überhaupt ausgelöst wird, hängt also auch davon ab, ob die be-

treffenden Interneurone vom Gehirn stimuliert oder gehemmt wurden.

Das gating-Phänomen spielt beispielsweise beim Laufen eine Rolle. Denn wie wir vorhin gelernt haben, werden beim Laufen die Reflexe im Standbein rauf- und beim Schwungbein runterreguliert. Oftmals werden die Interneurone sogar schon vor der eigentlichen Bewegung moduliert, um auf die Bewegung vorzubereiten.

Renshaw-Hemmung

α -Motoneurone stimulieren mit ihrem Axon nicht nur ihre Muskeln, sie besitzen auch **rückläufige Kollaterale**, die noch intraspinal (also noch im Rückenmark) abgehen. Diese Abgänge bilden Synapsen zu **Renshaw-Zellen**, die sie durch Ausschüttung von **Acetylcholin** erregen. Die Renshaw-Zelle wiederum ist dann in der Lage, das **α -Motoneuron** durch Glycin oder GABA zu **hemmen**. Man spricht auch hier von negativer Rückkopplung oder **feedback inhibition**.

Isoliert betrachtet scheinen die Renshaw-Zellen die Funktion zu haben, die **Aktivität des α -Motoneurons zu begrenzen**. Gleichzeitig **hemmen** sie jedoch auch Interneuronengruppen, welche **antagonistische Muskeln inhibieren** (sh. Abb. 13.7). Das erleichtert die antagonistische Bewegung. Renshaw-Zellen sind deshalb besonders dann wichtig, wenn zwei entgegengesetzte Bewegungen schnell hintereinander ausgeführt werden sollen. Das ist zum Beispiel beim Laufen der Fall, wo die Beine abwechselnd gestreckt und gebeugt werden.

Merke:

Renshaw-Zellen ermöglichen eine rasche Umschaltung zwischen zwei gegensätzlichen Bewegungen eines Gelenks.

Übrigens:

Renshaw-Zellen werden auch von diversen anderen Afferenzen und absteigenden Bahnen beeinflusst.

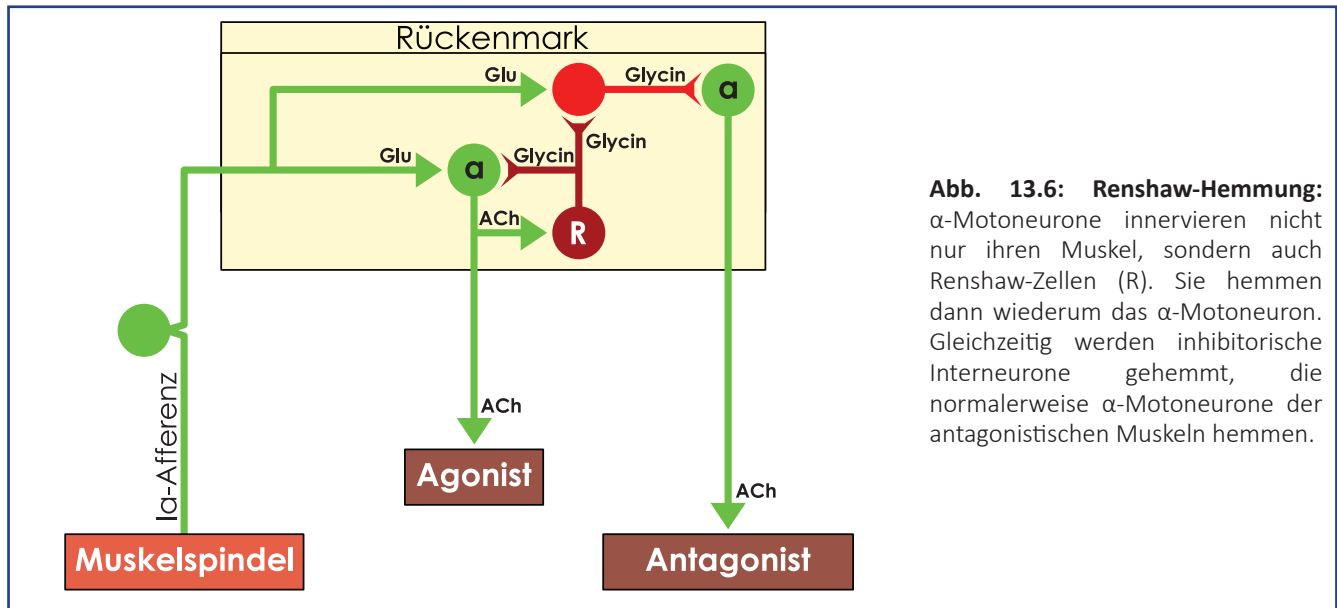


Abb. 13.6: Renshaw-Hemmung: α -Motoneurone innervieren nicht nur ihren Muskel, sondern auch Renshaw-Zellen (R). Sie hemmen dann wiederum das α -Motoneuron. Gleichzeitig werden inhibitorische Interneurone gehemmt, die normalerweise α -Motoneurone der antagonistischen Muskeln hemmen.

Merke:

Neuronen schütten, auch wenn sie mehr als eine Synapse ausbilden wie in diesem Fall das α -Motoneuron, in der Regel den gleichen Neurotransmitter an allen Synapsen aus.

Primär afferente Depolarisation

Bei der primär afferenten Depolarisation handelt es sich um eine **präsynaptische Hemmung**.

Ablauf. Stellen wir uns vor, wir haben ein erregendes Neuron A, das eine Synapse mit einem Folgeneuron B ausbildet. In unmittelbarer Nähe zu dieser Synapse bildet jedoch ein hemmendes Neuron C eine **Synapse mit Neuron A**. Neuron C bildet diese Synapse mit dem Axon von Neuron A, und zwar kurz vor dem

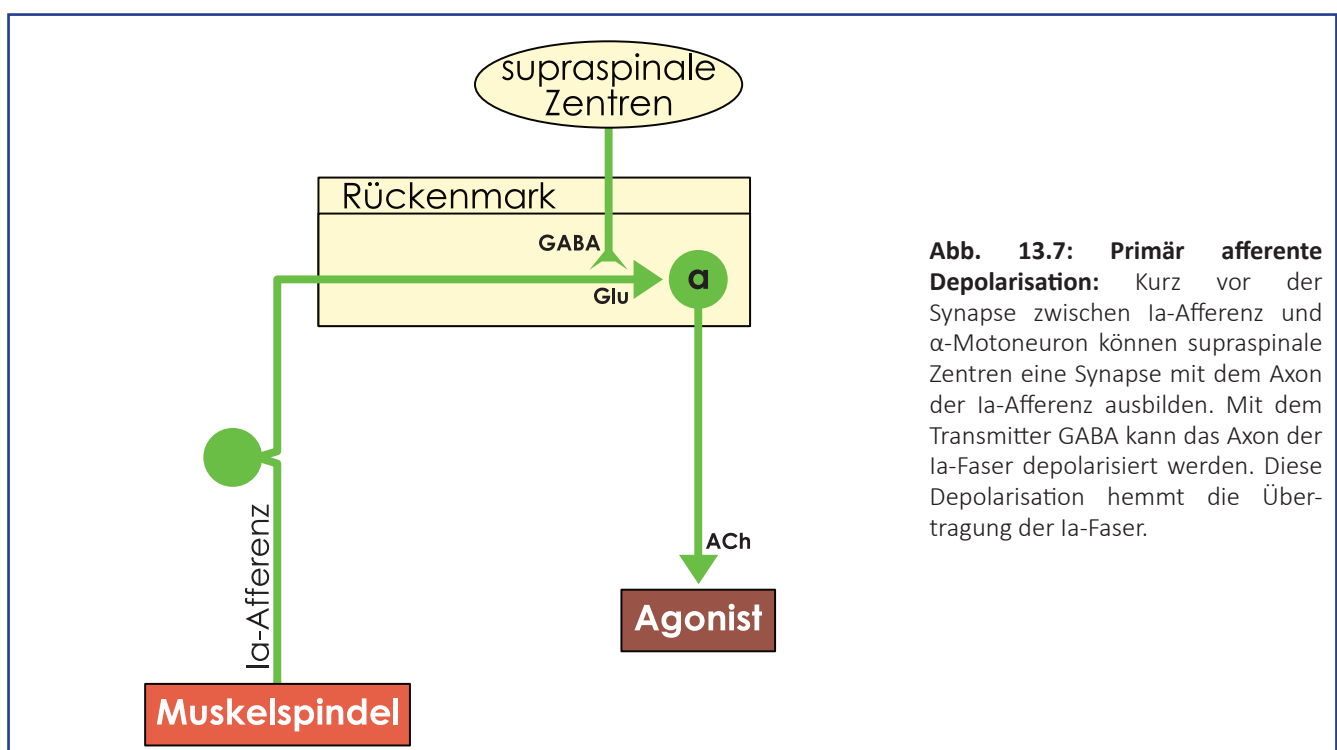


Abb. 13.7: Primär afferente Depolarisation: Kurz vor der Synapse zwischen Ia-Afferenz und α -Motoneuron können supraspinale Zentren eine Synapse mit dem Axon der Ia-Afferenz ausbilden. Mit dem Transmitter GABA kann das Axon der Ia-Faser depolarisiert werden. Diese Depolarisation hemmt die Übertragung der Ia-Faser.

Endknöpfchen, mit dem Neuron A die Synapse mit Neuron B bildet. Da Neuron C die Synapse nicht mit einem Dendriten von Neuron A ausbildet, sondern zu dessen Axon, spricht man auch von einer **axoaxonalen Synapse**. Diese axoaxonale Synapse hemmt die Signalübertragung zwischen Neuron A und Neuron B (sh. Abb. 13.7).

Die genauen Vorgänge sollen anhand eines Beispiels geschildert werden: Eine Ia-Faser ist aktiv und will ein Signal an ein α -Motoneuron weiterleiten. Kurz vor dem Endknöpfchen der Ia-Faser gibt es eine axoaxonale Synapse von einem hemmenden Interneuron mit dem Axon der Ia-Faser. Wird das Interneuron einige Millisekunden **vor** den Ia-Fasern erregt, wird die Erregungsweiterleitung im Axon der Ia-Faser gehemmt. Das Aktionspotential kann nicht mehr oder nur schwächer an das Endknöpfchen weitergeleitet werden. Folglich entsteht im α -Motoneuron nur ein schwaches oder gar kein EPSP.

Das hemmende Interneuron greift also nicht direkt auf den Ablauf an der Synapse zwischen Ia-Faser und Motoneuron ein, sondern hemmt ein kleines Stück vor der Synapse die Erregungsweiterleitung.

Mechanismus. Wie sieht das auf zellulärer Ebene aus? Im Vergleich zu somatodendritischen Zellkompartimenten findet sich im Axon eine hohe Chloridkonzentration aufgrund der Aktivität des $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Cotransporters NKCC1, der Chlorid in das Axon transportiert.

Übrigens:

Im Axon herrschen damit noch Zustände wie im unreifen Gehirn. Im Ungeborenen ist der NKCC1 im gesamten Neuron aktiv.

Die **Interneuronen** schütten bei Erregung **GABA** aus, welches an **GABA_A-Rezeptoren** des Axons bindet. Wie im unreifen Gehirn führt dies aufgrund der hohen intrazellulären Chloridkonzentration zu einem **Ausstrom von Cl⁻** und damit zu einer **Depolarisation**.

Es erscheint paradox, dass eine Depolarisation die Fortleitung in der Ia-Faser hemmen soll. Ursächlich ist jedoch, dass die Depolarisation **derart stark** ausgeprägt ist, dass sie **inhibierend** wirkt. Der Prozess wird auch als **Shunt** bezeichnet. Die Depolarisation **vermindert** durch **Öffnung diverser Kanäle den Membranwiderstand** in der Ia-Faser. Wir erinnern uns:

$$\lambda = \sqrt{\frac{r \times R_M}{2 R_i}}$$

Eine **Abnahme des Membranwiderstandes R_M erniedrigt die Membranlängskonstante λ** , was die Erregungsweiterleitung in der Ia-Faser reduziert. Es werden also so viele Kanäle geöffnet, dass der Strom, der durch das Aktionspotential ausgelöst wird, nicht mehr entlang des Axons weitergeleitet wird, sondern das Axon verlässt und damit praktisch verloren geht.

Der Prozess wird als **primär afferente Depolarisation (PAD)** bezeichnet. Der Vorteil der PAD ist, dass **gezielt einzelne synaptische Eingänge** (in unserem Fall die Synapse zwischen Ia-Faser und α -Motoneuron) gehemmt werden können, **ohne dass die Gesamterregbarkeit** der Zelle (in unserem Fall das α -Motoneuron) beeinflusst werden muss. Auf diese Weise können manche Synapsen des Neurons noch wie gehabt funktionieren, manche dagegen werden gehemmt.

Alternative Mechanismen. Die genauen Vorgänge während der PAD sind noch nicht im Detail verstanden und der beschriebene Mechanismus wurde noch nicht ausreichend belegt. Auch weitere Vorgänge könnten diese Wirkung erzielen:

- Die Depolarisation, welches das Interneuron hervorruft, verschiebt das **Membranpotential in Richtung des Gleichgewichtspotentials für Ca^{2+} -Ionen**, welches bei 131 mV liegt. Die Triebkraft für den Einstrom von Ca^{2+} **sinkt** auf diese Weise. Der **verminderte Einstrom von Calciumionen** resultiert in einer **reduzierten Ausschüttung** von Neurotransmittern.
- Spannungsabhängige Ionenkanäle **inaktivieren** nach einer gewissen Zeit. Durch die Depolarisation, die das Interneuron auslöst, sind die Kanäle inaktiv, wenn das Aktionspotential diese Stelle des Axons passieren möchte. Diese **Refraktärzeit** verhindert die weitere Übertragung.

Ia-Interneurone

Ia-Fasern bilden nicht nur einen monosynaptischen Reflexbogen zu den agonistischen Muskeln, sondern aktivieren auch inhibitorische Ia-Interneurone, die dann die antagonistischen Muskeln hemmen. Werden beispielsweise Flexoren aktiviert, kommt es zur einer Inhibition der ipsilateralen Extensoren. Die Hemmung der gegensinnigen Muskeln ermöglicht das rasche Wechseln zwischen gegensätzlichen Bewegungen (z.B. Extension – Flexion).

la-Interneurone (und Renshaw-Zellen) entstehen aus **V1-Vorläuferzellen** des Spinalmarks. Bei **selektivem Verlust** von V1-Zellen **sinkt die Schrittgeschwindigkeit**, da durch das **Fehlen von Rückwärtshemmung** (durch Renshaw-Zellen) und **reziproker Vorwärtshemmung** (durch la-Interneurone) die **schnell wechselnde Aktivierung** von Agonist und Antagonist, wie es beim Gehen notwendig ist, **nicht** möglich ist.

Central pattern generator

Das **isolierte Spinalmark** ist in der Lage, eine **Lokomotion** zu erzeugen. Das Rückenmark besitzt nämlich einen Schrittmacher, den man **central pattern generator (CPG)** nennt. Der CPG kann auf spinaler Ebene autonom arbeiten und ist in der Lage, im rhythmischen Wechsel Strecker und Beuger zu aktivieren und damit das Gehen zu ermöglichen. Nach einer anfänglichen **Startaktivierung** ist der CPG damit **selbst** (theoretisch ohne Beteiligung des Gehirns) in der Lage, **Aktionspotentiale** zu erzeugen.

Übrigens:

Dass eine Querschnittslähmung trotz CPG zu einer Lähmung der Beine führt, liegt daran, dass der CPG zwar prinzipiell selbstständig arbeiten kann, jedoch eine Startaktivierung benötigt. Er muss gezündet werden. Und das geht ohne Gehirn leider nicht.

Halbzentrenmodell. Wie der CPG funktioniert, ist leider noch nicht vollständig verstanden. Einen guten Erklärungsansatz bietet jedoch das Halbzentrenmodell: Nach diesem Modell gibt es für jedes Bein eine **exzitatorische Interneuronengruppenpopulation** im

Rückenmark, von denen eine Hälfte die **Strecker**, die andere Hälfte die **Beuger** aktiviert. Damit man nun laufen kann, müssen diese beiden Neuronengruppen abwechselnd aktiv werden.

Die wechselnde Aktivität kommt dadurch zustande, dass sich die beiden Neuronengruppen über inhibierende Interneurone gegenseitig hemmen. Werden beispielsweise die „Strecker“-Neurone aktiviert, hemmen sie die „Beuger“-Neurone. Danach sinkt irgendwann die Aktivität der „Strecker“-Neurone, die „Beuger“-Neurone werden nicht mehr gehemmt und sind dadurch aktiv und hemmen für die Dauer ihrer Aktivierung die „Strecker“-Neurone (sh. Abb. 13.8).

Damit dieser Prozess funktioniert, muss sichergestellt werden, dass die beiden Neuronengruppen irgendwann selbstständig repolarisieren, damit die andere Neuronengruppe aktiv werden kann. Und das funktioniert so (sh. Abb. 13.9):

Werden die exzitatorischen Interneurone einer Neuronengruppe depolarisiert, kommt es zu einem **Einstrom von Na^+ und Ca^{2+} über NMDA-Rezeptoren**. Der steigende **Calciumspiegel** induziert die **Öffnung Ca^{2+} -abhängiger K^+ -Kanäle**. Der resultierende **Kaliumausstrom** führt zur **Hyperpolarisation** und so zum **Schließen der NMDA-Kanäle**. Da der Einstrom von Calcium entfällt, **schließen** nach Rücktransport der verbliebenen Ionen auch die **Kaliumkanäle**. Eine erneute Depolarisation kann den Zyklus von vorne beginnen lassen, sofern Interneurone nicht von der anderen Neuronengruppe gehemmt werden.

Die exzitatorischen Interneurone werden also depolarisiert und **begrenzen diese Erregung auch selbst**. Während ihrer Erregung **inhibieren sie die andere exzitatorische Interneuronenhälfte**. Wenn sie sich dann selbst deaktiviert haben, fällt auch die Hemmung auf die andere Neuronengruppe weg und diese kann

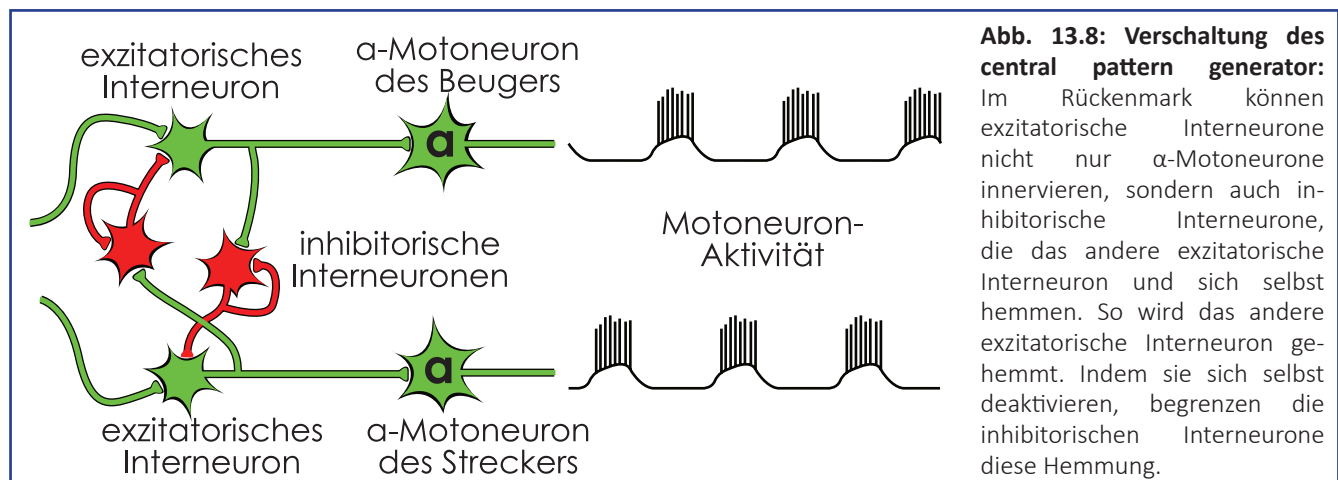
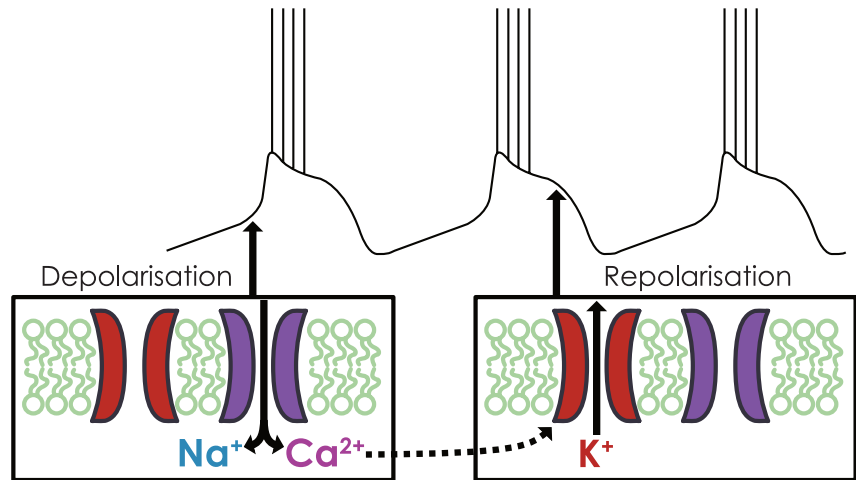


Abb. 13.9: Kanäle des central pattern generator:

Sind die exzitatorischen Interneurone des central pattern generator aktiv, werden NMDA-Rezeptoren stimuliert, die Natrium und Calcium einströmen lassen. Calcium aktiviert Calcium-abhängige Kaliumkanäle. Durch den Kaliumausstrom wird die Repolarisation eingeleitet und der NMDA-Rezeptor wird wieder deaktiviert. Dieser Mechanismus begrenzt die Aktivität der Interneurone.

(Gezeigt ist die Aktivität der exzitatorischen Interneurone)



aktiv werden. Durch diesen komplexen Mechanismus können **alternierend Beuger und Strecker** aktiviert werden, da nur eine Interneuronehälfte jeweils erregt werden kann.

KLINIK: Querschnittsläsion

Die **Unterbrechung der auf- und absteigenden Bahnen des Rückenmarks**, z.B. durch ein Trauma oder eine spinale Kompression, führt zu einem **Querschnittssyndrom**. Synonyme Begriffe sind Querschnittsverletzung, Querschnittslähmung, und Querschnittsläsion.

Alle Muskeln, die von Rückenmarkssegmenten **unterhalb dieser Läsion** innerviert wurden, können nach dieser Beeinträchtigung **nicht mehr willkürlich bewegt** werden. Auch alle **Sensibilität** aus diesen Bereichen ist nicht mehr vorhanden.

Spinaler Schock. Als spinalen Schock bezeichnet man die **akute Phase** nach einer Querschnittsverletzung. Teil der Symptomatik ist eine **Areflexie**, im Zuge derer keinerlei Reflexe mehr ausgelöst werden können. Zurückzuführen ist die Areflexie auf einen **Wegfall tonischer supraspinaler Bahnung**. Neurotransmitter wie **Serotonin** übertragen supraspinale Impulse auf spinale Neuronen, z.B. Motoneuronen. Die Transmitter heben das **Ruhepotential** der Motoneurone an, sodass es sich **näher am Schwellenwert** befindet, bei dem eine Depolarisation stattfinden kann. Die Motoneurone können dann leichter erregt werden. Bei einer Querschnittsläsion jedoch erreicht das Serotonin die betreffenden Neuronen nicht mehr, sodass das **Ruhepotential** (stark) **absinkt**. Aufgrund des **größeren Abstands zum Schwellenpotential** ist das Auslösen eines Reflexes nahezu unmöglich.

Chronische Phase. Der Zustand des spinalen Schocks kann beim Menschen mehrere Wochen andauern. Nach dieser akuten Phase **kehren Reflexe und Muskeltonus jedoch allmählich wieder zurück**. Ursächlich ist ein **Umbau bestehender Synapsen** und die **Neusprossung** von Synapsen an Interneuronen, präganglionären Neuronen und Motoneuronen, wodurch sich das Rückenmark in Grenzen selbst **reorganisieren** kann.

Übrigens:

Wie kann man sich das im Detail vorstellen? Durch die Unterbrechung der absteigenden Bahnen können die spinalen Neuronen – wie bereits erwähnt – nicht mehr durch Monoamine (z.B. Serotonin oder Noradrenalin) erreicht werden. Im **Vorderhorn** des Rückenmarks führt dies auf lange Sicht zu einer gesteigerten Sensibilität der Rezeptoren. Durch **PICs** (**p**ersistent **i**nward **c**urrents), die auf verbliebene Neurotransmitter zurückzuführen sind, führt das zur **Überaktivierung von Motoneuronen**. Im **Hinterhorn** dagegen führt der Verlust der Monoamin-Regulation zu einer **gesteigerten Aktivität von Interneuronen** und einer **Verminderung der präsynaptischen Inhibition**. Beides führt zu einem **verstärkten synaptischen Input**, was die Aktivität von Motoneuronen steigert.

Die Reorganisation des Rückenmarks stellt nicht nur die Reflexe wieder her, sondern führt auch zu einer **spastischen Tonuserhöhung der Muskulatur**, einer

Enthemmung von Eigenreflexen und der **Ausbildung von pathologischen Fremdreflexen**. Die gesteigerten und pathologischen Reflexe werden auch unter dem Begriff **Hyperreflexie** zusammengefasst. Willkürliche Motorik und Sensibilität in den betroffenen Bereichen sind weiterhin nicht möglich.

KLINIK: Babinski-Reflex

Eine **Dorsalflexion der großen Zehe** und die **Spreizung der restlichen Zehen** bei **Bestreichen der Fußsohle** mit einem spitzen Gegenstand wird als **Babinski-positiv** bezeichnet. Bei **Neugeborenen** ist diese Reaktion normal. Nach **Ausreifung** des ZNS einige Lebensmonate später **verschwindet** dieser Reflex jedoch. Die Zehen werden dann stattdessen **in Richtung Fußsohle** gekrümmt (Babinski-negativ).

Ist die Regulation durch absteigende Bahnen gestört, kann der Babinski-Reflex jedoch wieder positiv ausfallen. Er kann daher als Indiz für eine Querschnittsläsion im chronischen Zustand (also nach Abklingen des spinalen Schocks) dienen.



Babinski-Reflex bei einem Neugeborenen

Button 4

<https://www.dps-medical.de/v3rl1nkun63n>

KLINIK: Behandlung der Muskelspastik

Im Zentrum der Therapie der Muskelspastik nach einer Querschnittsläsion steht die **Physiotherapie**. Die Spastik kann zusätzlich auch pharmakologisch behandelt werden. **GABA_A-Agonisten** (z.B. Benzodiazepine) und **GABA_B-Agonisten** (z.B. Baclofen) können im Rahmen der Therapie genutzt werden. Sie induzieren eine **Hyperpolarisation**, welche die **Erregung und Erregungsausbreitung** hemmt. Sie wirken damit der verminderten präsynaptischen Inhibition im Hinterhorn entgegen.

KLINIK: Querschnittslähmung und spinaler CPG

Wie bereits erwähnt, ist der **central pattern generator** in der Lage, **autonom** zu arbeiten. Auch beim Querschnittsgelähmten kann dies auf dem Laufband nachgewiesen werden. Nach einer **Startaktivierung** ist er in der Lage, **selbst Aktionspotentiale** zu entsenden. Spezielle **Schrittmacher** könnten diese Startaktivierung ermöglichen. Der Patient würde auf diese Weise die

Fähigkeit zu laufen zurückerlangen. Im Augenblick ist das aber noch Zukunftsmusik.

KLINIK: Anti-Nogo, ein Blick in die Zukunft

Durchtrennt man **periphere Nerven**, sind diese unter günstigen Bedingungen in der Lage, wieder **zusammenzuwachsen**. Im **ZNS** ist das **nicht möglich**. Ursache für dieses Phänomen ist nicht etwa das Vorhandensein wachstumsfördernder Faktoren in der Peripherie. Im Gegenteil: An der Universität Zürich fand man heraus, dass in der **Myelinscheide zentraler Nerven** sogenannte **Nogo-Proteine** existieren. Diese **hemmen Reparaturmechanismen**, die peripher funktionieren.

Nach dieser Erkenntnis arbeitete man an der Entwicklung von **Antikörpern** gegen diese Nogo-Proteine: **Anti-Nogo**. Bei **Ratten** zeigten sich diese als **hochwirksam**. Durchtrennt man das Rückenmark bei Ratten, sodass die Hinterbeine gelähmt werden und behandelt diese anschließend mit Anti-Nogo, erhalten sie nach einiger Zeit ihre **Beweglichkeit** fast **vollständig** zurück.

Beim **Menschen** verliefen erste klinische Studien **noch nicht** derart erfolgreich. Sollte die Verträglichkeit von Anti-Nogo beim Menschen verbessert werden können, bestehen **gute Chancen**, Querschnittslähmungen in Zukunft heilen zu können.

Zusammenfassung:

Muskelspindeln sind parallel zur Muskulatur geschaltete und in einer bindegewebigen Kapsel eingebettete Muskelfasern. Kernsackfasern werden nur von Ia-Fasern innerviert, Kernkettenfasern dagegen zusätzlich von II-Fasern. Ia-Fasern sind Differentialfühler, II-Fasern sind Proportionalfühler. Efferent werden Muskelspindeln von γ -Motoneuronen erreicht. Bei einer Muskelkontraktion spannen sie die Muskelspindeln und verhindern so eine Erschlaffung dieser (Spindelpause).

Der Muskeldehnungsreflex ist ein monosynaptischer Reflexbogen. Reizung von Ia-Afferenzen führt zur Aktivierung von α -Motoneuronen. Gleichzeitig werden aber ipsilaterale Antagonisten disynaptisch gehemmt.

Reflexbögen werden klinisch immer im Seitenvergleich überprüft. Fehlen oder Überschießen eines Reflexes deutet auf eventuelle neurologische Störungen hin. Der Jendrassik-Handgriff kann die Reflexstärke steigern.

Golgi-Sehnenorgane sind Proportional-Differential-Rezeptoren, die in Serie zur extrafusalen Skelettmuskulatur in die Sehnen eingliedert sind. Sie werden afferent von Ib-Fasern innerviert und registrieren isometrische Änderungen.

Ändert sich der Spannungszustand eines Muskels, aktivieren die Ib-Fasern inhibitorische Interneurone, die die Agonisten und Synergisten hemmen, und exzitatorische Interneurone, die die Antagonisten aktivieren. Man spricht von einem disynaptischen Reflexbogen.

α -Motoneurone besitzen Kollaterale, die Renshaw-Zellen durch Acetylcholin aktivieren. Diese wiederum hemmen glycinerg oder GABAerg das α -Motoneuron. Diese feedback inhibition wird auch als Renshaw-Hemmung bezeichnet.

Bei der primär afferenten Depolarisation erreichen Neurone das zu hemmende Neuron an dessen Synapse zu einem anderen Neuron. Durch Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren kommt es zum Ausstrom von Chlorid und damit zur Depolarisation. Dies hemmt die synaptische Übertragung.

Das isolierte Spinalmark ist in der Lage, fiktive Lokomotion zu erzeugen. Nach dem Halbzentrenmodell gibt es exzitatorische Interneuronengruppen, von denen eine Hälfte die Strecker und die andere die Beuger aktiviert. Die wechselnde Aktivität wird durch inhibitorische Interneurone sichergestellt.

Bei der Querschnittslähmung wird das Spinalmark durchtrennt. In der akuten Phase des spinalen Schocks kommt es durch den Wegfall tonischer supraspinaler Bahnung durch z.B. Serotonin zu einer Areflexie. Nach mehreren Wochen geht die Symptomatik in die chronische Phase über. Diese ist von einer Hyperreflexie geprägt, in der die Motoneurone überaktiv sind.

Typisch für die chronische Phase ist das Auslösen des Babinski-Reflexes, der sich normalerweise nur beim Neugeborenen nachweisen lässt.

13.2 Motorcortex

Zentren supraspinaler Motorik

Was ist alles notwendig, um eine sinnvolle, koordinierte Bewegung generieren zu können? Viele Abschnitte unseres Gehirns sind darin involviert. Und eben diese wollen wir uns jetzt im Detail ansehen. Die willkürliche Bewegung an sich wird vom **Motorcortex**, einem Teil des Frontallappens, gesteuert. Funktionell lässt er sich nochmals unterteilen.

Primär motorischer Cortex. Der primär motorische Cortex liegt vor dem Sulcus centralis. Er projiziert sich damit auf den **Gyrus praecentralis**. Seine Aufgabe ist die direkte Innervation von Motoneuronen. Er erzeugt motorische Impulse und sendet sie entweder über den **Tractus corticonuclearis** zu den Hirnnervenkernen, die Muskeln im Bereich des Kopfes und des Halses stimulieren, oder über den **Tractus corticospinalis (= Pyramidenbahn)**, zu den **α -Motoneurone** im Rückenmark, die die Muskeln im restlichen Teil unseres Körpers innervieren.

Eine Besonderheit des primär motorischen Cortex sind die **Betz-Riesenzellen**. Es handelt sich dabei um die größten Neurone des zentralen Nervensystems.

Auch diese entsenden ihre Fortsätze in die Pyramidenbahn. Im Gegensatz zu den anderen Neuronen des primär motorischen Cortex stimulieren sie Muskeln direkt, ohne den Umweg über α -Motoneurone gehen zu müssen. Statt zwei Synapsen wird also nur eine gebraucht. Da jede Synapse einen gewissen Informationsverlust bedeutet, geht man davon aus, dass die Betz-Riesenzellen eine große Rolle für die **Feinmotorik** spielen. Durch das Sparen einer Synapse kann der Informationsverlust zwischen Motorcortex und Muskel sehr gering gehalten werden.

Die Efferenzen des primär motorischen Cortex **kreuzen** auf die andere Seite des Rückenmarks. 90% der Faseranteile der Pyramidenbahn kreuzen in der **Pyramide**, einer Struktur der Medulla oblongata (daher auch der Name Pyramidenbahn), auf die andere Seite. Die übrigen 10 % kreuzen im Rückenmark auf der Ebene des angesteuerten Motoneurons. Wichtig wird diese Tatsache, wenn wir uns später über Querschnittslähmungen unterhalten.

Afferent wird der primär motorische Cortex vom **Ncl. ventralis anterolateralis des Thalamus** angesteuert. Auf diese Weise erhält er Informationen von Kleinhirn und Basalganglien, die für Feinmotorik und Intensität der Bewegung eine Rolle spielen. Über die **somatosensible Rinde** erhält der Motorcortex Input aus der Umwelt. Außerdem projiziert der **sekundär**

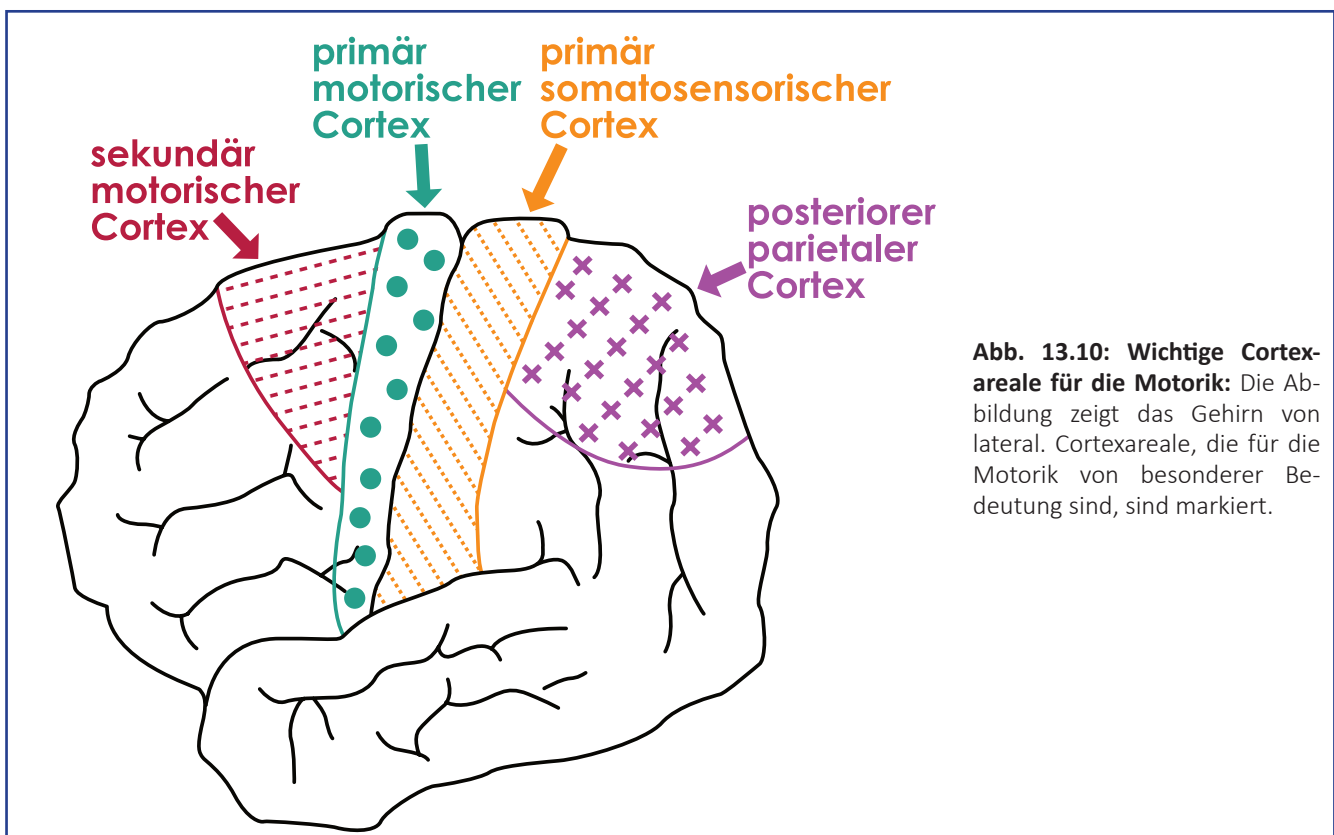


Abb. 13.10: Wichtige Cortexareale für die Motorik: Die Abbildung zeigt das Gehirn von lateral. Cortexareale, die für die Motorik von besonderer Bedeutung sind, sind markiert.

motorische Cortex in den primär motorischen Cortex. Der Motorcortex integriert die verschiedenen Informationen, um daraus eine korrekte und sinnvolle Bewegung zu generieren.

Wir haben nun also gelernt, dass vom primär motorischen Cortex alle Muskeln unseres Körpers angesteuert werden. Interessant ist, dass die Neurone des primär motorischen Cortex eine bestimmte Anordnung haben. Bestimmte Bereiche dieser Hirnrinde stehen für bestimmte Teile unseres Körpers. Das heißt, es gibt beispielsweise einen Abschnitt, in dem alle Neurone liegen, die Muskeln des Kopfes innervieren. Diesen Abschnitt kann man nochmals unterteilen in Neurone für die Zungenmuskulatur, Kaumuskulatur und so weiter. Der primär motorische Cortex bildet dadurch den Menschen nach. Allerdings stimmen die Proportionen nicht mit dem eigentlichen Körper überein. Was heißt das?

Man möchte meinen, dass der Rumpf, als größter Teil unseres Körpers, von den meisten Neuronen des primär motorischen Cortex repräsentiert wird. Arme und Beine sind ja etwa gleich groß. Bestimmt sind jeweils gleich viele Neurone dafür zuständig. Oder?

Falsch. Untersuchungen haben gezeigt, dass Körperregionen wie die **Hände** und der Kopf (vor allem die **Zunge**) von enorm vielen Neuronen repräsentiert werden. Andere Bereiche dagegen, wie Arme, Beine und Rumpf werden von sehr wenig Neuronen angesteuert. Die Anzahl der Neurone, die für einen bestimmten Teil des Körpers stehen, korrespondiert nicht mit der Körperfläche, sondern mit der Funktion! Je besser und genauer die Bewegung dieser Körperregion gesteuert werden müssen, desto mehr Neurone werden benötigt. Daher werden Hand und Zunge, die sehr präzise gelenkt werden müssen, von übermäßig vielen Nervenzellen im Gehirn vertreten. Der Rumpf dagegen, der nur sehr plumpe Bewegungen machen muss, benötigt im Gehirn nur eine geringe Anzahl neuronaler Repräsentanten.

Stellen wir uns einen Menschen vor, bei dem die Anzahl der Neurone pro Körperteil auch der tatsächlichen Körperfläche entspricht, würde ein enorm verzerrtes Abbild entstehen. Man spricht vom sogenannten **Homunculus** (zu Deutsch: Männlein; *sh. Abb. 13.11*). Um uns zu merken, wo die Neurone für bestimmte Körperabschnitte liegen, können wir uns vorstellen, dass der Homunculus auf dem primär motorischen Cortex liegt, und die Beine über die Kante, die sich an der Grenze der beiden Hemisphären befindet, herabhängen lässt (*sh. Abb. 13.12*). Dies ist klinisch relevant! Der Teil des primär motorischen Cortex, der für die **unteren Extremitäten** zuständig ist, wird von der **A. cerebri anterior** versorgt. Der übrige Teil wird von der

A. cerebri media gespeist. Je nachdem, welches der beiden Gefäße sich bei einem Schlaganfall verschließt, kann es zu unterschiedlichen Lähmungserscheinungen kommen. Bei einem Verschluss der A. cerebri anterior beispielsweise kommt es dann logischerweise zu einer Lähmung der Beine.

Leonard: „Nein, ihr Bett ist irgendwie ... zusammengebrochen.“

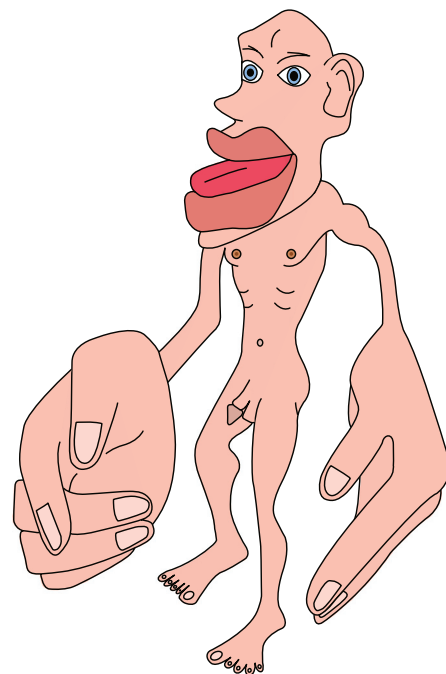
Sheldon: „Das klingt nicht sehr wahrscheinlich. Ihr Bett ist ausgesprochen stabil gebaut. Selbst die zusätzliche Belastung durch eine zweite Person in Normalgröße würde so etwas nicht verursachen, schon gar nicht so ein Homunculus wie du.“

Penny: „Ein Homunculus?“

Leonard: „Eine originalgetreue menschliche Miniatur.“

Penny: „Oh, du bist mein kleiner Homunculus.“

The Big Bang Theory



13.11: Motorischer Homunculus: Der motorische Homunculus zeigt die Repräsentation der Körperareale im Motorcortex. Je mehr Neurone im Motorkortex für eine Körperregion zuständig sind, desto größer sind sie im motorischen Homunculus abgebildet.

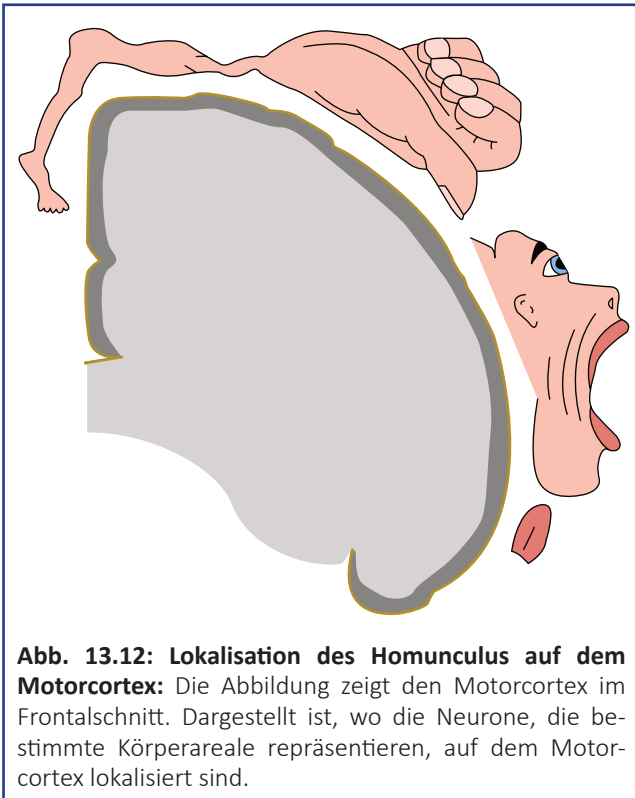


Abb. 13.12: Lokalisation des Homunculus auf dem Motorcortex: Die Abbildung zeigt den Motorcortex im Frontalschnitt. Dargestellt ist, wo die Neurone, die bestimmte Körperareale repräsentieren, auf dem Motorcortex lokalisiert sind.

Sekundär motorischer Cortex. Der sekundär motorische Cortex befindet sich **vor dem Sulcus praecentralis**. Er unterteilt sich in einen prämotorischen und supplementär-motorischen Cortex. Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass der sekundär motorische Cortex an der **Planung und Kontrolle von Bewegung** beteiligt ist.

Übrigens:

Interessanterweise lässt sich mittels EEG kurz vor einer Bewegung (etwa 0,8 s vorher) ein sogenanntes **Bereitschaftspotential** über dem Motorkortex ableiten. Dabei handelt es sich um eine langsame Potentialnegativierung, die insbesondere im Bereich des prämotorischen Kortex sichtbar ist. Das Bereitschaftspotential bereitet den Motorkortex vermutlich auf die zu generierende Bewegung vor.

Sprechen wir über den sekundär motorischen Cortex, sollten wir uns noch kurz über **Spiegelneurone** unterhalten. Sie finden sich sowohl im prämotorischen als auch im supplementär-motorischen Cortex. Spiegelneurone feuern sowohl, wenn man eine bestimmte Handlung ausführt, also auch, wenn man der gleichen Handlung lediglich zusieht. Die genaue Funktion dieser

Spiegelneurone ist unbekannt. Eine gängige Theorie ist, dass sie benötigt werden, um die Handlungen anderer Menschen zu **verstehen** und eventuell auch um sie zu **lernen** und **nachzuahmen**.

Übrigens:

Eine bekannte Hypothese ist, dass der **prämotorische Cortex** für die Initiation **extern** – also sensorisch – geführter Bewegungen zuständig ist, der supplementär-motorische Cortex dagegen für selbst initiierte Bewegungen eine Rolle spielt. Zumindest in Bezug auf den **supplementär-motorischen Cortex** ist dies falsch. Wie neuere Studien, unter anderem von Jun Tanji, Leiter des Tohoku University Brain Science Center, zeigten, spielt der supplementär-motorische Cortex eine Rolle bei der **exekutiven Kontrolle von Motorik**, wie zum Beispiel Handlungen, die benötigt werden, um zwischen bestimmten Plänen und Strategien zu wechseln. Einfacher ausgedrückt, benötigt man den supplementär-motorischen Cortex für **kontextabhängige Kontrolle von Handlungen**. Kontextabhängige Kontrolle ist notwendig, um aufgrund von verschiedenen internen und externen Informationen, die Handlung auszuwählen und auszuführen, die in der jetzigen Situation sinnvoll erscheint, und andere unpassendere Handlungen zu unterdrücken.

Primär somatosensorischer Cortex und posterior- Parietaler Cortex. Wie vorher bereits angedeutet, ist es nicht nur wichtig, Motorik zu generieren, sondern sie muss auch auf die **Umwelt** abgestimmt sein. Deswegen sind motorische Zentren mit sensorischen Zentren verbunden, die an dieser Stelle kurz erwähnt seien. Sie geben Informationen über die Umwelt und die Position des eigenen Körpers darin weiter.

Frontaler Assoziationscortex. Die Aufgaben des frontalen Assoziationscortex würden den Rahmen dieses Themas sprengen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass er unter anderem daran beteiligt ist, dass überhaupt erst eine **Motivation** entsteht, eine bestimmte Motorik auszuführen.

Populationsvektor

„Motor commands are population codes.“

John F. Kalaska

Apostolos Georgopoulos und seine Kollegen zeichneten Neuronenaktivitäten aus dem primär motorischen Cortex auf, während ein Affe seinen Arm von einer Ausgangsposition in verschiedene Richtungen streckte. Sie fanden dabei heraus, dass während einer Bewegung in eine bestimmte Richtung verschiedene Neurone gefeuert haben und nicht nur eines. Die Richtung einer motorischen Handlung wird also nicht nur von einem Neuron allein bestimmt.

Vergleicht man die Aktivität eines Neurons bei der Bewegung des Arms in unterschiedliche Richtungen, so fällt auf, dass die Aktivität des Neurons bei einer **bestimmten Richtung maximal** war. Je weiter die Richtung der Bewegung von dieser Richtung abwich, desto geringer war die Aktivität des Neurons, bis sie bei der **entgegengesetzten Richtung minimal** war. Dies ließ sich für alle Neurone des primär motorischen Cortex durchführen.

Merke:

Jedes Neuron hat eine bestimmte „Lieblingsrichtung“, bei der die Aktivität maximal ist.

Bewegt sich der Arm nun in eine bestimmte Richtung X, kann man für jedes Neuron einen **Vektor** bilden (sh. Abb. 13.13). Die **Richtung** des Vektors ist dabei die Lieblingsrichtung dieses Neurons. Die **Länge** des Vektors entspricht der Aktivität des Neurons bei der Bewegung in Richtung X.

Veranschaulichen wir uns dies an einem Beispiel. Stellen wir uns vor, der Affe greift nach vorne. Dann ist der Vektor eines jeden Neurons seine Lieblingsrichtung mit einer Länge, die der Aktivität des Neurons entspricht, während der Affe nach vorne greift (die Länge entspricht also nicht der Aktivität beim Greifen in Lieblingsrichtung, sondern der Aktivität beim Greifen in die momentane Richtung).

Nun können wir all diese Vektoren der verschiedenen Neurone **summieren**. Dadurch entsteht ein **Populationsvektor**. Und erstaunlicherweise entspricht die Richtung dieses Populationsvektors mit sehr guter Näherung der Richtung der tatsächlichen Bewegung.

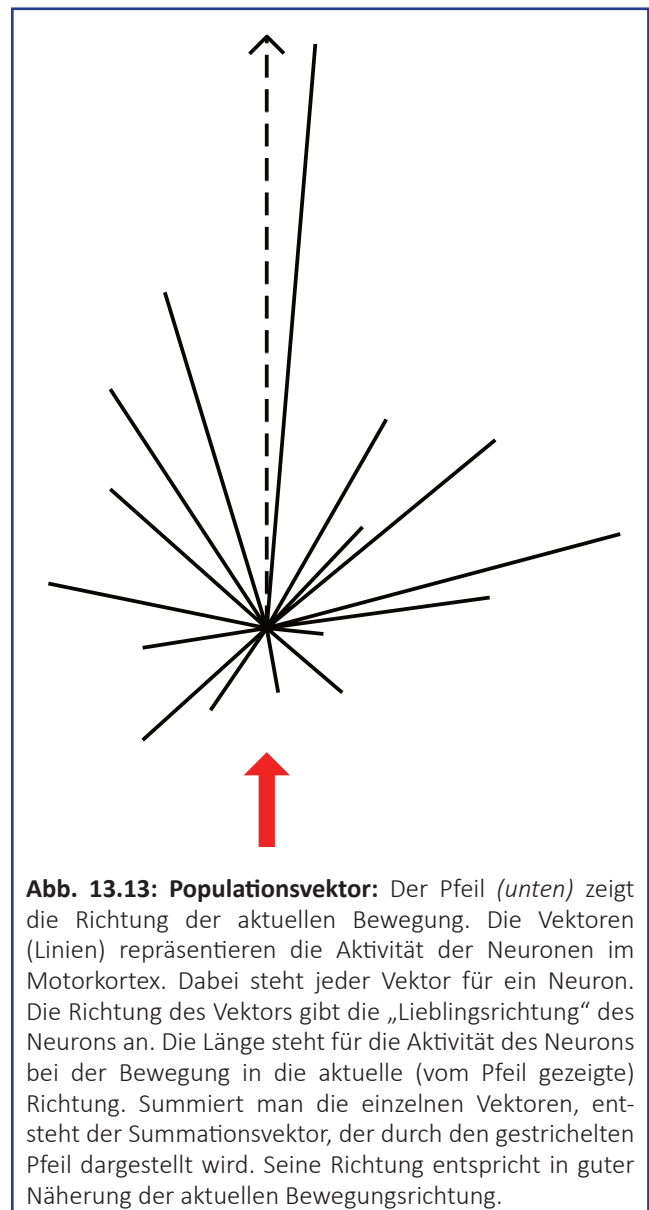


Abb. 13.13: Populationsvektor: Der Pfeil (unten) zeigt die Richtung der aktuellen Bewegung. Die Vektoren (Linien) repräsentieren die Aktivität der Neurone im Motorkortex. Dabei steht jeder Vektor für ein Neuron. Die Richtung des Vektors gibt die „Lieblingsrichtung“ des Neurons an. Die Länge steht für die Aktivität des Neurons bei der Bewegung in die aktuelle (vom Pfeil gezeigte) Richtung. Summiert man die einzelnen Vektoren, entsteht der Summationsvektor, der durch den gestrichelten Pfeil dargestellt wird. Seine Richtung entspricht in guter Näherung der aktuellen Bewegungsrichtung.

KLINIK: Schädigung der Pyramidenbahn

Motorische Systeme. Im Wesentlichen existieren in unserem Gehirn drei Bahnsysteme, die für Motorik zuständig sind:

- Das **corticospinale System** (Pyramidenbahn), welches im Motorcortex entspringt, ist für die **Feinmotorik** zuständig. Es dominiert über die anderen beiden Systeme.
- Das **rubrospinale System** hat seinen Ursprung im Mittelhirn. Es sorgt für eine **beugerbetonte Motorik in den oberen Extremitäten**. Es dominiert über das dritte System.
- Das **retikulospinale System** liegt im Hirnstamm und bewirkt eine **streckerbetonte Motorik des gesamten Körpers**.

Fällt eines oder zwei Systeme aus, übernimmt das nachgeschaltete System. Bei Schädigung der Pyramidenbahn übernimmt das rubrospinale System die Kontrolle. Dies führt zu einer Beugung der oberen Extremitäten. Da dieses System kaum in die unteren Extremitäten projiziert, sorgt das retikulospinale System dort für eine Streckung. Würde das rubrospinale System ebenfalls ausfallen, wäre der ganze Körper gestreckt.

Die Kenntnis über die drei motorischen Systeme hat eine klinische Bedeutung. Bei einem Schlaganfall kann anhand der Motorik des Patienten abgeschätzt werden, wie viel Hirn bereits geschädigt wurde.

Pyramidenbahnschädigung. Eine reine Schädigung der Pyramidenbahn ist selten. Bei einem Infarkt sind häufig auch andere Teile des Gehirns mitbetroffen. Der Großteil unserer Erkenntnisse bezieht sich daher auf Experimente.

Das rubrospinale System kann zwar willkürlich angesteuert werden, Feinmotorik ist dann aber kaum noch möglich. Aus dem **Präzisionsgriff**, mit dem wir zum Beispiel kleine Gegenstände greifen können, wird dann der sogenannte **Massengriff**. Für den Präzisionsgriff braucht man nämlich die Betz-Riesenzellen. Wie

schon erwähnt, haben sie eine monosynaptische Verbindung mit den distalen Muskeln und steuern diese deshalb besonders präzise. Sie verlaufen jedoch in der Pyramidenbahn. Wird diese geschädigt, entfällt damit auch der Präzisionsgriff. Unter Massengriff versteht man, dass Gegenstände beispielsweise nicht mehr mit zwei oder drei Fingern (Daumen, Zeigefinger, Mittelfinger) gezielt gegriffen werden können, sondern mit der ganzen Hand aufgenommen werden müssen.

90% der Fasern der Pyramidenbahn kreuzen auf Höhe der Pyramide auf die Gegenseite. Ist die Pyramidenbahn über der Pyramide halbseitig geschädigt, kommt es zu einer **kontralateralen** Lähmung. Über der Pyramide sind die Fasern noch nicht gekreuzt. Sie enthalten die motorischen Befehle für die Muskeln der Gegenseite. Ist die Pyramidenbahn unter der Pyramide halbseitig geschädigt, ist die Motorik auf der **ipsilateralen Seite** gestört, da die meisten Fasern schon gekreuzt sind.

Typisch bei Patienten mit Pyramidenbahnschädigung ist der **Wernicke-Gang**. Weil die Motorik auf der betroffenen Seite dann vom rubrospinalen System gesteuert werden muss, wird das Bein gesteckt. Da es nicht gebeugt werden kann, wird es beim Laufen nicht normal nachgezogen, sondern muss um das Becken herumgeschwenkt werden.

Zusammenfassung:

Der primär motorische Cortex liegt im Gyrus praecentralis. Als Efferenzen bildet er den Tractus corticonuclearis und den Tractus corticospinalis (Pyramidenbahn). Eine Besonderheit sind die Betz-Riesenzellen, die Muskeln direkt innervieren und so eine bessere Feinmotorik ermöglichen. Die Fasern der Pyramidenbahn kreuzen, 90 % davon in der Pyramide.

Afferent wird der primär motorische Cortex vom Ncl. ventralis anterolateralis des Thalamus, der somatosensiblen Rinde und dem sekundär motorischen Cortex angesteuert.

Je genauer eine Körperpartie bewegt werden muss, desto mehr Neurone vertreten diese im Cortex. Das dadurch entstehende verzerrte Abbild eines Menschen nennt man Homunculus. Die Neurone für die unteren Extremitäten werden von der A. cerebri anterior versorgt, der übrige Teil von der A. cerebri media.

Der sekundär motorische Cortex dient der Planung von Bewegung.

Spiegelneurone im sekundär motorischen Cortex sind sowohl beim Ausführen, als auch beim Beobachten einer Handlung aktiv. Sie helfen wahrscheinlich beim Verstehen, Lernen und Nachahmen von Motorik.

Der primär somatosensorische Cortex, der posterior-parietale Cortex und der frontale Assoziationscortex spielen bei der Erzeugung von Motorik indirekt auch eine Rolle.

Jedes Neuron im Motorcortex hat eine „Lieblingsrichtung“. Je weiter eine Bewegung von dieser Richtung abweicht, desto kleiner die Aktivität dieses Neurons. Summierung der Vektoren von Neuronen bei einer bestimmten Bewegung ergibt den Populationsvektor.

Eine Schädigung der Pyramidenbahn verhindert den Zugang zu Feinmotorik. Der Präzisionsgriff wird dann vom sogenannten Massengriff ersetzt. Die Ausfallserscheinungen machen sich auf der kontralateralen Seite bemerkbar.

13.3 Basalganglien

Nomenklatur

Die Nomenklatur der Basalganglien ist nicht immer einheitlich. Um Verwirrungen vorzubeugen, soll die Nomenklatur, die in diesem Buch verwendet wird, kurz erläutert werden.

Die Basalganglien sind **subkortikale Kerngebiete**, die für die Motorik eine große Rolle spielen. Im engeren Sinne bestehen sie aus **Striatum** und **Pallidum**. Das Striatum lässt sich nochmals in **Ncl. caudatus** und **Putamen** unterteilen. Entwicklungsgeschichtlich gingen sie aus der gleichen Struktur hervor, wurden jedoch von der Capsula interna, die sich dazwischen bildete, getrennt. Übrig blieben lediglich streifenförmige Verbindungen zwischen den beiden. So lässt sich der Name Striatum (lat. striatus = gestreift) erklären. Das Pallidum lässt sich in einen Globus pallidus externus und einen Globus pallidus internus unterteilen.

Funktionell werden auch der **Ncl. subthalamicus**, ein Teil des Zwischenhirns, und die **Substantia nigra**, ein Teil des Mittelhirns, zu den Basalganglien gezählt.

Als **Ncl. lentiformis** bezeichnet man Pallidum und Putamen. Da diese Nomenklatur jedoch funktionell und entwicklungsgeschichtlich nicht relevant ist, wird im weiteren Verlauf des Buches auf diesen Begriff verzichtet.

Basalganglienschleife

Die verschiedenen Anteile der Basalganglien sind miteinander gekoppelt. Man bezeichnet diese Anordnung als Basalganglienschleife. Die Basalganglienschleife lässt sich in einen direkten und einen indirekten Weg unterteilen (sh. Abb. 13.14).

Merke:

Zwei hintereinander geschaltete Hemmungen führen dazu, dass das dritte Segment in der Kette aktiv bleibt.

Der direkte Weg. Die Schleife nimmt ihren Ursprung in den prämotorischen, motorischen und somatosensiblen Bereichen des Cortex. Sie stimulieren **glutamaterg** das **Striatum**. Das erregte Striatum wiederum kann dann **GABAerg** den **Globus pallidus internus** hemmen. Der Globus pallidus hemmt normalerweise selbst **GABAerg** den **Thalamus**. Wird er vom Striatum gehemmt, ist er inaktiv und kann den Thalamus nicht mehr hemmen. Der Thalamus bleibt dadurch aktiv und er kann über seinen **Ncl. ventralis anterolateralis** den **Motorcortex** glutamaterg stimulieren.

Merke:

Der direkte Weg ist durch Deaktivierung des Globus pallidus internus motorikfördernd.

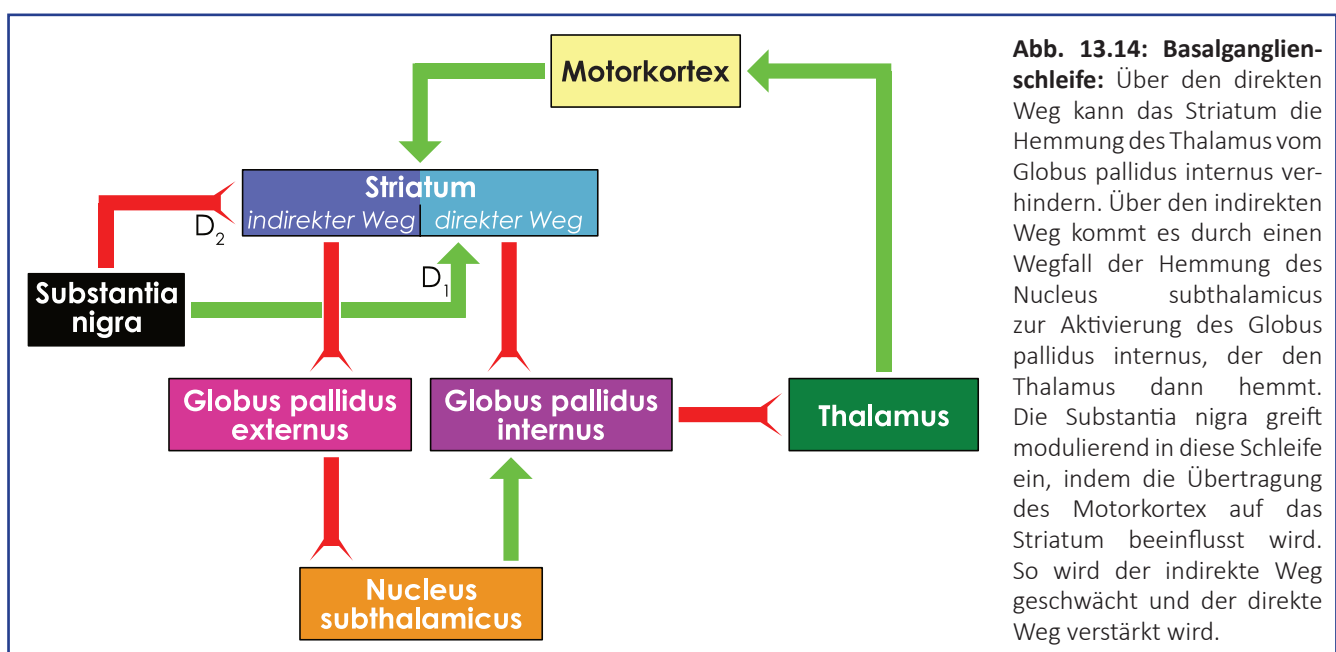


Abb. 13.14: Basalganglienschleife: Über den direkten Weg kann das Striatum die Hemmung des Thalamus vom Globus pallidus internus verhindern. Über den indirekten Weg kommt es durch einen Wegfall der Hemmung des Nucleus subthalamicus zur Aktivierung des Globus pallidus internus, der den Thalamus dann hemmt. Die Substantia nigra greift modulierend in diese Schleife ein, indem die Übertragung des Motorkortex auf das Striatum beeinflusst wird. So wird der indirekte Weg geschwächt und der direkte Weg verstärkt wird.

Der indirekte Weg. Auch hier bilden prämotorische, motorische und somatosensible Rinde den Beginn. Sie stimulieren **glutamaterg** einen anderen Teil des **Striatums**. Dieser hemmt GABAerg den **Globus pallidus externus**. Der Globus pallidus externus hemmt normalerweise **GABAerg** den **Ncl. subthalamicus**. Da der Globus pallidus externus vom Striatum gehemmt wurde, ist er inaktiv und der **Ncl. subthalamicus** bleibt aktiv. Er ist dann in der Lage, den **Globus pallidus internus glutamaterg** zu aktivieren. Der aktive Globus pallidus internus hemmt nun **GABAerg** den **Thalamus**, der den **Motorcortex** dann nicht mehr stimulieren kann.

Merke:

Der indirekte Weg führt zur Aktivierung des Globus pallidus internus und ist motorik-hemmend.

Einfluss der Substantia nigra

Wie wird nun entschieden, ob eine Bewegung gefördert oder gehemmt werden soll? Einer der beiden Wege muss bevorzugt werden.

Das Gewicht in der Waagschale ist die **Substantia nigra**. Sie besitzt als Neurotransmitter **Dopamin** und steuert damit das **Striatum** an. Wie wir jedoch bereits gelernt haben, ist ein Teil des Striatums für den **direkten Weg**, der andere für den **indirekten Weg** zuständig. Der Teil des Striatums, der in den direkten Weg eingespannt ist, besitzt **D₁-Rezeptoren**. Der Teil des Striatums, der zum indirekten Weg gehört, exprimiert dagegen überwiegend **D₂-Rezeptoren**.

- D₁-Rezeptoren sind **G_s-Protein**-gekoppelt. Sie führen zur Aktivierung der **Proteinkinase A**. Diese wiederum phosphoryliert daraufhin **Glutamat-rezeptoren** und erhöht deren Offenwahrscheinlichkeit.
- D₂-Rezeptoren dagegen sind **G_i-gekoppelt**. Sie reduzieren die Aktivität der **Proteinkinase A**. Dadurch sind die Glutamatrezeptoren weniger phosphoryliert und die Offenwahrscheinlichkeit sinkt.

Die Dopamin-Rezeptoren erhöhen bzw. senken also die **Effektivität** der Verbindung von Cortex und Striatum. Die Substantia nigra wirkt damit nicht direkt erregend oder hemmend auf das Striatum, sondern **moduliert** lediglich die Übertragungsstärke des Cortex. Denn je leichter die Glutamatrezeptoren aktivierbar sind, desto besser kann der Cortex das Striatum erregen.

Merke:

Die Substantia nigra fördert den direkten Weg und hemmt den indirekten Weg. Auf diese Weise wirkt sie bewegungsfördernd.

Abschließend bleibt noch die Frage, wann die Substantia nigra eine Bewegung fördert und wann nicht. Eine gängige Hypothese ist, dass die Aktivität dopaminergener Neurone ein Anzeichen für eine **Discrepanz zwischen der Erwartung einer Belohnung und der eigentlichen Belohnung** ist. Diese Diskrepanz fördert die Ausschüttung von Dopamin, wodurch ein Verhalten bevorzugt wird, das das entsprechend befriedigende Verhalten ausgelöst.

Mit anderen Worten: Die Substantia nigra verstärkt eine Bewegung dann, wenn ein vorhandenes Bedürfnis durch diese Bewegung befriedigt werden kann. Oder nochmals anders ausgedrückt: Die Substantia nigra fördert Bewegungen, die in irgendeiner Weise belohnend sind.

Übrigens:

Die Substantia nigra hat ihren Namen aufgrund ihrer dunklen Farbe erhalten (lat: niger = schwarz). Die dunkle Farbe entsteht aufgrund des hohen intrazellulären Gehalts an Eisen und Melanin.

Cholinerge Interneurone im Striatum

Bei einem Teil der Neurone des Striatums handelt es sich um cholinerge Interneurone. Cholinerge Interneurone wirken **hemmend auf EPSPs striataler Neurone**. Pavel Pakhotin und Enrico Bracci haben in einer Reihe von Versuchen Antagonisten des muskarinergen Acetylcholinrezeptors verwendet. Das Acetylcholin der cholinergen Interneurone konnte auf diese Weise seine Rezeptoren nicht mehr aktivieren. Dadurch stieg die Aktivität des Striatums signifikant an. Sie zeigten damit, dass cholinerge Interneurone **tonisch** (auch in Ruhe) **aktiv** sind.

Andere Versuchsreihen von Verena Aliane und Kollegen bewiesen zudem, dass eine erhöhte Freisetzung von Dopamin aus der Substantia nigra die Acetylcholinfreisetzung reduziert.

Cholinerge Interneurone hemmen die Motorik. Man vermutet, dass cholinerge Interneurone eine Rolle beim **motorischem Lernen** spielen, da ihre Aktivität bei Stimuli, die eine potentielle Belohnung versprechen, reduziert wird.

Funktion der Basalganglien

Wir haben uns nun ausführlich über die Abläufe in den Basalganglien unterhalten. Doch was ist eigentlich deren Funktion?

Merke:

Die Basalganglien bestimmen Ausmaß, Richtung, Kraft und Geschwindigkeit einer Bewegung.

Diese Informationen werden an den Ncl. ventralis anterolateralis des Thalamus weitergegeben, welcher sie mit den Informationen aus dem Kleinhirn verknüpft. Dadurch entsteht ein Plan für die Bewegung. Dieser kann an den primär motorischen Kortex weitergegeben werden, der diesen Plan dann ausführt, indem er die entsprechenden Muskeln stimuliert.

Volumentransmission

Die Aktivierung eines Neurotransmitter-Systems zieht in weiten Teilen des Gehirns Effekte nach sich. Als **Volumentransmission** bezeichnet man die **Diffusion** eines Neurotransmitters durch die **extrazelluläre Flüssigkeit** des Gehirns. Auf diese Weise können extrasynaptische Rezeptoren von mitunter weit entfernten Zielzellen stimuliert werden. Volumentransmission ist

also eine **nichtsynaptische Kommunikation** zwischen zwei Zellen.

KLINIK: Morbus Parkinson

Auslöser für Morbus Parkinson ist eine **Degeneration dopaminergener Neurone** in der Substantia nigra. Die drei Hauptsymptome werden zur Parkinson-Trias zusammengefasst:

- Rigor (Muskelstarre)
- Tremor (Muskelzittern)
- Akinesie / Hypokinesie (Minderbewegung)

Als **Akinesie** bzw. **Hypokinesie** wird ein Fehlen bzw. eine Reduzierung des Bewegungsantriebs bezeichnet. Parkinsonpatienten bewegen sich wenig und sehr langsam. Grund ist, dass durch den Dopaminmangel der direkte, bewegungsfördernde Weg der Basalganglienschleife nicht mehr stimuliert werden kann. Es überwiegt der indirekte Weg, der die Bewegung hemmt.

Rigor (Muskelstarre) und Tremor (Zittern) lassen sich durch die Basalganglienschleife nicht erklären. Ihre Ursache findet sich im Mittelhirn. In der Formatio reticularis des Mittelhirns gibt es **Rhythmusgeneratoren**, die durch Dopamin gehemmt werden. Fällt diese Hemmung durch Dopaminmangel weg, kommt es zum **Tremor**. In der Formatio reticularis befinden sich außerdem Neurone, die den **Muskeltonus** über die retikulospinale Bahn (von der Formatio reticularis zum Rückenmark) steuern. Auch diese werden durch Dopamin gehemmt. Ohne Dopamin kommt es zum **Rigor**.

Wie kann man helfen?

Da Parkinson-Patienten einen Dopaminmangel haben, klingt es naheliegend, dass man ihnen einfach Dopamin verabreichen könnte. Dopamin gelangt jedoch nicht über die **Blut-Hirn-Schranke** ins Gehirn. Diese Schranke, die von Astrozyten gebildet wird, soll das Gehirn eigentlich vor Giftstoffen schützen. Man greift deshalb auf **L-DOPA** zurück. Es handelt sich um eine Vorstufe von Dopamin, die die Blut-Hirn-Schranke überbrücken kann und im Gehirn zu Dopamin weiterverarbeitet wird. Leider sind die Nebenwirkungen zahlreich und reichen von der Auslösung ungewollter Bewegungen bis zu Phasen kompletter Wirkungslosigkeit.

Muskarinrezeptorantagonisten können unterstützend gegeben werden. Statt Atropin verwendet man das besser hirngängige **Benzatropin**. Es reduziert die Wirkung der bewegungshemmenden cholinergen

Interneurone, indem die metabotropen Acetylcholinrezeptoren blockiert werden.

Chirurgisch besteht die Möglichkeit, einen sogenannten Hirnschrittmacher zu implantieren. Man spricht auch von **tiefer Hirnstimulation** oder **deep brain stimulation**. Dabei werden dem Patienten eine oder zwei Elektroden implantiert. Zielregion ist bei Morbus Parkinson der Ncl. subthalamicus,

der durch die Hirnstimulation deaktiviert wird. Der genaue Mechanismus ist noch unklar. Man vermutet jedoch, dass es durch die künstliche Depolarisation zu einem funktionalen Block der Axone oder zu einer Erschöpfung der Neurotransmitter kommt. Durch Deaktivierung des **Ncl. subthalamicus** wird der indirekte, bewegungshemmende Weg der Basalganglienschleife unterbrochen.

Zusammenfassung:

Die Basalganglien steuern Ausmaß, Richtung, Kraft und Geschwindigkeit einer Bewegung.

Zu den Basalganglien gehören Pallidum, Striatum – bestehend aus Ncl. caudatus und Putamen –, Ncl. subthalamicus und Substantia nigra.

Über den direkten Weg der Basalganglienschleife hemmt das vom Motorcortex stimulierte Striatum den Globus pallidus internus, der den Thalamus daher nicht mehr hemmen kann. Der aktive Thalamus aktiviert dann den primär motorischen Cortex.

Über den indirekten Weg hemmt das stimulierte Striatum den Globus pallidus externus, welcher den Ncl. subthalamicus danach nicht mehr hemmen kann. Als Folge davon aktiviert der Ncl. subthalamicus den Globus pallidus internus, der den Thalamus hemmt.

Die Substantia nigra schüttet bei potentiell befriedigendem Verhalten Dopamin aus. Dieses verstärkt über D_1 -Rezeptoren den direkten Weg und schwächt über D_2 -Rezeptoren den indirekten Weg. Die Substantia nigra wirkt damit bewegungsfördernd.

Als Volumentransmission bezeichnet man die nichtsynaptische Kommunikation, durch die Diffusion eines Neurotransmitters in der extrazellulären Flüssigkeit.

Cholinerge Interneurone im Striatum wirken hemmend und unterdrücken Motorik. Sie sind tonisch aktiv und spielen eine Rolle beim Lernen.

Bei Morbus Parkinson kommt es zum Untergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra. Als Parkinson-Trias bezeichnet man Rigor, Tremor und Akinesie/Hypokinesie. Therapeutisch können L-DOPA, Muskarinrezeptorantagonisten und deep brain stimulation – Deaktivierung des Ncl. subthalamicus – eingesetzt werden.

13.4 Kleinhirn

Gliederung des Kleinhirns

Das Kleinhirn lässt sich funktionell und anatomisch in drei Teile untergliedern.

Vestibulocerebellum. Das Vestibulocerebellum erhält Afferenzen aus den **Vestibulariskernen** – einer Kerngruppe im Hirnstamm – und erhält so aus dem Gleichgewichtsorgan Informationen über **Körperlage und -bewegung**. Außerdem ist es mit **okulomotorischen Zentren** verbunden und daher an den Augenbewegungen mitbeteiligt. Seine Efferenzen entsendet das Vestibulocerebellum zu den **Vestibulariskernen** und zur **Formatio reticularis**. Über **extrapyramidale Bahnen** kann auf diese Weise die **Stützmotorik** des Rumpfes beeinflusst werden.

Spinocerebellum. Das Spinocerebellum erhält Afferenzen aus dem **Rückenmark** und wird dadurch über die **Stellung des Körpers** und den Tonus der Muskeln informiert. Efferent projiziert es zur **Formatio reticularis** und zum **Ncl. ruber**. Beide entsenden **extrapyramidale motorische Bahnen** ins Rückenmark, wodurch korrigierende Bewegungen ermöglicht

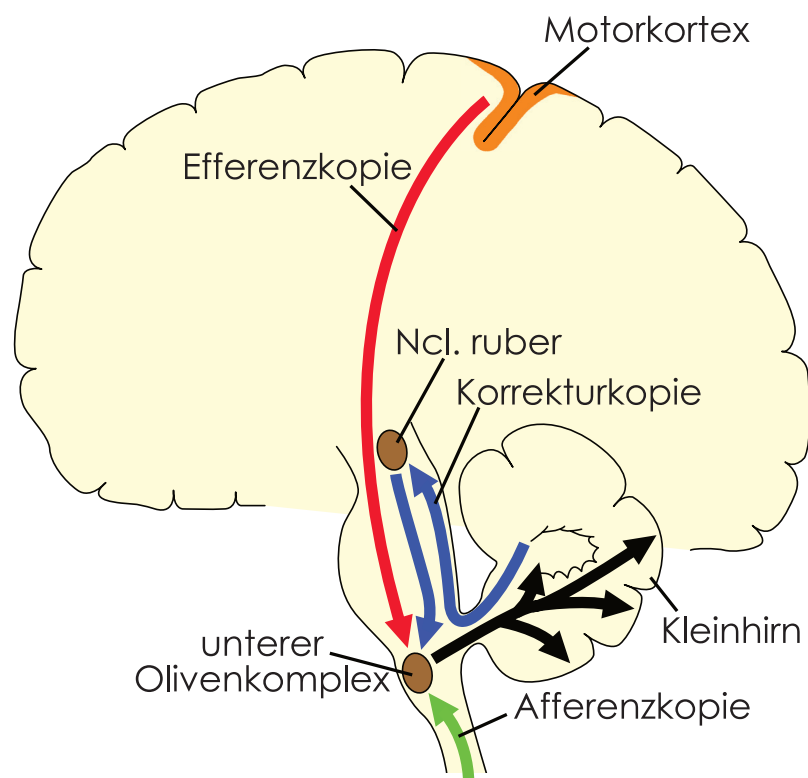
werden. Das Spinocerebellum ist daher wichtig für **Stand- und – vor allem – Gangmotorik**.

Pontocerebellum. Das Pontocerebellum wird häufig auch **Cerebropontocerebellum** genannt. Der **Motorcortex** ist über den Tractus corticopontinus mit der **Pons** verbunden. Diese wiederum projiziert ins Pontocerebellum. Zusätzliche Afferenzen kommen vom **unteren Olivenkomplex**. Efferent ist das Pontocerebellum mit dem **Thalamus** und dem **Ncl. ruber** verschaltet. Wie wir im Verlauf dieses Themas sehen werden, ist das Pontocerebellum außerordentlich wichtig, um Motorik zu koordinieren, und Fehler schnell und effektiv zu korrigieren. Es trägt deshalb zur Generierung von **Feinmotorik** bei.

Afferenz- und Efferenzkopie

Wie wir bereits gelernt haben, wird Motorik im **primär motorischen Cortex** generiert. Er entsendet seine Efferenzen über die **Pyramidenbahn** zu den α -Motoneuronen im Rückenmark. Ein Teil dieser Efferenzen verläuft jedoch nicht zum Rückenmark, sondern steuert den **unteren Olivenkomplex** im Hirnstamm an. Man spricht auch von **Efferenzkopie**, weil der untere Olivenkomplex eine Kopie der Informationen erhält, die mit den Efferenzen vom Motorkortex zu den Muskeln geschickt werden.

Abb. 13.15: Afferenz- und Efferenzkopie: Eine Kopie der Informationen aus der Pyramidenbahn erreicht als Efferenzkopie den unteren Olivenkomplex. Auch sensorische Informationen gelangen als Afferenzkopie vom Rückenmark zur unteren Olive. Von dort aus werden die Informationen zum Kleinhirn entsendet. Kopien der vom Kleinhirn entworfenen Korrekturen können über den Ncl. ruber und den unteren Olivenkomplex zurück zum Kleinhirn gesendet werden.



Der untere Olivenkomplex erhält noch weiteren Input. Aus dem Rückenmark werden Informationen über die **Position und Stellung** des Körpers an das Gehirn gesendet. Auch davon erhält die Olive eine Kopie. Man spricht von **Afferenzkopie** (sh. Abb. 13.15).

Sowohl Afferenz- als auch Efferenzkopie werden vom unteren Olivenkomplex zum **Kleinhirn** entsendet. Das Kleinhirn vergleicht dann beide Informationen. Die Efferenzkopie sagt dem Kleinhirn, was der Körper machen soll. Die Afferenzkopie teilt dem Kleinhirn mit, was der Körper wirklich getan hat. Das Kleinhirn vergleicht also, ob der Körper das tut, was er tun soll. Ist das nicht der Fall, ist die Motorik fehlerhaft. Das Kleinhirn ist dann in der Lage, diesen Fehler zu **korrigieren**. Die Korrektur wird über den Thalamus an den Motorcortex geschickt, der die verbesserte Bewegung dann ausführen soll.

Zusätzlich zu Afferenz- und Efferenzkopie erhält der untere Olivenkomplex noch weitere Zugänge: Das Kleinhirn selbst entsendet nämlich eine Kopie der Korrektur, die zum Motorcortex geschickt wurde, zum **Ncl. ruber**. Dieser wiederum ist mit dem **unteren Olivenkomplex** verbunden. Dadurch entsteht eine Schleife:

Kleinhirn → Ncl. ruber → unterer Olivenkomplex
→ Kleinhirn

Das Kleinhirn schickt sich eine Kopie der Bewegungskorrektur also selbst zu. Man vermutet, dass dieser Kreislauf für **motorisches Lernen** und **Fehlerkorrektur** eine Rolle spielt: Stellen wir uns vor, eine Bewegung war fehlerhaft. Das Kleinhirn entwirft dann einen Plan zur Korrektur dieser Bewegung. Eine Kopie dieser Korrektur wird über den Ncl. ruber und die Olive wieder zurück zum Kleinhirn gesendet. Das Kleinhirn kann dann mit der Afferenzkopie vergleichen, ob die Korrektur den Fehler in der Bewegung behoben hat oder ob die Bewegung trotz Korrektur fehlerhaft war. Das Kleinhirn erkennt also, ob es den Fehler beheben konnte oder nicht und lernt daraus, wie es in Zukunft auf ähnliche Fehler reagieren muss.

Histologie der Kleinhirnrinde

Die Kleinhirnrinde lässt sich histologisch in drei Schichten einteilen. Von außen nach innen sind das **Stratum moleculare**, **Stratum purkinjense** und **Stratum granulosum** (sh. Abb. 13.16).

Soll eine motorische Handlung ausgeführt werden, entwirft der **sekundär motorische Cortex** einen groben Entwurf. Dieser wird zur Pons im Hirnstamm entsendet, welche wiederum ins Kleinhirn projiziert.

Die Fasern aus der Pons werden **Moosfasern** genannt. Sie verlaufen zum Stratum granulosum und stimulieren dort die **Körnerzellen**. Gleichzeitig entsenden die Moosfasern eine **Kollaterale** zu den **Kleinhirnkernen** im Kleinhirnmark und stimulieren sie. Die Axone der Körnerzellen verlaufen bis ins Stratum moleculare, wo sie sich zu **Parallelfasern** aufteilen.

Übrigens:

Der Name Parallelfaser rührt daher, dass diese Fasern parallel zur Cortexoberfläche verlaufen.

Im Stratum purkinjense befinden sich die Zellkörper der **Purkinje-Zellen**. Ihre Dendriten verzweigen sich baumförmig und strecken sich in das Stratum moleculare. Dort werden sie von den Parallelfasern stimuliert. Wird die Purkinje-Zelle stimuliert, kann sie über ihr Axon die **Kleinhirnkern**e GABAerg **hemmen**. Diese werden damit inaktiv.

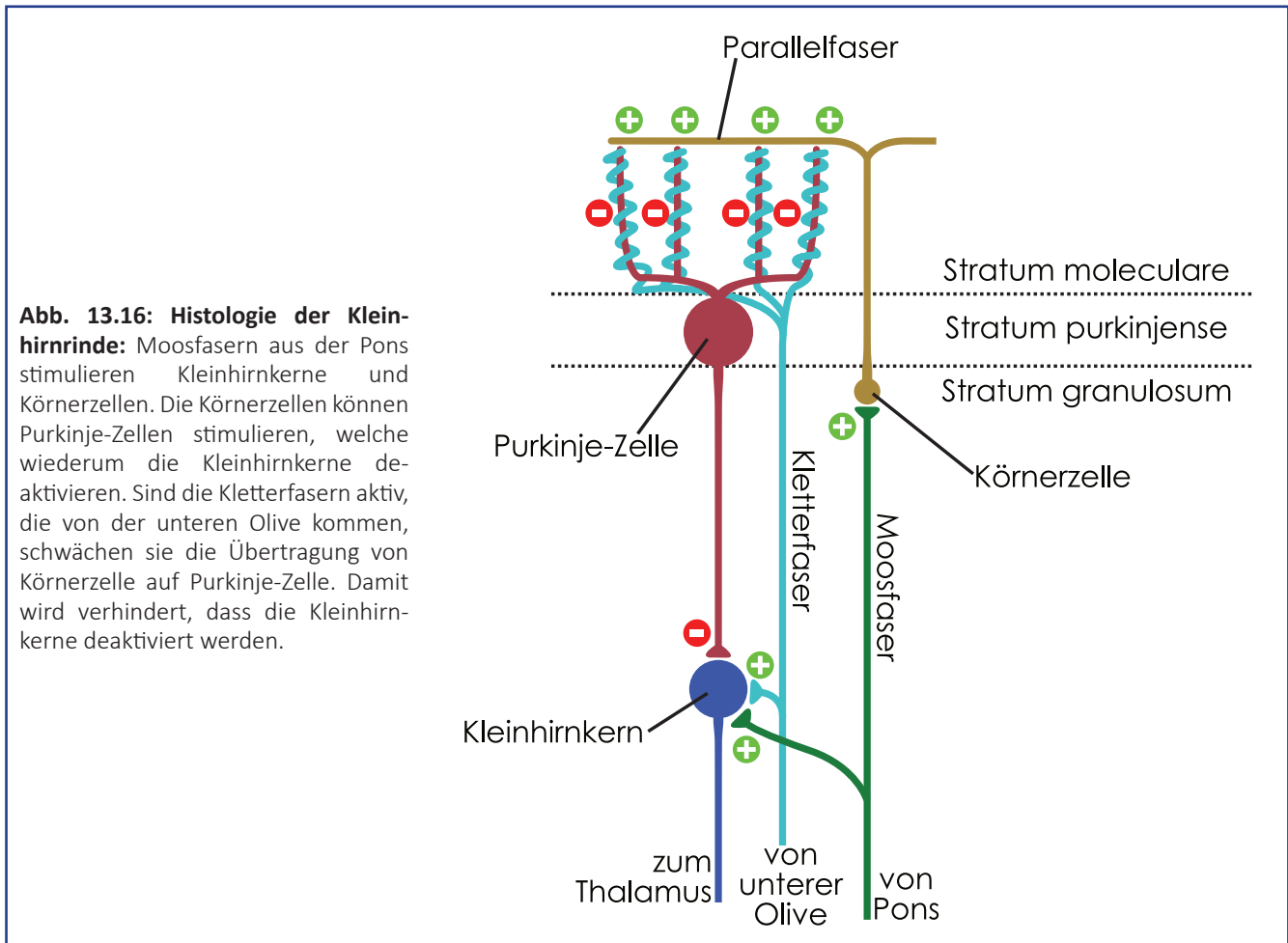
So läuft der Vorgang ab, wenn eine Bewegung fehlerfrei ist. Liegt ein Fehler in der Bewegung vor, kommt der untere Olivenkomplex ins Spiel. Die Fasern aus der unteren Olive nennt man **Kletterfasern**, da sie sich um die Dendritenäste der Purkinjezellen winden. War die Motorik fehlerhaft, sind nicht nur die Moosfasern aktiv, sondern auch die Kletterfasern. Man spricht von einer **Koaktivierung**, da beide Fasern gleichzeitig aktiv sind.

Auch die Kletterfasern haben als Neurotransmitter Glutamat. Sie wirken jedoch nicht erregend. Glutamat bindet an **metabotrope Glutamatrezeptoren** vom Typ **mGluR1**. mGluR1s sind **G_q-gekoppelt**. Sie führen zum **Calciumeinstrom** und aktivieren die **Proteinkinase C**. Diese phosphoryliert daraufhin AMPA-Rezeptoren, wodurch diese aus der Membran **ausgebaut** werden. Durch den Mangel an AMPA-Rezeptoren wird die Verbindung zwischen Parallelfaser und Purkinje-Zelle **geschwächt**. Man spricht von **long-term depression (LTD)** oder Langzeitdepression.

Merke:

Für long term depression ist eine Koaktivierung von Parallel- und Kletterfasern notwendig.

Als Folge der LTD kann die Purkinje-Zelle nicht mehr aktiviert werden. Sie hemmt also die Kleinhirnkern



nicht mehr, wodurch die Kerne – von der Kollaterale der Moosfaser stimuliert – aktiv bleiben. Sie sind dann in der Lage, den Fehler in der Motorik zu beheben. Diese Information entsenden sie anschließend zum **Ncl. ventralis anterolaterlis** des Thalamus, welcher zum primär motorischen Cortex projiziert.

Merke:

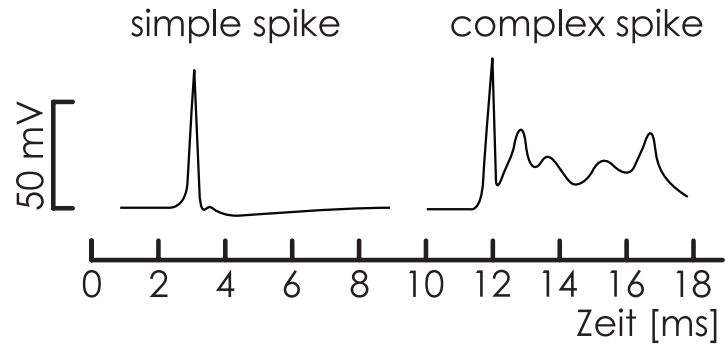
Die Kletterfasern hemmen die Purkinje-Zelle nicht, sondern verhindern ihre Aktivierung durch Parallelfasern.

Complex spikes. Werden die Purkinje-Zellen durch Parallelfasern stimuliert, nennt man die in der Purkinje-Zelle entstehenden Aktionspotentiale **simple spikes**. Kommt es dagegen durch Koaktivierung von Parallel- und Kletterfasern in der Purkinje-Zelle zur Langzeitdepression, so nennt man die Signale, die in der Purkinje-Zelle entstehen, **complex spikes** (sh. Abb. 13.17). Da diese complex spikes ein Zeichen für eine fehlerhafte Bewegung und eine Fehlerkorrektur sind,

werden sie auch beim **Lernen motorischer Handlungen** (z.B. Klavierspielen) besonders häufig beobachtet.

Gedächtnis. Wie wir nun gelernt haben, spielt das Kleinhirn eine wichtige Rolle für das motorische Lernen. Häufig genutzte Bewegungsabläufe, die zum Beispiel beim Sprechen oder (beim Pianisten) beim Klavierspielen ablaufen, können dank des Kleinhirns automatisiert ablaufen, ohne dass wir uns noch Gedanken darüber machen müssen. Wer selbst ein Instrument spielt, weiß vielleicht, dass man manche Musikstücke dann am besten spielen kann, wenn man sich nicht bewusst auf die einzelnen Töne konzentriert. Das Kleinhirn dient also nicht nur zur Bewegungskorrektur, sondern ist auch unser **motorisches Gedächtnis**. Das erklärt auch, wieso beispielsweise Alzheimer-Patienten selbst im fortgeschrittenen Stadium noch gelernte motorische Handlungen, wie Klavierspielen, ausführen können. Das Kleinhirn ist von der Erkrankung nämlich kaum betroffen.

Abb. 13.17: Simple und complex spikes: Sind nur die Parallelfasern aktiv, entstehen in den Purkinje-Zellen simple spikes. Bei gleichzeitiger Aktivität von Parallel- und Kletterfasern lassen sich in der Purkinje-Zelle complex spikes beobachten, die ein Zeichen für eine Fehlerkorrektur sind.



Generierung von Motorik – Zusammenfassung

Zusammenfassend wollen wir das, was wir gelernt haben, rekapitulieren, um uns im Überblick nochmals zu erklären, wie Motorik generiert wird (sh. Abb. 13.18).

Im frontalen Assoziationscortex bzw. im limbischen System entsteht die Motivation, eine Bewegung auszuführen, woraufhin im sekundär motorischen Cortex ein grober Plan dieser Bewegung entworfen wird. Eine Kopie dieses Plans wird zu den Basalganglien geschickt, welche die Kraft, Geschwindigkeit und Intensität dieser Bewegung modulieren. Eine zweite Kopie

dieses Plans gelangt über die Pons zum Kleinhirn, das eventuelle Fehler des Plans korrigiert und Feinjustierungen vornimmt.

Basalganglien und Kleinhirn schicken ihre jeweils verbesserte Version des Plans zum Ncl. ventralis anterolateralis des Thalamus. Dieser kombiniert die beiden Pläne und schickt das Gesamtkonstrukt zum primär motorischen Cortex. Der wiederum steuert anschließend über die Pyramidenbahn α -Motoneurone an, welche die Muskeln kontrahieren lassen.

Eine Efferenzkopie der Pyramidenbahn und eine Afferenzkopie aus der Peripherie gelangen über

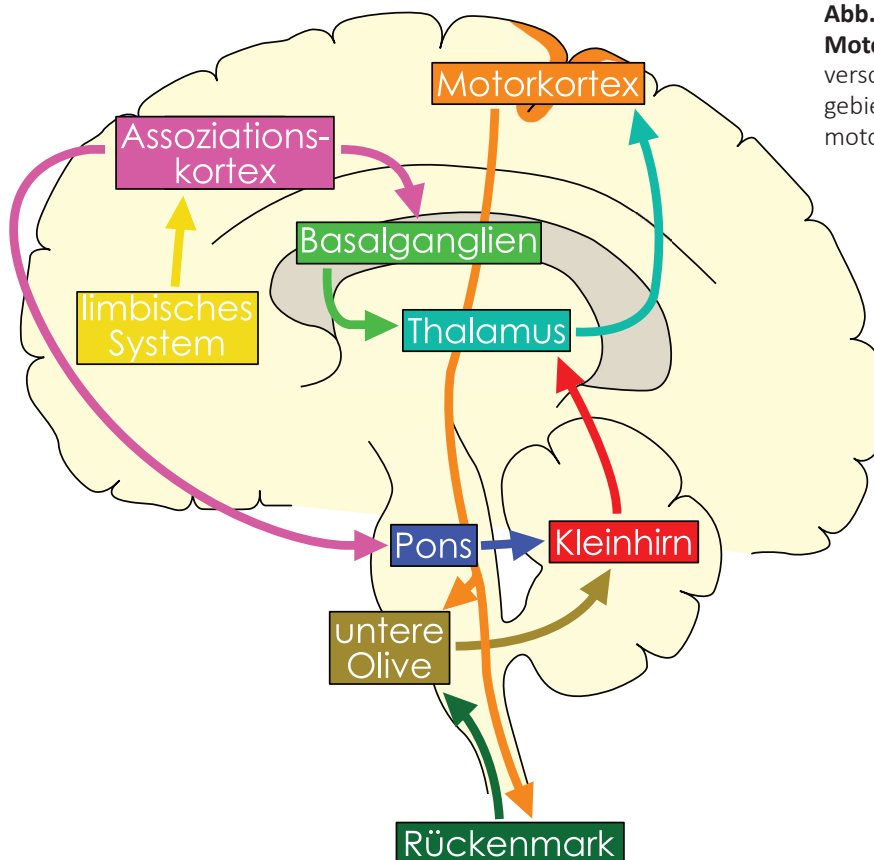


Abb. 13.18: Entstehung von Motorik: Die Abbildung zeigt die verschiedenen Zentren und Kerngebiete, die bei der Entstehung einer motorischen Aktivität beteiligt sind.

den unteren Olivenkomplex zum Kleinhirn, welches eventuelle Unstimmigkeiten korrigieren kann.

KLINIK: Ataxien

Merke:

Eine Ataxie ist eine Störung in der Bewegungskoordination und Haltungsinervation.

Standataxie. Ein **Ausfall des Vestibulocerebellums** führt vor allem zu Gleichgewichtsproblemen. Folge ist eine Standataxie: Der Patient weist eine Standunsicherheit auf und fällt durch Körperschwankungen auf, die das normale Maß übertreffen. Häufig fällt es Patienten schwer, ohne Hilfe sicher zu stehen.

Gangataxie. Ein **Defekt des Spinocerebellums** führt zur Gangataxie. Da das Spinocerebellum nicht mehr in der Lage ist, die Körperhaltung zu koordinieren, fallen Patienten durch einen breitbeinigen und unsicheren Gang auf. Viele Patienten laufen, als wären sie betrunken.

Afferente Ataxie. Eine afferente Ataxie, auch Zeigeataxie genannt, entsteht durch eine **Störung des Pontocerebellums**. Bei diesen Patienten ist die Zielmotorik gestört. Sie sind beispielsweise nicht mehr in der Lage, normal auf Gegenstände zu zeigen. Ihre Bewegungen sind überschießend und unflüssig. Viele Patienten können eine rasche Folge antagonistischer Bewegungen (wie das Hin- und Herdrehen beim Aufschrauben einer Flasche) nicht ausführen. Das nennt man auch Dysdiadochokinese.

Die afferente Ataxie wird oftmals auch als **Intentionstremor** beschrieben. Versuchen Patienten, einen bestimmten Gegenstand mit ihrer Hand zu berühren, zittert diese Hand immer stärker, je näher sie dem Gegenstand kommt. Der Begriff Tremor, also Muskelzittern, ist aber eigentlich falsch. In Wirklichkeit handelt es sich nicht um ein Zittern, sondern um **Korrekturmaßnahmen**. Bei Ausfall des Pontocerebellums ist die Feinmotorik und die Fähigkeit, Bewegungen schnell zu korrigieren, gestört. Dennoch verfügt das Gehirn über andere Areale, die die Bewegung berichtigen können. Diese arbeiten jedoch ungenau und verzögert. Die Hand muss dem Gegenstand nahekommen, damit das Gehirn bemerkt, dass die Richtung der Hand falsch ist, und versucht, die Bewegung zu korrigieren. Diese Korrektur ist jedoch überschießend, sodass

die neue Richtung auch falsch ist. Das wird ebenfalls erkannt, doch die darauffolgende Korrektur ist auch überschießend. Je näher die Hand dem Gegenstand kommt, desto mehr überschießende Korrekturbewegungen werden ausgeführt, sodass der Eindruck erweckt wird, es handle sich um einen Tremor.

Merke:

Eine afferente Ataxie bzw. ein Intentionstremor äußert sich durch einen Tremor, der stärker wird, je näher die Hand ihrem Ziel kommt.

Zusammenfassung:

Das Vestibulocerebellum beeinflusst die Stützmotorik und das Gleichgewicht, das Spinocerebellum wird vor allem für die Stand- und Gangmotorik benötigt. Das Pontocerebellum spielt eine Rolle bei der Koordination und Korrektur von Bewegungen.

Das Kleinhirn erhält eine Efferenzkopie von der Pyramidenbahn und eine Afferenzkopie aus dem Rückenmark, um zu vergleichen, ob der Körper das tut, was er tun soll. Ist das nicht der Fall, liegt in der Bewegung ein Fehler vor, den das Kleinhirn dann korrigiert.

Informationen aus dem sekundär motorischen Cortex erreichen das Kleinhirn über die Pons als Moosfasern, die die Kleinhirnkerne und Körnerzellen aktivieren. Die Körnerzellen geben Parallelfasern ab, welche die Purkinje-Zellen stimulieren. Diese wiederum hemmen die Kleinhirnkerne.

Vom unteren Olivenkomplex verlaufen Kletterfasern zum Kleinhirn, die sich um die Dendriten der Purkinjezellen winden. Liegt ein Fehler in der Motorik vor, kommt es zur Koaktivierung von Parallel- und Kletterfasern. Die Kletterfasern induzieren eine long term depression, welche eine Übertragung zwischen Parallelfaser und Purkinjezelle verhindert. In der Purkinje-Zelle ist die Koaktivierung als complex spikes sichtbar. Durch die long term depression der Purkinje-Zellen bleiben die Kleinhirnkerne aktiv.

Ein Ausfall des Vestibulocerebellums führt zur Standataxie. Ein Ausfall des Spinocerebellums führt zur Gangataxie. Bei der afferenten Ataxie ist das Pontocerebellum defekt.

Beim Intentionstremor handelt es sich um keinen Tremor im eigentlichen Sinne, sondern um überschießende Korrekturmaßnahmen.

14. Sensorik

Was wir fühlen, macht uns zu dem, wer wir sind. In diesem Kapitel geht es zwar nicht um emotionale Aspekte des Fühlens, dafür betrachten wir, wie sensorische Empfindungen überhaupt zustande kommen.

Dhurjati Paul

14.1 Elektroencephalogramm (EEG) und andere Verfahren	416
14.2 Schlaf: EEG	423
14.3 Schlaf: Neurotransmitter	426
14.4 Physiologie der Oberflächensinne	429
14.5 Schmerz (peripher)	437
14.6 Schmerz (zentral)	442

14.1 Elektro-encephalogramm (EEG) und andere Verfahren

Grundlagen des EEG

Prinzip. Das EEG ermöglicht es uns, die Hirnaktivität **nicht-invasiv** zu messen. Zu diesem Zweck werden Elektroden an definierten Orten am Kopf angebracht, die **Potentialunterschiede** des Cortex ableiten.

Da die Elektroden beim EEG auf die Kopfoberfläche aufgeklebt werden, ist es natürlich nicht möglich, die Aktivität einzelner Neurone zu messen. Stattdessen werden sogenannte **Summenpotentiale** bestimmt. Dabei werden die summierten Potentialunterschiede der (vielen) Neurone gemessen, die sich unter der jeweiligen Elektrode befinden. Die Summenpotentiale, die man mit dem EEG ableitet, sind keine Aktionspotentiale. Sie sind viel zu kurz. Stattdessen werden vorwiegend **EPSPs** und **IPSPs** erfasst. Ihre Dauer ist wesentlich länger und es entstehen auch deutlich mehr postsynaptische Potentiale als Aktionspotentiale. Sie tragen also den überwiegenden Anteil zum Summenpotential bei.

Je aktiver unser Gehirn ist, desto mehr müssen unsere Neurone leisten. Da die meisten Neurone im komplexen Netzwerk des Zentralen Nervensystems unterschiedliche Aufgaben erfüllen, zeigen sie bei gesteigerter Hirnaktivität zunehmend asynchrone Erregungsmuster. Man kann sich vorstellen, dass jedes Neuron versucht, Erregungen so schnell und effektiv wie möglich weiterzuleiten. Das führt dazu, dass die EPSPs und IPSPs nicht alle zum gleichen Zeitpunkt entstehen. Der Summationseffekt ist daher sehr gering und die Summenpotentiale, die man ableitet, sind nicht sehr groß (*sh. Abb. 14.1, links*).

Anders sieht das aus, wenn unser Hirn gerade weniger aktiv ist. Das ist zum Beispiel im Schlaf der Fall. Dann synchronisieren unsere Neurone und sie sind sehr oft gleichzeitig aktiv. EPSPs werden deshalb deutlich häufiger zur gleichen Zeit generiert. Das gleiche gilt für IPSPs. Das führt dazu, dass sich die Potentiale deutlich besser summieren können (*sh. Abb. 14.1, rechts*).

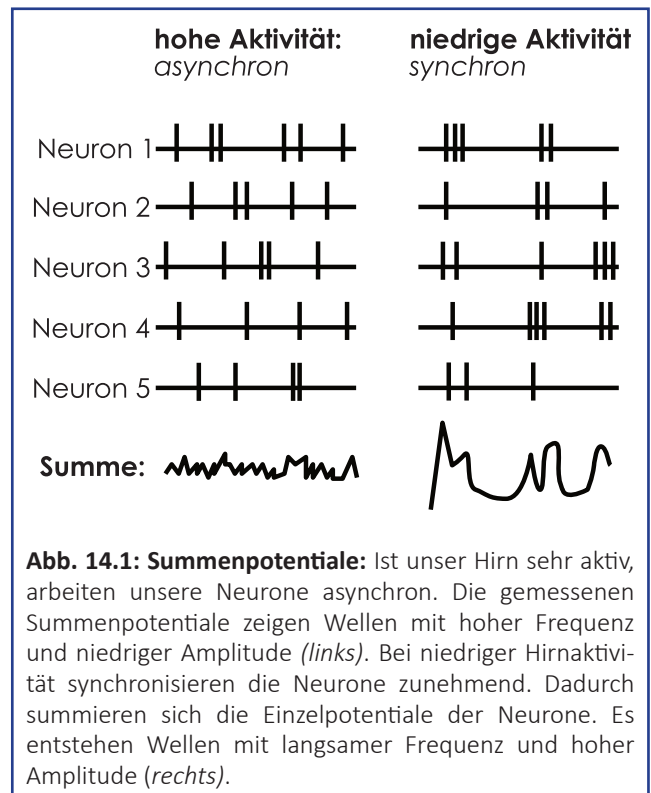


Abb. 14.1: Summenpotentiale: Ist unser Hirn sehr aktiv, arbeiten unsere Neurone asynchron. Die gemessenen Summenpotentiale zeigen Wellen mit hoher Frequenz und niedriger Amplitude (*links*). Bei niedriger Hirnaktivität synchronisieren die Neurone zunehmend. Dadurch summieren sich die Einzelpotentiale der Neurone. Es entstehen Wellen mit langsamer Frequenz und hoher Amplitude (*rechts*).

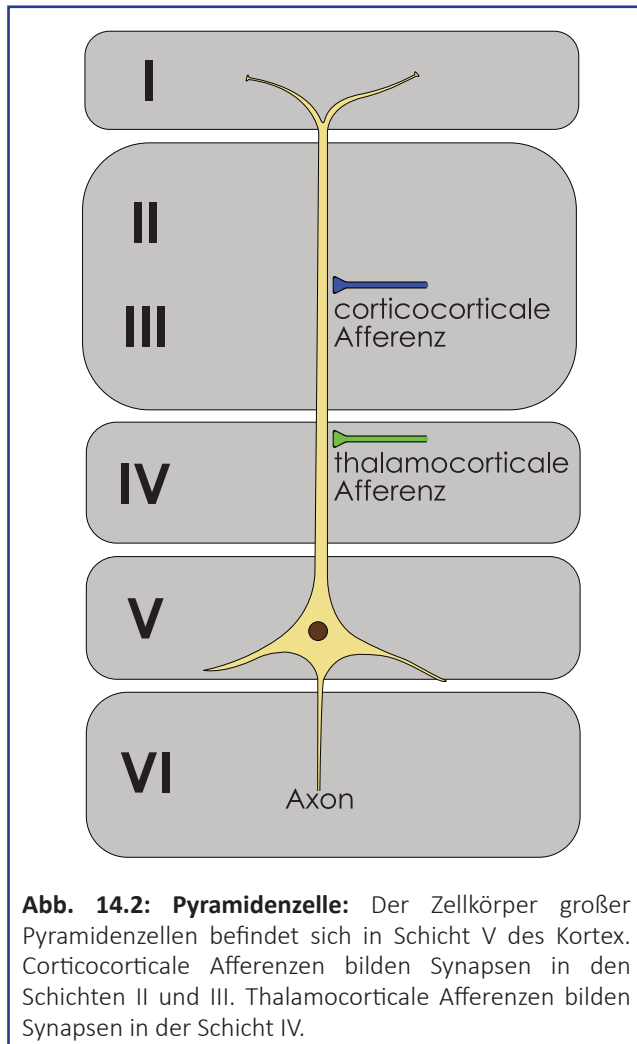
Merke:

Die synchrone Aktivierung der Neurone führt zu erheblich höheren Amplituden als die asynchrone Tätigkeit der Neurone.

Mechanismus. Erregende synaptische Potentiale führen in den tieferen Schichten des Cortex zu positiven und in den oberen Schichten zu negativen Potentialschwankungen. Wie lässt sich dieser Unterschied erklären?

Unser Cortex besteht aus sechs Schichten. Der Großteil der Neurone im Cortex sind Pyramidenzellen. Besonders große Pyramidenzellen befinden sich in Schicht V. Sie entsenden ihre Dendriten in höher gelegene Cortexschichten (*sh. Abb. 14.2*). Zwei wichtige Afferenzen, die mit den Pyramidenzellen Synapsen ausbilden, kommen vom Thalamus und von anderen corticalen Arealen.

- **Thalamocorticale** Afferenzen bilden in **Schicht IV** Synapsen mit den Pyramidenzellen.
- **Corticocorticale** Afferenzen bilden in den **Schichten II und III** Synapsen mit den Pyramidenzellen.

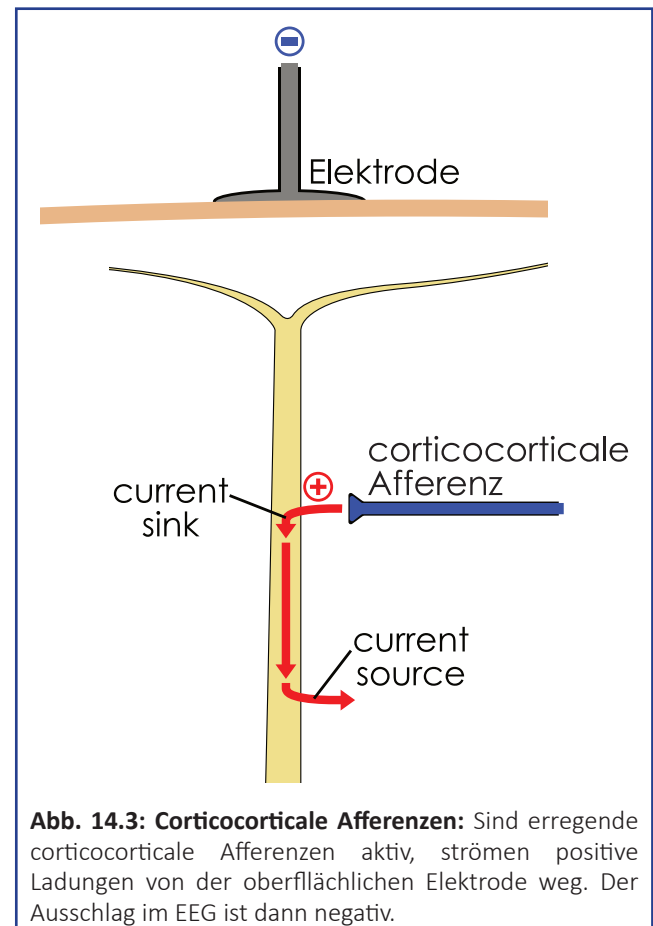


Übrigens:

Die Afferenzen, die vom Thalamus kommen, landen so gut wie immer in Schicht IV des Cortex. Deshalb ist die Dicke von Schicht IV abhängig davon, wie viele Afferenzen der jeweilige Cortexbereich vom Thalamus bekommt. Die Sehrinde hat beispielsweise eine sehr dicke Schicht IV, da über den Thalamus die Informationen vom Sehnerv an sie weitergeleitet werden.

Zur Vereinfachung betrachten wir nun die Aktivität einer einzelnen Pyramidenzelle, die sich in Schicht V unter einer Elektrode befinden. Stellen wir uns vor, dass die corticocorticale Afferenzen in Schicht II/III aktiv ist. Es kommt dort zu einem EPSP, wodurch positive Ladungen in den Dendriten strömen (sh. Abb. 14.3). Dies bezeichnet man als **current sink**. Im Inneren des Dendriten fließen die positiven Ladungen den

Dendriten nach **unten**. Dort werden sie wieder aus der Zelle heraus ins extrazelluläre Milieu transportiert, was man **current source** nennt. Bei Erregung von **oberflächlichen Afferenzen** fließen die positiven Ladungen also von der Elektrode **weg**. Der Ausschlag im EEG ist daher **negativ**.



Nun stellen wir uns vor, dass stattdessen die **thalamocorticale Afferenz** in Schicht IV aktiv ist (sh. Abb. 14.4). Auch hier fließen positive Ladungen in den Dendriten (current sink). Die positiven Ladungen fließen jetzt aber den Dendriten nach **oben** und verlassen ihn dort wieder (current source). Da die positiven Ladungen bei Erregung **tiefer Afferenzen in Richtung** der Elektrode fließen, kommt es im EEG zu einem **positiven** Ausschlag.

Merke:

Ist die Elektrode näher am current sink als an der current source, ist der Ausschlag negativ. Ist sie näher an der current source als am current sink, ist der Ausschlag positiv.

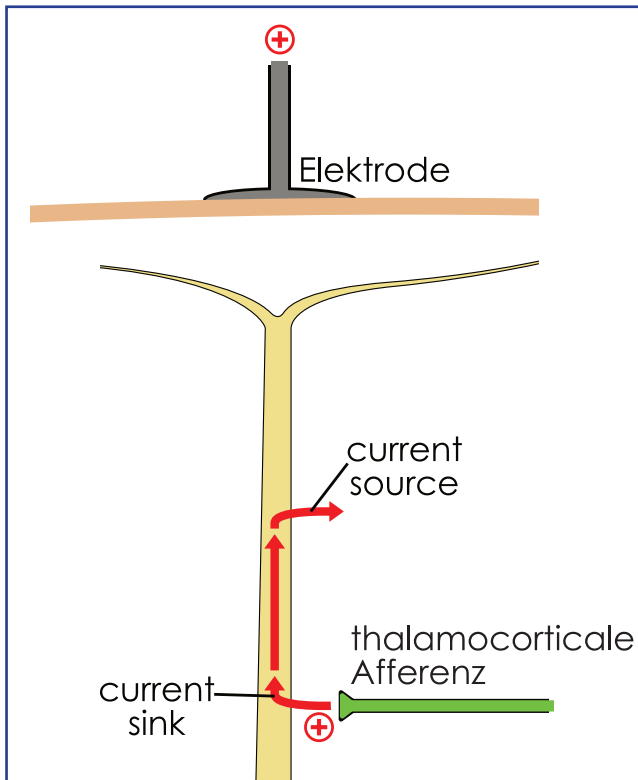


Abb. 14.4: Thalamocorticale Afferenzen: Sind erregende thalamocorticale Afferenzen aktiv, strömen positive Ladungen zu der oberflächlichen Elektrode hin. Der Ausschlag im EEG ist dann positiv.

Bei **hemmenden** synaptischen Potentialen funktioniert der Mechanismus ähnlich. Weil bei oberflächlichen Afferenzen **negative** Ladungen von der Elektrode wegfließen, ist der Ausschlag im EEG positiv. Bei tiefen Afferenzen fließen die negativen Afferenzen auf die Elektrode zu und verursachen einen negativen Ausschlag.

EEG-Wellen

Hirnaktivität ist im EEG durch die Ausbildung von Wellen charakterisiert. Dabei unterscheidet man verschiedene Arten von Wellen, die sich durch die Frequenz, in der die Wellen entstehen, definieren (sh. Abb. 14.5).

Alpha-Wellen (8–13 Hz): α -Wellen zeigen Phasen des **Wachzustandes** an, aber bei **Abwesenheit mentaler Leistungen**. Das ist zum Beispiel in der Sehrinde der Fall, wenn wir die Augen schließen und versuchen an „nichts“ zu denken.

Beta-Wellen (14–30 Hz): β -Wellen zeigen **mentale Aktivität**. Sie treten zum Beispiel auf, wenn man die Umgebung aufmerksam betrachtet. Beim Öffnen

der vorher geschlossenen Augen gehen α -Wellen in β -Wellen über. Das bezeichnet man auch als **α -Block**.

Gamma-Wellen (30–80 Hz): γ -Wellen sind charakteristisch für eine **hohe mentale Aktivität**. Sie lassen sich beobachten, wenn man gerade etwas lernt.

Theta-Wellen (4–10 Hz) und Delta-Wellen (0,5–3 Hz): θ - und δ -Wellen treten typischerweise beim **Schlafen** auf.

α -Wellen (8-13 Hz):



β -Wellen (14-30 Hz):



γ -Wellen (30-80 Hz):



θ -Wellen (4-10 Hz):



δ -Wellen (0,5-3 Hz):

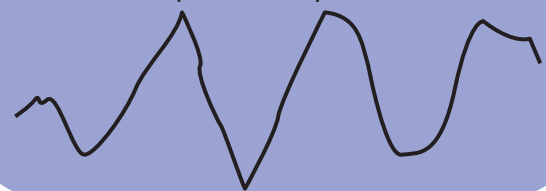


Abb. 14.5: Wellen im EEG: Im EEG lassen sich verschiedene Wellen anhand ihrer Frequenz unterscheiden.

Übrigens:

In unterschiedlichen Cortexarealen können unterschiedliche EEG-Wellen auftreten. Wenn wir beispielsweise mit geschlossenen Augen Musik hören, lassen sich über der Sehrinde α -Wellen und über der Hörrinde β -Wellen ableiten.

Wir haben bereits angesprochen, dass die Amplitude mit zunehmender Hirnaktivität abnimmt, weil die Neurone immer asynchroner arbeiten. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass Gamma-Wellen die niedrigste Amplitude im EEG zeigen. Die asynchrone Aktivität der Neurone erklärt auch, wieso die Frequenz

mit der Hirnaktivität zunimmt: Je mehr unser Hirn leistet, desto öfter werden Neurone zu unterschiedlichen Zeitpunkten stimuliert. Die Neurone „feuern wild durcheinander“. Das bedeutet, dass es immer seltener ein Neuron gibt, das gerade nicht aktiv ist. Es entstehen also ständig neue postsynaptische Potentiale. So entstehen die Wellen im EEG auch immer öfter. Da die postsynaptischen Potentiale aber seltener gleichzeitig entstehen, sind die Amplituden im EEG dann auch geringer.

Merke:

Hohe Aktivität: Hohe Frequenz und niedrige Amplitude.

Niedrige Aktivität: Niedrige Frequenz und hohe Amplitude.

Relay-Neurone (engl. „relay“ = „Staffel“)

Im Gehirn gibt es unterschiedliche Hirnregionen, die als Taktgeber fungieren. Sie entscheiden, wann welcher Rhythmus vorherrscht. α -Wellen beispielsweise werden von den Relay-Neuronen des Thalamus erzeugt.

Damit wir einen Sinneseindruck (Sehen, Hören, Fühlen, ...) bewusst wahrnehmen, muss er den Cortex erreichen. Fast alle Sinneseindrücke gelangen zuerst zum Thalamus und werden dann über **thalamocorticale Relay-Neurone** zum jeweiligen Cortex weitergeleitet. Daher nennt man den Thalamus auch das „**Tor zum Bewusstsein**“. Das Tor ist jedoch nicht wirklich ein Tor. Es ist vielmehr ein „**Filter zum Bewusstsein**“. Würden wir alle Sinneseindrücke, die unser Körper registriert, bewusst wahrnehmen, würde uns das überwältigen. Der Thalamus gibt deshalb nur die Informationen an den Cortex weiter, die für uns wichtig sind.

Übrigens:

Der Geruchssinn ist der einzige Sinn, der den Thalamus umgehen kann. Deshalb können Gerüche unsere Emotionen beeinflussen, ohne dass wir den Geruch bewusst wahrnehmen. Das bewusste Riechen nimmt aber auch den Umweg über den Thalamus.

Wenn wir schlafen, zeigen die Relay-Neurone eine **oszillierende** Aktivität. Sie lassen dann nur noch sehr wenige Sinneseindrücke zum Cortex durch. Deshalb werden wir (im Idealfall) nur von sehr starken Reizen geweckt.

Sheldon: „Du musst dich falsch erinnern. Deine Mutter ist brilliant, analytisch, aufschlussreich und ich wette, sie hat dich nie mit einer Bibel geschlagen, weil du deinen Rosenkohl nicht essen wolltest.“

Leonard: „Sheldon, du würdigst deine Mutter nicht genug. Sie ist warm, sie ist liebevoll und sie klebt dir keine Elektroden an den Kopf um deine Hirnwellen zu messen, während du übst, aufs Töpfchen zu gehen.“

Sheldon: „Du hast so ein Glück. Wenn ich als Kind ein EEG wollte, musste ich mir die Elektroden selbst ankleben.“

The Big Bang Theory

KLINIK: Epilepsie-Diagnostik

Das EEG spielt eine große Rolle für die Epilepsie-Diagnostik. Ursache für die Epilepsie ist ein **Ungleichgewicht zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Synapsen**. Dadurch können sich pathologische Erregungen bilden, die durch Wellen mit hoher Amplitude und somit zeitlicher Synchronisation charakterisiert sind. Die Erregung stört die normale Hirnfunktion. Ein epileptischer Anfall kann auf einen bestimmten Bereich beschränkt sein (lokale bzw. partielle Epilepsie) oder sich auf das komplette Gehirn ausbreiten (generalisierte Epilepsie). Bei der lokalen Epilepsie hängen die Symptome von den betroffenen Hirnabschnitten ab. Die generalisierte Epilepsie ist durch einen Bewusstseinsverlust sowie ein Krampfen der gesamten Körpermuskulatur geprägt.

Typisch für einen epileptischen Anfall ist zum Beispiel das **Spike-and-Wave-Muster**.

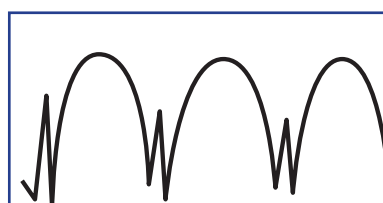


Abb. 14.6: Spike-and-Wave-Muster: Dieses Muster im EEG kann ein Hinweis auf einen epileptischen Anfall sein.

Um einen epileptischen Anfall zu beenden, werden Natrium- und Calciumkanalblocker verwendet, die die Schwelle für die Aktionspotentialentstehung anheben. Auch die medikamentöse Aktivierung von GABA-Rezeptoren kann helfen, da sie durch den Einstrom von Anionen das Membranpotential senken.

KLINIK: Vorteile und Nachteile des EEG

Da mit dem EEG die Hirnaktivität praktisch zeitgleich gemessen werden kann, besitzt es eine sehr gute zeitliche Auflösung. Allerdings ist die räumliche Auflösung gering, weil es die Summenpotentiale von einer großen Anzahl von Neuronen ableitet. Es lässt sich also nur relativ ungenau sagen, aus welchem Bereich des Hirns die Aktivität genau kommt. Da beim EEG die Elektroden auf der Kopfoberfläche liegen, ist zudem die Reichweite EEGs sehr beschränkt. Schließlich liegen zwischen Elektroden und Gehirn Haut, Muskulatur, Knochen und Bindegewebe. Es reicht deshalb nur wenige Zentimeter in die Tiefe.

Die Wichtigkeit des EEGs darf dadurch nicht geschmälert werden, denn oftmals reicht die Information durch ein EEG aus. Degenerative Erkrankungen im Gehirn und Epilepsien können gut mit dieser Methode nachgewiesen werden. Das EEG ist auch das Mittel der Wahl zum Nachweis des Hirntodes.

Übrigens:

Eine Variante des EEG ist das ECG (**E**lektro**c**orticogramm), bei der die Elektroden direkt auf die Hirnoberfläche gelegt werden. Das ECG hat dementsprechend eine bessere Reichweite als das EEG.

Evozierte Potentiale

Evozierte Potentiale entstehen im Zentralen Nervensystem, wenn unser Gehirn einen Reiz aus unserer Umwelt verarbeiten muss. Stellen wir uns vor, wir leiten bei einem Patienten ein EEG ab und bieten ihm einen besonderen visuellen Stimulus (z.B. der Blitz eines Fotoapparats). Neben den normalen EEG-Wellen wird dann im Bereich der Sehrinde (denn hier wird der Lichtblitz ja verarbeitet) ein evoziertes Potential entstehen, das anzeigt, dass der Reiz verarbeitet wird.

Übrigens:

Statt visueller evozierter Potentiale kann man beispielsweise auch akustisch evozierte Potentiale messen. Dafür bietet man dem Patienten ein Geräusch an und leitet die Hörrinde ab.

Evozierte Potentiale kann man nutzen, um festzustellen, ob die Reizverarbeitung funktioniert. Nur wenn der Reiz aufgenommen und über die Sehbahn zur Sehrinde geleitet wird und von dieser verarbeitet wurde, tritt das evozierte Potential auf. Nützlich ist das zum Beispiel auch, um bei kleinen Kindern festzustellen, ob sie sehen und hören können. Die können ja noch nicht mit dem Arzt reden. Werden visuelle und akustische Reize im Gehirn verarbeitet, kann man sich ziemlich sicher sein, dass das Kind die Reize auch wahrnimmt.

Das messtechnische Problem bei evozierten Potentialen ist, dass sie nur eine Spannung (Amplitude) von **8–10 μV** haben. Das ist sehr, sehr klein. Sie werden deshalb von der normalen Hirnaktivität überlagert. Sie treten außerdem nach einer gewissen Latenzzeit – also mit einer gewissen Verzögerung – auf. Der Reiz muss ja erst mal zum Cortex weitergeleitet werden, was etwas Zeit benötigt. Das macht es schwer, evozierte Potentiale im EEG zu finden. Was macht man?

Evozierte Potentiale treten ja nicht zufällig auf, sondern immer als Reaktion auf einen Reiz. Man bietet dem Patienten den visuellen oder akustischen Stimulus deshalb nicht nur einmal sondern mehrfach (mitunter mehrere hundert Male) an. Statistisch gesehen sollte die normale Hirnaktivität bei jedem der Versuche in etwa gleich sein. Man führt deshalb eine **Mittelung** der nacheinander gemachten EEG-Kurven durch. Der Computer kann dann das „Hintergrundrauschen“ der normalen Hirnaktivität wegrechnen und das evozierte Potential darstellen.

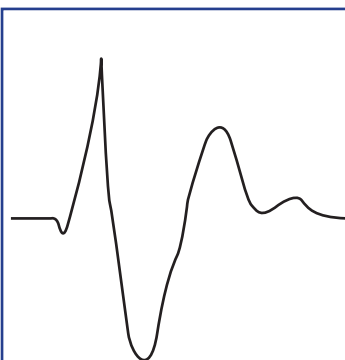


Abb. 14.7: Visuell evoziertes Potential:

Auf einen bestimmten Stimulus hin (hier: Lichtblitz) lässt sich über dem zugehörigen Kortex (hier: Sehrinde) nach einer kurzen Verzögerung ein Signal ableiten, das darauf hindeutet, dass der Reiz verarbeitet wurde.

Übrigens:

Charakteristische Amplituden der wichtigsten Wellen lauten:

- α -Wellen: 50 μV
- β -Wellen: 20 μV
- γ -Wellen: < 20 μV
- δ -Wellen: 100 μV
- Evoziertes Potential: 8–10 μV

Übrigens:

Evozierte Potentiale sind eine Sonderform der **ereigniskorrelierten Potentiale**. Das sind Potentiale, die im Gehirn in Zusammenhang mit einem bestimmten Ereignis auftreten. Kurz vor dem Ausführen einer Bewegung entsteht in bestimmten Areal des Gehirns beispielsweise ein sogenanntes Bereitschaftspotential.

fMRT

Die **f**unktionelle **M**agnet**r**esonanz**t**omographie (fMRT) nutzt den **BOLD-Effekt** (**B**lood **o**xygen **l**evel **d**ependency) aus, um aktives Nervengewebe darzustellen: Hämoglobin ist magnetisch und kann durch Erzeugung eines Magnetfelds ausgelenkt werden. Oxygeniertes und desoxygeniertes fallen aus diesem Zustand aber unterschiedlich schnell wieder in den Ausgangszustand zurück. Sie besitzen ein unterschiedliches **Kernspin-Verhalten**. Das unterschiedliche Kernspin-Verhaltens des Hämoglobins kann genutzt werden, um Aussagen über die Durchblutung des Hirngewebes zu treffen. Zu Beginn einer Steigerung der Hirnaktivität nimmt der Anteil an desoxygenierten Blut zu, weil die Neurone einen vermehrten Energiebedarf haben und mehr Sauerstoff aus dem Blut extrahieren. Als Folge dessen wird die Durchblutung gesteigert, was die Menge oxygenierten Blutes enorm steigert.

Merke:

Das fMRT stellt die Durchblutung der verschiedenen Hirnareale dar. Je stärker ein Hirnareal durchblutet wird, desto aktiver ist er.

Neurogliavaskuläre Kopplung. Die synaptische Trias spielt eine wichtige Rolle für die Steigerung der Durchblutung bei erhöhter Hirnaktivität: Eine Synapse besteht aus dem präsynaptischen Neuron, dem postsynaptischen Neuron und einem Astrozyten (synaptische Trias). Viele Stoffe, die die Neurone ausschütten, wirken auch auf Astrozyten. Wird beispielsweise Glutamat freigesetzt, bindet dieses nicht nur an die postsynaptischen Rezeptoren, sondern kann auch metabotrope Glutamatrezeptoren auf den Astrozyten aktivieren. Die Rezeptoren sind G_q -gekoppelt, was den Calciumspiegel im Astrozyten erhöht. Dies führt dann zur Freisetzung unterschiedlicher Stoffe, wie Kalium und NO, was vasodilatatorisch auf benachbarte Gefäße wirkt.

Übrigens:

Das von Astrozyten ausgeschüttete Kalium erhöht die Offenwahrscheinlichkeit von K_{ir} -Kanälen der Gefäßmuskelzellen. Diese verlieren dadurch mehr Kalium und hyperpolarisieren, was die Kontraktion erschwert.

Merke:

Effektivität des fMRT:

- + gute räumliche Auflösung
- schlechte zeitliche Auflösung

PET

Bei der **P**ositronen**e**missionst**o**mografie (PET) gibt man dem Probanden **radioaktiv markierten Sauerstoff oder Glucose**. Die radioaktiven Stoffe zerfallen irgendwann und geben Positronen frei. Im Körper treffen diese Positronen auf Elektronen. Passiert das, löschen sie sich gegenseitig aus. Bei dieser Reaktion entstehen zwei Photonen, die in einem Winkel von 180° vom Reaktionsort wegfliegen. Die Photonen können gemessen werden, was Rückschlüsse darüber ermöglicht, wo im Körper der radioaktive Stoff zerfallen ist.

Ähnlich wie das fMRT stellt das PET Hirnaktivität nicht direkt dar, sondern indirekt indem die Durchblutung der Hirnareale angezeigt wird. Je aktiver das Hirnareal, desto mehr wird es durchblutet und desto mehr (radioaktiv markierten) Sauerstoff oder Glucose nimmt es auf. Je aktiver das Hirnareal also, desto mehr Photonen werden aus diesem Hirnareal abgegeben.

Merke:

Effektivität des PET:

- + gute räumliche Auflösung
- schlechte zeitliche Auflösung

Merke:

Effektivität des MEG:

- + gute zeitliche Auflösung
- schlechte räumliche Auflösung (besser als EEG)

MEG

Strom erzeugt ein Magnetfeld. Da Hirnaktivität elektrische Potentiale entstehen lässt, erzeugt auch unser Gehirn ein Magnetfeld. Bei der **Magnetencephalographie** (MEG) wird das ausgenutzt. Über die Messung des Magnetfelds sind Rückschlüsse möglich, wie stark die verschiedenen Hirnareale aktiv sind. Vorteil gegenüber dem EEG ist, dass das MEG keinem Widerstand durch den Schädelknochen und die Kopfhaut ausgesetzt ist.

TMS

Strom erzeugt ein Magnetfeld. Umgekehrt kann aber auch ein Magnetfeld Strom erzeugen. Bei der **Transkraniellen Magnetstimulation** (TMS) wird ein Hirnareal **magnetisch gereizt**, was zur Erregung des Areals und damit zu einer Reizantwort führt. Stimuliert man zum Beispiel einen Bereich des Motorcortex, kommt es zu einer entsprechenden Muskelzuckung. Durch **starke** magnetische Stimuli wiederum kann das entsprechende Hirnareal **ausgeschaltet** werden. Die TMS spielt auch in der Forschung eine wichtige Rolle, weil es genutzt werden kann, um herauszufinden, welche Funktionen die unterschiedlichen Hirnareale erfüllen.

Zusammenfassung:

Das EEG ist eine nicht-invasive Methode, um Hirnströme zu messen, indem man die Potentialunterschiede des Cortex ableitet. Hierbei unterscheidet man verschiedene Wellenmuster:

- Alpha-Wellen (8–13 Hz) zeigen Phasen des Wachzustandes an bei Abwesenheit mentaler Leistungen.
- Beta-Wellen (14–30 Hz) deuten auf Phasen mentaler Aktivität, wie z.B. Nachdenken, hin.
- Gamma-Wellen (30–80 Hz) treten ebenfalls im wachen und aufmerksamen Zustand auf. Man geht davon aus, dass bei diesem Zustand neuronale Netzwerke entstehen, wie z.B. beim Lernprozess.
- Theta- (4–10 Hz) und Deltawellen (0,5–3 Hz) treten im Schlaf auf.

Die Relay-Neurone des Thalamus leiten Sinneseindrücke an den Cortex weiter. Sie sind notwendig, um Informationen bewusst wahrzunehmen. Im Schlaf fangen Relay-Neurone an zu oszillieren. Sie leiten dann nur noch wenige Informationen weiter.

Das EEG kommt in der Diagnostik der Epilepsie zum Einsatz. Zu Epilepsien kommt es, wenn es Dysbalancen zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Prozessen gibt.

Evozierte Potentiale entstehen im EEG als Reaktion auf einen Reiz aus der Umwelt, der im entsprechenden Cortexareal verarbeitet wird. Aufgrund der niedrigen Amplitude der evozierten Potentiale muss der Versuch mehrmals wiederholt und das Ergebnis gemittelt werden.

Das EEG liefert im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren eine Analyse in Echtzeit. Der Nachteil liegt in der kleinen räumlichen Auflösung.

Das fMRT nutzt den BOLD-Effekt, der darauf zurückzuführen ist, dass oxygeniertes Blut anderes magnetisches Verhalten zeigt als desoxygeniertes. Im PET verwendet man die Strahlung radioaktiver Tracer, die sich in aktiveren Hirnbereichen besonders gut anhäufen. Das MEG misst das magnetische Feld, das das Hirn erzeugt. Beim TMS wird ein Magnetfeld benutzt, um die Hirnaktivität zu beeinflussen.

Hirnbereiche, die aktiver sind, werden vermehrt durchblutet, weil Astrozyten dort vasodilatatorische Stoffe freisetzen.

14.2 Schlaf: EEG

Der Schlaf kennzeichnet die Ruhephase des Menschen. Er ist charakterisiert durch einen Zustand, bei dem der/die Schlafende weniger stark auf Umweltreize reagiert. Die Funktion des Schlafes ist noch nicht vollständig verstanden. Keine Frage, er dient der körperlichen Erholung. Er ist aber auch wichtig für die Gedächtnisbildung und Gedächtniskonsolidierung und ist notwendig für die tägliche Informationsverarbeitung. Von großer Bedeutung ist der Schlaf auch für das Immunsystem, damit dieses „herunterfährt“ und sich erholen kann.

Übrigens:

Der Lernerfolg ist größer, wenn man abends nach dem Lernen direkt ins Bett geht, ohne fernzusehen o.ä.

Relay-Neurone

Wach- und Einschlafsysteme werden vom **Hirnstamm** aus gesteuert. Dort sitzt das **ARAS** (aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem), von dem aufsteigende Bahnen zum Thalamus und von dort schließlich zu großen Teilen des Großhirns verlaufen. Diese aufsteigenden Bahnen sorgen für die **Erhaltung eines notwendigen Aktivitätslevels**, welches das wache Hirn benötigt. Das ARAS hebt nämlich das Membranpotential der thalamischen Relay-Neurone an, über die wir im letzten Abschnitt schon gesprochen haben. Dadurch sind sie aktiver und leiten sensorische Afferenzen von der Peripherie zum Cortex weiter.

Während der **Einschlafphase** nimmt die Aktivität der Hirnstammneurone ab und die Relay-Neurone werden

nicht mehr stimuliert, stattdessen hyperpolarisieren sie. Ähnlich wie im Herzen besitzen die thalamischen Relay-Neurone **HCN-Kanäle**. Sie öffnen bei Hyperpolarisation und lassen Kationen einströmen. Das führt zur Öffnung von **spannungsabhängigen Calciumkanälen** vom T-Typ, die die Neurone weiter depolarisieren. Das löst **natriumgetragene Salven** (bursts) von Aktionspotentialen aus. Danach re- und hyperpolarisieren die Neurone und die HCN-Kanäle öffnen wieder. Diese Vorgänge wiederholen sich ständig. Die Relay-Neurone fangen an, zu **oszillieren** (sh. Abb. 14.8). Die rhythmischen Oszillationen im Thalamus verhindern, dass Informationen aus Umwelt und Körper an den Cortex weitergegeben werden können. Sie werden abgeblockt. Die Oszillation der Relay-Neurone wird außerdem in den Cortex weitergeleitet. So entsteht der δ -Rhythmus, der sich im EEG ableiten lässt und typisch für den Schlaf ist.

EEG-Veränderungen in den Schlafstadien

Im Schlaf schaltet unser Gehirn nicht ab, sondern wechselt in eine andere „Arbeitsfrequenz“. Man unterscheidet 4 Schlafstadien:

Stadium I. Die Anzahl der α -Wellen nimmt langsam ab, es gibt vermehrt θ -Wellen. Man beobachtet langsame Augenbewegungen. Die Weckschwelle ist in dieser Phase am niedrigsten. Das heißt, dass kleinste Reize dazu führen, dass wir aufgeweckt werden können. Stadium I entspricht dem „Schlummern“, bei dem wir nicht mehr wirklich wach sind, aber auch noch nicht richtig schlafen.

Stadium II. Man sieht charakteristische **Schlafspindeln** im EEG. Das sind an- und abschwellende synchrone Wellen. Hinzu kommen sogenannte **K-Komplexe**. Da Schlafspindeln erst ab Stadium II auftreten, wird Stadium I oft nicht zum Schlaf dazugezählt.

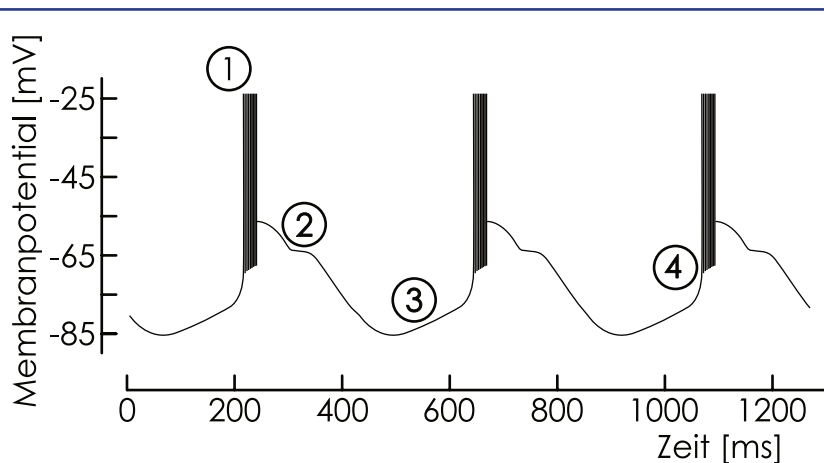


Abb. 14.8: Oszillation von Relay-Neuronen im Tiefschlaf: Während des Tiefschlafs fangen die Relay-Neurone im Thalamus an zu oszillieren.

- 1: Salven von Aktionspotentialen, getragen durch spannungsabhängige Natrium- und Kaliumkanäle
- 2: Plateau durch Calciumkanäle vom T-Typ
- 3: Langsame Depolarisation durch HCN-Kanäle
- 4: Schnelle Depolarisation durch T-Typ-Calciumkanäle erreicht die Schwelle der spannungsabhängigen Natriumkanäle.

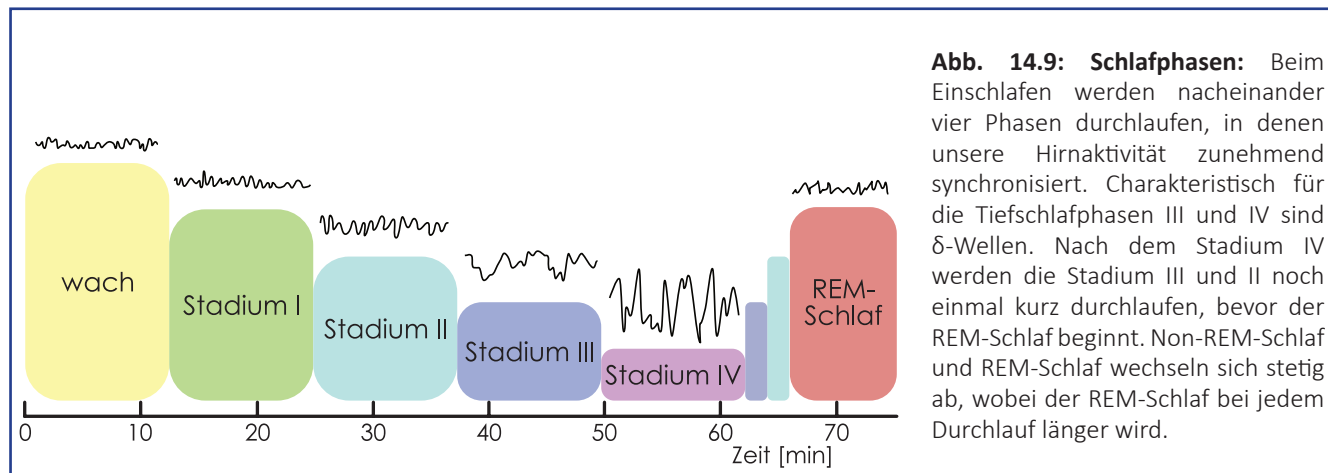


Abb. 14.9: Schlafphasen: Beim Einschlafen werden nacheinander vier Phasen durchlaufen, in denen unsere Hirnaktivität zunehmend synchronisiert. Charakteristisch für die Tiefschlafphasen III und IV sind δ -Wellen. Nach dem Stadium IV werden die Stadium III und II noch einmal kurz durchlaufen, bevor der REM-Schlaf beginnt. Non-REM-Schlaf und REM-Schlaf wechseln sich stetig ab, wobei der REM-Schlaf bei jedem Durchlauf länger wird.

Stadium III. Jetzt treten die für den Schlaf so charakteristischen **δ -Wellen** auf.

Stadium IV. Die δ -Wellen werden regelmäßiger. Die Wechschwelle ist jetzt am größten.

Stadium III und Stadium IV werden auch Tiefschlaf genannt. Da in dieser Schlafphase die langsamen δ -Wellen auftreten, spricht man auch von **slow-wave-sleep (SWS)**.

Die Stadien I bis IV werden als **Non-REM-Schlaf** bezeichnet. Charakteristisch für ihn ist:

- Herabgesetzter (aber noch vorhandener) Muskeltonus, Reflexe sind auslösbar
- Reduzierte Herz- und Atemfrequenz
- Senkung von Blutdruck und Durchblutung

REM-Schlaf. Am Ende von Stadium IV werden die Stadien noch einmal rückwärts durchlaufen (Stadium I wird allerdings ausgelassen). Dann wird ein Stadium erreicht, das an den wachen Zustand erinnert. Unser Gehirn desynchronisiert nämlich und es treten **β -Wellen** auf. Die Wechschwelle ist aber trotzdem noch erhöht. Der Proband schläft also noch tief. Charakteristisch für den REM-Schlaf ist außerdem:

- Atonie (Verlust des Muskeltonus), mit Ausnahme der Augen- und Atemmuskulatur
- Erhöhte Herz- und Atemfrequenz
- Steigerung des Blutdrucks und der Durchblutung
- Penis- und Klitoriserektionen

Weil der REM-Schlaf viele Charakteristika des wachen Zustandes hat, wird er auch **paradoxe Schlaf** genannt. REM steht für „**rapid eye movement**“. Typisch sind nämlich **schnelle Augenbewegungen**, die in diesem Schlafstadium auftreten. Abgesehen von Atem- und

Augenmuskulatur ist der Tonus aller anderen Muskeln stark gesenkt. Das verhindert, dass wir unsere Träume ausleben können. Die Träume des REM-Schlafes sind viel bizarrer und seltsamer als im Non-REM-Schlaf. Wacht man aus dem REM-Schlaf auf, kann man sich an den letzten Traum oft erinnern.

Merke:

Der REM-Schlaf unterscheidet sich vom Non-REM-Schlaf durch einen vollständigen Verlust des Muskeltonus und eine dem Wachzustand ähnelnde Hirnaktivität und vegetative Funktion.

Der REM-Schlaf ist wichtig für das **Konsolidieren des Gelernten**, was für die Übertragung der Informationen ins Langzeitgedächtnis wichtig ist. Im REM-Schlaf steigt die Acetylcholin-Konzentration im Gehirn stark an. Vermutlich trägt Acetylcholin zur Herabsetzung des Muskeltonus bei, indem es motorische Systeme inhibiert.

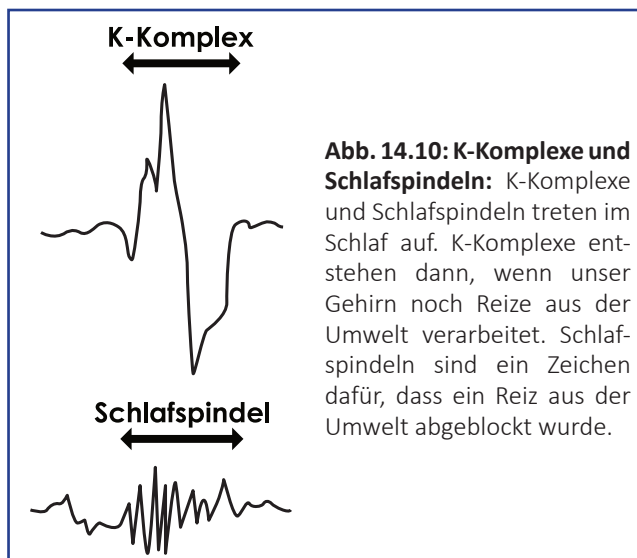
Die einzelnen Schlafstadien werden in der Nacht 5–7 mal durchlaufen, wobei der REM-Schlaf immer länger wird und im späten Schlaf die tiefen Non-REM-Stadien III und IV oft nicht mehr erreicht werden. Spontan (ohne Wecker) wacht man meist aus dem REM-Schlaf auf.

K-Komplexe und Schlafspindeln

K-Komplexe. Die im Non-REM-Schlaf vorkommenden K-Komplexe sind ein Hinweis auf „**Rest-Verarbeitungsprozesse**“ des Gehirns im Schlaf. Sie treten dann auf, wenn ein Reiz von außen zum Gehirn gelangt. Das passiert jedoch nicht immer. Der Thalamus selektiert,

welche Informationen im Schlaf noch ins Bewusstsein kommen und welche nicht.

So wird eine schlafende Mutter wach, wenn ihr Baby anfängt zu weinen. Sie schläft aber weiter, wenn ihr Ehemann polternd ins Schlafzimmer kommt. Das lässt sich wahrscheinlich durch die Frequenz der Geräusche erklären. Die Evolution hat dafür gesorgt, dass Frauen eher durch hohe Frequenzen geweckt werden, weil Weinen und das Geschrei von Kleinkindern in derlei hohen Frequenzen erfolgt. Auch sehr persönliche Geräusche, wie beispielsweise das Aussprechen des Namens der schlafenden Person, lösen oft K-Komplexe aus und gelangen ins Gehirn.



Schlafspindeln. Schlafspindeln entstehen dann, wenn der Thalamus Geräusche blockiert. Ein Beispiel wäre der ins Zimmer polternde Ehemann. Die Ehefrau hat keinen Grund, in dieser Situation wach zu werden. Der Thalamus erhält daher den Schlaf aufrecht und man sieht Schlafspindeln im EEG. Schlafspindeln werden von bestimmten hemmenden Neuronen erzeugt.

KLINIK: Schlaf- und Bewusstseinsstörungen

Narkolepsie. Die Narkolepsie ist gekennzeichnet durch plötzliches Auftreten von unkontrollierten **Schlafattacken** (häufig REM-Schlaf) mit dem Verlust des Muskeltonus. Bei den Patienten wurde ein **Mangel an Orexin** bzw. ein mutierter Orexinrezeptor festgestellt. Auslöser für die Schlafattacken sind Zustände emotionaler Erregtheit, zum Beispiel starker Stress. Therapiert wird mit Medikamenten, die das **ARAS aktivieren**, z.B. Amphetamine.

Parasomnie. Parasomnie ist ein Sammelbegriff für **Verhaltensauffälligkeiten**, die während des Schlafes auftreten. Fehlt während des REM-Schlafes zum Beispiel die Muskelatonie, können Patienten ihre Träume ausleben. Sie **schlafwandeln**.

Insomnie. Insomnie ist ein Sammelbegriff für **Schlafstörungen**, die zu Schlafmangel führen. Therapeutisch werden schlaffördernde Medikamente wie Barbiturate oder Benzodiazepine verwendet.

Zusammenfassung:

Der Schlaf ist wichtig für die körperliche Erholung, die Gedächtniskonsolidierung und für die Erholung des Immunsystems.

Aufwach- und Einschlafsysteme werden vom Hirnstamm aus gesteuert. Vom ARAS (aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem) ziehen aufsteigende Bahnen zum Thalamus und von dort schließlich zu großen Teilen des Großhirns. Während der Einschlafphase nimmt die Aktivität der Hirnstammneurone ab und die Relay-Neurone depolarisieren nicht mehr hinreichend, stattdessen hyperpolarisieren diese. Da die Relay-Neurone HCN-Kanäle besitzen, führt dies zu Oszillationen.

Im EEG sieht man während des Schlafes niedrigfrequente aber hochamplitudige synchrone Wellen. Charakteristisch für den Tiefschlaf sind Delta-Wellen.

Es gibt zwei Schlafphasen: REM- und Non-REM-Schlaf (REM = rapid eye movement). Der Non-REM-Schlaf ist wichtig für die körperliche Regeneration, der REM-Schlaf für die Gedächtniskonsolidierung. Die Schlafzyklen wechseln sich immer wieder ab, wobei die REM-Schlafphase immer länger wird.

Der REM-Schlaf zeichnet sich durch schnelle Augenbewegungen, einen Anstieg von Blutdruck und Puls und höhere Frequenzen im EEG aus. Der REM-Schlaf ähnelt damit dem wachen Zustand. Der Körper verliert währenddessen aber seinen Muskeltonus.

14.3 Schlaf: Neurotransmitter

Innere Uhr

Stellen wir uns vor, wir würden sämtlichen Kontakt mit unserer Umwelt vermeiden, indem wir uns in einen dunklen Raum ohne Uhr einschließen. Unser Körper würde dann trotzdem einen Schlaf-Wach-Rhythmus aufrechterhalten, der ungefähr der Dauer eines Tages entspricht. Er ist in der Regel aber etwas länger als 24 Stunden. Das wird durch verschiedene Hirnzentren ermöglicht, die als innere Uhr fungieren. Existieren äußere Reize, so passen sich diese internen Zeitgeber an den normalen Tagesrhythmus an.

Master clock. Von den verschiedenen internen Zeitgebern, die wir haben, ist der **Nucleus suprachiasmaticus** der wichtigste. Er dominiert über die anderen Zeitgeber und zwingt ihnen seinen Rhythmus auf. Er wird daher auch als „master clock“ bezeichnet. Die master clock enthält über spezielle Melanopsin-positive Ganglienzellen der Retina Informationen aus dem Auge über die momentanen

Lichtverhältnisse und kann auf diese Weise die innere Uhr der tatsächlichen Uhrzeit anpassen.

Melatonin. Wird der Nucleus suprachiasmaticus bei Lichanwesenheit durch Melanopsin-positive Ganglienzellen stimuliert, kommt es zur Aktivierung des **Ganglion cervicale superius** des Sympathikus. Dieses wiederum hemmt dann in der **Epiphyse** des Gehirns die **Melatonin**-Ausschüttung. Melatonin wird also nur bei Dunkelheit freigesetzt. Es wird aus Serotonin hergestellt und spielt eine wichtige Rolle für die Steuerung unseres Tag-Nacht-Rhythmus. Unter anderem stimuliert es die **Tiefschlafphase**.

Wach- und Schlafzentren

Wachzentren. Zu den wichtigsten Wachzentren gehören:

- **Locus caeruleus** (Transmitter: **Noradrenalin**)
- **Raphe-Kerne** (Transmitter: **Serotonin** = 5-HT)
- **Nucleus tuberomammillaris** (Transmitter: **Histamin**)
- **Mesopontine Kerne** (Transmitter: **Acetylcholin**)

Die Wachzentren stimulieren diverse Bereiche des Gehirns, dazu gehören auch die Relay-Neurone des

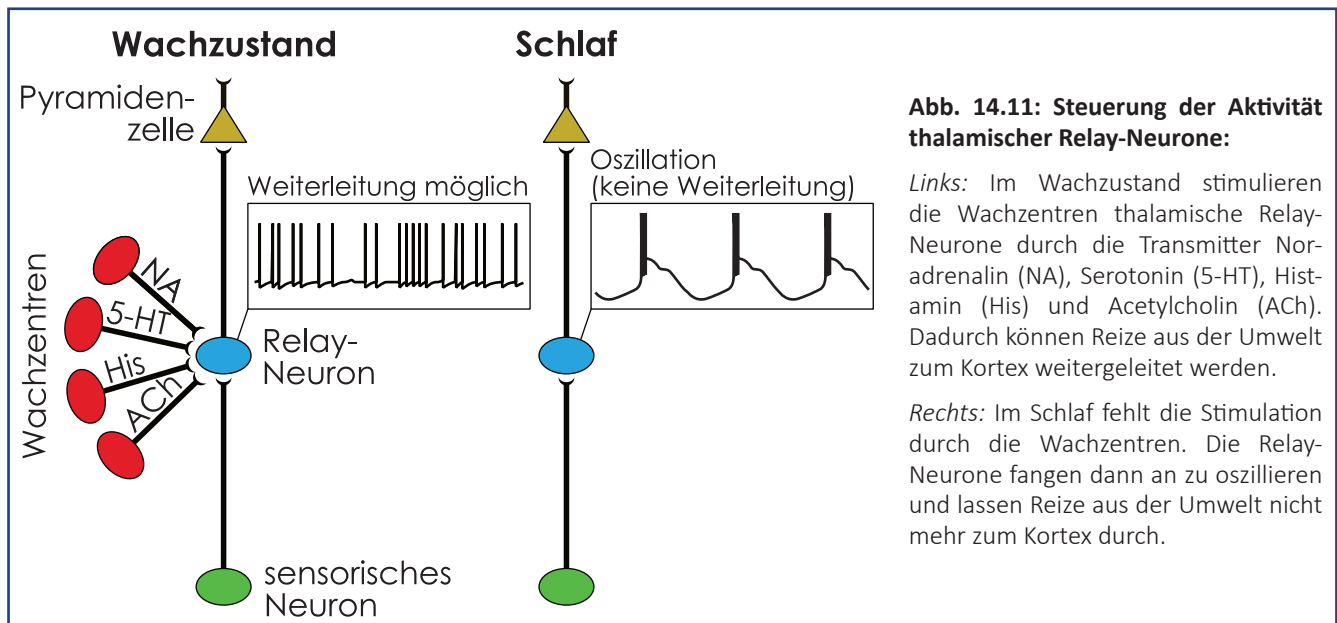


Abb. 14.11: Steuerung der Aktivität thalamischer Relay-Neurone:

Links: Im Wachzustand stimulieren die Wachzentren thalamische Relay-Neurone durch die Transmitter Noradrenalin (NA), Serotonin (5-HT), Histamin (His) und Acetylcholin (ACh). Dadurch können Reize aus der Umwelt zum Kortex weitergeleitet werden.

Rechts: Im Schlaf fehlt die Stimulation durch die Wachzentren. Die Relay-Neurone fangen dann an zu oszillieren und lassen Reize aus der Umwelt nicht mehr zum Kortex durch.

Thalamus. Wie wir gelernt haben, hebt die Stimulation der Relay-Neurone ihr Membranpotential und ermöglicht dadurch eine Übertragung von Afferenzen aus der Peripherie zum Cortex (sh. Abb. 14.11).

Im wachen Zustand ist die Konzentration von Acetylcholin und der Amine (Noradrenalin, Serotonin und Histamin) etwa gleich. Im Non-REM-Schlaf bleibt das Verhältnis von Acetylcholin und Aminen gleich, die Konzentration der beiden Transmitterarten nimmt jedoch ab. Dadurch hyperpolarisieren die Relay-Neurone und sie verfallen in Oszillationen. Im REM-Schlaf nimmt die Konzentration des Acetylcholins zu und die Konzentration der Amine nimmt ab. Die Zunahme der ACh-Konzentration erklärt vermutlich die charakteristische Muskeler schlaffung während des REM-Schlafes.

Übrigens:

Ältere Antihistaminika, die gegen Allergien wie Heuschnupfen verwendet wurden, verursachten als Nebenwirkung Müdigkeit. Sie waren nämlich hirngängig und haben dadurch die Wirkung des Nucleus tuberomammilaris reduziert. Die heutigen Antihistaminika gelangen schwerer ins Hirn und machen deshalb auch weniger müde.

Schlafzentren. Das wichtigste Schlafzentrum ist das **ventrolaterale präoptische Areal (VLPO)** des Hypothalamus. Es hemmt **GABAerg** das **ARAS**. Das im Laufe des Tages durch Energieverbrauch angesammelte

Adenosin (das Abfallprodukt des verbrauchten ATP) gilt als Stimulus für das VLPO. Das erklärt auch, wieso wir müder sind, wenn wir tagsüber aktiver waren. Wir haben dann mehr ATP verbraucht und dadurch mehr Adenosin angesammelt.

Übrigens:

Baldrian ist ein Agonist der Adenosinrezeptoren. Es bindet und aktiviert die Rezeptoren also. Deshalb fördert Baldrian auch das Einschlafen. Da die Wirkung nicht so stark wie die von beispielsweise Benzodiazepinen ist, kann Baldrian rezeptfrei erworben werden. Koffein und Theophyllin (kommt im Tee vor) blockieren die Adenosinrezeptoren und verhindern die schlaffördernde Wirkung des VLPO.

Orexin

Bereits beim Thema „Gastrointestinaltrakt“ haben wir gelernt, dass man mit Hunger schlecht schläft. Das wollen wir uns hier nochmals verdeutlichen.

Ob wir wachen oder schlafen, hängt davon ab, ob die Wach- oder Schlafzentren dominieren. Das Zünglein an der Waage ist dabei – zumindest zum Teil – Orexin. Es handelt sich um einen Transmitter, der aus dem **Hypothalamus** ausgeschüttet wird. Orexin stimuliert die Wachzentren und hält uns damit wach. Die Orexinfreisetzung wird durch Ghrelin stimuliert. **Ghrelin** wird aus dem Magen ausgeschüttet, wenn wir

Hunger haben. Der Schlaf wird also verhindert, damit wir etwas essen. **Leptin** dagegen, das Sättigungshormon unseres Körpers, hemmt die Orexinfreisetzung und lässt uns schlafen.

Chronotyp

Jeder von uns hat einen Chronotyp, der aussagt, wann und wie viel wir schlafen.

Den Chronotyp bestimmt man, indem man unsere durchschnittliche Schlafdauer durch 2 teilt und die erhaltene Zahl zu der Uhrzeit addiert, zu der man an freien Tagen (also wenn man am Folgetag nicht in die Arbeit oder Uni muss) ins Bett geht.

Gehen wir also in der Regel um 11 Uhr abends in Bett und schlafen durchschnittlich 8 Stunden, müssen wir auf 11 Uhr noch 4 Stunden addieren. Unser Chronotyp ist dann aber nicht 15. Der Chronotyp bezieht sich nämlich auf eine bestimmte Uhrzeit. Wir müssen uns vorstellen, dass wir bei 11 Uhr beginnen und dann 4 Stunden weitergehen. Die Uhrzeit, bei der wir dann rauskommen, ist unser Chronotyp. In unserem Beispiel wäre das 3 Uhr.

Übrigens:

Die häufigsten Chronotypen liegen zwischen 3:30 Uhr und 5:30 Uhr.

Mindestschlafdauer und Schlafverhalten. Um gesund zu leben, sollte man mindestens 8 Stunden schlafen. Dank Schule, Uni und Arbeit ist das häufig leider nicht möglich, wenn man abends noch etwas unternimmt. Dafür schlafen viele am Wochenende aus.

Studien haben gezeigt, dass dies nicht gesund ist. Zwar ist es prinzipiell gut, auszuschlafen, allerdings bringt dies unseren Rhythmus (der sich werktags an frühes Aufstehen gewöhnt hat) durcheinander, sodass er sich Montag wieder neu an das frühe Aufstehen gewöhnen muss. Das wiegt die Vorteile des Ausschlafens auf.

Dass Schichtdienst nicht gesund ist, ist mittlerweile vielen klar. Es gibt sogar Anhaltspunkte dafür, dass Schichtdienst das Krebsrisiko steigert.

Nachteulen und frühe Vögel. Manche Menschen gehen spät ins Bett und schlafen dafür lange aus (Nachteulen oder night owls). Andere schlafen früher und stehen dementsprechend auch früher auf (frühe Vögel oder early birds). Beide Arten von Menschen sind prinzipiell in der Lage, genug Schlaf zu finden. Dennoch hat sich gezeigt, dass frühe Vögel gesünder leben als Nachteulen. Die Gefahr, später an hirndegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer zu erkranken, ist bei Nachteulen größer.

Zusammenfassung:

Wir besitzen mehrere innere Zeitgeber, die von der master clock, dem Nucleus suprachiasmaticus, dominiert werden. Er erhält über Melanopsin-positive Ganglienzellen Informationen aus dem Auge über die Lichtverhältnisse.

Melatonin wird bei Dunkelheit freigesetzt und stimuliert die Tiefschlafphase.

Thalamische Relay-Neurone werden im Wachzustand stimuliert und leiten dann Informationen aus der Peripherie ins Gehirn weiter. Im Schlaf verfallen sie durch HCN-Kanäle in Oszillation. Das Gehirn synchronisiert auf diese Weise und wird vor Informationen aus der Umwelt abgeschirmt.

Die wichtigsten Wachzentren sind Locus caeruleus (Noradrenalin), Raphe-Kerne (Serotonin), Nucleus tuberomammillaris (Histamin) und mesopontine Kerne (Acetylcholin). Das wichtigste Schlafzentrum ist das ventrolaterale präoptische Areal.

Im wachen Zustand ist das Verhältnis von Acetylcholin und der Amine etwa gleich. Im Non-REM-Schlaf ändert sich dieses Verhältnis nicht, die absolute Menge an Transmittern nimmt jedoch ab. Im Non-REM-Schlaf nimmt die Menge an Acetylcholin zu, was den Tonusverlust erklärt.

Orexin wird aus dem Hypothalamus ausgeschüttet und stimuliert das Wachzentrum. Ghrelin (Hunger) stimuliert die Orexinfreisetzung und Leptin (Sättigung) hemmt die Orexinfreisetzung.

Unter Chronotyp versteht man die Uhrzeit, bei der man sich zeitlich gesehen in der Mitte seines Schlafes befindet. Mindestens 8 Stunden Schlaf sind empfohlen.

14.4 Physiologie der Oberflächensinne

Begriffserklärungen

Transduktion. Viele Sinneszellen unseres Körpers sind **sekundäre Sinneszellen**. Diese sind nicht in der Lage, Aktionspotentiale zu erzeugen und zählen deshalb nicht zu den Neuronen. Stattdessen bilden sekundäre Sinneszellen bei Aktivierung **Rezeptorpotentiale**. Transduktion beschreibt die Umwandlung eines Reizes in ein Rezeptorpotential. Dabei korreliert die Reizstärke mit der Amplitude des Rezeptorpotentials.

Transformation. Die sekundäre Sinneszelle ist dann in der Lage, über eine Synapse ein nachfolgendes Neuron zu stimulieren. Dieses erzeugt dann ein Aktionspotential. Neurone kodieren die Reizstärke mit der Aktionspotentialfrequenz. Je stärker der Reiz, desto höher die Frequenz. Transformation beschreibt die Umwandlung eines Rezeptorpotentials in Aktionspotentiale bestimmter Frequenz.

Übrigens:

Primäre Sinneszellen kommen beispielsweise beim Geruchssinn vor. Sie können selbst Aktionspotentiale erzeugen und werden deshalb zu den Neuronen gezählt.

Rezeptives Feld. Jede sensorische Nervenfasern innerviert einen bestimmten Abschnitt unseres Körpers (z.B. ein bestimmter Teil unserer Haut). Wird dieser Bereich gereizt, wird der Nerv stimuliert. Die Bereiche nennt man rezeptive Felder. Je größer die rezeptiven Felder, desto schlechter kann man erkennen, wo genau man gereizt wurde. Dem Nerv ist es nämlich ganz egal, wo auf dem rezeptiven Feld die Reizung erfolgt ist. Haben wir also beispielsweise ein rezeptives Feld mit einer Größe von 5×5 cm, wissen wir nur, dass irgendwo dort die Reizung erfolgte. Ist das rezeptive Feld dagegen kleiner, sagen wir 1×1 mm, dann kann man schon eher sagen, wo die Reizung erfolgt sein muss.

Merke:

Je kleiner das rezeptive Feld, desto besser kann man den Ort der Reizung ausmachen.

Proportionalfühler. Proportionalfühler sind Rezeptoren, die die Reizstärke messen. Je stärker der Reiz, desto mehr werden sie aktiviert.

Differentialfühler. Differentialfühler messen nicht die Reizstärke, sondern die Geschwindigkeit, mit der sich die Reizstärke erhöht. Je schneller sich die Reizstärke ändert, desto mehr werden sie aktiviert.

Reine Proportionalfühler kommen bei Mechanorezeptoren nicht vor. Man spricht eher von **Proportional-Differentialfühlern** (PD-Fühler), die besonders stark auf die Geschwindigkeit einer Reizänderung reagieren, aber auch auf die Reizstärke an sich. Wird also ein Reiz auf den PD-Fühler ausgeübt und dann aufrechterhalten, feuern die PD-Fühler am stärksten, wenn der Reiz entsteht (Differentialkomponente), feuern aber auch danach noch weiter, wenn der Reiz mit konstanter Stärke den Rezeptor stimuliert (Proportionalkomponente), bis sie irgendwann adaptieren und ihre Aktivität einstellen.

Übrigens:

Dass es bei den Mechanorezeptoren keine reinen Proportionalfühler gibt, ist auch sinnvoll. Indem die Mechanorezeptoren irgendwann adaptieren, nehmen wir unsere Kleidung, nachdem wir sie angezogen haben, nach einer bestimmten Zeit nicht mehr bewusst wahr.

Sinneseindrücke

Submodalitäten der Sensorik. Sensorik ist nicht gleich Sensorik. Nicht jeder Sinneseindruck ist gleich.

- Mechanorezeption: Erkennung mechanischer Stimuli
- Propriozeption: Angaben über die Lage und Position unseres Körpers (wie sind unsere Gelenke gerade gebeugt, ...)
- Thermozeption: Körpertemperatur
- Nozizeption: Schmerz Wahrnehmung

- Viszerozeption: Wahrnehmungen unserer Organe

ARAS. Damit wir diese Sinneseindrücke wahrnehmen können, müssen sie über den Thalamus zum somatosensorischen Cortex weitergeleitet werden. Teile der sensorischen Fasern jedoch gehen einen anderen Weg. Sie werden zum ARAS geleitet, ein System unseres Gehirns, das für den Wachzustand zuständig ist. Sie stimulieren das ARAS und halten uns wach. Ein besonders starker Stimulus sind dabei Informationen der Nozizeption. Wenn wir Schmerzen haben, können wir daher besonders schlecht schlafen.

Mechanorezeptoren der Haut

Mechanorezeptoren erkennen mechanische Reize, die auf die Haut einwirken. Sie sind an nachfolgenden Nervenfasern gekoppelt, die zum Typ der **A β -Fasern** gehören. Dabei handelt es sich um myelinisierte Fasern, die eine relativ **hohe Leitungsgeschwindigkeit** besitzen. Es gibt **langsam adaptierende (SA = slowly adapting)** und **schnell adaptierende (RA = rapidly adapting)** Rezeptoren. Sie unterscheiden sich darin, wie schnell sie sich an einen Reiz gewöhnen. Schnell adaptierende Rezeptoren gewöhnen sich sehr schnell an einen Reiz und feuern irgendwann nicht mehr, auch wenn der Reiz noch vorliegt. Es handelt sich also um Differentialfühler. Langsam adaptierende Rezeptoren dagegen gewöhnen sich erst sehr spät an Reize und besitzen deshalb auch eine ausgeprägte Funktion als Proportionalfühler.

Die vier Mechanorezeptoren in unserer Haut sind (sh. Abb. 14.12):

- Merkel-Endigung (SAI)
- Ruffini-Körperchen (SAII)
- Meißner-Körperchen (RA)
- Vater-Pacini Körperchen (PC)

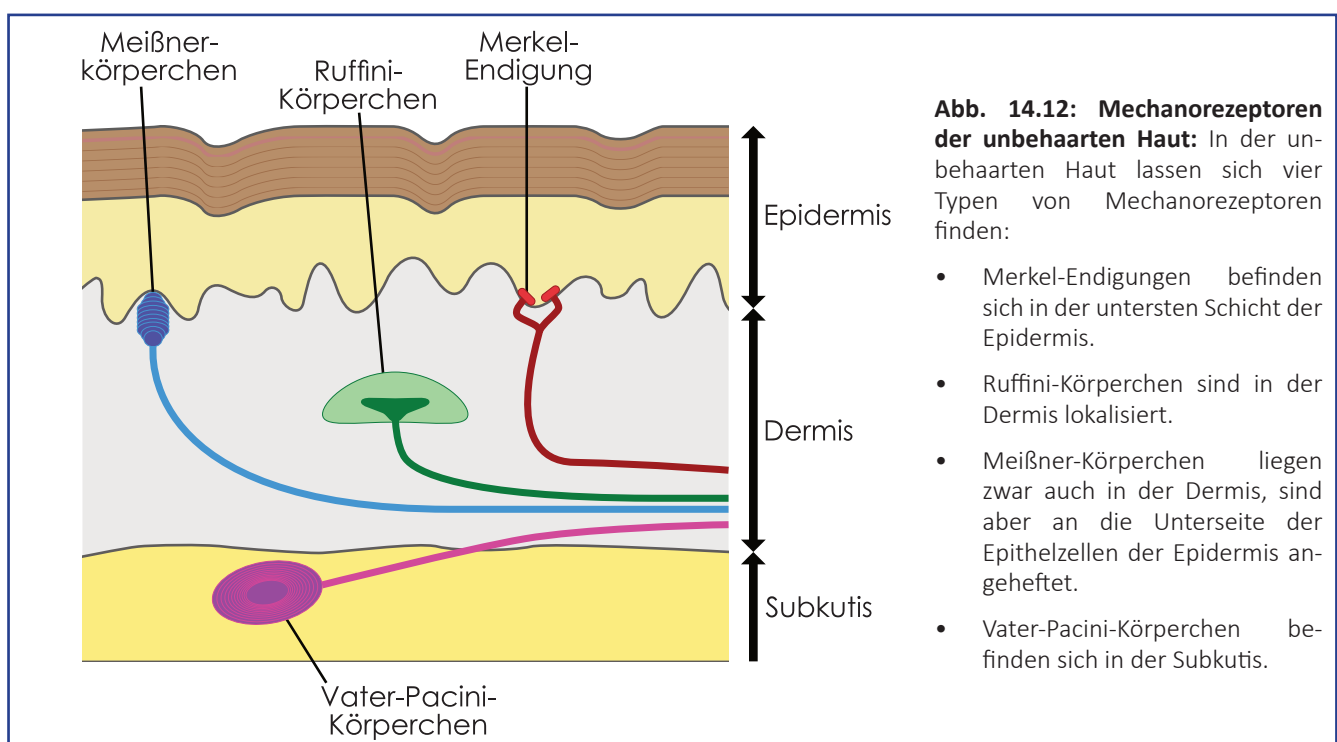
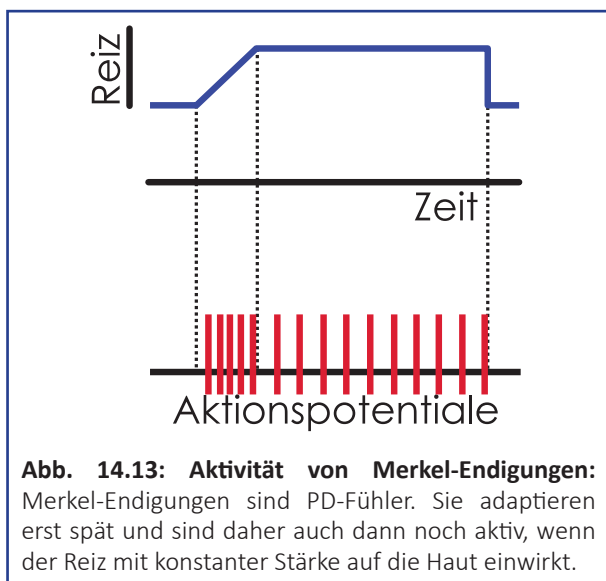


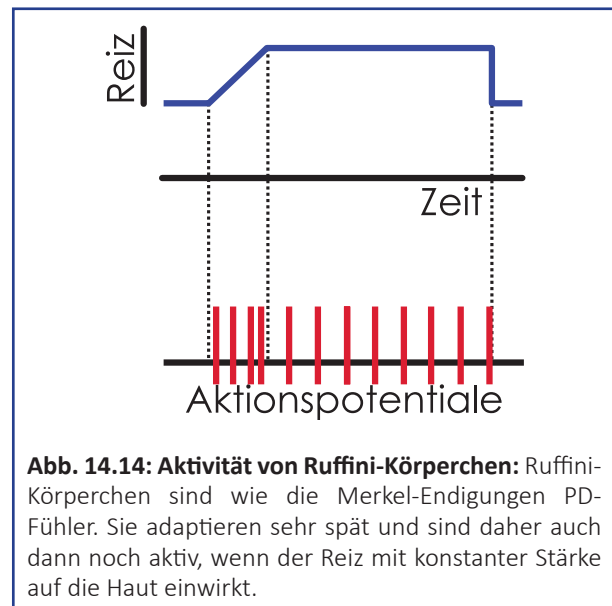
Abb. 14.12: Mechanorezeptoren der unbehauerten Haut: In der unbehauerten Haut lassen sich vier Typen von Mechanorezeptoren finden:

- Merkel-Endigungen befinden sich in der untersten Schicht der Epidermis.
- Ruffini-Körperchen sind in der Dermis lokalisiert.
- Meißner-Körperchen liegen zwar auch in der Dermis, sind aber an die Unterseite der Epithelzellen der Epidermis angeheftet.
- Vater-Pacini-Körperchen befinden sich in der Subkutis.

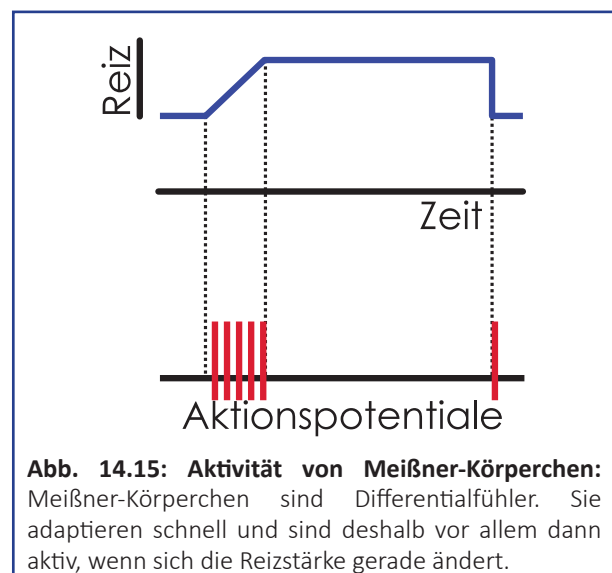
Merkel-Endigungen. Merkel-Endigungen sind in der in der untersten Schicht der **Epidermis** lokalisiert. Damit befinden sie sich aber immer noch oberflächlicher als die anderen Mechanorezeptoren. Sie sind deshalb sehr empfindlich und werden schon durch leichte mechanische Stimuli erregt. Merkel-Endigungen reagieren vor allem auf **Druck** in Form von Berührungen auf der Haut. Am empfindlichsten sind sie für Reize, die in einem Winkel von etwa 90° einwirken. Merkel-Endigungen sind typische **PD-Fühler**. Sie adaptieren erst spät (*sh. Abb. 14.13*) und werden deshalb auch **SAI-Rezeptoren** genannt.



Ruffini-Körperchen. Ruffini-Körperchen kommen (eine Schicht tiefer als die Merkel-Zellen) in der **Dermis** der Haut vor. Sie sind von einer **Kapsel** umgeben und sind deshalb nicht so empfindlich wie die Merkel-Endigungen. Man nennt sie auch **SAII-Rezeptoren**, denn sie adaptieren noch langsamer als die Merkel-Endigungen. SAII-Rezeptoren zeigen ein tonisches Entladungsmuster, es sind also **PD-Fühler** mit nur einer sehr geringen Differential-Komponente (*sh. Abb. 14.14*). Daher sind sie ideal für die Messung von **Dehnungen**. Die Ruffini-Körperchen tragen damit auch zur Propriozeption bei. Bei der Bewegung unserer Gelenke wird die Haut auf verschiedene Arten gedehnt. Daraus kann unser Gehirn ermitteln, in welcher Stellung sich unser Körper gerade befindet.



Meißner-Körperchen. Meißner-Körperchen gibt es nur in der unbehaarten Haut. Sie sind ebenfalls von einer **Kapsel** umgeben, in welche Nervenfasern einmünden. Sie liegen zwar auch in der Dermis, sind aber an die Unterseite der Epithelzellen angeheftet und befinden sich deshalb auch eher oberflächlich. Das macht sie zu sehr empfindlichen Mechanorezeptoren. Meißner-Körperchen adaptieren schnell und sind daher **Differentialfühler**. Sie bilden deshalb besonders die **Geschwindigkeit** eines mechanischen Reizes ab (*sh. Abb. 14.15*). Man nennt sie auch RA-Rezeptoren.



Übrigens:

Für das Abtasten von Gegenständen, z.B. beim Lesen von Blindenschrift, werden vor allem Merkel-Endigungen und Meißner-Körperchen benötigt.

Vater-Pacini-Körperchen. Vater-Pacini-Körperchen sind im **subkutanen Gewebe** anzutreffen. Im histologischen Schnitt bilden sie eine **zwiebelartige Struktur**. Diese Schichten der „Zwiebel“ bestehen aus **Schwanzzellen**. Vater-Pacini-Körperchen **adaptieren sehr schnell** und sind daher ideal für **Vibrationswahrnehmungen**. Sie messen also **Beschleunigungen** (sh. Abb. 14.16). Sie werden als RAI- oder PC-Rezeptoren bezeichnet.

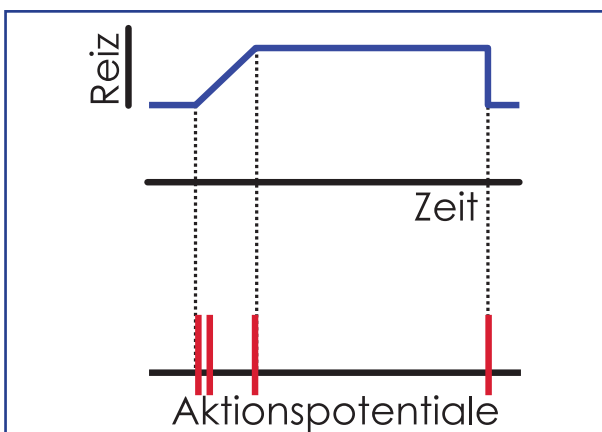


Abb. 14.16: Aktivität von Vater-Pacini-Körperchen:

Vater-Pacini-Körperchen sind Differentialfühler. Sie adaptieren besonders schnell und gelten deshalb als Beschleunigungs- oder Vibrationssensoren. Sie sind dann aktiv, wenn sich die Geschwindigkeit, mit der sich die Reizstärke ändert, erhöht oder erniedrigt. Ändert sich die Reizstärke mit konstanter Geschwindigkeit, adaptieren die Vater-Pacini-Körperchen.

Übrigens:

Vibrationsempfinden benötigt man, um Werkzeuge, wie einen Stift oder ein Skalpell, präzise verwenden zu können. Gleiten wir mit dem Werkzeug über eine Oberfläche, kommt es je nachdem, wie stark wir damit aufdrücken, zu unterschiedlich starken Vibrationen.

Vater-Pacini-Körperchen können Frequenzen von bis zu 400 Hz registrieren. Die größte Empfindlich-

keit findet sich jedoch zwischen 100 und 200 Hertz. Vibrationen über oder unter diesen Werten erfordern eine größere Reizstärke, um wahrgenommen zu werden. Trägt man graphisch auf, bei welchen Frequenzen eine wie große Reizstärke notwendig ist, um die Vater-Pacini-Körperchen zu stimulieren, erhält man eine sogenannte **Tuning-Kurve** (sh. Abb. 14.17) mit einem Abfall im Bereich der größten Empfindlichkeit zwischen 100–200 Hz.

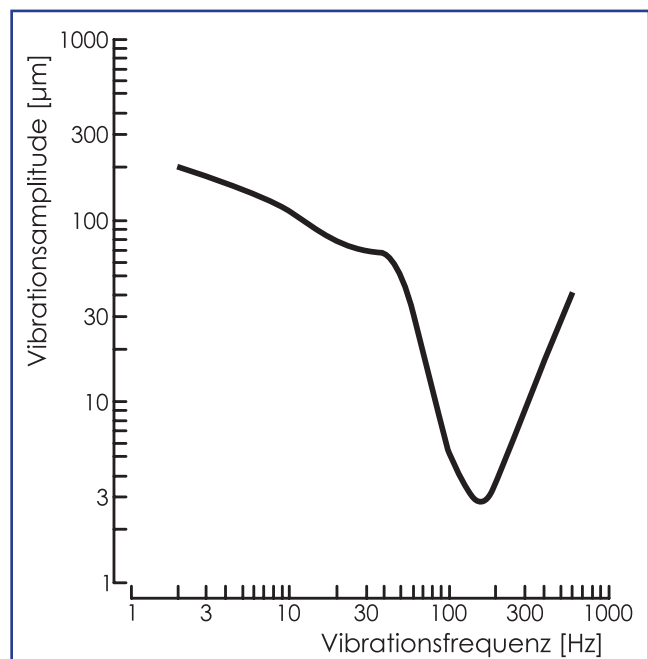


Abb. 14.17: Tuning-Kurve von Vater-Pacini-Körperchen:

Die Achsen sind logarithmisch beschriftet. Gezeigt ist die Vibrationsamplitude (Reizstärke), die eine Vibration haben muss, um von Vater-Pacini-Körperchen erkannt zu werden. Diese minimale Vibrationsamplitude ist abhängig von der Vibrationsfrequenz. Bei einer Vibrationsfrequenz zwischen 100 und 200 Hertz sind Vater-Pacini-Körperchen besonders empfindlich.

Merke:

Sowohl oberflächlich (Merkel & Meissner) als auch tief (Ruffini und Pacini) in der Haut gibt es je einen PD- und einen Differentialfühler.

Haarfollikel-Rezeptoren

Haarfollikel-Rezeptoren kommen in der behaarten Haut vor und ersetzen dort die Meißner-Körperchen. Sie registrieren **Bewegungen der Haarzellen** und erzeugen Empfindungen, die wir als **Kitzelgefühl** wahrnehmen.

Unterschiede der Mechanorezeptoren

Die **unterschiedlichen Adaptationsfähigkeiten** kann man mit dem unterschiedlichen Aufbau der Rezeptoren erklären. Entfernt man bei einem Vater-Pacini-Körperchen beispielsweise die Schwannzellen, verlieren diese ihre schnelle Adaptionsfähigkeit.

Merke:

Je tiefer die Rezeptoren liegen, desto größer sind deren rezeptive Felder und desto geringer ist auch die räumliche Auflösung.

CT-Fasern

Ein fünfter Oberflächensinn wird durch sogenannte CT-Fasern vermittelt, die angenehme Berührungen der behaarten Haut zum Hirn leiten. Sie sind damit für das Streicheln zuständig. CT-Fasern unterscheiden sich in der Kodierung ihrer Reize etwas von den anderen Mechanorezeptoren. Bei den anderen Rezeptoren steigt die Aktionspotentialfrequenz direkt proportional mit der Reizstärke. Je stärker der Reiz, desto stärker wird der Rezeptor stimuliert und desto höher damit die Aktionspotentialfrequenz.

Bei den CT-Fasern ist es anders. Sie zeigen ein Optimum, wenn die Haut mit einer Geschwindigkeit von etwa 3 cm/s gestreichelt wird. Dies erzeugt also die maximale Aktionspotentialfrequenz. Wird die Haut schneller oder langsamer als 3 cm/s gestreichelt, werden die CT-Fasern weniger stimuliert. Interessanterweise ist 3 cm/s auch die Geschwindigkeit, bei der das Streicheln als am angenehmsten empfunden wird.

Auch die Temperatur hat einen Einfluss auf die Aktivität der CT-Fasern. Die größte Aktivität zeigen sie bei einer neutralen Temperatur von etwa 32 °C. Ist es wärmer oder kälter, sind die CT-Fasern weniger aktiv.

Intensitäts- und Unterschiedsschwelle

Intensitätsschwelle. Als Intensitäts- oder Druckschwelle bezeichnet man den Druck, den man auf die Haut ausüben muss, damit man ihn wahrnimmt. Diese Schwelle ist nicht überall gleich. Im Gesicht, am Rumpf und an den proximalen Extremitäten (Oberarm, Oberschenkel) ist sie besonders niedrig. Hier reicht bereits ein sehr kleiner Druck aus. An den Fingern und am Fuß ist die Schwelle dagegen am höchsten. Hier ist die Haut nämlich stark verhornt.

Unterschiedsschwelle. Als Unterschieds- oder Raumschwelle bezeichnet man die Entfernung, die zwei gleichzeitig auf die Haut einwirkende spitze Gegenstände voneinander haben müssen, damit man sie als zwei getrennte Reize wahrnimmt. Sie lässt sich beispielsweise durch zwei Nadeln experimentell nachweisen. Drücken die beiden Gegenstände auf zwei Punkte der Haut, deren Abstand näher als die Unterschiedsschwelle ist, nimmt man sie nur als einen Reiz wahr. An den Fingern, an der Zunge und an den Lippen ist diese Schwelle besonders klein. Hier reicht es schon, wenn die beiden Gegenstände in einem Abstand von 0,5–1 mm auf die Haut einwirken. Am Rumpf dagegen ist die Schwelle sehr hoch. Erst ab einer Entfernung von 40 mm nimmt man zwei getrennte Reize auch getrennt wahr. Grund ist die unterschiedliche Größe der rezeptiven Felder. Diese sind am Rumpf nämlich besonders groß. Drücken beide Gegenstände auf das gleiche rezeptive Feld, wird nur ein Mechanorezeptor stimuliert und wir empfinden die beiden Reize nur als eine Berührung.

Propriozeption

Die Propriozeption ist wichtig, um unserem Gehirn mitzuteilen, in welcher Stellung sich unser Körper gerade befindet. Um in der Klinik zu überprüfen, ob die Propriozeption funktioniert, kann man den Patienten bitten, sich hinzulegen und die Augen zu schließen. Anschließend bewegt man die große Zehe des Patienten entweder nach oben oder nach unten. Der Patient muss dann sagen, in welche Richtung die Zehe bewegt wurde.

Den größten Anteil an der Propriozeption tragen Afferenzen aus den Muskeln. Dazu gehören die Muskelspindeln, die Informationen über die Muskellänge liefern, und die Golgi-Sehnenorgane, die etwas über den Spannungszustand der Muskeln verraten.

Thermorezeptoren

Wir haben zwei Arten von Thermorezeptoren, nämlich **Kalt-** und **Warmrezeptoren**. Es handelt sich um PD-Fühler, die überwiegend auf die Änderung der Temperatur reagieren. Bleibt die Temperatur konstant, adaptieren sie nach einiger Zeit. Deshalb nimmt man beispielsweise irgendwann, nachdem man in einen warmen Raum gekommen ist, die Temperatur gar nicht mehr wahr. Das funktioniert aber nur, wenn die Temperatur nicht zu extrem ist.

Übrigens:

Kaltrezeptoren werden durch myelinisierte A δ -Fasern innerviert, Warmrezeptoren durch die unmyelinisierten C-Fasern.

Bei der sogenannten **Indifferenztemperatur**, bei der uns weder kalt noch warm ist (etwa 31 °C), feuern beide Rezeptoren etwa gleich stark. Bei Temperaturen über 45 °C und unter 10 °C übernehmen die Nozizeptoren und man fühlt den Hitze- oder Kälteschmerz.

Zwei-Schalen-Versuch. Dass es sich bei den Thermozeptoren um PD-Fühler handelt, die überwiegend auf die **Änderung der Temperatur** reagieren, lässt sich durch den Zwei-Schalen-Versuch nach Weber nachweisen. Taucht man die linke Hand in kaltes Wasser und die rechte Hand in warmes Wasser (wobei die Temperaturen nicht mehr als 10 °C von der Indifferenztemperatur abweichen sollten), wird nach einiger Zeit kein Temperaturunterschied mehr wahrgenommen, weil sich die Rezeptoren adaptiert haben. Taucht man nun beide Hände in Wasser der Indifferenztemperatur (also etwa 31 °C), so fühlt sich die linke Hand wärmer an als die rechte. Das liegt daran, dass die linke Hand aus kaltem Wasser in wärmeres Wasser getaucht wurde und die rechte Hand von wärmerem Wasser in (im Vergleich dazu) kälteres Wasser.

Tuning-Kurven. Interessanterweise haben sowohl Kalt- als auch Warmrezeptoren eine „**Optimaltemperatur**“, bei welcher die **Empfindlichkeit maximal** ist. Sowohl darüber als auch darunter **sinkt die Empfindlichkeit** (sh. Abb. 14.18). Das bedeutet, dass mit Ausnahme dieser Optimaltemperatur jeweils **zwei Temperaturen** existieren, bei denen ein Warmrezeptor (oder Kaltrezeptor) mit **gleicher Frequenz**

feuert. Betrachtet man daher nur einen der beiden Rezeptortypen, lässt sich die Temperatur nicht eindeutig bestimmen. Hat ein Warmrezeptor beispielsweise eine bestimmte Frequenz, kann man nicht genau sagen, welche Temperatur vorherrscht, da zwei Temperaturen auf die Frequenz zutreffen. Erst durch den Vergleich der Frequenz von Warm- und Kaltrezeptor kann die Temperatur eindeutig bestimmt werden. Denn auch wenn der Warmrezeptor für eine Frequenz zwei mögliche Temperaturen hat, ist die Frequenz des Kaltrezeptors für die beiden Temperaturen nicht identisch. Das gleiche gilt natürlich auch für den Kaltrezeptor: Auch er hat für je eine Frequenz zwei mögliche Temperaturen, was einen Abgleich mit dem Warmrezeptor erforderlich macht.

Paradoxe Temperaturempfindungen. Berühren wir einen Gegenstand mit sehr hoher Temperatur (über 45 °C), kommt es – bevor der Hitzeschmerz auftritt – zu einer **paradoxen Kälteempfindung**. Die Kaltrezeptoren sind bei so hohen Temperaturen eigentlich gar nicht aktiv. Durch die plötzliche Exposition mit einer so hohen Temperatur können sie aber kurz stimuliert werden, was die Kälteempfindung erklärt. Die **paradoxe Hitzeempfindung**, die entsteht, wenn wir plötzlich mit etwas sehr Kaltem in Berührung kommen, tritt in der Regel nur bei Erkrankungen auf, welche die Nervenleitung beeinträchtigen (z.B. Neuropathien). Kurzzeitige Kälte kann diese Nervenleitungsblockade vor allem in den Wärmerezeptoren lösen, was dann zum Hitzegefühl führt.

Kolumnen in Cortexarealen

Schichten. Die Informationen, die uns unsere Sensorik liefert, werden im Gehirn an den somatosensorischen Cortex weitergeleitet. Der somatosensorische Cortex besteht aus **sechs Schichten** (Neuronensäulen, Kolumnen). Die Informationen kommen aus der Peripherie zum Thalamus und

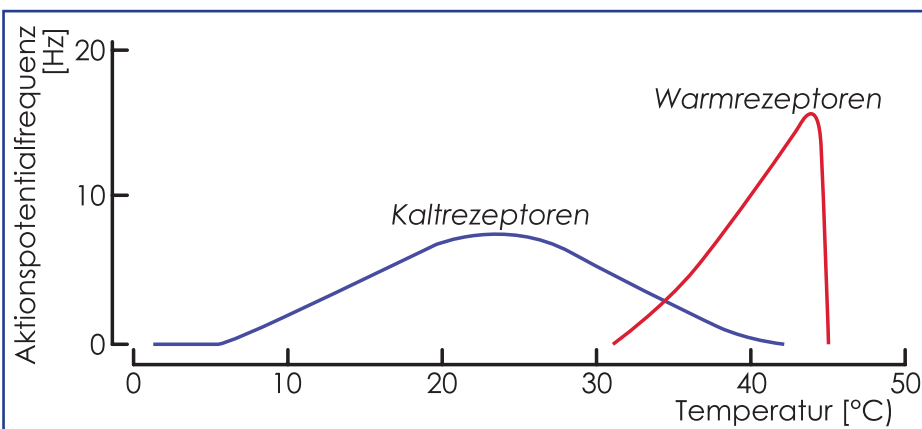


Abb. 14.18: Thermozeption: Gezeigt ist die Aktivität von Kalt- und Warmrezeptoren bei unterschiedlichen Temperaturen. Sowohl Kalt- als auch Warmrezeptoren besitzen eine Temperatur, bei der ihre Aktivität maximal ist. Abgesehen von dieser Optimaltemperatur gibt es für jede Aktionspotentialfrequenz zwei dazu passende Temperaturen.

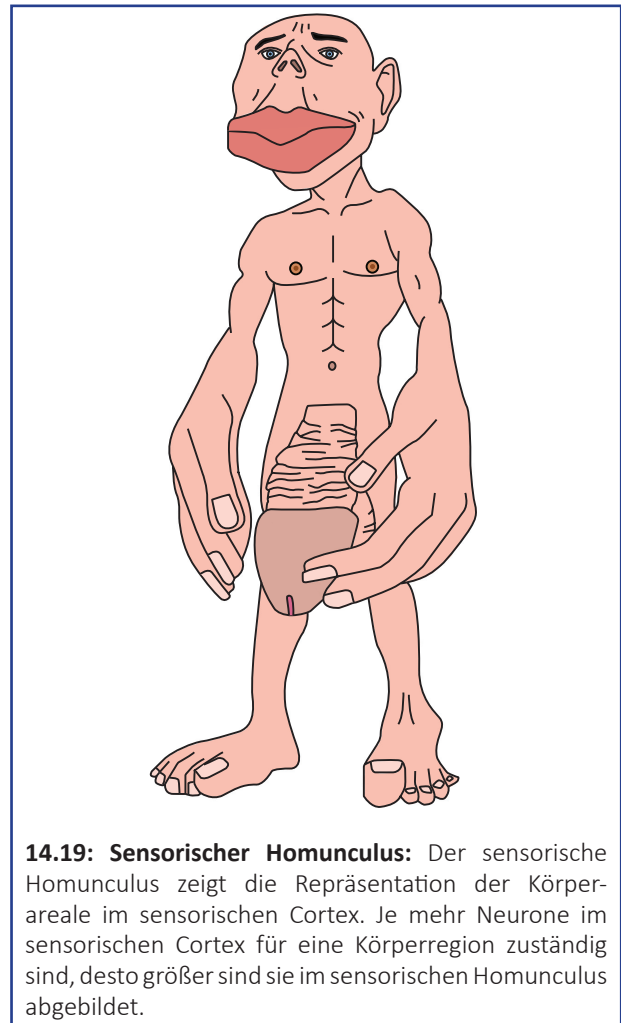
werden von dort in **Schicht IV** des sensorischen Cortex weitergeleitet. Dies ist also die Eingangskolumne. **Schicht V** bildet den Ausgang für die Informationen. Von dort aus werden die sensorischen Informationen an andere Cortexareale weitergeleitet.

Homunculus. Bestimmte Regionen der Körperoberfläche werden besonders gut im somatosensorischen Cortex repräsentiert. Für jeden Körperabschnitt ist also eine bestimmte Anzahl an Neuronen zuständig. Die Menge der Neuronen korrespondiert aber nicht mit der Körperoberfläche. Für Hand und Gesicht sind beispielsweise besonders viele Nerven zuständig, für das Bein eher weniger. Und je mehr Neurone zuständig sind, desto feinfühlicher ist der Körperabschnitt. Dadurch ergibt sich – ähnlich dem motorischen Homunculus – der sensorische **Homunculus** (sh. Abb. 14.19).

Prothopatik und Epikritik. Zur **protopathischen Sensibilität** zählen die **Temperatur- und Schmerz-wahrnehmung**. Die **Epikritik** umfasst **feinere Wahrnehmungen und Differenzierungen**. Dazu zählen Empfindungen, die von den Mechanorezeptoren wahrgenommen werden, also feine Tastwahrnehmungen bzw. Oberflächenwahrnehmungen. All diese Informationen treten in das Rückenmark ein, um dann in ihm zum Gehirn hochzusteigen.

Die **Epikritik** verläuft auf Rückenmarksebene **ungekreuzt** über die **Hinterstrangbahnen** zum Hirnstamm. Erst dort kreuzen die Bahnen auf die Gegenseite und verlaufen über den Thalamus zum Cortex. Die **Protopathik** verläuft **als Vorder- oder Seitenstrangbahn** des Rückenmarks **gekreuzt** zum Thalamus und letztendlich zum Cortex (sh. Abb. 14.20).

Diese Kreuzungen sind bei einer Halbseitenlähmung klinisch relevant, bei der nur eine Hälfte des Rückenmarks (links oder rechts) durchtrennt ist. Angenommen der Patient hat eine **linksseitige Halbseitenlähmung**



14.19: Sensorischer Homunculus: Der sensorische Homunculus zeigt die Repräsentation der Körperareale im sensorischen Cortex. Je mehr Neurone im sensorischen Cortex für eine Körperregion zuständig sind, desto größer sind sie im sensorischen Homunculus abgebildet.

(linke Seite des Rückenmarks ist geschädigt). Unter der durchtrennten Stelle fällt die Epikritik auf der gleichen Seite (hier: links) aus. Weil die Informationen über die Protopathik aber auf die Gegenseite kreuzen, fällt diese auf der Gegenseite (hier: rechts) aus. Denn in der linken Rückenmarkshälfte verlaufen die protopathischen Informationen aus der rechten Körperhälfte. Dieses Phänomen wird als **dissoziative Empfindungsstörung** bezeichnet.

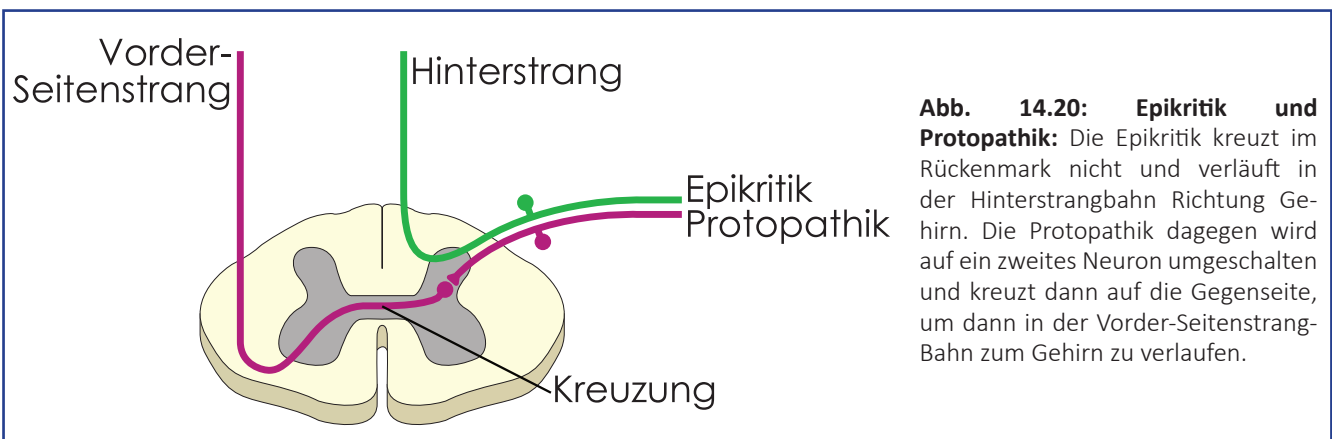


Abb. 14.20: Epikritik und Protopathik: Die Epikritik kreuzt im Rückenmark nicht und verläuft in der Hinterstrangbahn Richtung Gehirn. Die Protopathik dagegen wird auf ein zweites Neuron umgeschaltet und kreuzt dann auf die Gegenseite, um dann in der Vorder-Seitenstrangbahn zum Gehirn zu verlaufen.

Zusammenfassung:

Für die sensorische Wahrnehmung unserer Haut sind Mechanorezeptoren zuständig. Man unterscheidet schnell (RA) und langsam (SA) adaptierende Mechanorezeptoren.

Merkel-Zellen (SA I) befinden sich in der Epidermis und sind für Druckempfindungen zuständig. Ruffini-Körperchen (SA II) sind in der Dermis lokalisiert und erkennen Dehnungen. Meißner-Körperchen (RA) befinden sich in der Dermis an der Grenze zur Epidermis und bilden die Geschwindigkeit eines Reizes ab. Sie spielen beispielsweise beim Abtasten von Oberflächen eine wichtige Rolle. Vater-Pacini-Körperchen finden sich im subkutanen Gewebe und detektieren Vibrationen.

- Transduktion: Übersetzung eines adäquaten Reizes in ein Rezeptorpotential.
- Transformation: Übersetzung des Rezeptorpotentials in eine Folge von Aktionspotentialen.
- Rezeptives Feld: Jener Bereich, der von einem afferenten Nerv innerviert wird. Das bedeutet, dass bei Reizung dieses Bereiches der Nerv ebenfalls gereizt wird.
- Proportionalfühler: Rezeptoren, deren Aktivität mit der Reizstärke korreliert.
- Differentialfühler: Rezeptoren, die bei der Änderung der Reizstärke aktiv sind.

Thermorezeptoren besitzen ausgenommen einer „Optimaltemperatur“, bei der die Aktionspotentialfrequenz maximal ist, für jede Frequenz zwei mögliche dazugehörige Temperaturen. Die tatsächliche Temperatur wird durch einen Vergleich von Kalt- und Warmrezeptor bestimmt.

Unter Protopathik versteht man Temperatur- und Schmerzempfindung. Zur Epikritik zählen feinere (Tast-) Wahrnehmungen. Nur die Protopathik kreuzt im Rückenmark auf die Gegenseite.

14.5 Schmerz (peripher)

Schmerzdefinition

Die *International Association for the Study of Pain* beschreibt Schmerz als ein „unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“

Es gibt verschiedene Arten von Schmerz, die man unterscheiden sollte:

- **Nozizeptiver Schmerz**, der auf Gewebeschädigungen hinweist.
- **Neuropathischer Schmerz**, der Nervenschädigungen anzeigt.
- **Viszeraler Schmerz**, der bei Organschädigungen auftritt.
- **Somatischer Schmerz**, der bei Schädigungen von Muskeln, Gelenken, Haut auftritt.
- **Psychosomatischer Schmerz**, der eine psychische Ursache hat.

Der Begriff Nozizeption beschreibt den Mechanismus der Schmerzwahrnehmung. Schmerzen werden von Nozizeptoren registriert, dabei handelt es sich um spezialisierte Schmerzneuronen. Es gibt drei Arten von Nozizeptoren:

- Mechanische Nozizeptoren
- Polymodale Nozizeptoren
- Inaktive Nozizeptoren

Aus eigener Erfahrung kennt man vielleicht, dass ein schmerzhaftes Ereignis (z.B. wenn man sich in den Finger schneidet) in zwei Phasen unterteilt ist: Am Anfang gibt es einen **kurzen, stechenden Schmerz**, den man sehr gut lokalisieren und damit den Ort der Schädigung zuordnen kann. Im Anschluss folgt ein sich **diffus** ausbreitender, **dumpfer** und langanhaltender Schmerz, der schwieriger zu orten ist.

Der initiale, stechende Schmerz wird durch die **mechanischen Nozizeptoren** vermittelt. Ihre Schmerzweiterleitung wird durch die myelinisierten, schnellen **A δ -Fasern** ermöglicht. Der physiologische Sinn dieser schnellen Schmerzweiterleitung ist der Schutz vor einer Schädigung. Der darauffolgende diffuse Schmerz entsteht durch die **polymodalen Nozizeptoren**. Sie leiten die Reize über unmyelinisierte und damit lang-

same **C-Fasern** weiter. Deshalb wird dieser Schmerz verzögert wahrgenommen. Sie werden als polymodal bezeichnet, weil sie nicht nur durch mechanische, sondern auch durch hitze- und kältebedingte und chemische Reize aktiviert werden.

Inaktive Nozizeptoren sind im Grundzustand inaktiv und werden erst bei **entzündlichen Prozessen aktiviert**. Dann aber reagieren sie sehr empfindlich auf Reize. Das erklärt, wieso wir schmerzempfindlicher sind, wenn die betreffende Stelle entzündet ist.

Übrigens:

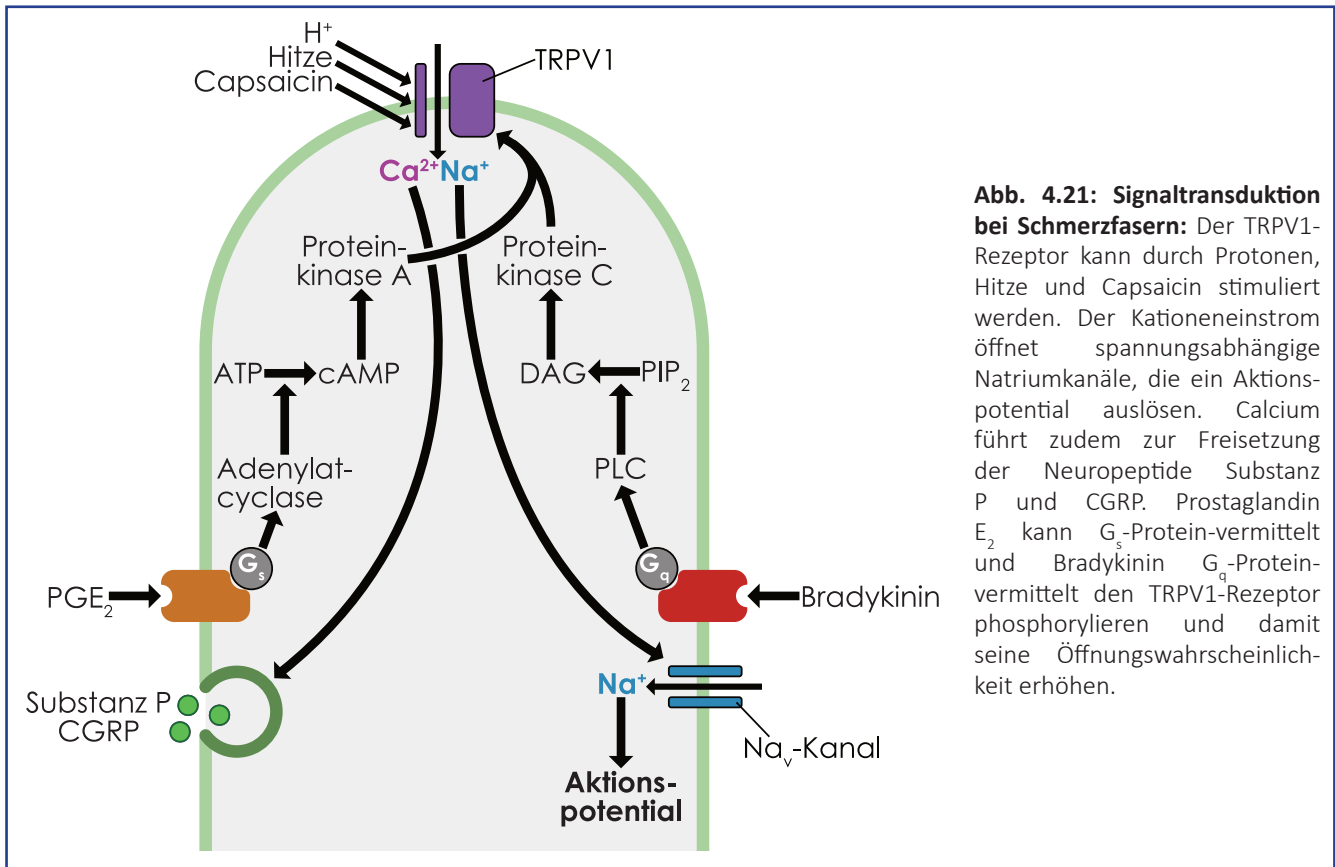
Kitzeln wird durch C-Fasern ans Gehirn geleitet, die eigentlich Teil der Schmerzbahn sind. Kitzeln ist also genau genommen eine besondere Form der Schmerzwahrnehmung. Das ist möglicherweise der Grund, wieso wir vor allem an besonders verletzlichen Körperstellen kitzelig sind.

Aktivierung von Nervenendigungen

Mechanische Schmerzreize können durch dehnungsempfindliche Ionenkanäle erkannt werden. Polymodale Nozizeptoren besitzen zusätzlich ionotrope und metabotrope Rezeptoren, um auch Hitze-, Kälte- und chemische Reize wahrnehmen zu können. Zu den wichtigsten Rezeptoren gehört die Gruppe der „**t**ransient **r**eceptor **p**otential **v**anilloid“-Kanäle (TRPV-Kanäle), deren prominentester Vertreter der **TRPV1-Kanal** ist. Dieser ionotrope Rezeptor wird nicht nur durch verschiedene noxische Liganden sondern auch durch Hitze geöffnet. Der TRPV1-Kanal ist ein unspezifischer Kationenkanal, der bei Öffnung Natrium und Calcium in die Zelle einströmen lässt und den Nozizeptor dadurch depolarisiert. Calcium löst zudem verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden aus, welche die Schmerzwahrnehmung verstärken können.

Der Kälteschmerz wird durch den **TRPM8-Kanal** (**t**ransient **r**eceptor **p**otential **m**elastatin) wahrgenommen, der bei Kältestimulation öffnet. Er wird aber auch durch Menthol aktiviert. Das erklärt das kühle Frischegefühl beim Lutschen eines Mentholbonbons. Der Rezeptor wird deshalb auch als CMR1 („**c**old and **m**enthol **r**eceptor“) bezeichnet.

Zu einer anderen Familie von Rezeptoren gehören die **ASICs** (**A**cid-**s**ensing **i**on **c**hannels), die durch Protonen aktiviert werden können und deshalb für den Säure-vermittelten Schmerz zuständig sind.



Auch die eNaC-Kanäle, die wir aus der Niere kennen, sind an der Schmerzwahrnehmung beteiligt.

Übrigens:

Der TRPV1-Kanal wurde früher auch als Capsaicin-Rezeptor bezeichnet, weil er durch Capsaicin geöffnet werden kann. Capsaicin ist die Substanz in Chili, die wir als scharf wahrnehmen. Das Schärfegefühl ist also eigentlich ein Schmerzsignal. Da Capsaicin eine **lipophile** Substanz ist, nutzt es nicht, wenn wir Wasser trinken, wenn uns scharf ist. Denn Wasser vermag es nicht, die lipophile Substanz vom Rezeptor zu lösen. Stattdessen sollte man etwas Lipophiles essen oder trinken, wie etwa **Milch**. Lipophilen Speisen binden das Capsaicin und lösen es vom Rezeptor. Ein Stück Brot tut es übrigens auch.

Wichtig zu nennen ist auch die Familie der **Na_v-Kanäle 1.6 – 1.9**, bei denen es sich um schnelle spannungsgesteuerte Natriumkanäle handelt. Die Na_v-Kanäle 1.7, 1.8 und 1.9 sitzen überwiegend an der Nervenendigung und wandeln das EPSP, das durch den

Kationeneinstrom der verschiedenen Rezeptoren entsteht, in ein Aktionspotential um. Die Na_v-Kanäle 1.6, 1.7 und 1.8 befinden sich im Bereich des Axons und sind für die Weiterleitung des Aktionspotentials zuständig.

Übrigens:

Ist einer dieser Na_v-Kanäle aufgrund einer **loss-of-function-Mutation** ohne Funktion, so führt dies zur absoluten **Analgesie** (Schmerzlosigkeit). Eine **gain-of-function-Mutation** würde zu einer **Hyperalgesie** (verstärkte Schmerzwahrnehmung) führen.

Übrigens:

Bei einer Lokalanästhesie, z.B. mit Lidocain, wird die Aktionspotentialfortleitung der Schmerzfasern verhindert, in dem die Natriumkanäle gehemmt werden. Dadurch kann eine Schmerzfremheit erreicht werden.

Übrigens:

Nozizeptoren adaptieren nicht. Das ist auch sinnvoll. Schmerz hat prinzipiell ja eine Schutzfunktion. Und es wäre sinnlos, wenn wir den Schmerz irgendwann nicht mehr spüren würden.

Sheldon: „So, als Schlussfolgerung: Ich denke, dass die schmerzhafteste Empfindung, die man fühlt, nachdem man eine Mahlzeit aus scharfen Chillis ausscheidet, der Beweis ist, dass das Rektum einen Geschmackssinn besitzt.“

Amy: „Ich stimme dir zu, aber du bist vom Thema abgekommen. Was wollen wir am Valentinstag machen?“

Sheldon: „Oh, du hast mich erwischt.“

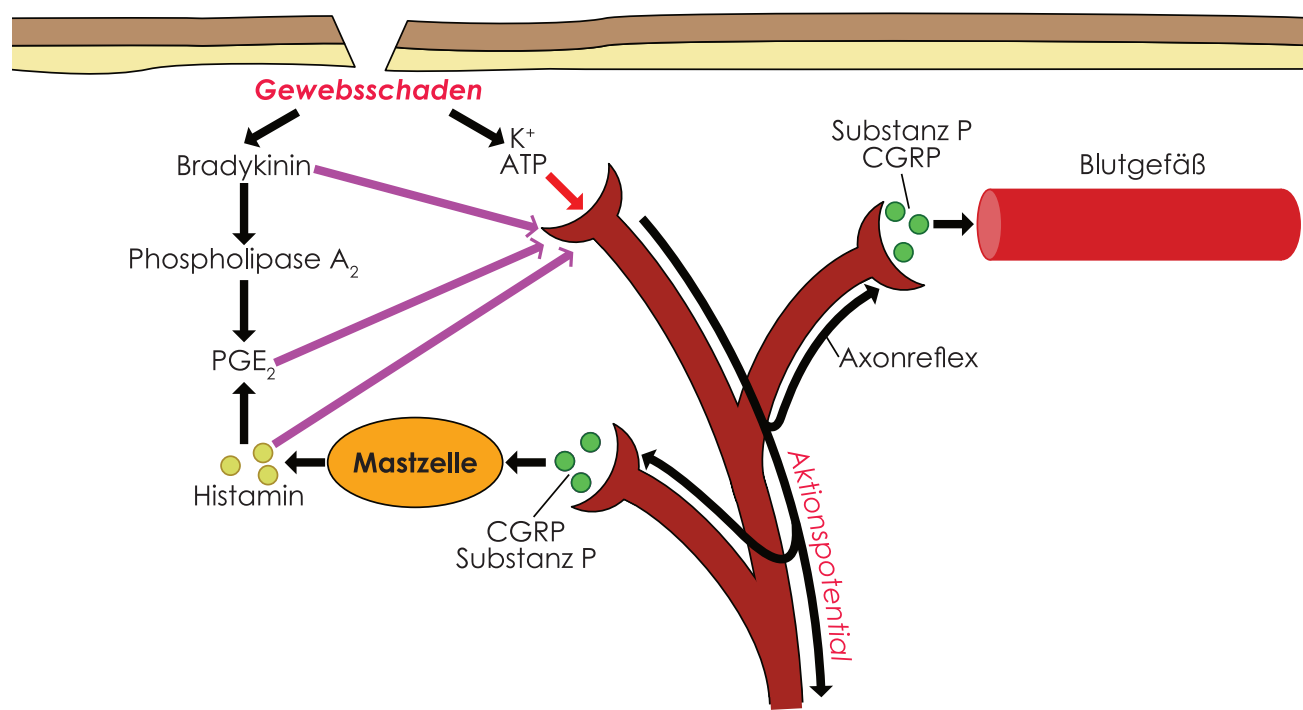
The Big Bang Theory

Periphere Sensibilisierung

Nozizeptoren können, z.B. aufgrund von Entzündungen, sensibilisieren. Sie reagieren dann leichter auf Reize und führen damit schneller bzw. schon bei schwächeren Stimuli zu einer schmerzhaften Empfindung.

Entzündungsmediatoren. Wird Gewebe verletzt, kommt es zu Zellschädigungen, wodurch intrazelluläre Substanzen ins extrazelluläre Milieu gelangen. Darunter sind auch **ATP** und **Kalium**. In hoher Konzentration können sie Nozizeptoren aktivieren und so die Schmerzantwort verstärken. In verletztem Gewebe entsteht außerdem Bradykinin. **Bradykinin** wirkt einerseits direkt auf Nozizeptoren, indem es an G_q -gekoppelte Rezeptoren bindet. Über die Stimulation der Phospholipase C, die DAG produziert, wird die Proteinkinase C aktiviert. Diese kann Rezeptoren der Nozizeptoren, wie den TRPV1, phosphorylieren und damit deren Offenwahrscheinlichkeit erhöhen (*sh. Abb. 14.21*). Andererseits regt Bradykinin über eine Aktivierung der Phospholipase A_2 auch die Produktion von Prostaglandinen an. Ähnlich wie Bradykinin stimulieren sie die Nozizeptoren nicht direkt, sondern

Abb. 14.22: Periphere Schmerzsensibilisierung: Durch einen Gewebsschaden können Nozizeptoren stimuliert werden. Sie schütten dann Substanz P und CGRP aus, welche vasodilatierend wirken und die Gefäßpermeabilität erhöhen. Die beiden Neuropeptide stimulieren außerdem Mastzellen zur Freisetzung von Histamin. Ähnlich wie Bradykinin fördern sie die Bildung von Prostaglandin E_2 . Prostaglandin E_2 , Bradykinin und Histamin sensibilisieren Nozizeptoren und erleichtern damit ihre Aktivierung. Aktive Nozizeptoren leiten ihr Aktionspotential nicht nur zum Rückenmark, sondern auch in andere Endigungen des Nozizeptors (Axonreflex), wo die gleichen Mechanismen in Gang gesetzt werden.



sensibilisieren sie. **Prostaglandin E₂** beispielsweise kann an einen G_s-gekoppelten Rezeptor binden, der die Proteinkinase A aktiviert und – ähnlich wie die Proteinkinase C – TRPV1-Kanäle phosphoryliert und deren Offenwahrscheinlichkeit erhöht. Entzündungen senken außerdem den pH-Wert des Gewebes. Protonen zeigen eine aktivierende Wirkung auf Nozizeptoren.

Calcium-vermittelte Signalkaskaden. Viele der ionotropen Rezeptoren von Nozizeptoren sind unspezifische Kationenkanäle, die auch Calcium einströmen lassen. Calcium wirkt sich unter anderem auch auf die Genexpression aus. Dadurch können vermehrt Kanäle der Na_v-Familie exprimiert werden, was die Signalweiterleitung der Neurone verbessert. Calcium bewirkt außerdem die Freisetzung von **Neuropeptiden**, welche von den Nozizeptoren in Vesikeln gespeichert werden. Dazu gehören beispielsweise Substanz P und CGRP (**c**alcitonin **g**ene-**r**elated **p**eptide). **Substanz P** steigert im umliegenden Gewebe die Kapillarpermeabilität, was den Austritt von Plasma aus den Gefäßen erleichtert. Deshalb führen Verletzungen und Entzündungen oft zu Schwellungen. **CGRP** wirkt vasodilatierend und steigert so die Durchblutung des Gewebes. Das erklärt, wieso gereizte Hautstellen rot werden. Beide Neuropeptide können außerdem Mastzellen, die sich im Gewebe befinden, zur Freisetzung von Histamin anregen. Histamin wirkt ähnlich wie Bradykinin, indem es Nozizeptoren aktiviert und die Prostaglandinsynthese anregt.

Axonreflex. Viele Schmerzneurone verzweigen sich in der Peripherie und bilden damit mehrere

Endigungen aus. Wird eine Endigung aktiviert, wird das Aktionspotential einerseits entlang der normalen Erregungsrichtung (orthodrom) zum Rückenmark geleitet, kann andererseits aber auch entgegen der normalen Erregungsrichtung (antidrom) in die anderen Endigungen des Nervs geleitet werden. Dort kann das Aktionspotential dann zur Ausschüttung von Neuropeptiden führen und die Schmerzwahrnehmung dadurch verstärken. Diesen Mechanismus nennt man Axonreflex (*sh. Abb. 14.22*). Der Axonreflex erklärt, wieso sich eine Entzündung auch auf Körperareale ausbreiten kann, die neben der geschädigten Stelle liegen.

KLINIK: Schmerzhemmende Medikamente (Analgetika)

Viele gängige Schmerzmittel, wie Aspirin, Ibuprofen und Paracetamol, sind Hemmer der **Cyclooxygenase** (COX). Sie werden deshalb auch **COX-Hemmer** genannt. Cyclooxygenase ist ein Enzym, das für die Produktion von Prostaglandinen benötigt wird. Indem COX-Hemmer die Prostaglandin-Synthese stören, verhindern sie die Schmerzsensibilisierung. COX-Hemmer werden auch als **nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)** bezeichnet.

Steroidale Antirheumatika, wie Cortisol, hemmen die **Phospholipase A₂**, welche **Arachidonsäure** aus der Plasmamembran freisetzt. Arachidonsäure ist die Ausgangssubstanz für die Prostaglandinsynthese.

Die potentesten Analgetika gehören zur Gruppe der **Opiate**, welche Opioidrezeptoren blockieren. Ihr Mechanismus wird im nächsten Abschnitt besprochen.

Zusammenfassung:

Schmerz ist ein Warnsignal des Körpers, das auf Schädigungen des Gewebes hinweist. Man unterscheidet verschiedene Formen des Schmerzes:

- Nozizeptiver Schmerz, der auf Gewebeschädigungen hinweist.
- Neuropathischer Schmerz, der Nervenschädigungen anzeigt.
- Viszeraler Schmerz, der bei Organschädigungen auftritt.
- Somatischer Schmerz, der bei Schädigungen von Muskeln, Gelenken, Haut auftritt.
- Psychosomatischer Schmerz, der eine psychische Ursache hat.

Der Begriff Nozizeption beschreibt den Vorgang der Schmerzentstehung. Die Rezeptoren, die Schmerz generieren, nennt man „Nozizeptoren“.

Die myelinisierten A δ -Fasern sorgen für eine rasche Reizweiterleitung und ermöglichen die Empfindung eines stechenden, gut lokalisierbaren Schmerzes. Unmyelinisierte C-Faser melden einen diffusen, schlecht lokalisierbaren Schmerz.

Nozizeptoren nehmen nicht nur mechanische, sondern auch thermische und chemische Reize wahr. Wird der Nozizeptor stimuliert, kommt es zur Entstehung eines Aktionspotentials, das an das Gehirn weitergeleitet werden kann. Dort wird uns der Schmerz als solcher bewusst.

Schmerzmediatoren, die bei der peripheren Sensibilisierung eine Rolle spielen, sind Substanz P und CGRP. Sie erhöhen die Kapillarpermeabilität und stimulierten Mastzellen zur Histaminfreisetzung. Histamin, aber auch Bradykinin und Prostaglandin E₂ verstärken die Schmerzwahrnehmung, indem Nozizeptoren sensibilisiert werden.

Die Schmerzweiterleitung kann man mittels Analgetika hemmen. Nichtsteroidale Antirheumatika (ASS, Diclofenac, Ibuprofen) hemmen das Enzym Cyclooxygenase und damit die Synthese von Prostaglandinen. Das vermindert die Schmerzsensibilisierung. Cortisol hat eine ähnliche Wirkung, indem über Hemmung der Phospholipase A₂ die Prostaglandinsynthese gestört wird.

14.6 Schmerz (zentral)

„Schmerzbahn“

A δ - und C-Fasern bilden im Hinterhorn des Rückenmarks eine Synapse mit dem nächsten Neuron. Das Axon dieser Nervenzelle **kreuzt** auf die Gegenseite und schließt sich der Vorder- oder Seitenstrangbahn des Rückenmarks an, die zum Thalamus verlaufen. Im Thalamus wird der Reiz auf ein drittes Neuron übertragen, das die Informationen dann zum Cortex überträgt. Erst dann wird uns der Schmerz bewusst.

Die Schmerzbahn erreicht im Gehirn eine Vielzahl von Arealen mit z.T. unterschiedlichen Funktionen. Im somatosensorischen Cortex wird die Schmerzwahrnehmung verarbeitet, um bewusst wahrgenommen zu werden. Auch der präfrontale Cortex, der als Sitz unserer Persönlichkeit gilt, wird von der Schmerzbahn angesteuert. Der Schmerz wird außerdem in das limbische System projiziert, welches an der Bildung von Emotionen beteiligt ist.

Spinale Ebene

Die Synapse zwischen Schmerzneuron und Rückenmarksneuron befindet sich in der Hinterstrangwurzel des Rückenmarks. Die präsynaptischen Schmerzneuronen besitzen als Transmitter **Glutamat**. Viele Schmerzneurone schütten zusätzlich noch einen **Cotransmitter** aus, der sich je nach Schmerzneuron unterscheidet: C-Fasern schütten zusätzlich Substanz P oder CGRP aus, A δ -Fasern stattdessen ATP.

Cotransmitter. Die Cotransmitter aktivieren in der Postsynapse die Cyclooxygenasedomäne des Enzyms Prostaglandinsynthase. Das postsynaptische Neuron ist dann in der Lage, Prostaglandine zu produzieren, die an die Präsynapse abgegeben werden. Dort können sie die synaptische Übertragung verstärken. Es findet also eine **positive Rückkopplung** statt. Diesen Vorgang nennt man **synaptische Potenzierung**.

Langzeitpotenzierung. Eine sehr starke Aktivierung der Schmerzneurone kann durch Aktivierung von NMDA-Rezeptoren zur Langzeitpotenzierung führen. Durch den Einstrom von Calcium in das postsynaptische Neuron können vermehrt AMPA-Rezeptoren in die postsynaptische Membran eingebaut werden. Das führt zur Sensibilisierung des postsynaptischen Neurons. Die Langzeitpotenzierung ist gewissermaßen

ein Lernvorgang, durch den oft stimulierte Neurone empfindlicher für zukünftige Reize werden. Man spricht auch von einem Schmerzgedächtnis. Dieser Mechanismus ist an der Entstehung von chronischen Schmerzen und Schmerzüberempfindlichkeit beteiligt. Der Vorgang der Langzeitpotenzierung kann durch die Ausschüttung der Cotransmitter begünstigt werden.

Hemmung der Schmerzwahrnehmung. Absteigende Bahnen können die Schmerzwahrnehmung hemmen. Wichtige Systeme sind der Locus caeruleus (Transmitter: Noradrenalin) und die Raphe-Kerne (Transmitter: Serotonin). Es handelt sich dabei um Kerne im Hirnstamm, die vom **periaquäduktalen Grau** (PAG) aktiviert werden. Das PAG wiederum wird von verschiedenen Cortexarealen, z.B. dem somatosensorischen Cortex, stimuliert. Aktiviert man diese Gebiete im Gehirn, so kann tatsächlich eine **komplette Analgesie** erreicht werden.

Diese absteigenden Bahnen hemmen die Schmerzweiterleitung durch die Aktivierung hemmender Interneurone. Die Interneurone besitzen als Transmitter GABA und Opiode.

Opiode

Opioidrezeptoren sind in der Regel G_i-gekoppelt. Sie führen zu einer **Hyperpolarisation** der Zellen. In Schmerzneuronen kann damit die Erregungsweiterleitung verhindert werden. Der Mensch ist selbst in der Lage Opiode zu produzieren. Sie werden endogene Opiate genannt. Von überragender analgetischer Bedeutung sind die μ -Rezeptoren. Sie kommen in überwiegender Zahl supraspinal, also im Gehirn selbst, vor, weshalb deren Aktivierung zu zentralen analgetischen Wirkungen führt. κ -Rezeptoren hingegen sind in der Regel auf spinaler Ebene zu finden. Bei δ -Rezeptoren weiß man noch nicht so recht, ob und in welchem Umfang eine analgetische Wirkung vorliegt.

Stress. Stress kann situationsabhängig **schmerzhemmend** wirken. Steigende **Cortisolspiegel** während einer Stresssituation lassen nämlich die endogene Opioidproduktion ansteigen. Gleichzeitig hemmt Cortisol die Prostaglandinsynthase.

Nebenwirkungen. Opioidrezeptoren befinden sich nicht nur in unserer Schmerzbahn, sondern auch in vielen anderen Organen, vor allem im Bereich des Gastrointestinaltrakts. Die Gabe von Opiaten kann deshalb zu vielen, teils lebensbedrohlichen, Nebenwirkungen führen. Typische Nebenwirkungen sind Übelkeit, Atemlähmung und Obstipation. Falsch an-

gewendet bergen Opiate außerdem ein hohes Suchtpotential.

Übrigens:

Wenn Opiate zum Beispiel im Rahmen eines Notfalls wegen starker Schmerzen eingesetzt werden müssen, wird häufig direkt ein Übelkeitsminderndes Medikament verabreicht.

Placebo-Effekt

Glaube kann Berge versetzen. Wenn man stark an die Wirkung einer Behandlung glaubt, dann kann sie schon alleine deshalb wirken. Das nennt man Placebo-Effekt. Beim Placebo-Effekt werden im präfrontalen Cortex Erwartungshaltungen generiert, da der Patient glaubt, dass das Medikament funktioniert (auch wenn vielleicht gar kein Wirkstoff enthalten ist). Die Erwartungshaltung kann beispielsweise endogene Opiate freisetzen, die dann schmerzhemmend wirken.

Selbstdisziplin kann die Schmerzbahn ebenfalls inhibieren. Dies funktioniert, weil der präfrontale Cortex (wo unsere Persönlichkeit und unser „hier und jetzt“ residieren) das PAG erreicht und damit die absteigenden schmerzhemmenden Bahnen aktiviert. Deshalb können Kampfsportler mit ihren Köpfen Bretter zertrümmern, ohne mit der Wimper zu zucken.

Viszeraler Schmerz

Der viszerale Schmerz (der Schmerz, der von inneren Organen ausgeht) hat keine eigenen Bahnsysteme, sondern läuft **gemeinsam mit dem somatischen Schmerz**. Dadurch kann eine **Konvergenz von somatischem und viszeralem Schmerz** entstehen. Das kann dazu führen, dass unser Gehirn viszerale Schmerzen nicht als solche erkennt. Deshalb führt ein Herzinfarkt auch oft zu Schmerzen, die in den linken Arm ausstrahlen. Viszerale Schmerzen, die auf ein Körperteil übertragen werden, nennt man **übertragene Schmerzen**.

Erkrankungen von bestimmten Organen führen oft zu charakteristischen übertragenen Schmerzen: Der Herzinfarkt strahlt meistens in den linken Arm. Patienten mit einer entzündeten Gallenblase haben oft Schmerzen in der rechten Schulter. Eine Bauchspeicheldrüsenentzündung führt häufig zu gürtelförmigen Schmerzen. Körperzonen, die man einem Organ zuordnen kann, nennt man auch **Head-Zonen**.

Übertragene Schmerzen sollten nicht mit **projizierten Schmerzen** verwechselt werden. Ein projizierter Schmerz entsteht, wenn man einen Nerv direkt reizt. Stößt man sich zum Beispiel den Ellenbogen, kann der Nervus ulnaris gereizt werden. Dann tut nicht nur der Ellenbogen weh, sondern der Schmerz strahlt bis in die Finger, die von dem Nerven innerviert werden.

KLINIK: Phantomschmerzen

Phantomschmerzen entstehen sehr oft nach **Amputationen**. Wie wir gelernt haben, bildet der somatosensorische Cortex unseren Körper ab. Jedes Körperteil wird von einer bestimmten Anzahl an Neuronen vertreten. Wenn ein Körperteil plötzlich fehlt (durch Amputation etwa), ist dessen Repräsentation im Cortex nicht vollständig ausgelöscht. Zwar verlagert sich in dessen Gebiet die Repräsentation anderer Körperteile, oft aber nicht vollständig. Da unser Körper also nach wie vor Neurone für das amputierte Glied hat, kommt es oftmals zu Schmerzen an amputierten Stellen, obwohl es das Körperteil gar nicht gibt. Gleichfalls löst manchmal die Reizung von den Körperteilen, die den Cortexbereich des amputierten Körperteils übernommen haben, das Phänomen aus, dass man Empfindungen in den amputierten Körperteilen wahrnimmt.

Zusammenfassung:

A δ - und C-Fasern werden bei Eintritt in das Rückenmark im Hinterhorn auf das zweite Neuron umgeschaltet. Nach der Umschaltung kreuzen die Bahnen schon auf derselben spinalen Ebene auf die kontralaterale Seite des Rückenmarks und gelangen dann über aufsteigende Bahnen (als Vorderstrangbahn bzw. Seitenstrangbahn) zum Thalamus und dann zum Cortex.

Nozizeptoren schütten an ihrer Synapse mit dem zweiten Neuron der Schmerzbahn Glutamat aus. Oft wird zudem noch Substanz P, CGRP oder ATP als Cotransmitter sezerniert. Cotransmitter führen im postsynaptischen Neuron zur Prostaglandinsynthese, was die synaptische Übertragung verstärkt.

Schmerzneurone sind zur Langzeitpotenzierung in der Lage. Lange oder starke Reize können so die Schmerzübertragung verbessern. Man spricht auch von Schmerzgedächtnis. Chronische Schmerzen lassen sich unter anderem auf diesen Mechanismus zurückführen.

Opioide können über eine G_i-gekoppelte Signalkaskade die Stimulation von Neuronen der Schmerzbahn erschweren.

Die Wirkung des Placebo-Effekts lässt sich auf die Freisetzung von endogenen Opioiden zurückführen.

15. Auditorisches und Vestibuläres System

Der Mensch hat zwei Ohren und eine Zunge, damit er doppelt so viel hören kann, wie er spricht. Das sagte einmal der antike Philosoph Epiktet. Wie das genau mit den zwei Ohren funktioniert, soll Gegenstand dieses Kapitels sein. In der Klinik hat dieses Thema eine große Relevanz, denn Schwerhörigkeit und Schwindel sind im Alter keine seltenen Begleiter, vor allem in unserer Zeit, wo der Verkehr unseren Alltag mit unfreiwilliger Hintergrundmusik füllt. Also gut aufgepasst, schiebt die Zunge in den Mund zurück und haltet die zwei Ohren steif!

Kevin de Silva, Dhurjati Paul

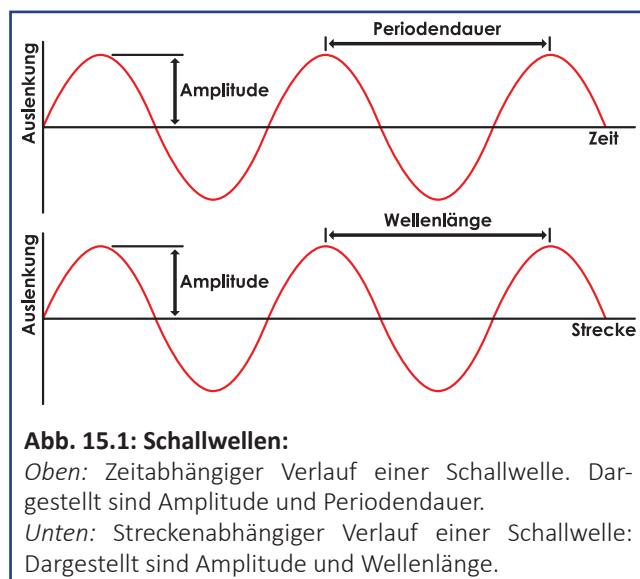
15.1 Physikalische Grundlagen	446
15.2 Periphere Verarbeitung im auditorischen System	450
15.3 Zentrale Verarbeitung im auditorischen System	459
15.4 Sprechen und Sprache	462
15.5 Vestibuläres System	465

15.1 Physikalische Grundlagen

Grundlagen von Akustik und Schalldruck

Wir haben eine gute und eine schlechte Nachricht: Wir müssen uns mit den physikalischen Grundlagen der Akustik beschäftigen. Glücklicherweise ist das gar nicht so schwer, wie es auf den ersten Blick vielleicht wirkt.

Schall. Das, was wir als Klänge, Töne und Geräusche wahrnehmen, ist Schall. Schall ist nichts anderes als **Schwingungen** in einem Medium. Wenn wir sprechen, bringen wir zum Beispiel die Luft zum Schwingen. Diese Schwingungen breiten sich wellenförmig aus und erzeugen die sogenannten **Schallwellen**. Jede Schallwelle hat eine Frequenz und eine Amplitude (*sh. Abb. 15.1*). Die Frequenz beschreibt, wie oft die Schallwellen in einer Sekunde schwingen, die Amplitude dagegen beschreibt die höchste Auslenkung der Schallwellen. Je höher die Frequenz, desto höher ein Ton. Je höher die Amplitude, desto lauter der Ton.



Die Frequenz f errechnet sich durch den Kehrwert der Periodendauer T . Die Periodendauer beschreibt, wie viele Sekunden eine Schallwelle braucht, um wieder den Ausgangszustand ihrer Schwingung zu erreichen.

$$f = \frac{1}{T}$$

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit einer Schallwelle ist von dem Medium abhängig, in dem sie sich bewegt. In Luft beträgt die Geschwindigkeit etwa **335 m/s**.

Wellenlänge. Als Wellenlänge wird die Strecke bezeichnet, nach der eine Schallwelle wieder den Ausgangszustand ihrer Schwingung erreicht hat. Sie berechnet sich durch:

$$\lambda = \frac{c}{f}$$

Hierbei steht λ für die Wellenlänge, c für die Ausbreitungsgeschwindigkeit und f für die Frequenz.

Wenn man weiß, dass die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Schalls in Luft 335 m/s beträgt und unser Ohr für einen Wellenlängenbereich von 17 mm bis 21 m empfindlich ist, so kann man mithilfe der obigen Formel den dynamischen Bereich ausrechnen, in dem wir etwas hören können. Dieser Frequenzbereich reicht ungefähr von 16 Hertz bis 16.000 Hertz. Je nach Buch schwanken diese Werte etwas. Wir finden, dass man sich unsere Angabe am leichtesten merken kann.

Merke:

Das menschliche Gehör kann Töne mit einer Frequenz von 16 Hz bis 16 kHz wahrnehmen.

Schalldruckpegel

Weil Schall die Luft zum Schwingen bringt, erzeugt Schall auch einen gewissen Druck. Der Schalldruck ist definiert als pro Fläche (A) wirkende Kraft (F):

$$p = \frac{F}{A}$$

Rechnen mit dem Schalldruck gestaltet sich aufgrund unhandlicher Zahlen als unangenehm. Man formt ihn deshalb zum Schalldruckpegel L_p um, der mit der Einheit Dezibel [dB] angegeben wird. Das Wort „Pegel“ bezeichnet eine logarithmische Größe. Er weist darauf hin, dass man einen Wert in Relation zu einem Bezugswert betrachtet. In unserem Fall wird der Schalldruck in Relation zu einem Bezugsdruck p_0 gesetzt. p_0 beträgt $2 \times 10^{-5} \text{ N/m}^2$. Die Definition dieses Wertes hat historischen Ursprung. Fälschlicherweise wurde er für die Hörschwelle (also der Schalldruck, bei dem wir zu hören beginnen) bei 1 kHz gehalten.

Der Schalldruckpegel errechnet sich durch:

$$L_p = 20 \times \log \left(\frac{P_x}{P_0} \right)$$

Wie ändert sich der Schalldruckpegel, wenn man den Schalldruck verdoppelt?

Berechnen wir beispielsweise den Schalldruckpegel für einen Schalldruck von $2 \times 10^{-3} \text{ N/m}^2$ erhalten wir 40 dB. Verdoppeln wir den Schalldruck auf $4 \times 10^{-3} \text{ N/m}^2$, kommen wir auf 46 dB. Der Schalldruckpegel hat sich also um 6 dB erhöht. Diese Faustregel ist auf die Verdoppelung eines jeden Schalldrucks anwendbar.

Merke:

Bei Verdoppelung des Schalldrucks erhöht sich der Schalldruckpegel um 6 dB.

Übrigens:

Eine Vervielfachung des Schalldrucks führt deshalb nur zu kleinen Veränderungen des Schalldruckpegels, weil es sich beim Schalldruckpegel um eine logarithmische Größe handelt.

Ton, Klang und Geräusch

Die Wörter Ton, Klang und Geräusch werden oft synonym verwendet. Physikalisch betrachtet beschreiben sie allerdings unterschiedliche Ereignisse (sh. Abb. 15.2).

Ton. Ein Ton beschreibt eine Sinusschwingung, also ein Schallereignis, das nur aus einer einzigen Frequenz besteht. Ein Ton entsteht, wenn man beispielsweise eine Stimmgabel zum Schwingen bringt.

Klang. Ein Klang besteht aus mehreren Tönen. Typischerweise hat ein Klang einen Grundton und verschiedene Obertöne, wobei die Frequenz der Obertöne ein ganzzahliges Vielfaches der Frequenz des Grundtons ist. Musikinstrumente erzeugen Klänge.

Geräusch. Ein Geräusch besteht aus unsystematisch zusammengesetzten Frequenzanteilen ohne periodischen Charakter. Die meisten Schallereignisse in unserem Alltag sind Geräusche.

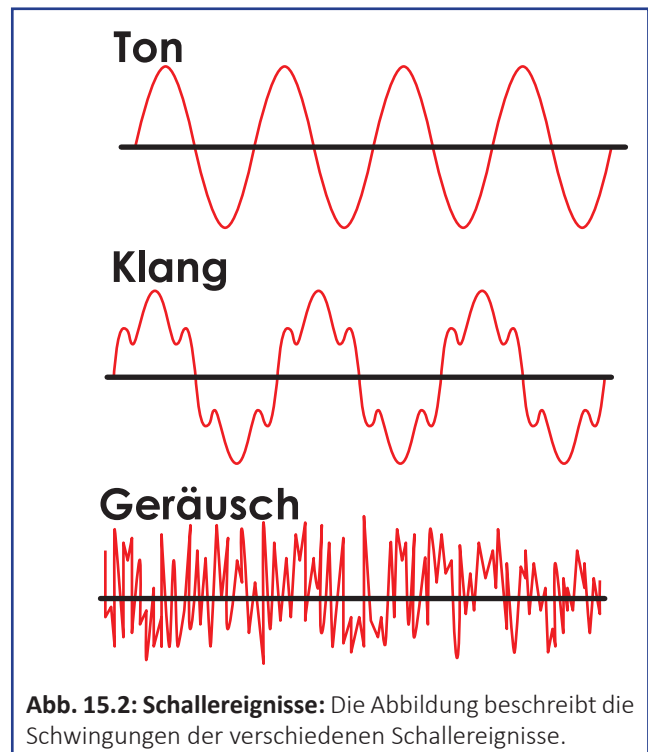


Abb. 15.2: Schallereignisse: Die Abbildung beschreibt die Schwingungen der verschiedenen Schallereignisse.

Das menschliche Gehör

Dem menschlichen Gehör sind Grenzen gesetzt. Der Mensch kann den Schall nur hören, wenn dieser zwischen der **Mindestfrequenz** von ca. **16 Hz** und der **Höchstfrequenz** von ca. **16 kHz** liegt. Die größte Empfindlichkeit hat das Gehör im Bereich von 2–5 kHz. Im Alter nimmt die Fähigkeit, sehr hohe Töne zu hören, jedoch ab (Presbyakusis).

Unser **subjektives Empfinden** der Lautheit eines Tones hängt nicht nur vom Schalldruck ab, sondern auch von der Frequenz. Hohe Töne werden bei gleichem dB-Wert häufig als leiser empfunden. Damit man die subjektive Lautstärke unterschiedlicher Töne vergleichen kann, wurde der **Lautstärkepegel** eingeführt (sh. Abb. 15.3). Die Lautstärke wird in **Phon** angegeben. Trägt man Frequenz und Schalldruckpegel graphisch auf, kann man **Isophon-Kurven** bestimmen. Dabei handelt es sich um die Punkte im Graphen, die den gleichen Lautstärkepegel haben. Die Isophon-Kurve für 50 Phon zeigt beispielsweise für jede Frequenz an, wie groß der Schalldruckpegel sein muss, damit ein Ton immer mit einer Lautstärke von 50 Phon wahrgenommen wird.

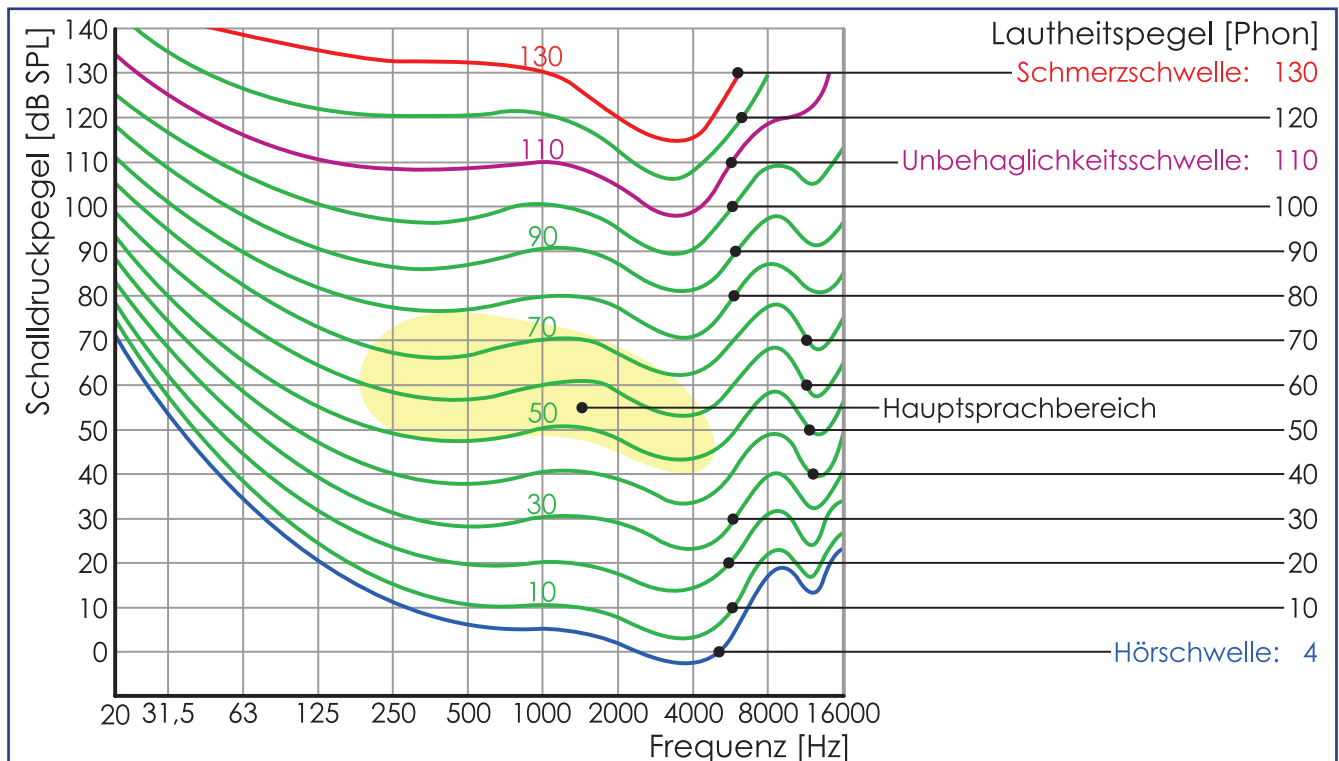


Abb. 15.3: Hörkurven: Gezeigt sind verschiedene Isophon-Kurven. Alle Punkte auf einer Isophon-Kurve werden als gleich laut wahrgenommen. Bei einer Frequenz von 1000 Hz ist der Schalldruckpegel gleich dem Lautheitspegel.

Merke:

Bei 1000 Hz sind Schalldruckpegel und Lautstärkepegel gleich groß. Für andere Frequenzen können die beiden Größen rechnerisch nicht ineinander überführt werden.

Der **Hörbereich** liegt zwischen **4 und 130 Phon**, wobei sich der Bereich, in dem der überwiegende Teil des Sprechens abläuft, von 50 bis 70 Phon erstreckt. Ab 110 Phon erscheint ein Ton unangenehm, ab 130 dann schmerzhaft.

Unter der **Hörfläche** versteht man den Frequenz- und Schalldruckpegelbereich, der vom menschlichen Gehör wahrgenommen werden kann.

Übrigens:

Damit man die subjektive Lautstärke eines Tons mit einem Gerät messen kann, muss das Gerät an die Empfindlichkeit des menschlichen Gehörs angepasst werden. Dafür muss es so eingestellt sein, dass es den Ton in hohen und tiefen Frequenzen schlechter wahrnimmt. Dies wird durch den **dB(A)-Filter** ermöglicht.

Merke:

- Die Hörschwelle, also die Lautstärke, ab der man überhaupt etwas hört, liegt bei 4 Phon.
- Der Hauptsprachbereich, in dem also der überwiegende Teil des Sprechens abläuft und innerhalb dessen unser Gehör am empfindlichsten ist, liegt bei 50–70 Phon.
- Die Unbehaglichkeitsschwelle, ab der ein Schallereignis unangenehm wird, liegt bei 110 Phon.

Zusammenfassung:

Schall ist nichts weiter als Schwingungen in einem Medium. Eine Schallwelle ist charakterisiert durch ihre Amplitude und Frequenz. Die Wellenlänge wird berechnet durch:

$$\lambda = \frac{c}{f}$$

Der Schalldruck ist definiert als pro Fläche (A) wirkender Druck (p). Der Schalldruckpegel berechnet sich durch:

$$L_p = 20 \times \log \left(\frac{P_x}{P_0} \right)$$

p_0 ist der Bezugsschalldruck und beträgt definitionsgemäß stets $2 \times 10^{-5} \text{ N/m}^2$.

Ein Ton ist eine Sinusschwingung, die aus nur einer Frequenz und Amplitude besteht. Ein Klang besteht aus einem Grundton und mehreren Obertönen. Die Frequenzen der Obertöne sind dabei Vielfache der Grundfrequenz. Ein Geräusch enthält viele unsystematisch zusammengesetzte Frequenzanteile ohne periodischen Verlauf.

Der Lautheitspegel beschreibt, die subjektive Lautheit, mit der ein Ton wahrgenommen wird. Zwei Töne mit gleichem Phon-Wert werden gleich laut empfunden.

- Die Hörschwelle ist die Lautstärke, ab der man etwas hört: 4 Phon
- Der Hauptsprachbereich ist der Frequenz- und Schalldruckpegelbereich, in dem der überwiegende Teil des Sprechens abläuft und in dem unser Gehör am empfindlichsten ist: 50-70 Phon.
- Die Unbehaglichkeitsschwelle ist der Phon-Wert, ab dem das Hören unangenehm ist: 110 Phon
- Die Schmerzschwelle ist die Lautstärke, bei der ein Schallereignis als schmerzhaft wahrgenommen wird: 130 Phon

Als „Hörfläche“ bezeichnet man den Frequenz- und Schalldruckpegelbereich, der vom menschlichen Gehör wahrgenommen werden kann.

15.2 Periphere Verarbeitung im auditorischen System

Nach der Physik wird es jetzt richtig interessant. Was passiert mit dem Schall, nachdem dieser unsere Ohren erreicht? Darum soll es im Folgenden gehen.

Von der Außenwelt zum Innenohr

Die **Ohrmuschel** ist vergleichbar mit einer Antennenschüssel und hat die Aufgabe den Schall „einzufangen“. Der Weg des Schalls führt über den äußeren Gehörgang zum Trommelfell. Ab dem Trommelfell beginnt das Mittelohr.

Impedanz. Schallwellen bringen das Trommelfell zum Schwingen. Das Trommelfell gibt die Schwingungen an die Gehörknöchelchen (Malleus, Incus und Stapes) weiter, die miteinander verbunden sind. So können die Schwingungen bis ans ovale Fenster weitergeleitet werden, welches den Zugang zum Innenohr darstellt. Hier ergibt sich ein großes Problem der Schallübertragung. Im Mittelohr befindet sich Luft, im Innenohr aber Flüssigkeit. Bei der Änderung eines Mediums kann Schall reflektiert werden. An Luft-Flüssigkeitsgrenzen wie hier würde unter normalen Umständen

über 90% des Schalls reflektiert werden, weil die Impedanz (also der Wellenwiderstand) des Wassers wesentlich höher als die Impedanz der Luft ist.

Merke:

Wenn sich die Impedanz zweier Medien unterscheidet, wird Schall am Übertritt zwischen den beiden reflektiert. Je mehr sich die Impedanz unterscheidet, desto mehr Schall wird reflektiert.

Würde der Großteil des Schalls reflektiert werden, würden wir nichts hören, weil kaum etwas im Innenohr ankommt. Unser Mittelohr ist deshalb in der Lage, die Impedanz anzupassen und damit die Schallreflexion zu verhindern.

Merke:

Die Aufgabe des Mittelohres ist die Impedanzanpassung.

Impedanzanpassung. Die Impedanzanpassung erfolgt auf drei Wegen:

1. Das ovale Fenster hat eine viel kleinere Fläche als das Trommelfell. Da das ovale Fenster **kleiner** ist,

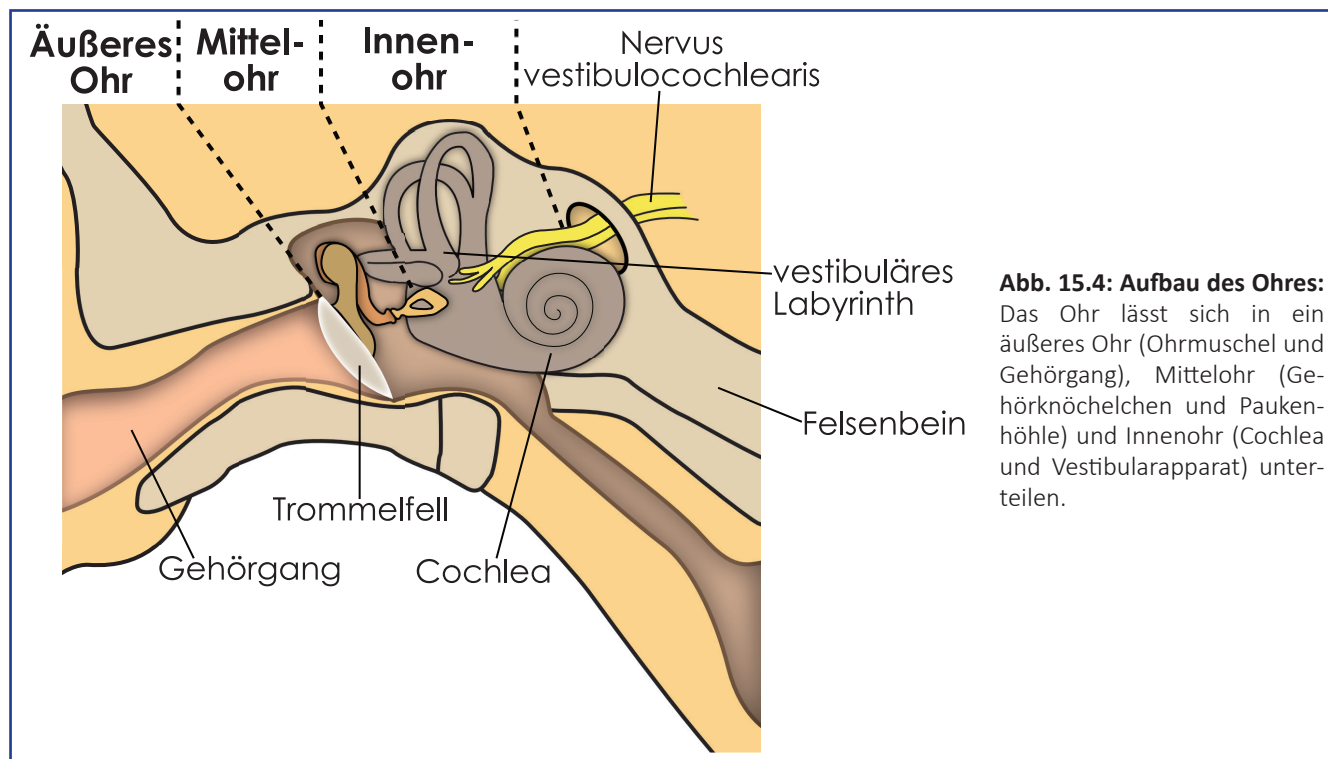


Abb. 15.4: Aufbau des Ohres: Das Ohr lässt sich in ein äußeres Ohr (Ohrmuschel und Gehörgang), Mittelohr (Gehörknöchelchen und Paukenhöhle) und Innenohr (Cochlea und Vestibularapparat) unterteilen.

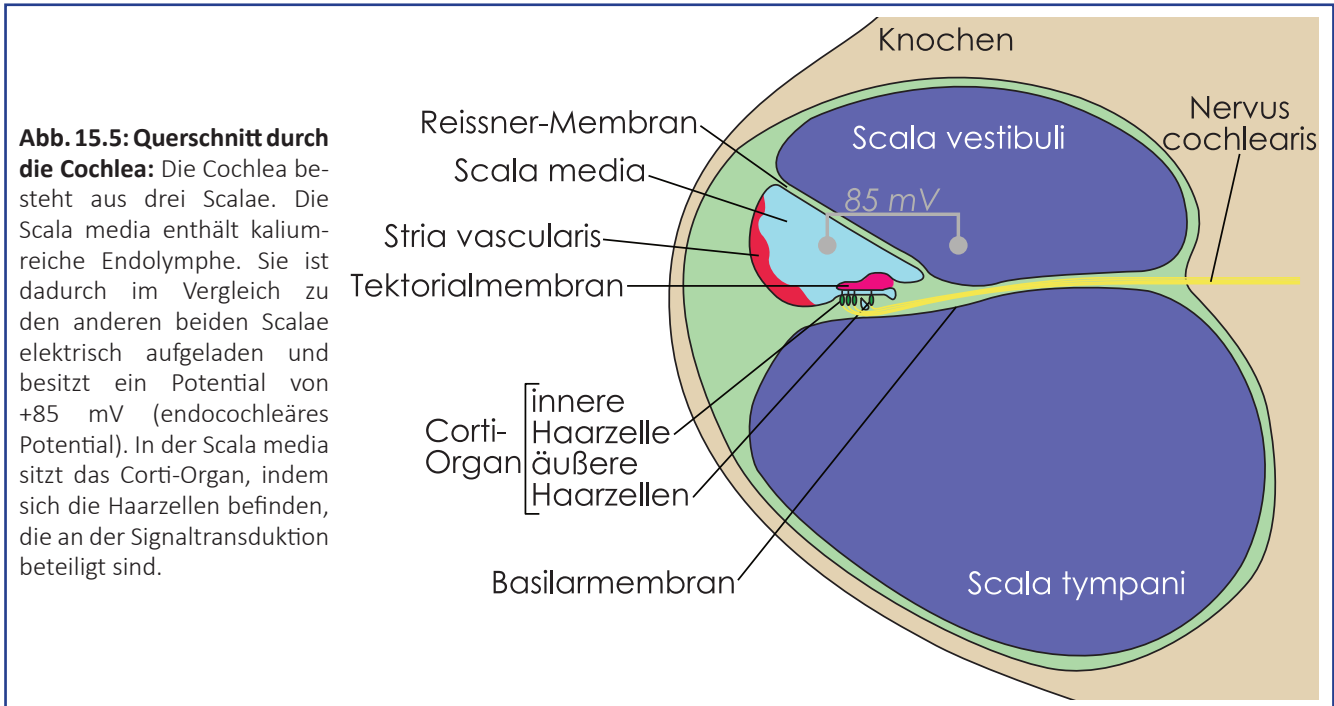
muss viel weniger Energie investiert werden, um die Membran in Schwingungen zu versetzen. Für die Schwingungen wird also weniger Energie verbraucht als beim Trommelfell. Die Energie, die eingespart wird, kann dann in die Weiterleitung des Schalls investiert werden, indem am ovalen Fenster ein **größerer Druck** erzeugt wird.

2. Sehr bedeutend ist, dass die **Geschwindigkeit der Steigbügelbewegung** kleiner ist als die Trommelfellschwingungen. Da die Impedanz der Quotient aus Druck und Geschwindigkeit ist, bedeutet eine niedrigere Geschwindigkeit eine **größere Impedanz am Steigbügel als am Trommelfell**. Durch die Vergrößerung der Impedanz des Mittelohres kann sie der (höheren) Impedanz des Innenohres angepasst werden. Denn wie wir gelernt haben, wird weniger Schall reflektiert, wenn sich die Impedanzen der beiden Medien ähnlich sind.
3. Die Schwingungen des Trommelfells werden durch die Gehörknöchelchen zum ovalen Fenster geleitet. Die **gelenkige Verbindung** der Gehörknöchelchen ergeben verschieden große **Hebelarme**, welche zu einer weiteren Erhöhung des Druckes am ovalen Fenster führen. Klinisch spielt das aber im Vergleich zu den anderen beiden Mechanismen nur eine untergeordnete Rolle.

Schutzmechanismen. Am Stapes (Steigbügel) setzt der **Musculus stapedius** an, der reflektorisch die Impedanzanpassung bei sehr lauten Reizen **verschlechtern** kann. Der Muskel kann nämlich die Stapesplatte vom ovalen Fenster wegziehen. Durch die Verschlechterung der Schallweiterleitung schützt uns der M. stapedius vor zu lauten Reizen, die unser Innenohr schädigen könnten. Laute Geräusche werden bei Kontraktion des Muskels leiser wahrgenommen, weil durch die schlechtere Impedanzanpassung mehr Schall als üblich reflektiert wird. Ein Ausfall des M. stapedius führt zur Hyperakusis (Schallüberempfindung). Ein zweiter Muskel, der **Musculus tensor tympani**, setzt am Trommelfell an und kann es bei lauten Reizen reflektorisch spannen. Dadurch werden die Schwingungen des Trommelfells erschwert. Der M. tensor tympani erfüllt damit ähnliche Funktionen wie der M. stapedius.

Cochlea

Das Innenohr besteht aus zwei Hauptteilen, der Cochlea und dem Vestibularorgan. Die Cochlea (dt.: „Schnecke“) besteht aus drei Schläuchen, die wie ein Schneckenhaus aufgerollt sind. Die drei Schläuche nennt man Scala vestibuli, Scala media und Scala tympani (*sh. Abb. 15.5*).

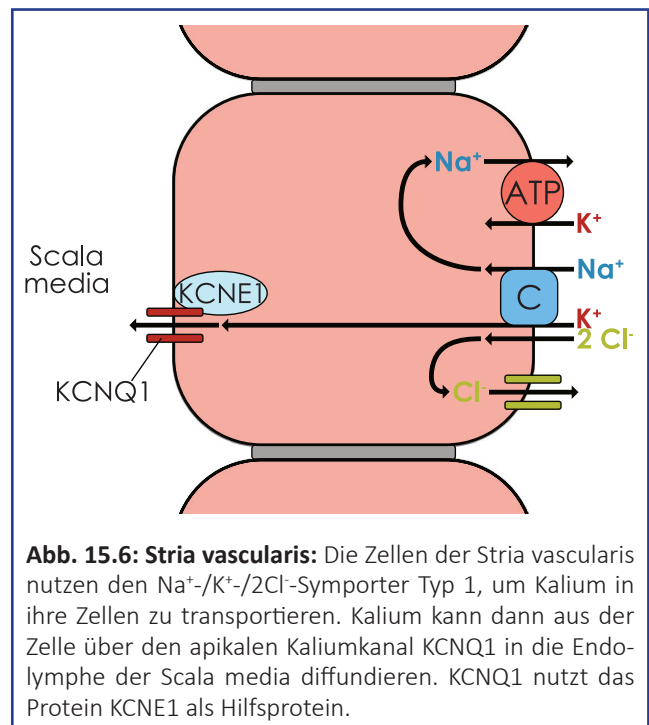


Perilymphe und Endolymphe. Scala vestibuli und Scala tympani enthalten **Perilymphe**, die als Ultrafiltration des Blutes entsteht und deshalb unserer Extrazellulärflüssigkeit ähnelt (natriumreich und kaliumarm). Die Scala media enthält Endolymphe. Sie ähnelt der Intrazellulärflüssigkeit, weil sie kaliumreich und natriumarm ist.

Endocochleäres Potential. Endolymphe wird von der **Stria vascularis** produziert. Dabei handelt es sich um eine Struktur an der Seitenwand der Cochlea. Die Stria vascularis transportiert Kalium mithilfe des **Na⁺/K⁺/2Cl⁻-Symporter Typ 1** in ihre Zellen und gibt das Kalium dann über den **KCNQ1-Kanal** in die Scala media ab (sh. Abb. 15.6).

Übrigens:

Der Na⁺/K⁺/2Cl⁻-Symporter kommt auch in der Niere vor (dort aber **Typ 2**). Schleifendiuretika können auch (wenn auch schwächer) auf das Innenohr wirken und zu einer vorübergehenden Schwerhörigkeit führen.



Übrigens:

Der KCNQ1-Kanal kommt auch am Herzen vor. Dort zählt er zu den delayed rectifiern, die für die Repolarisation zuständig sind. Mutationen des KCNQ1-Kanals führen zum Long-QT-Syndrom und zu Schwerhörigkeit.

Durch den Transfer von Kaliumionen in die Scala media wird dieser Raum auch gleichzeitig im Vergleich zu den anderen beiden Scalae **elektrisch aufgeladen**. Es herrscht ein Potentialunterschied von + 85 mV. Diese Spannung wird als **endocochleäres Potential** bezeichnet.

Anordnung der Haarsinneszellen

Den Boden der Scala media bildet die **Basilarmembran**. Auf ihr sitzen die Haarsinneszellen. Man unterscheidet äußere und innere Haarsinneszellen. Die **äußeren Haarsinneszellen** sind in **drei Reihen** angeordnet haben **direkten Kontakt** mit der gallertartigen **Tektorialmembran** über ihnen. Die inneren Haarsinneszellen liegen nur in einer Reihe vor und haben keinen Kontakt mit der Tektorialmembran. Auf den Haarsinneszellen sitzen **Stereovilli** (syn.: Stereozilien), die in eine Richtung immer größer werden. Sie sind untereinander über **tip links** verbunden. Bei den **tip links** handelt es sich um Cadherine, es sind also „Proteinfäden“. Dort, wo die tip links ansetzen, befinden sich **Ionenkanäle**. Zusammen mit weiteren Stützzellen bilden die Haarsinneszellen das **Corti-Organ** (sh. Abb. 15.7) mit der Tektorialmembran als Dach und der Basilarmembran als Boden.

Vom Geräusch zum elektrischen Signal

Jetzt, wo das anatomische und physiologische Setting geklärt ist, können wir nun endlich den Weg des Schalls nachverfolgen.

Wanderwelle. Wie schon erwähnt, bringt der Schall das Trommelfell zum Schwingen. Die Schwingung wiederum versetzt die Gehörknöchelchen (Malleus, Incus, Stapes) in Bewegung, was dazu führt, dass der Stapes das ovale Fenster zum Schwingen bringt. Die Schwingungen übertragen sich auf die Scalae

und führen deshalb auch dazu, dass sich Basilar- und Tektorialmembran auf- und abbewegen. Weil die Basilarmembran elastisch ist, breiten sich die Schwingungen von der Basis der Cochlea bis hin zu ihrer Spitze aus. Es entsteht also eine Welle, welche die Cochlea entlangwandert. Man nennt sie **Wanderwelle**.

Frequenztonotopie. An einer bestimmten Stelle der Basilarmembran ist die Amplitude der Wanderwelle besonders hoch. An welcher Stelle dies ist, hängt von der Frequenz des Tons ab. Jede Tonfrequenz kann einem bestimmten Abschnitt auf der Basilarmembran zugeordnet werden, an dem die Wanderwelle ihr Maximum erreicht (sh. Abb. 15.8).

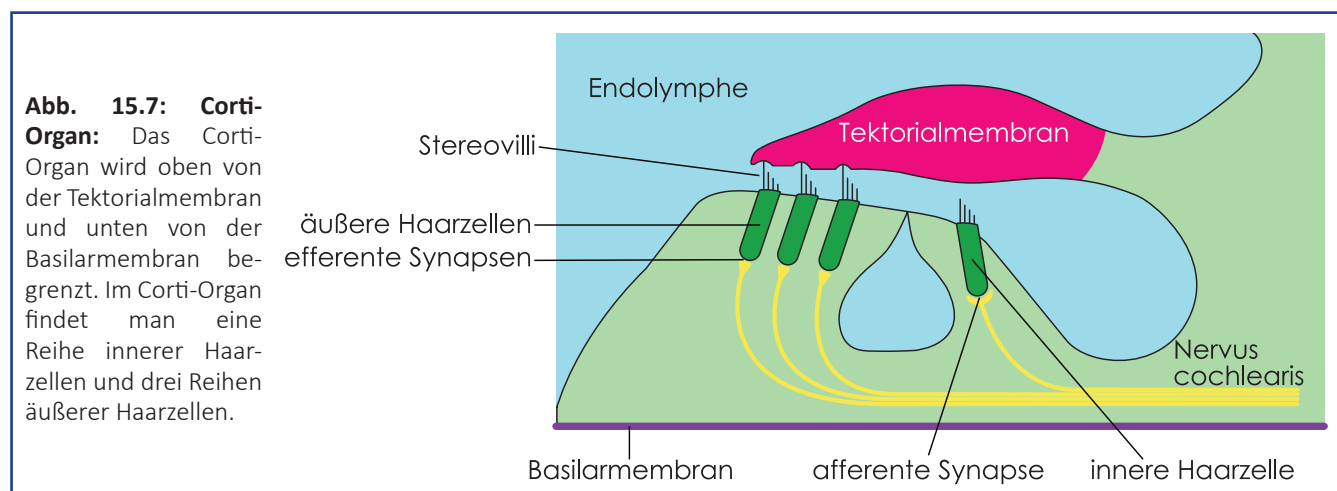
Merke:

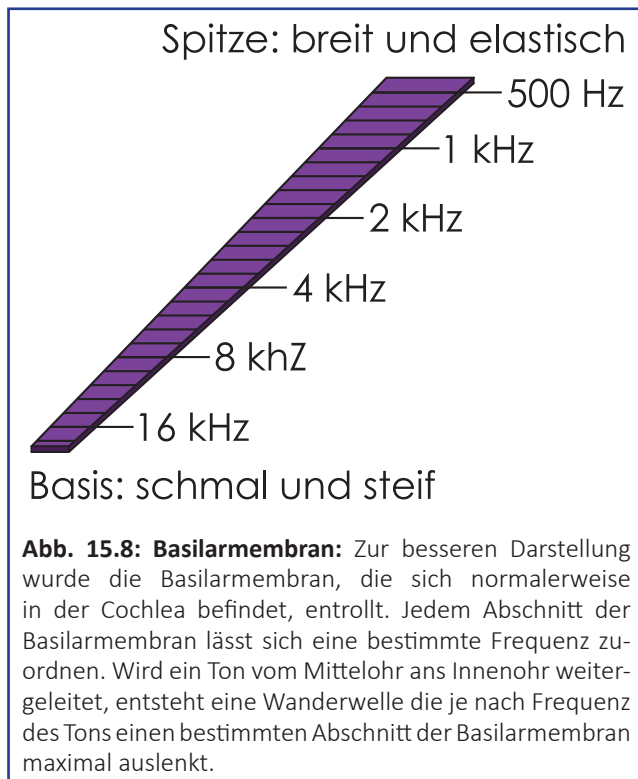
Jede Frequenz wird an einem bestimmten Punkt der Basilarmembran abgebildet.

Dabei gilt, dass hohe Frequenzen zu Beginn der Cochlea ihr Maximum haben. Je tiefer die Frequenz, desto später ihr Maximum. Dieses Phänomen nennt man **Frequenztonotopie**. Sie lässt sich dadurch erklären, dass die Steifigkeit der Basilarmembran in Richtung Cochleaspitze immer weiter abnimmt.

Merke:

Je tiefer die Frequenz, desto später erreicht die Wanderwelle auf der Cochlea ihr Maximum.





Frequenzdispersion. Wie schon besprochen, hören wir im Alltag kaum Töne sondern vorwiegend Klänge und Geräusche, die eine Kombination unterschiedlicher Frequenzen darstellen. In der Cochlea werden die Frequenzen **ortsabhängig getrennt**. Auf der Basilarmembran entstehen dann nämlich mehrere maximale Auslenkungen, wobei jedes Maximum für eine entsprechende Frequenz steht. Dieses Prinzip nennt man Frequenzdispersion. Die Cochlea zerlegt ein Klangereignis also in seine Komponenten.



Entstehung der Wanderwelle

Button 5

<https://www.dps-medical.de/v3r11nkun63n>

Übrigens:

Nicht jedes Maximum, das bei einem Klang bzw. Geräusch entsteht, muss gleich groß sein. Je nachdem, welchen Anteil die Frequenzen am Klang bzw. Geräusch haben, ist die dazugehörige maximale Auslenkung der Basilarmembran unterschiedlich stark.

Transduktion. Die Wanderwelle bringt die Haarzellen in Bewegung. Dort, wo sie ihr Maximum erreicht, kommt es durch die Bewegung der inneren Haarzellen zu einem Abscheren der Stereovilli in Richtung des größten Stereovillus. Dadurch werden die tip links, welche die Stereovilli verbinden, gedehnt. Dieser mechanische Zug führt zum Öffnen von Ionenkanälen (sh. Abb. 15.9).

Zur Erinnerung: Die Scala media (Endolymphe) hat ein Potential von etwa **+ 85 mV**. In den Haarzellen selbst herrscht ein Ruhemembranpotential in Höhe von **- 70 mV**. Das ergibt eine Potentialdifferenz von $+ 85 \text{ mV} - (-70 \text{ mV}) = + 155 \text{ mV}$. Da die Kaliumkonzentration intra- und extrazellulär etwa gleich groß ist, kommt es aufgrund des elektrischen Gradienten zu einem **Einstrom von Kalium** und damit zur Depolarisation der Zelle. Es entsteht ein **Rezeptorpotential**. Wie wir gelernt haben, unterscheidet sich das Rezeptorpotential dadurch vom Aktionspotential, dass die Reizstärke mit der Amplitude des Rezeptorpotentials korreliert. Die Erregung öffnet spannungsabhängige Calciumkanäle. Der Calciumeinstrom stimuliert die Ausschüttung des Transmitters Glutamat in den synaptischen Spalt.

Bei der Synapse handelt es sich um eine **riesige, bandhaft aussehenden Synapse**, die auch als Ribbon-Synapse bezeichnet wird. Sie befindet sich unter der Haarzelle und stellt eine Verbindung mit dem ersten Neuron der Hörbahn her, dessen Zellkörper sich im Ganglion cochleare befindet. Die große Synapse erhöht die Effektivität der Übertragung und verbessert damit unser Hörempfinden. Durch die Glutamatausschüttung entsteht an der postsynaptischen Membran das EPSP, das elektrotonisch zum Axonhügel geleitet wird, wo dann das erste Aktionspotential entsteht.

Übrigens:

Unser Ohr ist, genauso wie das Auge, ein **sekundäres Sinnesorgan**, da die Sinneszellen (Haarzellen) keine Aktionspotentiale, sondern Rezeptorpotentiale ausbilden. Das erste Aktionspotential wird am darauffolgenden Neuron gebildet. Beim Geruchssinn haben wir primäre Sinneszellen, wo das erste Aktionspotential schon im Rezeptor generiert wird. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass die Sinneszellen des Geruchssinnes Neurone sind.

Werden die tip links entspannt, schließen sich die Ionenkanäle und es kommt zur Repolarisation, indem

Kalium über Kanäle an der seitlichen Membran der Haarzellen ausströmt.

Übrigens:

Das Kalium, das die Zelle verlässt, wird an sogenannte Deiters-Zellen weitergegeben, die unter den Haarzellen liegen und eine unterstützende Funktion haben. Sie geben das Kalium über gap junctions an diverse Epithelzellen des Corti-Organs weiter, von wo aus es wieder zur Stria vascularis gelangt. Sie sezerniert das Kalium dann in die Endolymphe. Das Kalium zirkuliert also.

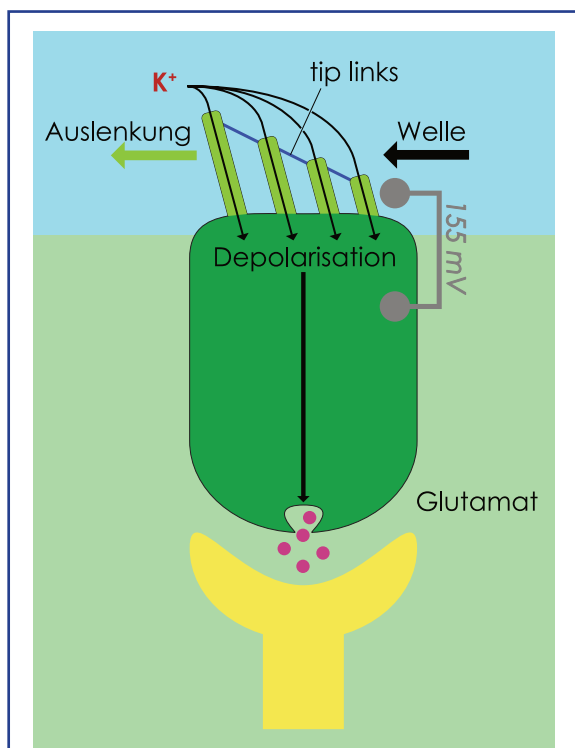


Abb. 15.9: Signaltransduktion an der Haarzelle: Führt die Wanderwelle zur Auslenkung der Stereovilli in Richtung des größten Stereovillus, werden durch die Dehnung der tip links Kaliumkanäle geöffnet. Durch den Kaliumeinstrom kommt es zur Depolarisation der Zelle und damit zur Ausschüttung von Glutamat.

Die äußeren Haarzellen

Die äußeren Haarzellen enthalten ein atypisches Myosin, das **Prestin** genannt wird. Es kann die Haarzellen bei Depolarisation bzw. Repolarisation **aktiv** verlängern bzw. verkürzen. Das führt dazu, dass die äußeren Haarzellen anfangen zu schwingen. Dadurch kann am Ort des Maximums der Wanderwelle, die

Wirkung der Wanderwelle verstärkt werden. Das führt zu einer verstärkten Ausscherung der Stereovilli an den inneren Haarzellen. Die äußeren Haarzellen erhöhen also die Wirkung des Schalleignisses.

Merke:

Die äußeren Haarzellen sorgen für eine erhebliche Schallverstärkung, indem sie mit-schwingen.

Wie funktioniert Prestin im Detail? Es besitzt eine **Tasche für Cl⁻**. Bei Depolarisation wandert das Chlorid aus der Tasche heraus (weil es vom positiven Zellpotential angezogen wird). Bei Repolarisation wandert es dagegen in die Tasche (weil es vom negativen Zellpotential abgestoßen wird). Und das sorgt für die rhythmische Kontraktion des Prestins (*sh. Abb. 15.10*).

Merke:

Die äußeren Haarzellen dienen ausschließlich der Schallverstärkung. Sie selbst sind nicht in der Lage, den Hörnerven zu stimulieren.

Innervation

Die inneren Haarzellen sind über die Fasern des Hörnervens afferent innerviert. Ihre Aufgabe ist die Weiterleitung des Schalls an das Gehirn. Die äußeren Haarzellen werden efferent innerviert. Das Gehirn kann auf diese Weise die Funktion der äußeren Haarzellen verschlechtern. Das ist physiologisch deshalb sinnvoll, weil dadurch die Wahrnehmung bestimmter Frequenzen gezielt reduziert werden kann. Die anderen Frequenzen können so besser gehört werden. Das ist die Grundlage des **Cocktailparty-Effekts**: Möchte man sich auf einer Party mit hoher Umgebungslautstärke auf ein Gespräch konzentrieren, verschlechtert unser Gehirn die Funktion der äußeren Haarzellen, die den Frequenzen des Umgebungslärms entsprechen. Der Umgebungslärm wird dadurch leiser und wir können unseren Gesprächspartner besser verstehen.

Endocochleäre/otoakustische Emissionen

Die aktiven Schwingungen der äußeren Haarzellen erzeugen Geräusche. Diese Abstrahlung von Schall-

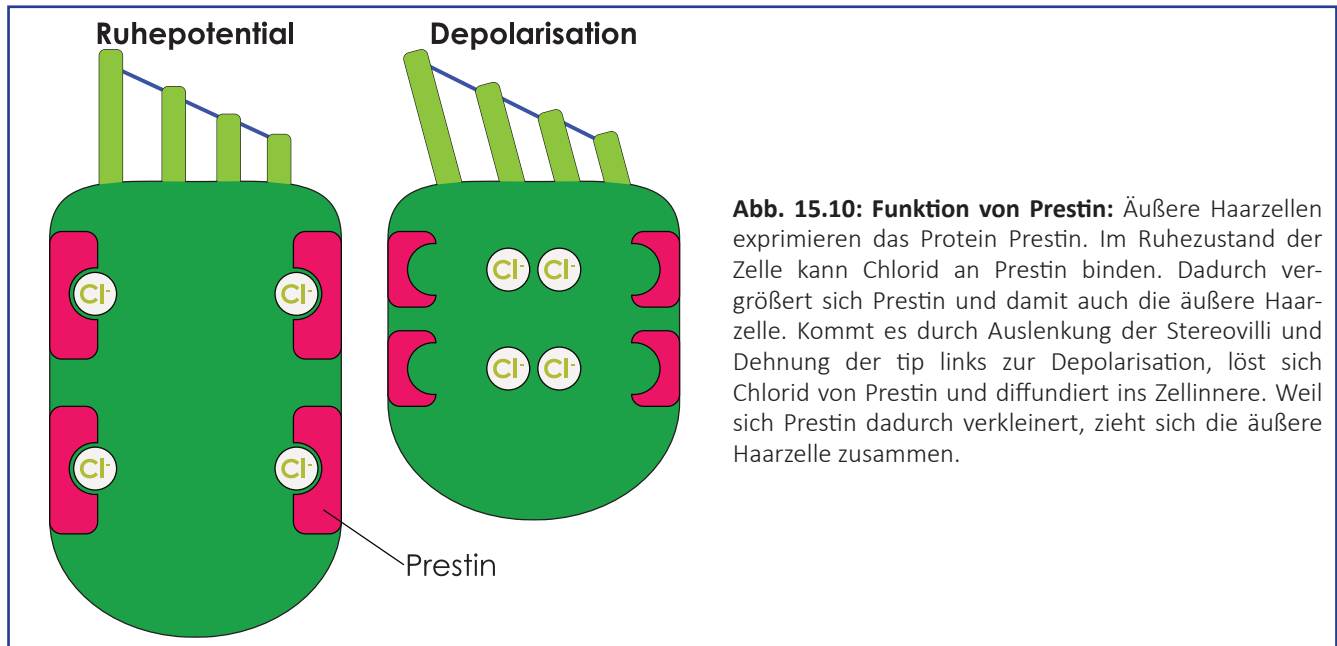


Abb. 15.10: Funktion von Prestin: Äußere Haarzellen exprimieren das Protein Prestin. Im Ruhezustand der Zelle kann Chlorid an Prestin binden. Dadurch vergrößert sich Prestin und damit auch die äußere Haarzelle. Kommt es durch Auslenkung der Stereovilli und Dehnung der tip links zur Depolarisation, löst sich Chlorid von Prestin und diffundiert ins Zellinnere. Weil sich Prestin dadurch verkleinert, zieht sich die äußere Haarzelle zusammen.

energie, die auch **endocochleäre Emission** oder **otoakustische Emission** genannt wird, kann man messen. Die Methode kommt beispielsweise bei Säuglingen zum Einsatz, weil die Messmethode nicht auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen ist.

Mithilfe der endocochleären Emissionen können die Schalleitung durch Gehörgang und Mittelohr sowie die Funktion der Cochlea überprüft werden. Über die Funktion des Hörnervens kann allerdings keine Aussage getroffen werden.

Übrigens:

Bei manchen Hunden sind diese endocochleären Emissionen so laut, dass man sie ab und zu mit dem „bloßen Ohr“ als Pfeifen hören kann.

Mikrophonpotentiale. Als Alternative zu endocochleären Emissionen können auch Mikrophonpotentiale abgeleitet werden. Dazu wird am runden Fenster mithilfe von Elektroden das Potential abgeleitet, das durch die Aktivität der äußeren Haarzellen in der Cochlea entsteht.

KLINIK: Das Ohr ist empfindlich.

Knalltrauma. Unser Ohr kann sich durch die Mm. stapedius und tensor tympani sowie durch die Innervation der äußeren Haarzellen vor lauten Schalleignissen schützen. Ein lauter Knall kann aber so schnell entstehen, dass unser Gehirn nicht rechtzeitig

reagieren kann. Das laute Geräusch kann unsere Haarzellen umknicken und dadurch zerstören. Typischerweise sind dabei vor allem die Haarzellen geschädigt, die den Frequenzen des Knalls entsprechen. Der Schaden ist oftmals **nicht** (bzw. kaum) **reparabel** und führt zum **Hörverlust** bei den entsprechenden Frequenzen.

Presbyakusis. Als Presbyakusis wird die Altersschwerhörigkeit bezeichnet. Im Alter führen degenerative Veränderungen am Corti-Organ zu einer zunehmenden Hörminderung. Dabei sind vor allem **hohe Frequenzen** betroffen (sh. Abb. 15.11, E).

Threshold shift. Bei dem sogenannten **temporary threshold shift** (TTS) kommt es zu einer Verlagerung der Hörschwelle nach oben. Ein TTS kann entstehen, wenn man sich über längere Zeit starkem Lärm aussetzt (z.B. Disco). Ursache ist ein Umknicken der Stereovilli auf den Haarzellen. Deshalb hört man nach dem Discobesuch auch schlechter. Der Zustand ist oftmals reparabel, sodass das normale Gehör nach einiger Zeit wiederhergestellt werden kann. Sehr starker Lärm oder häufige Schädigungen können allerdings auch zu einem **permanent threshold shift** (PTS) führen, der nicht mehr reparabel ist.

Medikamente. Einige Medikamente können das Innenohr schädigen. Dazu gehören beispielsweise Schleifendiuretika, die den Na⁺-/K⁺-/2Cl⁻-Symporter Typ 2 der Niere hemmen. Da sie in geringerem Umfang auch auf den Symporter Typ 1 der Stria vascularis wirken, können sie die Hörleistung reduzieren.

Luft- und Knochenleitung. In der Klinik unterscheidet man zwischen Luft- und Knochenleitung (*sh. Abb. 15.11*). Unter Luftleitung versteht man die Weiterleitung des Schalls bis zum ovalen Fenster. Um die Luftleitung zu überprüfen, können im Rahmen von Hörtests Kopfhörer genutzt werden. Schall kann allerdings auch über den Knochen direkt zum Innenohr geleitet werden (Knochenleitung). Dabei werden Gehörgang und Mittelohr umgangen. Dies wird erreicht, indem dem Patienten an den Processus mastoideus spezielle Knochenleitungshörer gesetzt werden. Die Messung von Luft- und Knochenleitung in der Klinik wird **Tonaudiogramm** genannt.

Ein schlechtes Ergebnis in der Luftleitung zeigt lediglich, dass der Patient schlecht hört, aber nicht wieso. Da die Knochenleitung den Gehörgang und das Mittelohr umgeht, ist eine Verschlechterung der Knochenleitung spezifisch für das Innenohr.

Eine verschlechterte Luftleitung und eine normale Knochenleitung (*sh. Abb. 15.11, B*) zeigt, dass das Innenohr intakt ist. Folglich muss die Schalleitung zum Mittelohr gestört sein. Man spricht daher auch von Schalleitungsstörung. Ursachen sind entweder im Gehörgang (z.B. Cerum – also Ohrenschmalz) oder im Mittelohr (z.B. eine Mittelohrentzündung) zu finden.

Eine verschlechterte Luftleitung und eine verschlechterte Knochenleitung (*sh. Abb. 15.11, C*) sprechen für eine Schalleitungsstörung: Die Leitung des Schalls zum Innenohr ist dann normal, allerdings wird der Schall dort nicht mehr gut genug registriert. Das kann zum Beispiel bei einem Knalltrauma vorkommen.

Verschlechterte Luft- und Knochenleitung kann es auch bei einer kombinierten Schalleitungs- und Schallempfindungsschwerhörigkeit geben (*sh. Abb. 15.11, D*). In dem Fall wäre der Abstand zwischen Hörschwelle bei Luftleitung und bei Knochenleitung vergrößert. Mit anderen Worten: Die Knochenleitung wäre zwar verschlechtert, die Luftleitung wäre aber nochmals deutlich schlechter.

Merke:

Da bei der Knochenleitung der Schall das Innenohr ohne Hindernisse erreicht, ist die Knochenleitung **IMMER** besser als die Luftleitung.

Zusammenfassung:

Das Ohr besteht aus dem äußeren Ohr, dem Mittel-, und dem Innenohr. Der Schall gelangt über den Gehörgang zum Trommelfell. Bringt Schall das Trommelfell zum Schwingen, bewegen sich auch die damit verbundenen Gehörknöchelchen mit. Der Steigbügel überträgt den Schall an die Cochlea des Innenohrs.

Die Aufgabe des Mittelohres ist die Impedanzanpassung. So wird verhindert, dass bei der Übertragung des Schalls ins Innenohr ein Großteil des Schalls reflektiert wird.

Die Cochlea besteht aus drei Scalae. In der Scala media befindet sich kaliumreiche Endolymphe, die von der Stria vascularis gebildet wird. Die anderen beiden Scalae sind mit natriumreicher Perilymphe gefüllt. Durch ihren hohen Gehalt an Kalium ist die Scala media gegenüber den anderen beiden Scalae elektrisch aufgeladen. Man spricht vom endocochleären Potential, das +85 mV beträgt.

Wird Schall auf das Innenohr übertragen, fängt die Basilarmembran der Scala media an zu schwingen. Eine Wanderwelle entsteht. Je nach Frequenz des Tons hat die Wanderwelle in einem bestimmten Bereich der Basilarmembran ihr Maximum.

In der Scala media befindet sich das Corti-Organ, indem sich die Haarzellen befinden. Auf den Haarzellen sitzen Stereovilli, die mit tip links verbunden sind. Die Wanderwelle kann die Stereozilien auslenken. Werden dadurch die tip links gedehnt, öffnen sich Kaliumkanäle. Der Kaliumeinstrom depolarisiert die Haarzellen. Die inneren Haarzellen stimulieren dann den Hörnerven. Die äußeren Haarzellen können dank des Proteins Prestin die Bewegungen der Basilarmembran verstärken.

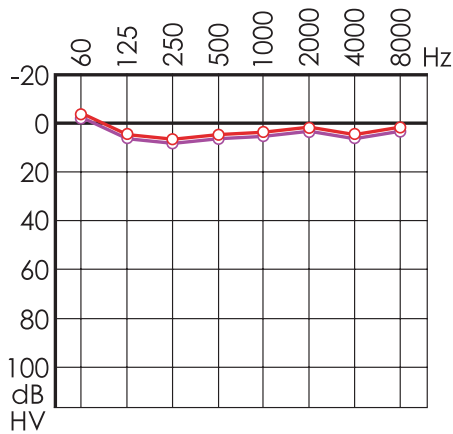
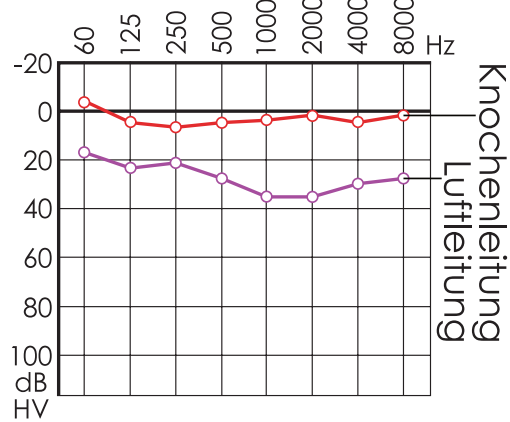
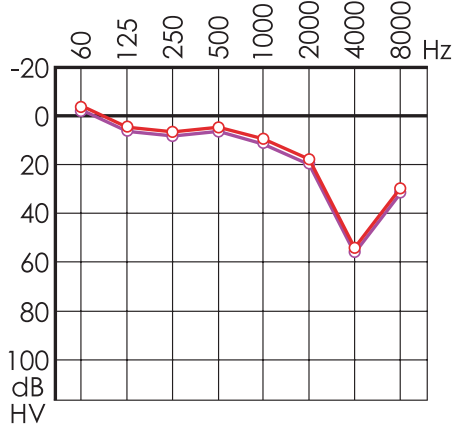
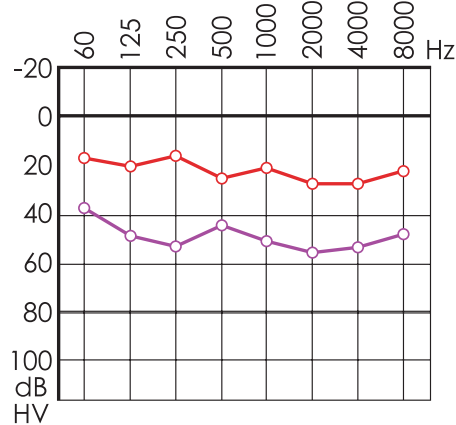
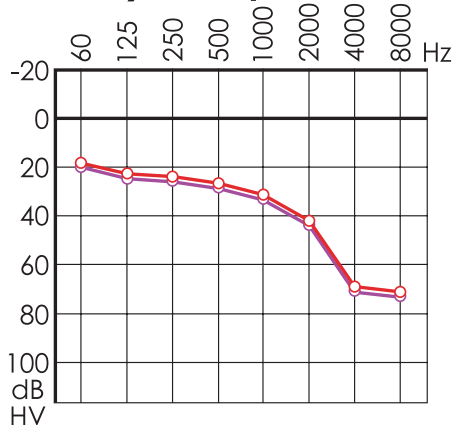
A) Normalbefund**B) Schallleitungsstörung****C) Schallempfindungsstörung****D) Kombinierte Schallleitungs- und Schallempfindungsstörung****E) Presbyakusis**

Abb. 15.11: Tonaudiogramm: Im Regelfall wird für jedes Ohr ein eigenes Tonaudiogramm angefertigt. Abgebildet sind hier vier verschiedene Messungen. Im Tonaudiogramm wird der Hörverlust in Dezibel (dB HV) bei verschiedenen Frequenzen gezeigt. Die Nulllinie bezieht sich auf den Bevölkerungsdurchschnitt. Hört ein Mensch besser als der Durchschnitt, wird ein „negativer Hörverlust“ eingetragen.

A: Normalbefund: Sowohl Luft- als auch Knochenleitung befinden sich nahe der Nulllinie.

B: Schallleitungsstörung: Da die Knochenleitung normal ist (gesundes Innenohr), spricht der Hörverlust in der Luftleitung für eine Störung in der Schallübertragung zum Innenohr.

C: Schallempfindungsstörung: Insbesondere bei einer Frequenz von 4000 Hz sind sowohl Luft- als auch Knochenleitung beeinträchtigt. Das spricht für ein geschädigtes Innenohr. Weil der Innenohrschaden nur in einem engen Frequenzbereich vorliegt, könnte ein Knalltrauma die Ursache sein.

D: Kombinierte Schallleitungs- und Schallempfindungsstörung: Die verschlechterte Knochenleitung spricht für einen Innenohrschaden. Weil die Luftleitung deutlich schlechter als die Knochenleitung ist, kommt bei diesem Patienten vermutlich noch ein Problem in der Schallübertragung zum Innenohr hinzu.

E: Presbyakusis: Eine Schallempfindungsstörung, die bei hohen Frequenzen zunimmt, ist charakteristisch für die Altersschwerhörigkeit.

15.3 Zentrale Verarbeitung im auditorischen System

Vom Ohr zum Gehirn

Wir haben gelernt, dass die unterschiedlichen Frequenzen eines Schallereignisses ortsabhängig auf der Basilarmembran abgebildet werden. Die Auslenkung der Basilarmembran führt zur Aktivierung der inneren Haarzellen, die ein Neuron stimulieren. Die Nervenfasern sind Teil des Nervus vestibulocochlearis (VIII. Hirnnerv), der vom Ohr (über den Thalamus) zur **primären Hörrinde** im Temporallappen verläuft.

Auflösungsvermögen. In der Hörbahn wird die Intensität eines Schallereignisses durch die Aktionspotentialfrequenz codiert. Je lauter das Schallereignis, desto höher die Aktionspotentialfrequenz (*sh. Abb. 15.12*). Eine Nervenzelle kann die Aktionspotentialfrequenz allerdings nicht unbegrenzt steigern. Irgendwann wird die Schallintensität so hoch, dass die Maximalentladungsfrequenz des zuständigen Neurons erreicht wird. Diese Maximalfrequenz liegt bei etwa 1000 Hz. Wird die Schallintensität noch größer, wird nicht nur die Nervenfasern stimuliert, die zu dieser Frequenz gehört, sondern auch andere Nervenfasern, die für ähnliche Frequenzen zuständig sind. Je lauter das Schallereignis wird, desto mehr zusätzliche Neurone müssen rekrutiert werden. Dadurch leidet unser Auflösungsvermögen: Wir können die Frequenz eines sehr lauten Tones nicht mehr so gut bestimmen, weil der Ton nicht nur die zur Frequenz gehörende Nervenfasern stimuliert, sondern auch noch andere.

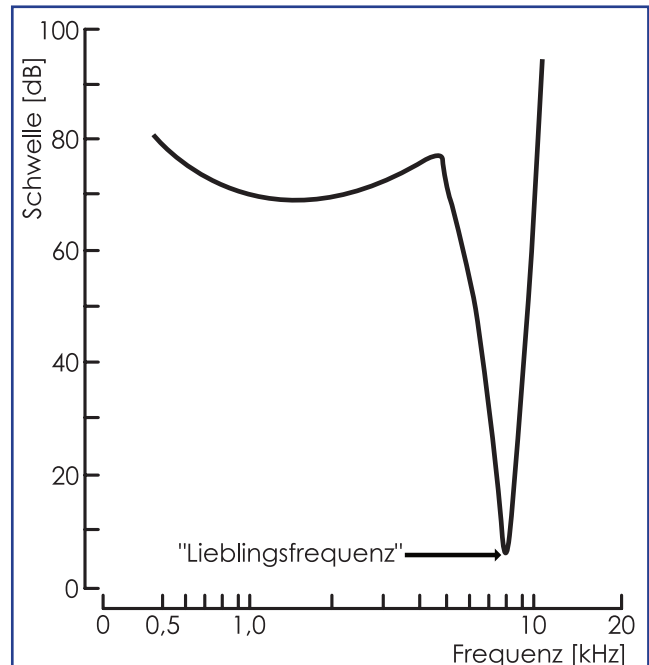


Abb. 15.13: Tuning-Kurve einer inneren Haarzelle: Abgebildet ist der nötige Schalldruckpegel, den Töne unterschiedlicher Frequenz haben müssen, um eine innere Haarzelle zu stimulieren. Jede Haarzelle hat eine Frequenz, bei der sie besonders sensibel ist (niedrigste Schwelle). Gezeigt ist hier eine beispielhafte Tuning-Kurve. Jede innere Haarzelle hat eine andere Tuning-Kurve.

Tuning-Kurve der Haarzellen. Wir haben nun also gelernt, dass die inneren Haarzellen und die dazugehörigen Nervenfasern eine „Lieblingsfrequenz“ haben. Bei dieser charakteristischen Frequenz sind sie am empfindlichsten, sodass sie schon bei geringer Schallintensität aktiviert werden. Sie können allerdings auch (zu Kosten des Auflösungsvermögens) durch andere Frequenzen erregt werden, wenn das Schallereignis laut genug ist. Trägt man graphisch auf, wie groß der Schalldruckpegel von Tönen verschiedener Frequenzen sein muss, um eine innere Haarzelle zu

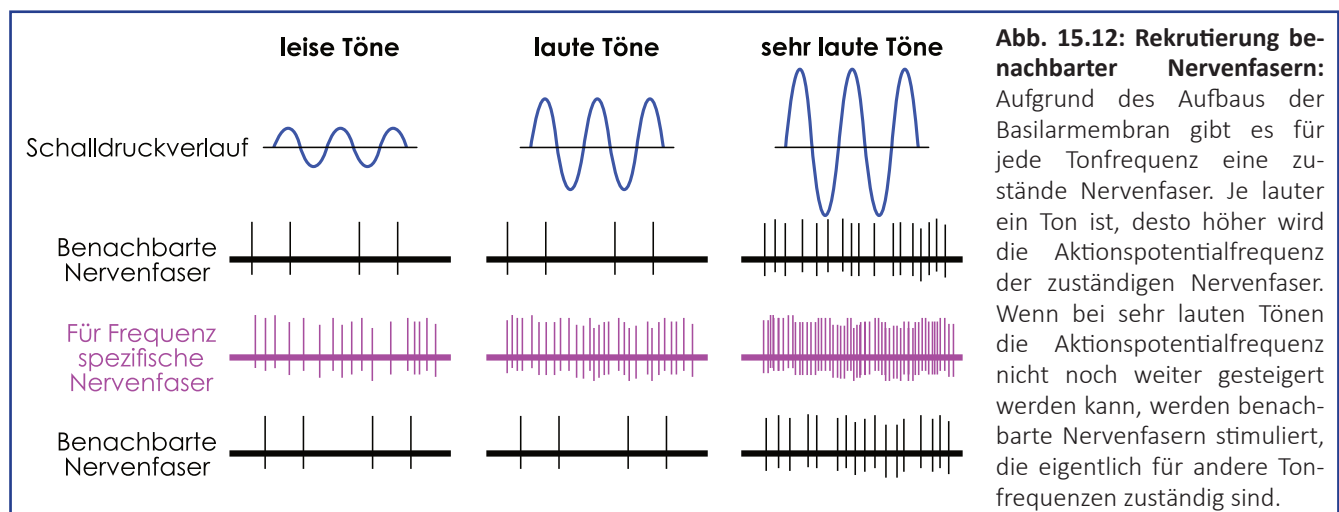


Abb. 15.12: Rekrutierung benachbarter Nervenfasern: Aufgrund des Aufbaus der Basilarmembran gibt es für jede Tonfrequenz eine zuständige Nervenfasern. Je lauter ein Ton ist, desto höher wird die Aktionspotentialfrequenz der zuständigen Nervenfasern. Wenn bei sehr lauten Tönen die Aktionspotentialfrequenz nicht noch weiter gesteigert werden kann, werden benachbarte Nervenfasern stimuliert, die eigentlich für andere Tonfrequenzen zuständig sind.

stimulieren, erhält man die Tuning-Kurve der Haarzelle (sh. Abb. 15.13).

Tonotopie der Hörbahn. Die Hörbahn ist tonotopisch gegliedert. Das heißt, dass auch innerhalb des Hörnervens und der verschiedenen Hörzentren im Kortex die Informationen nach Frequenz gegliedert werden.

Richtungshören

Wir haben, neben dem reinen Hören, auch die Fähigkeit, das Gehörte zu lokalisieren.

Vertikales Richtungshören. Für das vertikale Richtungshören (Kommt ein Ton von oben oder unten?) braucht man nur **ein Ohr**. Man spricht auch von **monoauralem** Hören. Weil unsere Ohrmuschel asymmetrisch aufgebaut ist, kommt es bei Schalleintritt zu unterschiedlichen Reflexionen. Diese Reflexionen sind oft so ausgerichtet, dass sie sich gegenseitig bei einem bestimmten Winkel auslöschen. Das beeinflusst die Empfindung des Schallereignisses, auch wenn wir das nicht bewusst wahrnehmen. Unser Gehirn kann aus dieser Information die vertikale Richtung bestimmen, aus welcher der Schall kommt.

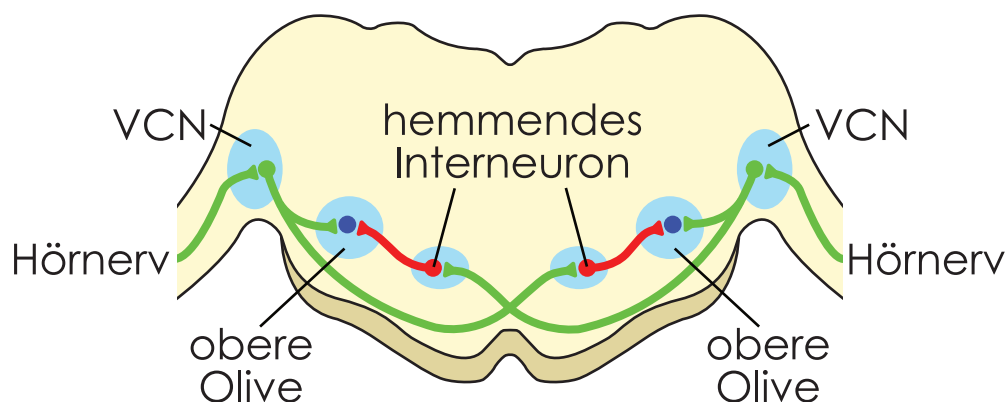
Merke:

Vertikales Richtungshören macht sich die unterschiedlichen Reflexionen zunutze, die an der asymmetrischen Ohrmuschel entstehen.

Horizontales Richtungshören. Das horizontale Richtungshören benötigen wir, um zu entscheiden, ob ein Schallereignis von links oder rechts kommt. Dabei werden zwei Verrechnungsmechanismen genutzt.

- **Unterschiede in der Schallintensität:** Befindet sich eine Schallquelle beispielsweise links, so wird der Schall vom linken Ohr lauter wahrgenommen als vom rechten Ohr. Die Verrechnung dieser Information erfolgt im **oberen Olivenkomplex** des Hirnstamms (sh. Abb. 15.14). Der linke obere Olivenkomplex wird vom linken Ohr stimuliert und vom rechten (über ein inhibierendes Interneuron) gehemmt. Der rechte obere Olivenkomplex wird vom rechten Ohr stimuliert und vom linken (über ein inhibierendes Interneuron) gehemmt. Das Ohr, welches lauter beschallt wird, entsendet stärkere Afferenzen an die Oliven. In unserem Beispiel wird daher die linke Olive von links stärker erregt als von rechts gehemmt (und ist damit insgesamt erregt) und die rechte Olive von rechts schwächer erregt als von links gehemmt (und ist damit insgesamt gehemmt). Intensitätsunterschiede können ab einer Differenz von 1 dB erkannt werden.
- **Unterschiede in der Laufzeit:** Befindet sich die Schallquelle beispielsweise links, so wird der Schall zuerst am linken Ohr ankommen und dann mit einer Verzögerung im Submillisekunden-Bereich am rechten Ohr. Auch hier erfolgt die Verrechnung ähnlich, nämlich im oberen Olivenkomplex. Die Vorgänge sind jedoch so komplex, dass man sie nicht im Detail wissen muss. Wichtig ist nur, dass der oberer Olivenkomplex auf der Seite stärker stimuliert wird, auf der der Schall zuerst ankommt.

Abb. 15.14: Verschaltung bei Bestimmung von Unterschieden der Schallintensität: Hörnerven stimulieren im Hirnstamm den Nucleus vestibulocochlearis (VCN). Dieser stimuliert den oberen Olivenkomplex auf der gleichen Seite und ein hemmendes Interneuron auf der Gegenseite. Dieses Interneuron hemmt die obere Olive der Gegenseite. Wird ein Schallereignis auf einer Seite lauter wahrgenommen, wird der VCN auf dieser Seite stärker stimuliert. Das resultiert in einer stärkeren Aktivität der oberen Olive auf dieser Seite.



Laufzeitunterschiede können ab einer Differenz von 3×10^{-5} s (30 μ s) erkannt werden.

Merke:

Für das horizontale Richtungshören werden zwei Ohren benötigt. Man spricht auch von binauralem Richtungshören. Der obere Olivenkomplex wird auf der Seite stärker aktiviert, auf der der Schall stärker und früher ankommt. Unser Gehirn nutzt diese Information, um die Richtung zu bestimmen.

Die beiden Verrechnungsmechanismen sind sehr effektiv. Damit wir erkennen können, dass zwei Töne aus unterschiedlichen Richtungen kommen, müssen sie eine Abweichung von **mindestens 3°** haben.

Zusammenfassung:

Jede Nervenfaser hat eine charakteristische Frequenz, bei der sie am leichtesten erregt werden kann. Je lauter ein Ton, desto höher ist die Aktionspotentialfrequenz in der dazugehörigen Nervenfaser. Kann bei sehr lauten Tönen die Aktionspotentialfrequenz nicht noch weiter gesteigert werden, werden benachbarte Nervenfasern rekrutiert. Dadurch reduziert sich das Auflösungsvermögen unseres Gehörs.

Unsere Hörbahn ist tonotopisch gegliedert.

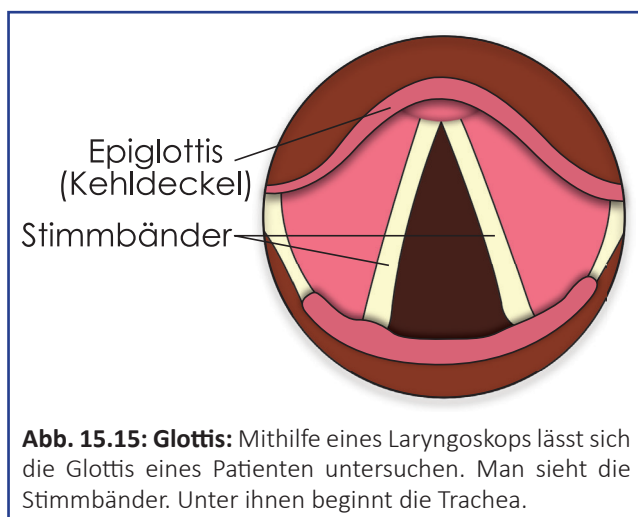
Für vertikales Richtungshören wird nur ein Ohr benötigt. Man spricht auch von monauralem Richtungshören. Durch den asymmetrischen Aufbau der Ohrmuschel kommt es bei Schalleintritt zu charakteristischen Reflexionen, durch die unser Gehirn die Richtung berechnen kann, aus der der Schall kommt.

Für das horizontale Richtungshören werden zwei Ohren benötigt. Deshalb spricht man hier auch von binauralem Richtungshören. Kommt der Schall von rechts bzw. links wird er von dem Ohr auf der Seite früher und lauter wahrgenommen. Durch verschiedene Verschaltungen im Hirnstamm (insbesondere im oberen Olivenkomplex) können diese Unterschiede registriert werden.

15.4 Sprechen und Sprache

Das Sprechen ist essenziell mit dem Hören verbunden. Wenn man nie gehört hat, kann man auch nicht (normal) sprechen. Es gibt viele Formen von Sprachstörungen, die klinisch relevant sind. Doch um diese zu verstehen, müssen wir wissen, wie Sprechen überhaupt funktioniert.

Unsere Stimme wird im Kehlkopf (Larynx) erzeugt, in dem sich die Stimmbänder befinden. Unseren Mund-Rachen-Nasen-Raum nutzen wir als Resonanzkörper. Er modifiziert unsere Stimme und gibt ihr einen charakteristischen Klang. Deshalb klingen wir auch anders, wenn wir (z.B. mit einer verstopften Nase) erkältet sind.



Phonation

Zwischen den beiden Stimmbändern befindet sich ein kleiner Spalt (Glottis oder Stimmritze). Wenn wir ausatmen, strömt die Luft aus den Lungen durch die Glottis. Als Phonation wird die **Schallerzeugung**

durch Bewegungen der Stimmbänder bezeichnet. Sie funktioniert folgendermaßen:

Nach dem **Bernoulli-Gesetz** kommt es zu einem Druckabfall, wenn ein Medium (z.B. Luft) in einem Rohr beschleunigt wird. Dank des **Kontinuitätsgesetzes** ($I = A \times v = \text{const.}$) wissen wir, dass bei einer Strömung die Geschwindigkeit zunimmt, wenn die Fläche kleiner wird (sh. Abb. 15.16).

Weil die Fläche der Glottis aufgrund der Stimmlippen viel kleiner ist als vor oder nach der Glottis, wird die Luft also beim Strömen durch die Glottis beschleunigt. Wegen des Bernoulli-Gesetzes führt diese Beschleunigung zu einem Druckabfall. Der Druckabfall bewirkt, dass sich die Stimmbänder aufeinander zu bewegen und die Glottis noch schmaler wird. Das erhöht wiederum die Geschwindigkeit der Luftströmung und führt zu einer Zunahme des Unterdruckes. Dieser Prozess wiederholt sich solange, bis sich die Glottis verschließt und keine Luft mehr durchkommt. Dann steigt unter der Glottis der Druck, weil sich die Luft dort staut. Ist der Druck groß genug, werden die Stimmbänder aufgesprengt und das Spiel beginnt von vorne: Die Stimmbänder oszillieren also, indem sie sich rhythmisch aufeinander zu bewegen, die Glottis verschließen und wieder aufgesprengt werden.

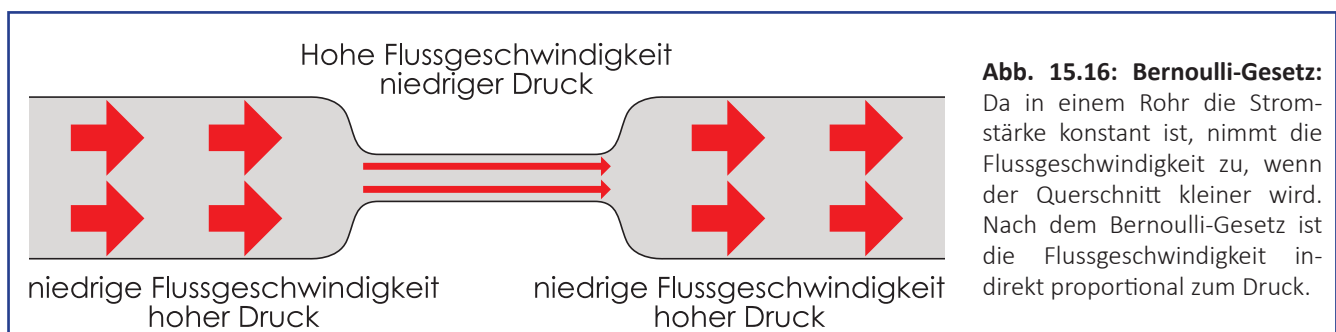


Stimmlippen-Oszillationen

Button 6

<https://www.dps-medical.de/v3rl1nkun63n>

Die **Oszillation** erzeugt unsere Stimme. Die menschliche Stimme ist kein Ton, sondern ein Klang. Sie besteht aus einem Grundton, dem mehrere Obertöne beigemischt sind.



Artikulation

Der Klang, der durch Phonation erzeugt wird, muss nun durch Artikulation noch geformt werden. Durch Veränderung des Mund-Nasen-Rachenraumes, z.B. durch Bewegung der Zunge und der Lippen, verändert sich unser Resonanzraum. Das hilft uns dabei, Laute und Worte zu bilden. Als **Ansatzrohr** bezeichnet man die Räume, die gerade an der Artikulation teilnehmen. Verschließt das Zäpfchen beispielsweise den Nasenrachenraum, gehört die Nase solange nicht zum Ansatzrohr dazu.

Formanten. Damit aus dem Klang, der vom Kehlkopf erzeugt wird, Vokale werden, müssen manche Frequenzen dieses Klangs gedämpft werden, andere dagegen werden verstärkt. Die Frequenzen, die am meisten verstärkt werden, nennt man **Formanten**. Jeder Vokal hat eine charakteristische Kombination aus Formanten, die diesen Vokal definieren. Das gleichzeitige Auftreten von Formanten mit den Frequenzen 200–400 Hz, 1900–2100 Hz und 3000–3200 Hz hören wir beispielsweise als /i/.

Konsonanten. Konsonanten sind **Reibe- oder Explosionslaute** an einer Verengung (z.B. /w/) bzw. werden durch plötzliches Öffnen eines Verschlusses (z.B. /p/) gebildet. Nasale Konsonanten (z.B. /n) entstehen, wenn das Zäpfchen den Zugang zum Nasenrachenraum nicht verschließt und die Nase zum Ansatzrohr ergänzt wird.

Phoneme. Als Phonem bezeichnet man die **kleinste bedeutungsunterscheidende Einheit** der Sprache. Mit anderen Worten ist ein Phonem der geringste Teil, den man an einem Wort ändern muss, damit daraus ein Wort mit einer anderen Bedeutung wird. Ein Beispiel dafür wären die Worte „rot“ und „tot“. Durch Änderung des Phonems /r/ in das Phonem /t/ wird daraus eine komplett andere Bedeutung.

Prosodie. Als Prosodie bezeichnet man die **Sprachmelodie**. Klangfarbe und Lautstärke enthalten viele Informationen, welche zur Bedeutung eines Satzes beitragen können.

KLINIK: Zentrale Verarbeitung

In unserem Gehirn ist das **Areal von Wernicke** (Brodmann-Areal 22) für das **Sprachverständnis** zuständig. Es befindet sich medial-rostral im Temporalloben. Für die **Sprachmotorik** ist das **Areal von Broca** (Brodmann-Areal 44/45) zuständig, das sich lateral-basal im Frontallappen befindet (*sh. Abb.*

15.17). Beide Areale sind über Bahnen **miteinander verbunden**. Diese Verbindung ist wichtig. Das Wernicke-Zentrum registriert nämlich nicht nur, was andere sagen, sondern auch das, was wir selbst sagen. Unser Gehirn kann damit abgleichen, was wir sagen wollen und was wir wirklich gesagt haben. Das ist unter anderem wichtig, wenn wir Sprechen oder neue Sprachen lernen. Mithilfe des Wernicke-Zentrums wissen wir, ob wir etwas richtig ausgesprochen haben.

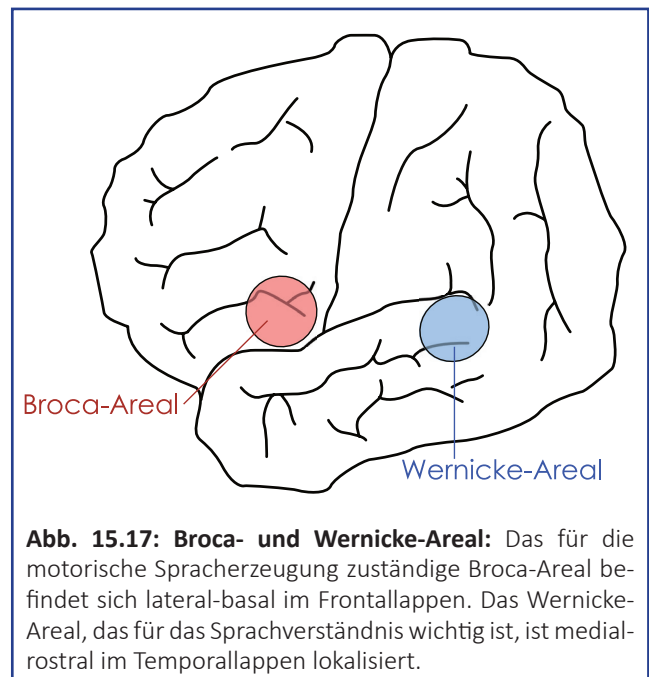


Abb. 15.17: Broca- und Wernicke-Areal: Das für die motorische Spracherzeugung zuständige Broca-Areal befindet sich lateral-basal im Frontallappen. Das Wernicke-Areal, das für das Sprachverständnis wichtig ist, ist medial-rostral im Temporalloben lokalisiert.

Bei den meisten Menschen befindet sich das **Broca-Areal links**.

KLINIK: Aphasien

Eine Aphasie ist eine Sprachstörung, die durch eine Schädigung der Sprachzentren des Gehirns entsteht.

Übrigens:

Abgrenzen davon sollte man **Sprechstörungen**, bei denen ein Fehler in der Artikulation vorliegt, z.B. beim Stottern.

Broca-Aphasie (Motorische Aphasie). Bei der Broca-Aphasie kommt es zu einer Schädigung des Broca-Areals. Die Betroffenen können Sprache **verstehen**, aber nur sehr schwer selbst Sprache produzieren. Patienten brauchen sehr lange, um ein Wort auszusprechen. Ihre Sprechweise wird als „Telegrammstil“ bezeichnet, weil sie oftmals nur wichtige Worte sagen,

da es zu lange dauern würde, einen vollständigen Satz zu bilden.



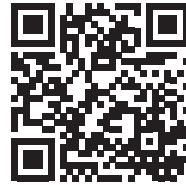
Beispiel einer Broca-Aphasie

Button 7

<https://www.dps-medical.de/v3rl1nkun63n>

Wernicke-Aphasie (Sensorische Aphasie). Bei der Wernicke-Aphasie kommt es zu einer Schädigung des Wernicke-Areals. Dadurch ist das Sprachverständnis eingeschränkt. Die Patienten können ohne Probleme sprechen. Allerdings ist das, was sie sagen, oft sinnfrei. Sie verstehen nämlich nicht nur nicht, was andere sagen, sondern auch nicht, was sie selbst sagen. Das

führt dazu, dass sie häufig einfach irgendwelche Worte aneinanderreihen, die gar keinen Sinn ergeben. Sie sprechen oft ununterbrochen und können Fragen, die man ihnen gestellt hat, nicht beantworten.



Beispiel einer Wernicke-Aphasie

Button 8

<https://www.dps-medical.de/v3rl1nkun63n>

Globale Aphasie. Sind sowohl Broca- als auch Wernicke-Areal defekt, spricht man von einer globalen Aphasie. Patienten haben sowohl Probleme Sprache zu produzieren als auch Sprache zu verstehen.

Zusammenfassung:

Der Sprechapparat besteht aus zwei Bauteilen: dem Larynx (Kehlkopf) und dem Resonanzkörper (Mund-Nasen-Rachen-Raum).

Als Phonation wird die Schallerzeugung durch Bewegungen der Stimmbänder bezeichnet, die sich im Larynx befinden. In der Glottis wird die Luft während der Expiration beschleunigt. Gemäß dem Bernoulli-Gesetz entsteht ein Unterdruck, der die Stimmbänder zusammenzieht, bis sich die Glottis verschließt. Eine Zunahme des Expirationsdrucks sprengt die Stimmbänder anschließend wieder auseinander. Auf diese Weise oszillieren unsere Stimmbänder und erzeugen unsere Stimme.

Der Resonanzkörper ist für die Wortbildung und die Aussprache zuständig (Wortbildung + Aussprache = Artikulation).

Formanten sind die charakteristischen Frequenzen, die beim Sprechen eines Sprachlautes maximal verstärkt werden.

Im Gehirn ist für das Sprachverständnis das Areal von Wernicke (Brodmann-Areal 22) zuständig. Für die Sprachmotorik ist das Areal von Broca (Brodmann-Areal 44/45) verantwortlich. Beide Areale sind über Bahnen miteinander verbunden. Bei den meisten Menschen befindet sich das Broca-Areal links (auch bei Linkshändern).

15.5 Vestibuläres System

Begriffserklärungen

Geschwindigkeit bezeichnet im Allgemeinen das Zurücklegen einer bestimmten Wegstrecke in einer bestimmten Zeit. Ändert sich die Geschwindigkeit in Relation zur Zeit, reden wir von Beschleunigung.

- **Translation** ist die **geradlinige Bewegung** eines Körpers, bei der alle seine Punkte zueinander parallele Bahnen durchlaufen.
- **Rotation** dagegen ist eine **Drehbewegung**, bei der ein Körper um eine Rotationsachse bewegt wird.
- **Gravitation** ist eine **Beschleunigung in Richtung Erdmittelpunkt**. Wir erinnern uns an die Physik: $g = 9,81 \text{ m/s}^2$.

Aufbau des Vestibularapparats

Das **Gleichgewichtsorgan** unseres Körpers ist das vestibuläre Labyrinth, das sich im **Innenohr** befindet. Das vestibuläre Labyrinth befindet sich unmittelbar an der Cochlea und ist mit ihr verbunden. Zu erwähnen sei jedoch, dass auch unsere anderen Sinne, vor allem der Sehsinn, zum Gleichgewicht beitragen.

Bogengänge und Maculae. Der Vestibularapparat (*sh. Abb. 15.18*) besteht aus den **drei Bogengängen**, die jeweils entlang einer der drei Raumachsen ausgerichtet sind, und den **zwei Maculaorganen** (Macula utriculi und Macula sacculi). Die Bogengänge detektieren Rotationsbewegungen, die Maculaorgane detektieren Translationsbewegungen.

Weil es für jede Raumachse einen Bogengang gibt, sind wir in der Lage, die Rotation in jede dieser Richtungen zu erfassen. Die beiden Maculaorgane sind in einem Winkel von 90° zueinander ausgerichtet. Die **Macula utriculi** erfasst die Translationsbewegungen in **horizontaler** Richtung und die **Macula sacculi** erfasst Translationsbewegungen in **vertikaler** Richtung.

Merkhilfe: Die Macula sacculi ist wie ein Sack. Anatomisch betrachtet steht die Macula sacculi senkrecht, so als ob ein Sack auf den Boden abgestellt worden ist. Daher detektiert sie Kräfte, die in der Vertikalen wirken. Die Macula utriculi dagegen liegt wie auf einem Bett, und erfasst die horizontale Ebene.

Aufbau. Ähnlich wie in der Cochlea gibt es auch im Labyrinth Peri- und Endolymphe. Die Endolymphe befindet sich im Inneren der Maculaorgane und der Bogengänge. Die Perilymphe befindet sich um die Strukturen herum.

In den Maculaorganen (*sh. Abb. 15.19*) gibt es einige tausend Haarzellen. Ähnlich wie in der Cochlea befinden sich auf den Haarzellen **Stereozilien**, die untereinander mit **tip links** verbunden sind. Eine Besonder-

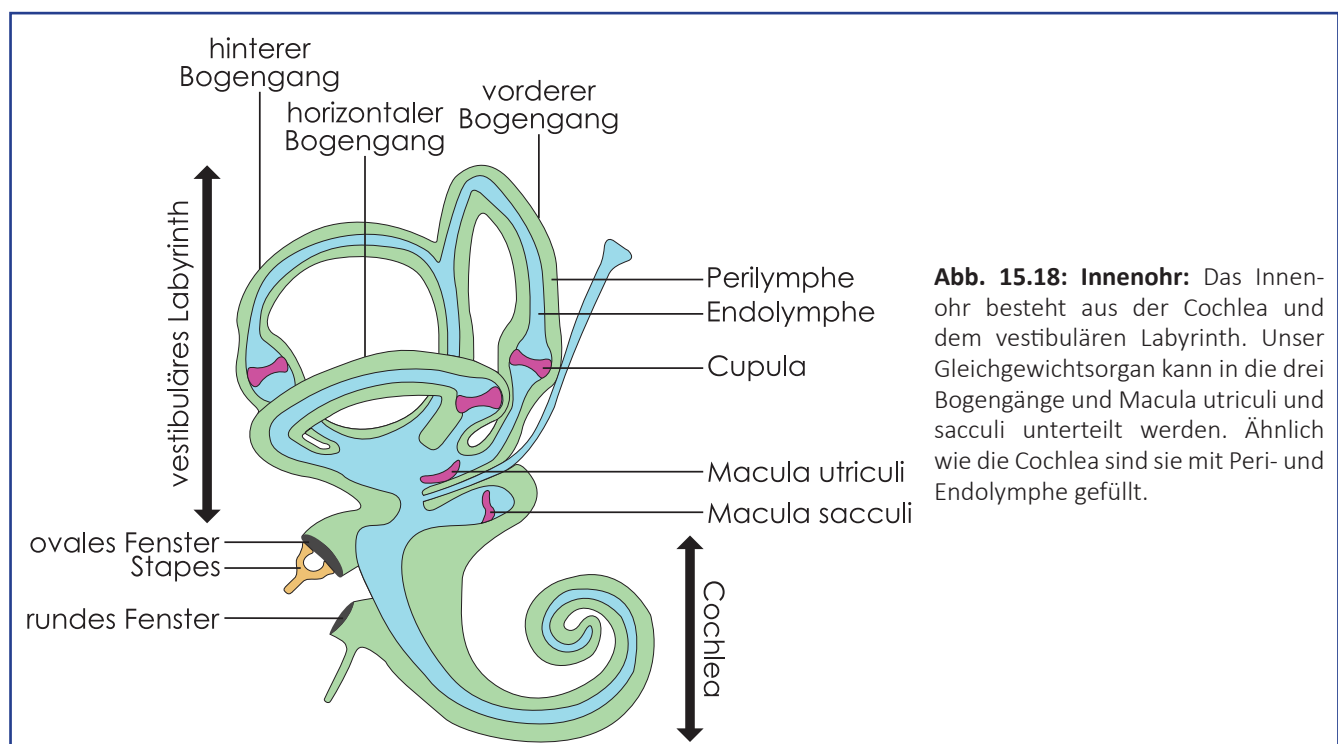


Abb. 15.18: Innenohr: Das Innenohr besteht aus der Cochlea und dem vestibulären Labyrinth. Unser Gleichgewichtsorgan kann in die drei Bogengänge und Macula utriculi und sacculi unterteilt werden. Ähnlich wie die Cochlea sind sie mit Peri- und Endolymphe gefüllt.

heit gegenüber den Haarzellen der Cochlea bilden die Kinozilien. Jede Haarzelle besitzt ein **Kinozilium**, das länger als die Stereozilien ist. Die Stereozilien werden in eine Richtung immer länger. Am Ende dieser Reihe befindet sich das Kinozilium. Die Stereozilien und Kinozilien ragen in eine gallertartige Masse, die strukturell einem Wackelpudding ähnelt. Auf dem „Wackelpudding“ liegen Calciumapathitkristalle (**Otholiten** = „Ohrsteine“). Die Otholiten erhöhen die Dichte gegenüber der Endolymphe.

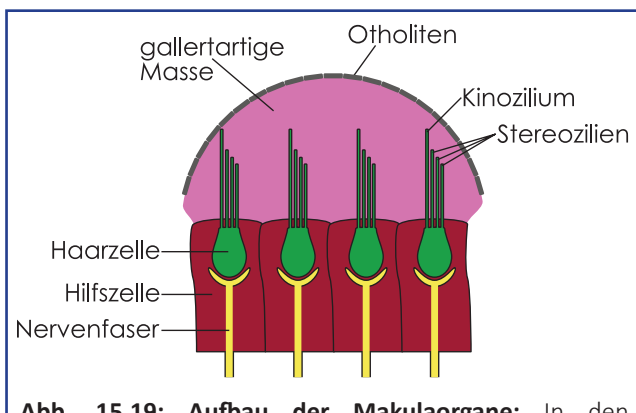


Abb. 15.19: Aufbau der Makulaorgane: In den Makulaorganen gibt es Haarzellen. Sie besitzen immer größer werdende Stereozilien und ein Kinozilium, das auf das größte Stereozilium folgt. Die Haarzellen werden von einer gallertartigen Masse umgeben. Auf dieser Masse befinden sich Otholiten, die die Dichte der Masse gegenüber der Endolymphe, welche die gallertartige Masse umgibt, erhöhen.

Übrigens:

Als Gedankenmodell kann ein Wackelpudding dienen, der mit kleinen Steinen beladen ist. Stellt man diesen auf einen Tisch und bewegt diesen heftig hin- und her, kommt der Wackelpudding sehr stark in Bewegung. Dies ist erst durch die Erhöhung der Dichte gegenüber des umliegenden Gewebes (hier Luft, in Wirklichkeit natürlich die Endolymphe) durch die Otolithen möglich. Dadurch können auch kleinere Bewegungen des menschlichen Körpers detektiert werden.

Auch in den Bogengängen gibt es **Haarzellen**, die analog zu den Haarzellen in den Maculaorganen aufgebaut sind. Die gallertartige Masse, die es in den Bogengängen ebenfalls gibt, wird **Cupula** genannt. Sie besitzt **keine Otholiten** und hat deshalb die gleiche Dichte wie die Endolymphe. Der obere Bereich der

Cupula ist mit dem knöchernen Dach der Bogengänge verwachsen.

Transduktion

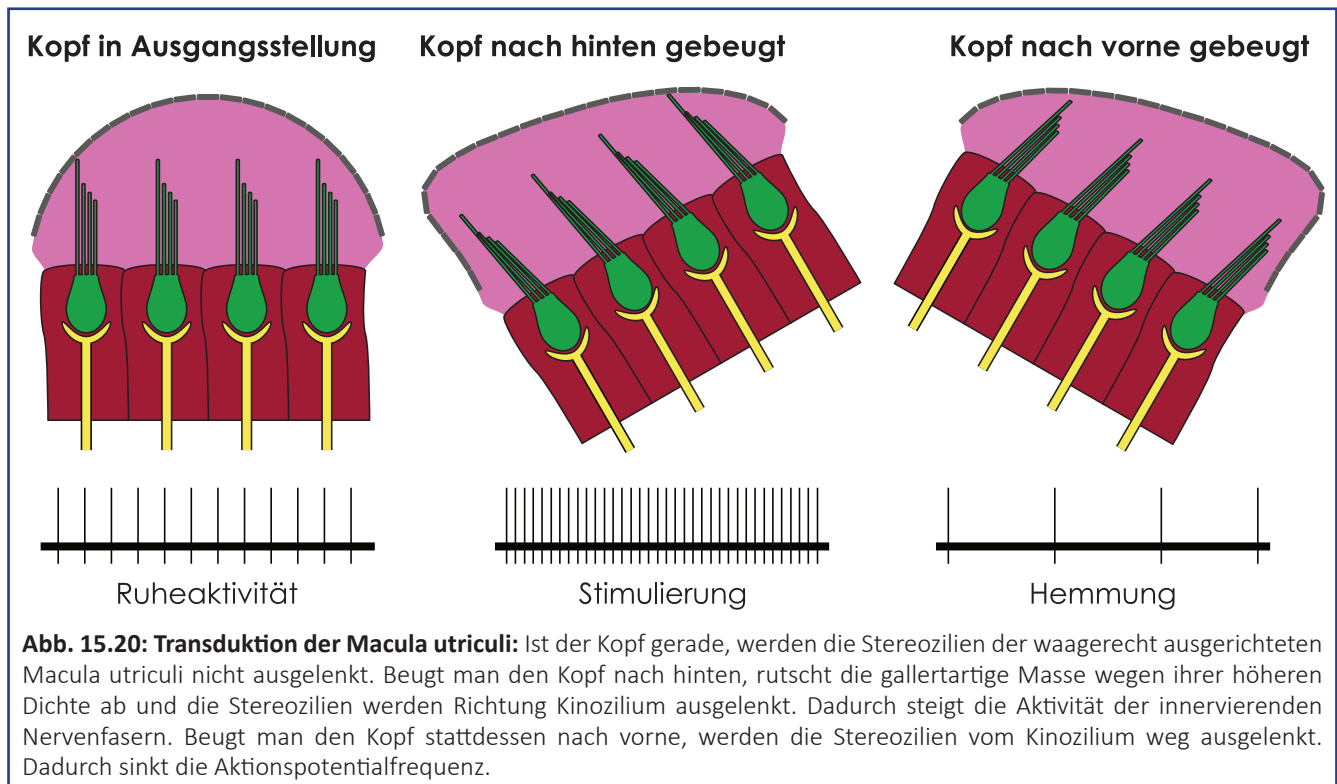
Bewegen sich die Stereozilien auf das Kinozilium zu, so öffnen sich durch Zug der tip links Ionenkanäle. Da die Bogengangs- und Maculaorgane von der kaliumreichen Endolymphe umgeben sind, fließt Kalium entlang des elektrischen Gradienten in die Zelle und erzeugt ein Rezeptorpotential. Die Haarzellen schütten dann Glutamat an Nervenfasern aus, die sich zum Nervus vestibularis zusammenschließen, der die Informationen ins Gehirn weiterleitet. Interessanterweise sind die Sinneszellen auch in Ruhe aktiv, sodass es zu einer **kontinuierlichen Spontanerregung** (ca. 90 Aktionspotentiale in der Minute) kommt.

Maculaorgane. Wenn sich ein Maculaorgan waagrecht befindet, ist es inaktiv (mit einer Spontanerregung von 90 Aktionspotentialen/min). Sobald sich die Lage des Maculaorgans ändert und es nicht mehr waagrecht ist, führt die **Schwerkraft** dazu, dass der Wackelpudding, der dank den Otolithen ja eine höhere Dichte hat, samt Haarzellen „abrutscht“ (sh. Abb. 15.20). Werden dadurch die Stereozilien **in Richtung** des Kinoziliums gebogen, depolarisieren sie. Biegen sie sich **vom Kinozilium weg**, hyperpolarisieren sie. Je nachdem steigt oder sinkt also die Aktionspotentialfrequenz. Das Gehirn kann daraus berechnen, in welche Richtung wir uns bewegt haben. Allerdings ist die Schwerkraft nicht die einzige Kraft, die auf die Maculaorgane wirken kann. Auch die Beschleunigungskraft, die beispielsweise beim Autofahren entsteht (Beschleunigen und Bremsen) wirkt auf die Maculaorgane, sodass es auch in der Waagerechten zu einem Abscheren der Zilien kommen kann.

Übrigens:

Weil die beiden Maculaorgane senkrecht zueinander stehen, gibt es immer mindestens ein Maculaorgan, das stimuliert wird.

Bogengänge. Da die Bogengänge keine Otolithen besitzen, reagieren sie nicht auf Linearbeschleunigungen. Anders sieht das bei einer Rotation aus. Die Endolymphe besitzt nämlich eine gewisse Trägheit. Rotiert unser Kopf, bewegt sich zwar das knöchernen Gerüst des Bogengangs, die Endolymphe bewegt sich aber

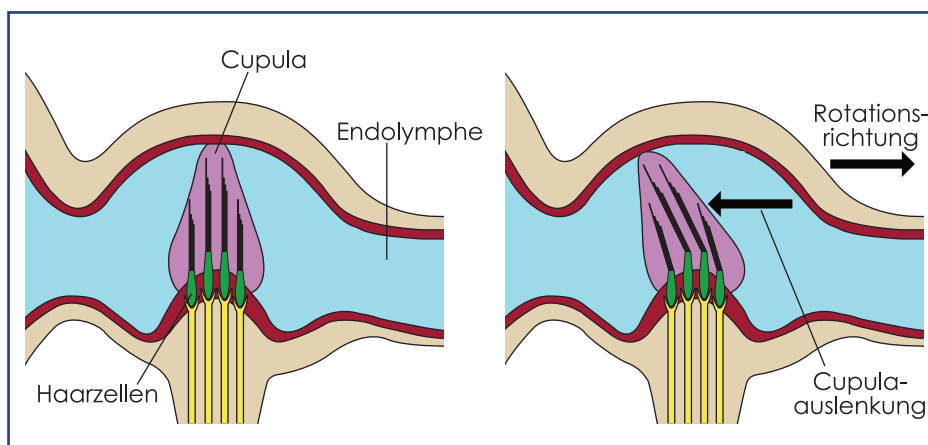


nicht. Der Bogengang bewegt sich also um die Endolymphe herum. Die Cupula ist ja aber mit dem Knochen verwachsen und wird deshalb mitbewegt. Sie stößt dadurch gegen die Endolymphe, was zur Auslenkung der Stereozilien führt (sh. Abb. 15.21). Werden die Stereozilien zum Kinozilium ausgelenkt, depolarisiert die Haarzelle. Bewegen sie sich vom Kinozilium weg, hyperpolarisiert sie.

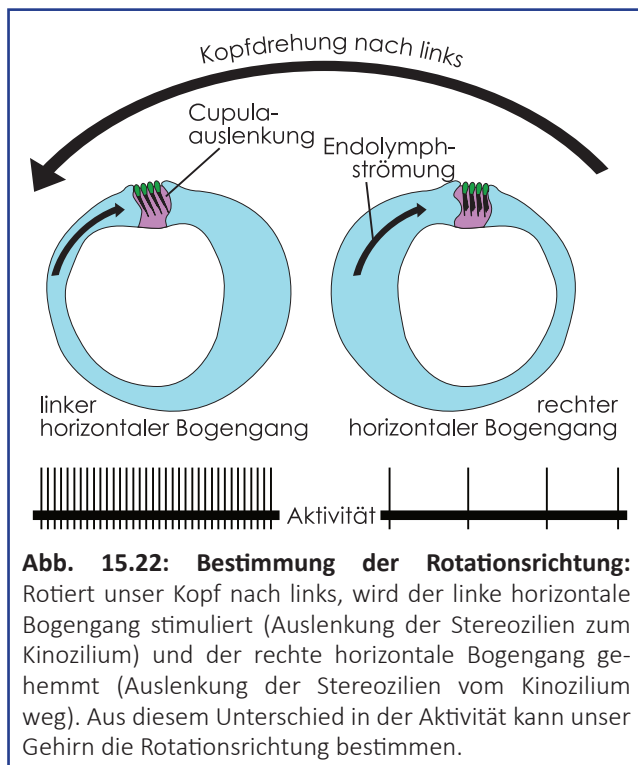
Merke:

Weil die Haarzellen auch in Ruhe aktiv sind, können die Organe eine Translation bzw. Rotation in zwei Richtungen detektieren. In eine Richtung wird die Aktionspotentialfrequenz erhöht, in die andere gesenkt.

Seitenvergleich. Weil wir zwei Ohren haben, haben wir auch zwei Labyrinth. Wichtig ist das vor allem für die horizontalen Bogengänge. Sie detektieren die Rotation nach links und rechts. Wird einer der beiden horizontalen Bogengänge stimuliert, wird der andere gehemmt. Dabei gilt: Drehen wir uns nach rechts,



wird der rechte horizontale Bogengang stimuliert. Drehen wir uns nach links, wird der linke horizontale Bogengang stimuliert (sh. Abb. 15.22). Unser Gehirn nutzt diese Information, um zu berechnen, in welche Richtung wir uns drehen.



Schwindel. Wieso wird uns nach langer Rotation schwindlig? Wie wir eben besprochen haben, wird die Cupula samt Haarzellen ausgelenkt, wenn wir rotiert werden. Rotieren wir längere Zeit mit konstanter Geschwindigkeit, kann die Cupula aufgrund ihrer Eigenelastizität wieder zurück in ihre Ausgangslage schwingen. Wird die Rotation nun gestoppt, wird die Cupula in die **andere Richtung** ausgelenkt (Bremsen ist ja auch eine Beschleunigung, nur eben in Gegenrichtung). Wir stehen/sitzen also still und trotzdem wird die Cupula ausgelenkt. Das führt dazu, dass wir meinen, dass wir uns drehen, obwohl wir es gar nicht mehr tun. Weil die Cupula in die entgegengesetzte Richtung bewegt wurde, fühlen wir uns, als würden wir uns entgegen der vorherigen Drehrichtung drehen. Diese Form des Schwindels wird auch Drehschwindel genannt. Wurden wir also beispielsweise rechtsherum gedreht, verläuft unser Drehschwindel nach links.

Nystagmus und Fallneigung

Physiologischer Nystagmus. Beobachtet man jemanden, der im fahrenden Zug oder Auto aus dem Seitenfenster sieht, dann fällt auf, dass sich seine

Augen hin- und herbewegen. Wenn wir aus dem Fenster schauen, fixieren wir nämlich unwillkürlich einen Gegenstand, der an uns vorbeirauscht. Unser Auge folgt diesem Gegenstand solange, wie das möglich ist. Irgendwann kann das Auge dem Gegenstand nicht mehr folgen. Dann macht es eine plötzliche und sehr schnelle Bewegung zurück zur Ausgangsstellung, um dann einen neuen Gegenstand zu verfolgen. Man spricht auch vom **optokinetischen Nystagmus**.

Der Nystagmus hat zwei Komponenten: eine **langsame** (Gegenstand verfolgen) und eine **schnelle** (Bewegung zurück). Die schnelle Bewegung (Sakkade) gibt dabei definitionsgemäß die Richtung des Nystagmus an. Schauen wir im Zug also aus dem in Fahrtrichtung rechten Fenster, haben wir einen Nystagmus nach links.

Dieser physiologische Nystagmus tritt auch dann auf, wenn wir uns selbst drehen. Drehen wir uns nach rechts, bewegt sich das Auge nach links, um einen Gegenstand zu verfolgen und dann am Ende der langsamen Bewegung schnell wieder nach rechts.

Merke:

Der Nystagmus geht in Drehrichtung.



Beispiel eines Nystagmus

Button 9

<https://www.dps-medical.de/v3rl1nkun63n>

Pathologischer Nystagmus und Fallneigung. Ein Defekt des Gleichgewichtsorgans kann dazu führen, dass unser Körper glaubt, er dreht sich, obwohl er das gar nicht tut. Beispiele dazu besprechen wir noch. Glaubte unser Körper fälschlicherweise, dass wir uns nach rechts drehen (obwohl wir in Wirklichkeit stillstehen), lehnt er sich kompensatorisch nach links, um nicht hinzufallen. Das ist aber genau die falsche Reaktion. Indem sich unser Körper in eine Richtung lehnt, obwohl er eigentlich geradsteht, entsteht eine **Fallneigung**. Er droht also, in eine Richtung zu fallen.

Merke:

Die Fallneigung geht gegen die Drehrichtung.

Kalorischer Nystagmus. Um Störungen des Vestibularapparats zu bestimmen, wird in der Diagnostik häufig der kalorische Nystagmus überprüft. Dabei wird der Gehörgang mit kalter bzw. warmer Luft oder Wasser (wobei Wasser besser funktioniert) gespült. Warmes Wasser im Gehörgang führt zu einem Nystagmus zu diesem Gehörgang. Kaltes Wasser führt zu einem Nystagmus zum anderen Gehörgang.

Das Wasser im Gehörgang kann die Temperatur der Endolymphe verändern. Diese Temperaturänderung führt dazu, dass die Endolymphe anfängt sich zu bewegen. Und das wiederum kann zur Auslenkung der Stereozilien führen.

Beispiel: Warmes Wasser im rechten Gehörgang führt zu einem Nystagmus nach rechts.

Merke:

warm water – nystagmus to same side
cold water – nystagmus to oopposite side

Übrigens:

Das Wasser sollte sich 7 °C von der Körpertemperatur unterscheiden. Warmes Wasser hat daher eine Temperatur von 44 °C und kaltes Wasser von 30 °C.

Gleichgewichtsassoziierte Reflexe

Unser Gleichgewichtsorgan hat primär den Zweck, einen sicheren Stand zu gewährleisten und uns Informationen über unsere Körperstellung zu geben. Damit dies gewährleistet wird, müssen Korrekturbewegungen sehr **schnell und automatisch** ablaufen. Dies geschieht in Form von Reflexen. Man unterscheidet statische, statokinetische und vestibulookuläre Reflexe.

Statische Reflexe. Reflexe, die die **Körperhaltungen stabilisieren** oder auch korrigieren, nennt man statische Reflexe. Wenn man beispielsweise eine schwere Last vom Boden aufhebt, werden die Strecker an der unteren Extremität aktiviert, damit der Körper nicht beim Anheben der Last vornüber umkippt.

Statokinetische Reflexe. Statokinetische Reflexe kennzeichnen all die Bewegungen, die als **Reaktion auf eine Bewegung** des Körpers entstehen. Konkret: z.B. Auffangbewegungen beim Fallen.

Vestibulookuläre Reflexe. Vestibulookuläre Reflexe sind Reflexe, die die **Augenbewegung** betreffen. Sie dienen dazu, ein konstantes Bild aufrecht zu erhalten. Fixieren wir beispielsweise einen Gegenstand mit den Augen und drehen nun unseren Kopf nach rechts, so bewegen sich unsere Augen gleichzeitig nach links, damit wir den Gegenstand weiterhin im Blick behalten.

KLINIK: Störungen des Vestibularapparats

Störungen des Gleichgewichtsapparats sind ein großes Problem, da sie den Patienten stark im Alltagsleben beeinträchtigen. Häufig werden die Probleme in Dunkelheit noch schlimmer. Das liegt daran, dass nicht nur der Vestibularapparat zum Gleichgewichtssinn beiträgt. Einen wichtigen Beitrag liefert nämlich auch der **Sehsinn** bei der Stabilisierung des Gleichgewichts. So ist es viel schwieriger, in einem dunklen Raum auf einem Bein zu stehen als in einem hellen Raum, wo alles sichtbar ist und wo man mit den Augen Dinge fixieren kann. Wenn man den Gleichgewichtssinn von Patienten überprüfen möchte, „provoziert“ man diese, in dem man sie die Arme nach vorne ausstrecken und die Augen schließen lässt. Der Test wird Romberg-Stehversuch genannt. Oft haben Patienten mit offenen Augen noch einen relativ sicheren Stand, zeigen aber deutliche Gleichgewichtsprobleme, sobald sie die Augen schließen.

Übrigens:

Auch die **Propriozeption**, die über Muskel- und Gelenkstellungen informiert, trägt zum Gleichgewicht bei.

Labyrinthausfall. Fällt aufgrund einer Schädigung das Labyrinth auf einer Seite aus, erzeugt dieses Labyrinth keine Aktionspotentiale mehr. Wie wir vorher jedoch gelernt haben, vergleicht unser Gehirn den Unterschied in der Aktionspotentialfrequenz der horizontalen Bogengänge, um zu erkennen, in welche Richtung wir uns drehen. Ein Labyrinthausfall führt aber auch ohne Rotation zu einem Unterschied. Fällt beispielsweise das rechte Labyrinth aus, ist das linke Labyrinth (Ruheaktivität) aktiver als das rechte Labyrinth (gar keine Aktivität). Unser Gehirn „denkt“ dann, dass wir uns nach links (in Richtung der größeren Aktivität) drehen. Die Patienten haben deshalb einen dauerhaften Schwindel (in unserem Beispiel einen Drehschwindel nach links mit Nystagmus nach links und Fallneigung nach rechts). Nach einigen Tagen bis

Wochen adaptiert das Gehirn an die Verhältnisse und der Zustand des Patienten normalisiert sich wieder trotz des Ausfalls. Das Gehirn lernt, mit nur einem funktionierenden Labyrinth auszukommen.

Merke:

Bei einem Labyrinthausfall kommt es zu einem Drehschwindel und Nystagmus zur gesunden Seite und einer Fallneigung zur kranken Seite.

Kinetosen. In manchen Situationen, zum Beispiel auf einem Schiff oder in einem Flugzeug, kann es zu widersprüchlichen Signalen kommen. Unser Auge nimmt den unbewegten Horizont (oder die unbewegte Kabine) wahr. Unser Gleichgewichtsorgan dagegen be-

merkt, dass wir durchgeschüttelt werden. Diese Diskrepanz kann zu Übelkeit (Reiseübelkeit) führen.

Übrigens:

Deshalb wird Vielen beim Lesen im Auto übel. Der Gleichgewichtssinn meldet, dass wir uns bewegen. Die Augen, die auf die unbewegten Wörter im Buch fixiert sind, melden das Gegenteil.

Morbus Ménière. Bei dieser Erkrankung funktioniert vermutlich die **Rückresorption der Endolymphe** nicht richtig. Dadurch werden Stereovilli ungewollt gedehnt und es kommt zu Schwindelanfällen, die Minuten bis Stunden andauern können.

Zusammenfassung:

Translationsbewegung = Linearbewegung, Bewegungen innerhalb einer Ebene. Dies kann die horizontale oder vertikale Ebene betreffen.

Rotationsbewegung = Drehung um eine Achse.

Erdbeschleunigung = Sonderform der Translationsbewegung. Sie findet in der vertikalen Ebene statt.

Das vestibuläre Labyrinth ist das Gleichgewichtsorgan im engeren Sinne, welches sich im Innenohr befindet. Der Vestibularapparat besteht aus den drei Bogengängen, die jeweils entlang einer der drei Raumachsen ausgerichtet sind, und den beiden Maculaorganen (Macula utriculi und Macula sacculi). Die Maculaorgane detektieren Translationsbewegungen, die Bogengänge Rotationen. Ähnlich wie die Cochlea ist auch das vestibuläre Labyrinth mit Peri- und Endolymphe gefüllt.

Die Stereozilien sind von einer gallertartigen Masse umgeben. Zudem folgt auf das größte Stereozilium ein noch längeres Kinozilium. In den Makulaorganen ist die gallertartige Masse von Otholiten bedeckt, wodurch die Dichte im Vergleich zur Endolymphe erhöht wird.

Translationsbewegungen können zum Abrutschen der gallertartigen Masse von Maculaorganen führen. Werden die Stereozilien dabei zum Kinozilium ausgelenkt, werden die Haarzellen stimuliert.

Weil in Bogengängen die Cupula mit dem Knochen verbunden ist, führen Rotationen zur Auslenkung der Cupula, wenn sie auf die wegen ihrer Trägheit zurückbleibenden Endolymphe trifft. Auch hier gilt, dass die Haarzellen stimuliert werden, wenn die Stereozilien zum Kinozilium ausgelenkt werden.

Ein Nystagmus hat zwei Komponenten, eine schnelle und eine langsame. Ein Nystagmus entsteht physiologisch bei Rotation. Die schnelle Komponente verläuft dabei in Richtung der Rotation.

Ein einseitiger Labyrinthausfall führt zu einem Nystagmus zur gesunden Seite.

16. Visuelles System

Wie funktioniert unser Auge? Was ist das Jennifer-Aniston-Neuron? Das visuelle System ist komplex aufgebaut. In diesem Kapitel beschäftigen wir uns zunächst mit den physikalischen Grundlagen und gehen dann dem Geheimnis des Sehens auf die Spur. Die Komplexität der Themen nimmt dabei nicht unwesentlich zu. Es ist daher zu empfehlen, erst dann mit dem nächsten Thema fortzufahren, wenn die bisherigen verstanden wurden.

Kevin de Silva, Dhurjati Paul

16.1 Optischer Apparat des Auges	472
16.2 Phototransduktion	479
16.3 Funktion der Retina	483
16.4 Aufbau und Funktion des visuellen Cortex	493
16.5 Amblyopie und Plastizität des visuellen Cortex	499
16.6 Okulomotorik	501

16.1 Optischer Apparat des Auges

„Wo Dünkel über den Augen liegt, da kann kein Licht hinein“, sagt ein Sprichwort. „Dünkel“ bedeutet übrigens „Hochmut“. Das Sprichwort mag eine wertvolle philosophisch-ethische Aussage zur Charakter-schulung besitzen, über die es sich lohnt, kurz nach-zudenken. Doch was uns an diesem Zitat interessiert, ist die Physiologie, die es beinhaltet. Das Zauberwort heißt „Licht“, denn ohne Licht können wir nichts sehen. Das Prinzip kennt ihr vielleicht: Licht fällt auf einen Gegenstand, dieser reflektiert das Licht in unser Auge und erst so erkennen wir den Gegenstand als solchen. Das Licht – besser gesagt, das für uns sichtbare Licht – hat ein bestimmtes Spektrum. Die Wellenlänge des sichtbaren Lichts erstreckt sich von **400 bis 700 nm**.

Aufbau der Augen

Das Auge kann man in zwei funktionelle Bauteile untergliedern: einen **lichtbrechenden Teil** und einen **übersetzenden Teil**. Der erste Teil bricht das einfallende Licht und sorgt dafür, dass ein **umgekehrtes, verkleinertes und scharfes Bild** auf der Retina (Netzhaut) entsteht. Die Retina, die den zweiten Teil ausmacht, übersetzt nun diesen Lichtreiz in die Sprache des Gehirns, nämlich in Aktionspotentiale. Im Gehirn erfolgt das Bewusstwerden von dem, was wir sehen.

Grenzflächenunterschiede. Ähnlich wie beim Schall wird Licht gebrochen, wenn es von einem Medium in ein anderes wandert und der Dichteunterschied der beiden Medien sehr groß ist. Je stärker der Unterschied, desto stärker wird das Licht gebrochen. Das Licht muss gleich mehrere Medien überwinden, bevor es die Retina erreicht. Beim Übergang von Luft zu Kornea (Hornhaut) wird es das erste Mal gebrochen. Nach der Kornea folgen Kammerwasser, Linse und Glaskörper.

Licht wird nicht überall gleich stark gebrochen. Die **Brechkraft** (D) wird mit der Einheit **Dioptrie** [dpt] angegeben und ist definiert als der Kehrwert der Brennweite (f):

$$D = \frac{1}{f}$$

Die Einheit [dpt] entspricht **1/m**. **Brennweite** ist der Abstand zwischen der Hauptebene der Linse und dem sogenannten **Brennpunkt**, der sich bei einer Sammellinse hinter der Linse befindet. Alle Lichtstrahlen, die parallel zur optischen Achse auf die Sammellinse treffen (die optische Achse verläuft im rechten Winkel zur Hauptebene der Linse), werden so gebrochen, dass sie hinter der Linse durch den Brennpunkt verlaufen.

Die **Kornea** hat die stärkste Brechkraft mit **43 dpt**, gefolgt von der **Linse** mit **19 dpt**. Das **Kammerwasser** hat eine Brechkraft von **-3 dpt**. Ein positives Vorzeichen gibt an, dass die Strahlen gebündelt werden, ein negatives Vorzeichen zeigt, dass die Strahlen zerstreut

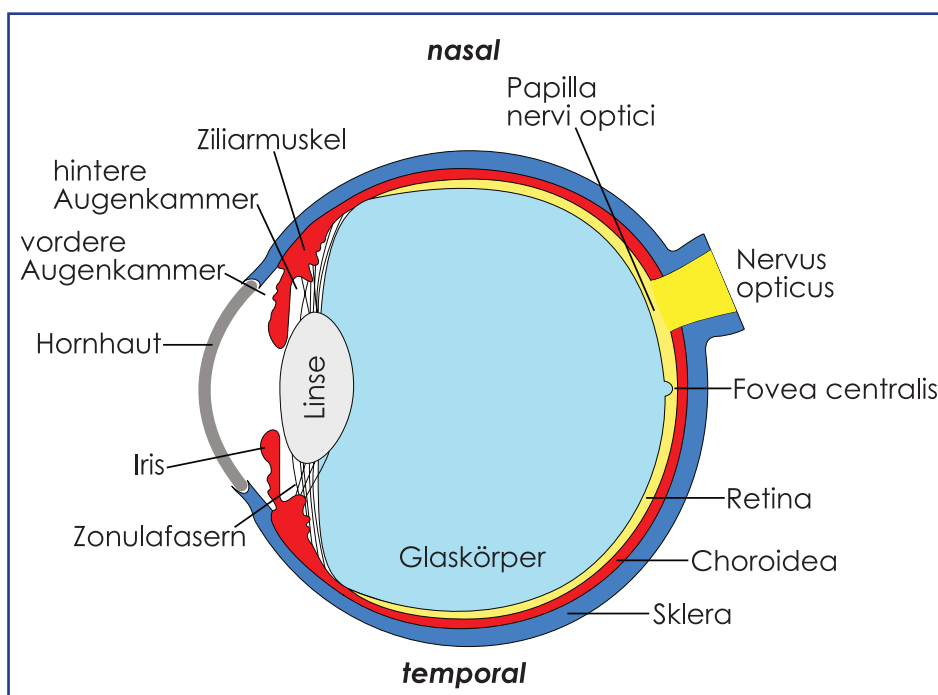
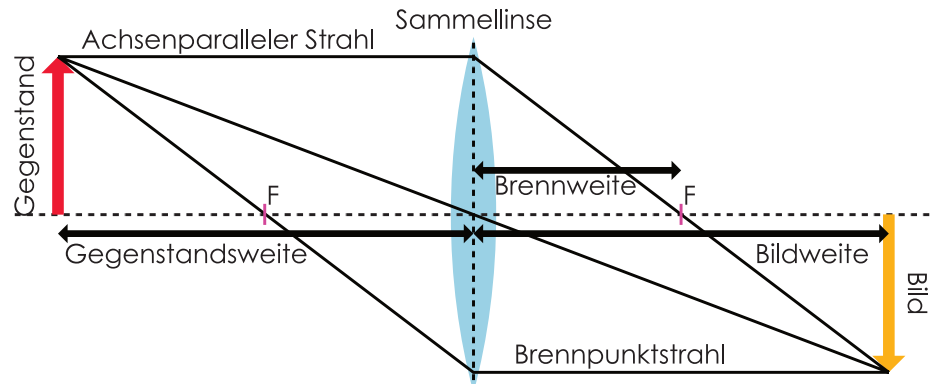


Abb. 16.1: Horizontalschnitt durch das linke Auge:

Im vorderen Bereich des Auges finden sich Hornhaut, Iris und Linse. Die Linse ist durch Zonulafasern am Ziliarmuskel aufgehängt, der die Weite der Linse steuern kann. Die Iris trennt vordere und hintere Augenkammer. Im hinteren Teil des Auges findet sich die Retina. Auf sie folgen die Choroidea, in der die Gefäße verlaufen, die die Retina versorgen, und anschließend die Sklera. Die Fovea centralis ist der Ort des schärfsten Sehens. Hier ist die Dichte an Photorezeptoren am höchsten. Nasal davon befindet sich die Papilla nervi optici, an der der Sehnerv aus dem Auge austritt. Man nennt diesen Abschnitt auch Blinder Fleck, weil hier Photorezeptoren fehlen.

Abb. 16.2: Optischer Apparat:

Lichtstrahlen, die von einem Gegenstand kommen, werden von der Linse gebrochen. Hinter der Linse entsteht ein umgedrehtes Bild des Gegenstandes. Je nach Linse kann dieses Bild vergrößert, gleich groß oder verkleinert sein. Man unterscheidet achsenparallele Strahlen, die durch den Brennpunkt (F) hinter der Linse verlaufen, und Brennpunktstrahlen, die durch den Brennpunkt vor der Linse verlaufen.



werden. Addiert man alle Werte, so kommt man auf die **Gesamtbrechkraft** des Auges in Höhe von **59 dpt** (gilt für das fernakkomodierte Auge, doch dazu später mehr).

Strahlengang des Auges

Man unterscheidet verschiedene Arten von Lichtstrahlen (sh. Abb. 16.2).

- Der **achsenparallele Strahl** wird nach der Brechung (hinter der Linse) zu einem Strahl, der die optische Achse im Brennpunkt **F** schneidet.
- Der **Brennpunktstrahl**, der durch den Brennpunkt vor der Linse verläuft, geht nach der Brechung achsenparallel weiter.

Den Abstand zwischen Gegenstand und Linse nennt man **Gegenstandsweite (g)**. Im **Bildpunkt (B)** kommen alle Strahlen nach der Brechung zusammen. Im Bildpunkt entsteht hinter der Linse das Abbild des Gegenstandes. Den Abstand zwischen Linse und Bildpunkt nennt man **Bildweite (b)**. Im Auge entsteht das Bild (im Gesunden) immer auf der Retina. Weil die Retina etwa 17 mm von der Linse entfernt ist, beträgt die Bildweite 17 mm. Durch verschiedene Erkrankungen kann es dazu kommen, dass das Bild nicht auf der Retina entsteht. Die Bildweite ist dann entweder zu groß oder zu klein. Das führt dazu, dass wir nicht mehr scharf sehen können.

Akkommodation

Addiert man die Kehrwerte der Bild- und Gegenstandsweite, so ergibt sich die Brechkraft (**D**; [dpt]) des Auges. Dabei gilt:

$$\frac{1}{g} + \frac{1}{b} = D = \frac{1}{f}$$

Wenn wir annehmen, dass ein Gegenstand sich sehr weit weg befindet, wird die Gegenstandsweite g größer. Dadurch nimmt der Bruch $1/g$ sehr kleine Werte an und geht gegen 0. Wir können die Formel in dem Fall vereinfachen zu:

$$0 + \frac{1}{b} = \frac{1}{f}$$

Also:

$$\frac{1}{b} = \frac{1}{f}$$

Bei der **Fernakkommodation** hat die Brechkraft also abgenommen, um das Bild scharf darstellen zu können.

Anders sieht es aus, wenn der Gegenstand nah an uns dran ist. Dann reduziert sich die Gegenstandsweite und der Bruch $1/g$ wird größer. Damit wir scharf sehen können, muss die Bildweite konstant bleiben. Damit die Gleichung noch stimmt, muss deshalb $1/f$ größer werden. Folglich wird die Brennweite f des Auges kleiner. Das wird ermöglicht, indem die Brechkraft des Auges zunimmt. **Nahakkommodation** erfolgt also durch die Zunahme der Brechkraft.

Die Anpassung der Brechkraft des Auges an die Entfernung eines Gegenstandes nennt man Akkommodation.

Merke:

Damit wir nahe Gegenstände scharf sehen können, muss die Brechkraft zunehmen. Damit wir ferne Gegenstände scharf sehen können, muss die Brechkraft abnehmen.

Die Akkommodation wird durch die Linse ermöglicht. Sie ist durch die Zonulafasern aufgehängt, welche am zirkulären Ziliarmuskel (Musculus ciliaris) entspringen. Dieser umgibt die Linse vollständig. Die Linse ist elastisch und will sich immer zusammenziehen. Damit sich die Linse nicht „zusammenkugelt“, können die Zonulafasern an der Linse ziehen. Wenn sich nun der **M. ciliaris kontrahiert, entspannen** sich die **Zonulafasern**. Als Folge davon wird die **Linse kugelig**, weil sie sich wegen ihrer Eigenelastizität zusammenzieht. Weil die Linse durch das Zusammenziehen dichter geworden ist, nimmt die Brechkraft der Linse zu. Wenn die Brechkraft zunimmt, so wird die Brennweite abnehmen, und man kann Gegenstände, die näher dran sind, besser erkennen. Entspannt hingegen der M. ciliaris, so spannen sich die Zonulafasern, und die Linse wird gestreckt. Die Brechkraft nimmt ab. Dann sieht man sieht im Fernen besser (sh. Abb. 16.3).

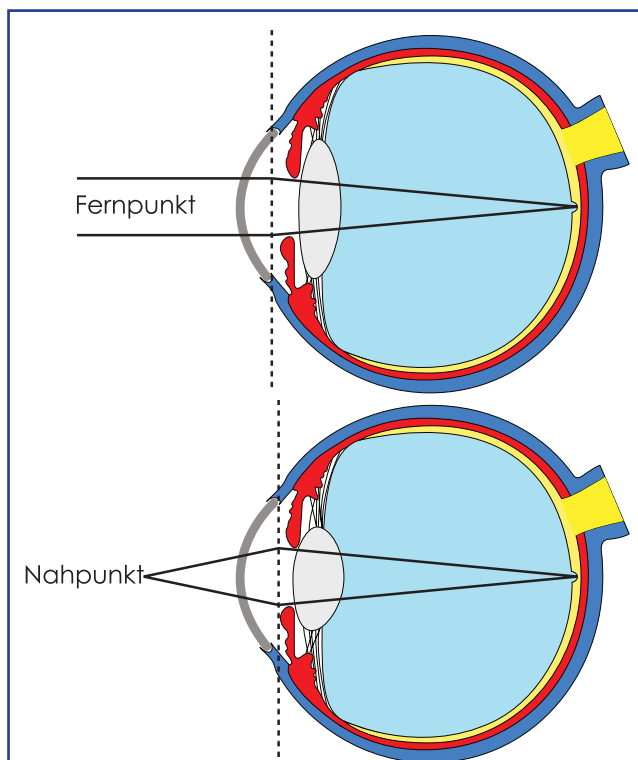
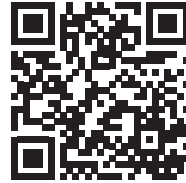


Abb. 16.3: Akkommodation:

Oben: Weit entfernte Gegenstände müssen nicht so stark gebrochen werden, um auf der Retina abgebildet zu werden. Der Ziliarmuskel entspannt daher und zieht über die Zonulafasern die Linse in die Länge. Weil sie dadurch abflacht, sinkt ihre Brechkraft.

Unten: Nahe Gegenstände müssen stärker gebrochen werden. Durch Kontraktion des Ziliarmuskels entspannen sich die Zonulafasern. Die Linse zieht sich aufgrund ihrer Eigenelastizität zusammen und wird damit dicker. Dadurch steigt ihre Brechkraft.



Regulation von Linse & Brechkraft durch den M. ciliaris

Button 10

<https://www.dps-medical.de/v3rl1nkun63n>

Merke:

Das einzige dynamische Element im System Auge ist die Linse. Für die Nahakkommodation zieht sie sich zusammen, für die Fernakkommodation wird sie gedehnt.

Akkommodationsbreite. Unserer Akkommodation sind Grenzen gesetzt. Wenn ihr euch mit euren Augen diesem Buch immer weiter nähert, ist irgendwann ein Punkt erreicht, bei dem ihr gerade noch scharf sehen können. Diese Entfernung zwischen Auge und Gegenstand wird **Nahpunkt** genannt. Kommt ihr noch näher, verschwimmen die Worte. Die Brechkraft der Linse kann nämlich nicht unbegrenzt zunehmen.

Im Gegenzug ist auch in der Ferne irgendwann ein Punkt erreicht, bei dem ihr einen Gegenstand gerade noch scharf sehen könnt. Diese Entfernung zwischen Auge und Gegenstand wird **Fernpunkt** genannt. Rückt der Gegenstand noch weiter weg, verschwimmt er.

Die Akkommodationsbreite A beschreibt, wie viel unser Auge akkommodieren kann. Sie berechnet sich durch:

$$A = \frac{1}{\text{Nahpunkt}} - \frac{1}{\text{Fernpunkt}}$$

Die Einheit ist **[dpt]**.

Bei einem gesunden Jugendlichen liegt der Fernpunkt in der Regel so weit weg (theoretisch im Unendlichen), dass man $1/\text{Fernpunkt}$ annäherungsweise mit 0 gleichsetzen kann. Die Akkommodationsbreite beträgt normalerweise etwa 14 dpt. Der Nahpunkt des gesunden Jugendlichen liegt dann bei:

$$14 \text{ dpt} = \frac{1}{\text{Nahpunkt}} - 0$$

$$14 \text{ dpt} = \frac{1}{\text{Nahpunkt}}$$

$$\text{Nahpunkt} = \frac{1}{14} \text{dpt} \approx 0,07 \text{ m} = 7 \text{ cm}$$

Wie wir vorhin gelernt haben, ist die Brechkraft des fernakkommodierten Auges 59 dpt. Wir haben auch gelernt, dass bei nahen Gegenständen das Licht stärker gebrochen wird. Wenn die Akkommodationsbreite 14 dpt beträgt, heißt das, dass die maximale Brechkraft des Auges (bei maximaler Nahakkommodation) 59 dpt + 14 dpt = 73 dpt beträgt.

Merke:

Die Brechkraft des Auges kann im Gesunden zwischen 59 dpt und 73 dpt angepasst werden.

Je älter man wird, **desto unelastischer** wird unsere Linse. Sie kann sich nicht mehr so gut zusammenziehen. Weil die Kontraktion der Linse für die Nahakkommodation zuständig ist, rückt unser Nahpunkt weiter weg. Gegenstände müssen also weiter weg von uns sein, damit wir sie scharf sehen. Dies nennt man Altersweitsichtigkeit oder **Presbyopie**.

Abbildungsfehler im optischen System

Damit wir scharf sehen, muss das Bild die Retina optimal erreichen. Leider gibt es einige Fehler, welche die Darstellung stören können.

Sphärische Aberration. Strahlen, die **weiter entfernt** von der optischen Achse liegen, werden **stärker gebrochen** als Strahlen, die näher liegen. Aus diesem Grund soll die Pupille so klein wie möglich sein. Die Pupille ist eigentlich nichts anderes als ein Loch, durch das das Licht zur Retina fallen kann. Die Weite der Pupille wird durch die Iris gesteuert. **Verkleinert** sich die Pupillenweite, so gelangen **weniger achsenferne Strahlen** durch die Linse. Das minimiert den Effekt der sphärischen Aberration. In Dunkelheit wird unsere Pupille größer, damit mehr Licht auf die Retina fallen kann. Weil die sphärische Aberration dadurch zunimmt, sehen wir im Dunkeln aber etwas schlechter.

Chromatische Aberration. Licht **unterschiedlicher Wellenlänge** wird **unterschiedlich stark gebrochen**. So wird **blaues**, kurzwelliges Licht stärker gebrochen als **rotes**, langwelligeres Licht. Dieser Fehler wird dadurch ausgeglichen, dass wir in der **Fovea centralis**, der Mitte der Retina, **keine Zapfen** (also Rezeptoren) **für blaues Licht** besitzen.

Streulicht und Glaskörpertrübungen. Der Glaskörper kann Strukturproteine beinhalten, welche das Licht leicht streuen können. Außerdem gibt es auch beim Gesunden manchmal Glaskörpertrübungen, die kleine Schatten auf die Retina werfen. Unser Gehirn ist jedoch so geschickt, dass es diese Abbildungsfehler vor uns versteckt.

Pupillenreflexe

Direkte und konsensuelle Lichtreaktion. Wenn wir ein Auge belichten, wird seine Pupille kleiner. Das nennt man **direkte Lichtreaktion**. Sie wird durch den Nervus opticus ermöglicht, der durch das Licht stimuliert wird und vor Erreichen des visuellen Cortex Fasern über die Area pretectalis des Hirnstamms zum Nervus oculomotorius abgibt. Dieser verengt dann die Pupille.

Die Area pretectalis hat jedoch eine Verbindung zur Area pretectalis der anderen Seite. Die Verbindung nennt man Commisura posterior. Der Stimulus kann deshalb auch zur anderen Seite weitergeleitet werden. Das führt dazu, dass – auch wenn nur ein Auge belichtet wird – sich die Pupillen beider Augen verengen. Die Verengung des kontralateralen Auges bei Belichtung des ipsilateralen Auges nennt man **konsensuelle** (oder **indirekte**) **Lichtreaktion**.

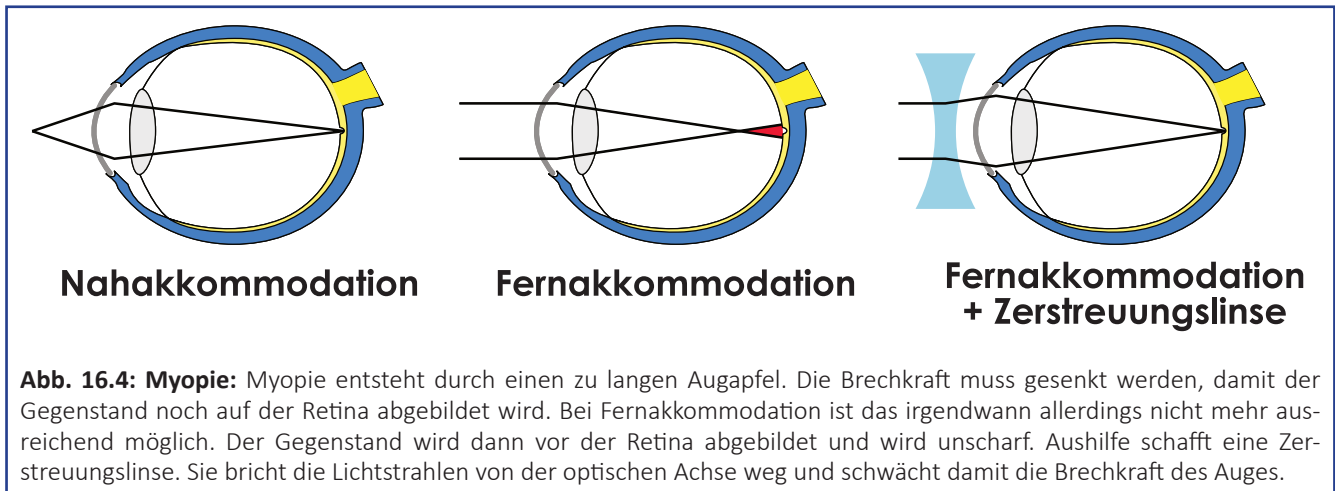
Der gesunde Mensch sollte sowohl die direkte als auch die konsensuelle Lichtreaktion zeigen.

Konvergenzreaktion. Wenn wir zuerst in die Ferne schauen und dann einen nahen Gegenstand fixieren, kommt es zur sogenannten Konvergenzreaktion. Die beiden Augen bewegen sich ein Stückchen nach medial. Wir schielen also etwas. Gleichzeitig verengen sich die Pupillen. Beim Nahsehen wird auf diese Weise die Tiefenschärfe erhöht.

Refraktionsanomalien

Unter Refraktionsanomalien versteht man Abweichungen von der Normalsichtigkeit (**Emmetropie**).

Astigmatismus. Als Astigmatismus bezeichnet man eine Hornhautverkrümmung. Ist die Hornhaut nicht gleichmäßig gekrümmt, wird das Licht an unterschiedlichen Stellen der Kornea unterschiedlich gebrochen. Das Bild, das an der Retina ankommt, ist dann **verzerrt**. Auch im Gesunden ist die Kornea nicht völlig gleichmäßig. Dieser physiologische Astigmatismus ist unbedenklich und beträgt etwa 0,5 dpt. Bei Überschreitung dieses Wertes sollten Brillen mit

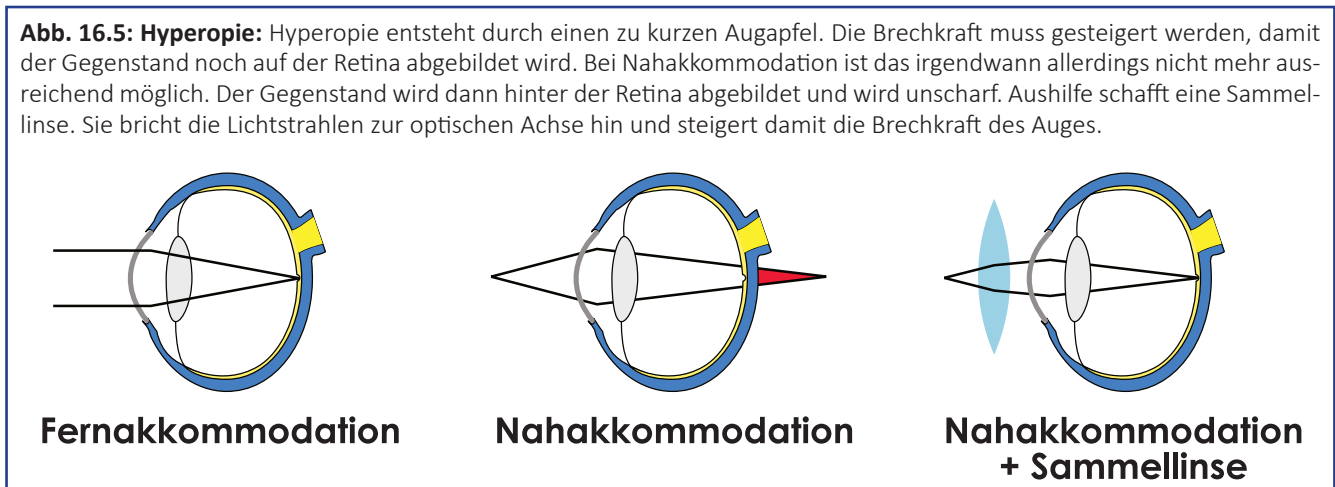


zylindrischen Gläsern verschoben werden, welche die Hornhautverkrümmung ausgleichen.

Myopie (Kurzichtigkeit). Kurzsichtigkeit entsteht, wenn der Augapfel relativ zum Brennpunkt **zu lang** wird. Wenn unser Auge das Licht normal bricht, entsteht dann das Bild **vor der Retina** und wird unscharf wahrgenommen (sh. Abb. 16.4). Nahsehen ist in der Regel gut möglich. Das liegt daran, dass unser Auge gelernt hat, das Licht einfach immer etwas weniger zu brechen als normal. Dann wird das Bild weiter hinten abgebildet als normal und landet bei myopen Patienten auf der Retina. Beim Fernsehen dagegen ist das nicht möglich. Die Brechkraft kann ja nicht kleiner werden als 59 dpt. Ist der Gegenstand zu weit weg, ist die minimale Brechkraft erreicht und der Gegenstand landet trotzdem vor der Linse. Irgendwann ist also ein Punkt erreicht, bei dem unser Auge wieder etwas weniger brechen müsste als normal. Da die maximale Akkommodationsbreite hier allerdings schon ausgeschöpft wurde, ist das nicht mehr möglich. Dann entsteht ein verschwommenes Bild. Die Myopie kann korrigiert werden, indem man dem Patienten eine

Brille oder Kontaktlinsen mit **negativer Brechkraft (Zerstreuungslinse)** verschreibt. Diese reduzieren die Brechkraft des Auges. Die Brennweite wird dadurch verlängert und das Bild entsteht wieder auf der Retina.

Hyperopie (Weitsichtigkeit). Bei der Weitsichtigkeit ist der **Augapfel** relativ zum Brennpunkt **zu klein**. Wenn das Licht normal gebrochen wird, wird das Bild **hinter der Retina** abgebildet, weil das Auge zu kurz ist (sh. Abb. 16.5). Schaut man in die Ferne, so gibt es keine Beeinträchtigung. Das Auge erhöht die Brechkraft einfach, bis wir wieder scharf sehen. Nahe Gegenstände können wir aber nur noch verschwommen sehen. Die Brechkraft kann man schließlich nicht unbegrenzt erhöhen. Und bei nahen Gegenständen ist das Auge schon so stark nahakkommodiert, dass eine Steigerung nicht mehr möglich ist. Man gleicht dies aus, in dem man dem Auge **mehr Brechkraft** verleiht. Man verschreibt eine **Sammellinse**, die eine **positive Brechkraft** hat. Hierdurch entsteht das Bild wieder genau auf der Retina.



Abzugrenzen von der Hyperopie ist die **Presbyopie** (Altersweitsichtigkeit). Wie wir bereits angesprochen haben, entsteht diese durch eine abnehmende Elastizität der Linse im Alter. Dadurch sinkt die maximale Brechkraft des Auges und nahe Gegenstände werden (auch bei normal langem Auge) vor der Retina abgebildet.

Übrigens:

Patienten können sowohl eine Presbyopie als auch eine Myopie haben. Das Auge ist dann zu lang und die Linse zu wenig elastisch. Die Patienten sehen also im Nahen und im Fernen schlecht. Abhilfe verschaffen Brillen mit Gleitsichtgläsern, in die oben für die Fernsicht Zerstreuungslinsen und unten für die Nahsicht Sammellinsen eingebaut sind.

Übrigens:

Wieso wird man kurzsichtig, wenn man als Kind viel liest? Wenn wir langfristig nahakkommodiert arbeiten, sieht der Körper die ständige Nahakkommodation als Reiz für das **Augenbulbuswachstum** an. Denn schaut man die ganze Zeit auf zu nahe gelegene Dinge, so entsteht das Bild oft hinter der Retina. Das Auge kann nicht stark genug brechen, um die zu nahen Gegenstände scharf abzubilden. Um dies auszugleichen wächst der Augapfel, um den Brennpunkt wieder auf der Retina zu haben. Dieses Phänomen kommt oft bei Uhrmachern (Uhrmachermyopie) und bei Kindern, die viel lesen, vor.

Visus

Der Visus beschreibt die **Sehschärfe**. Er ist definiert als der **Kehrwert der Auflösung**. Die Auflösung wird in der Einheit **Winkelminute** angegeben und gibt an, wie gut man **zwei Punkte voneinander trennen kann**. Man kennt es vielleicht vom Augenarzt, bei dem man Ringe mit einer Öffnung gezeigt bekommt und man sagen muss, zu welcher Seite diese Öffnungen zeigen (sh. Abb. 16.6). Diese Ringe heißen **Landolt-Ringe**. Normalerweise beträgt der Visus 1.



Abb. 16.6: Landolt-Ringe: Zur Beurteilung der Sehschärfe werden Landolt-Ringe unterschiedlicher Größe verwendet. Der Patient muss aus einem bestimmten Abstand angeben, ob und wo er die Öffnungen der Ringe sehen kann.

Die physiologische Grundlage des Visus liegt darin, wie hoch die Dichte der Photorezeptoren auf der Retina ist. **Je dichter** sie liegen, **desto besser** kann man zwei Punkte auflösen.

Das Prinzip der Auflösung. Möchte man zwei Punkte erkennen, so braucht man mindestens **drei Rezeptoren**. Die **äußeren beiden** werden **aktiviert**, der **mittlere** ist **inaktiv**. Die Punkte müssen noch so weit auseinander liegen, dass der Abstand zwischen den beiden Punkten einen Photorezeptor deaktiviert lässt (sh. Abb. 16.7). Liegen die Punkte zu nahe beieinander, wird der mittlere Photorezeptor auch aktiviert, der Anteile des linken und des rechten Punktes erkennt. Dann sehen wir die beiden Punkte als kleine Linie. Photorezeptoren liegen jeweils **2,5 µm** voneinander entfernt. Die Gesamtstrecke vom 1. Rezeptor zum 3. Rezeptor (unter der Bedingung, dass die Länge eines Rezeptors fast 0 ist), beträgt also **5 µm**. Das ist die **größtmögliche Auflösung**, die ein Mensch haben kann.

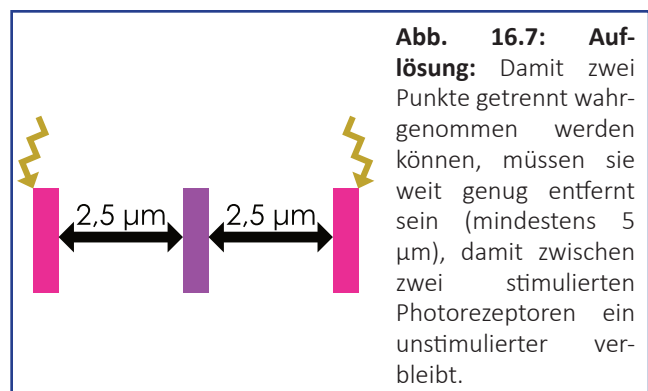


Abb. 16.7: Auflösung: Damit zwei Punkte getrennt wahrgenommen werden können, müssen sie weit genug entfernt sein (mindestens 5 µm), damit zwischen zwei stimulierten Photorezeptoren ein unstimulierter verbleibt.

Merke:

Damit ein gesunder Mensch zwei Punkte als zwei Punkte erkennt, müssen sie mindestens 5 µm auseinander liegen.

KLINIK: Grauer und Grüner Star

Grauer Star (Katarakt). Grauer Star entsteht durch eine **Trübung der Linse**. Das führt zur **Erblindung**. Ursachen sind unter anderem UV- und Infrarotstrahlung, Enzymdefekte, Diabetes mellitus und Augenverletzungen. Betroffenen kann geholfen werden, indem die trübe Linse operativ durch eine Kunststofflinse ersetzt wird.

Grüner Star (Glaukom). Der Grüne Star entsteht, wenn im Auge ein zu **hoher Druck** herrscht. Dadurch kann der Nervus opticus, der hinten am Auge austritt, beschädigt werden. Das kann zur Erblindung führen, die unter Umständen nicht mehr reversibel ist. Zu einer Druckerhöhung kommt es beispielsweise dann, wenn die Kammerwasserproduktion zunimmt oder der Abfluss des Kammerwassers gestört ist. Verschiedene Medikamente, wie Carboanhydrasehemmer, hemmen die Kammerwasserproduktion und können den Druck so wieder normalisieren.

Zusammenfassung:

Das Auge lässt sich in einen lichtbrechenden Teil und einen lichtübersetzenden Teil gliedern. Das Auge erzeugt ein umgekehrtes und verkleinertes Bild auf der Retina.

Die Brechkraft wird errechnet durch:

$$\frac{1}{g} + \frac{1}{b} = D = \frac{1}{f}$$

Kornea und Linse haben abzüglich des Kammerwassers eine Brechkraft von $43 + 19 - 3 = 59$ dpt. Die Bildweite ist anatomisch auf 17 mm festgelegt.

Die Linse ist das einzige dynamische Element im System Auge. Kontrahiert der M. ciliaris, wird die Linse kugelig und ihre Brechkraft nimmt zu. Die daraus entstehende Akkommodationsbreite errechnet sich durch:

$$A = \frac{1}{\text{Nahpunkt}} - \frac{1}{\text{Fernpunkt}}$$

Sie beträgt beim Jugendlichen 14 dpt und nimmt im Alter ab (Presbyopie).

Die sphärische Aberration ist ein Abbildungsfehler, der dadurch entsteht, dass die Strahlen, die von der optischen Achse weiter entfernt sind, stärker gebrochen werden. Die chromatische Aberration beruht auf der Tatsache, dass kurzwelliges Licht stärker gebrochen wird, als langwelliges Licht. Astigmatismus entsteht durch eine ungleich gekrümmte Hornhaut.

Bei der Myopie ist der Augapfel zu groß und das Bild entsteht vor der Retina. Daher werden Zerstreuungslinsen eingesetzt.

Bei der Hyperopie ist der Augapfel zu klein. Das Bild entsteht hinter der Retina. Man verwendet also Sammellinsen.

Der Visus beschreibt die Sehschärfe. Er wird mit den Landolt-Ringen bestimmt.

Grauer Star (Katarakt) entsteht durch eine Vertrübung der Linse. Grüner Star (Glaukom) wird dagegen durch einen zu hohen Augeninnendruck hervorgerufen.

16.2 Photo- transduktion

Wir haben bisher gelernt, wie das Bild auf der Retina entsteht. Unter Phototransduktion verstehen wir die Übersetzung dieses Bildes in ein elektrisches Signal. Diese Aufgabe wird von Photorezeptoren übernommen, von denen es zwei Arten gibt: Stäbchen und Zapfen. Diese Photorezeptoren besitzen **Rhodopsin**, das aus einem Protein namens **Opsin** (das Sehpigment) und einem Vitamin A-Derivat namens **11-cis-Retinal** besteht.

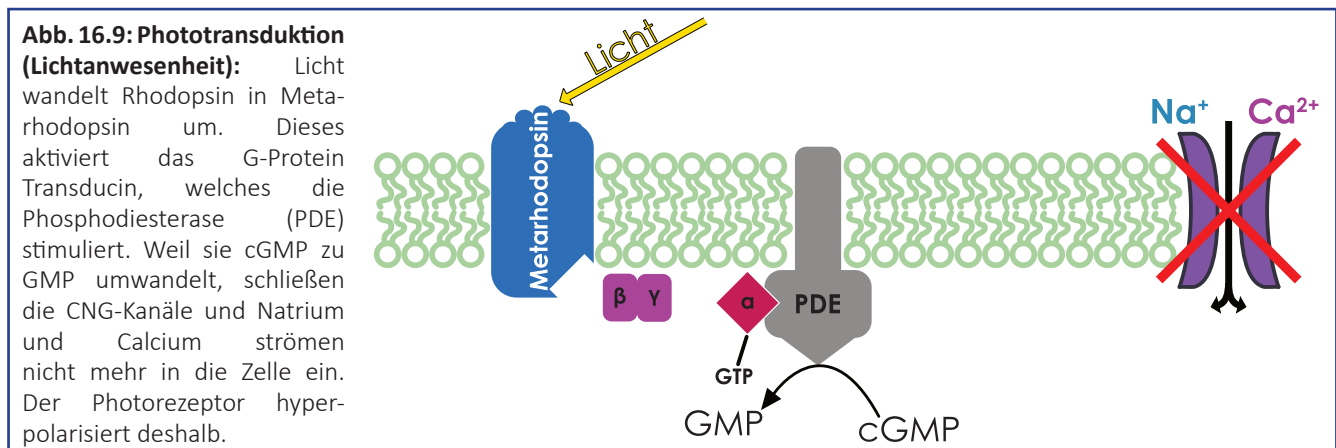
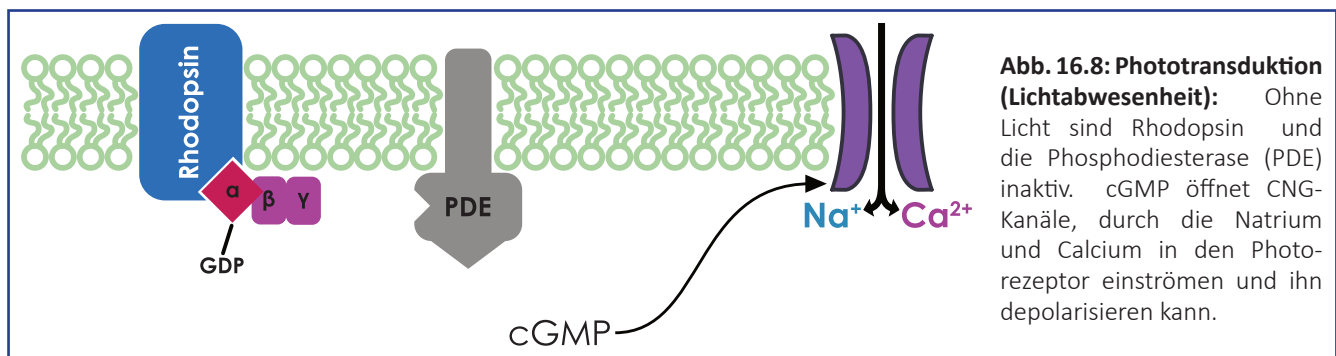
Phototransduktionsprozess

Ohne Licht. Photorezeptoren besitzen **CNG-Kanäle** (**c**yclic **n**ucleotide **g**ated ion channel), die sowohl **Natrium-** als auch **Calciumionen** durchlassen (es handelt sich also um Kationenkanäle). Wenn **kein Licht** da ist, sind diese **offen**. Aufgrund der Triebkräfte strömen nun Natrium- und Calciumionen in die Zelle und **depolarisieren** diese (sh. Abb. 16.8). Als Folge der Depolarisation werden **Transmitter** an einer riesigen bandhaft aussehenden Synapse, die man **Ribbon-Synapse** nennt, freigesetzt.

Die CNG-Kanäle werden durch zyklische Nukleotide, in diesem Fall durch **cGMP**, gesteuert. cGMP öffnet die Kanäle. Das cGMP wird durch eine Guanylatcyclase hergestellt.

Die Photorezeptoren bilden damit eine ganz besondere Ausnahme. Bisher haben wir Rezeptoren kennengelernt, die in Ruhe ein Membranpotential von -85 mV bis -70 mV besitzen und durch Stimuli depolarisiert wurden. Die Photorezeptoren haben „in Ruhe“ (also ohne Licht) aufgrund der offenen CNG-Kanäle ein Membranpotential von **-30 mV** . Die Zellen sind also in Abwesenheit von Licht auf einem leicht depolarisierten Niveau. Das nennt man auch **Dunkelstrom**.

Mit Licht. Wenn **Licht** vorhanden ist, treffen die Lichtquanten auf das **Rhodopsin**. Eines der Bestandteile des Rhodopsins, nämlich das **11-cis-Retinal**, macht eine Konformationsänderung durch. Das 11-cis-Retinal heißt nach dieser Konformationsveränderung **all-trans-Retinal** und das gesamte Rhodopsin wird dann **Metarhodopsin** genannt. Metarhodopsin aktiviert ein **trimeres G-Protein** namens **Transducin**. Die aktive **α -Untereinheit** des Transducins aktiviert nun eine **Phosphodiesterase**, welche wiederum **cGMP** in **5'-GMP** umwandelt und die **cGMP-Konzentration** damit **erheblich senkt**. Als Folge davon können die CNG-Kanäle nicht mehr offengehalten werden und sie



schließen (sh. Abb. 16.9). Da jetzt **kein Kationenstrom** mehr stattfindet, **hyperpolarisiert** die Zelle auf Werte **von -60 mV**: Die **Transmitterfreisetzung stoppt**.

Im Auge führt also die Anwesenheit des Stimulus Licht zu einer Hyperpolarisation der Photorezeptoren.

Merke:

Die Photorezeptoren sind bei Licht inaktiv und in Dunkelheit aktiv.

Abschaltung der Signalkaskade

Die Signalkaskade muss auch schnell wieder abgeschaltet werden können, damit ein neuer Lichtreiz wieder eine neue Signalkaskade in Gang setzen kann. Ansonsten würden wir nur Standbilder sehen.

Die **α -Untereinheit** des Transducins wandelt GTP in GDP um und **inaktiviert** sich somit selbst. Das all-trans-Retinal wird dann durch das sogenannte Peropsin wieder zum **11-cis-Retinal umgewandelt**. Das Enzym Rhodopsinkinase kann Rhodopsin außerdem phosphorylieren. Dadurch kann das Protein **Arrestin** an Rhodopsin binden und es inaktivieren. Hat der Photorezeptor den Ausgangszustand wieder erreicht, wird Rhodopsin dephosphoryliert, sodass es für den nächsten Zyklus bereitsteht.

Adaptation

Unser Auge muss in der Lage sein, sich in den sich ändernden Lichtverhältnissen anzupassen. Das kennen wir auch aus unserem Alltag. Wenn morgens der Wecker klingelt und wir das Licht anmachen, sind wir erst einmal geblendet. Unser Auge gewöhnt sich aber mit der Zeit an das Licht und wir können normal sehen.

Dunkeladaptation. Bei Lichtabwesenheit kommen durch die CNG-Kanäle neben Natrium- auch Calciumionen in die Zelle. Dieses **Calcium** spielt eine große Rolle bei der Adaptation. Calcium sorgt dafür, dass die **Guanylatcyclase gehemmt** wird. Es wird also weniger cGMP hergestellt und die CNG-Kanäle werden nicht mehr so gut aktiviert. Licht kann die Photorezeptoren dann leichter hyperpolarisieren, sodass weniger Licht benötigt wird.

Helladaptation. Bei Lichtanwesenheit sind die **CNG-Kanäle geschlossen** und es **fehlt Calcium** im Inneren der Zelle. Ohne Calcium wird auch die **Guanylatcyclase weniger hemmt**. Sie stellt dann mehr cGMP her

und CNG-Kanäle können leichter öffnen. Licht kann die Photorezeptoren dann nicht mehr so gut hyperpolarisieren.

Die Helladaptation funktioniert wesentlich schneller als die Dunkeladaptation. Während die Helladaptation in der Regel innerhalb einiger Sekunden abgeschlossen ist, kann die Dunkeladaptation bis zu einer Stunde brauchen, um abgeschlossen zu sein.

Übrigens:

Wie steuert Calcium diese Prozesse eigentlich? Calcium bindet an GCAP (**G**uanylat**c**yclase **a**ktivierendes **P**rotein). GCAP mit Calcium deaktiviert die Guanylatcyclase. GCAP ohne Calcium aktiviert diese.

Übrigens:

Ein Prozent der Fasern des Sehnervens sind für den Pupillenlichtreflex zuständig. Wenn zu hohe Lichtintensitäten auf das Auge treffen, sorgt diese Faserverbindung dafür, dass die Pupille sich verkleinert, um das Auge vor Blendung zu schützen.

Stäbchen und Zapfen

Photorezeptoren können in Stäbchen und Zapfen unterteilt werden. Wir haben etwa 110 Millionen Stäbchen und sechs Millionen Zapfen.

Die Zapfen befinden sich in hoher Dichte in der **Fovea centralis**. Die Fovea centralis liegt in der Mitte der Retina und wird als Ort des schärfsten Sehens bezeichnet. Wenn wir mit unseren Augen einen Gegenstand fixieren, wird der fixierte Gegenstand in der Fovea centralis abgebildet. Die höchste Dichte der Stäbchen ist um die Fovea herum (**parafoveal**). Stäbchen und Zapfen unterscheiden sich funktionell in drei Aspekten:

Unterschiede in der Sensitivität. Das **Stäbchensystem** ist **empfindlicher** für Licht. Zapfen brauchen relativ hohe Leuchtdichten, um einen Seheindruck zu vermitteln. Das führt dazu, dass sie in Dunkelheit (z.B. nachts) kaum funktionieren. Stäbchen hingegen detektieren sogar einzelne Lichtquanten.

Das bedeutet, dass wir das **Zapfensystem** für das **Tagessehen (photopisches Sehen)** benötigen.

Die **Stäbchen** sind optimal für das **Nachtsehen** (**skotopisches Sehen**).

Übrigens:

Das Nachtsehen wird als skotopisches Sehen bezeichnet, weil wir nachts ein Zentralskotom aufweisen. Da wir in der Fovea centralis nur Zapfen besitzen und diese nachts kaum funktionieren, sind wir zentral blind (daher Zentralskotom). Das ist auch der Grund, weshalb wir beim Beobachten der Sterne diese nicht fixieren dürfen, sondern an ihnen „vorbeisehen“ müssen, um sie zu sehen.

Übrigens:

Wenn jemand in eine deutlich andere Zeitzone reist, z.B. nach Australien, so stellt das eine große Belastung für unsere innere Uhr dar. Denn wenn in Australien Tag ist, ist bei uns Nacht. Unsere innere Uhr meldet, dass es Zeit für's Bett ist, doch das Auge meldet: „Es ist Tag“. Der gesamte Hormonhaushalt des Körpers wird durcheinandergebracht. Diese Diskrepanz führt zu Schlafstörungen, gestörtem Essverhalten, und Unwohlsein – kurz gesagt, man hat einen Jetlag. Nach einigen Tagen bis Wochen adaptiert die biologische Uhr an die örtlichen Gegebenheiten.

Unterschiede in der Wellenlängen-Absorption.

Zapfen haben **drei verschiedene Zapfenopsine**, die im kurz-, mittel-, und langwelligen Bereich absorbieren und so einen Farbeindruck vermitteln. Sie sind zuständig für das Farbsehen. Stäbchen können nur hell und dunkel unterscheiden.

Übrigens:

Zur Peripherie hin kommen Zapfen immer seltener vor. Für die Ränder unseres Blickfeldes sind praktisch nur noch Stäbchen zuständig. Das bedeutet, dass wir in der Peripherie farbenblind sind, auch wenn wir das gar nicht bewusst wahrnehmen.

Unterschiede in der Zeitauflösung. Das Stäbchensystem arbeitet schneller als das Zapfensystem.

Melanopsin-positive-Ganglienzellen

Melanopsinhaltige Zellen der Retina projizieren zu einem Zentrum im Gehirn (Nucleus suprachiasmaticus), der für die Taktgebung unserer inneren Uhr zuständig ist (**zirkadianer Rhythmus**). Nachts, wenn kein Licht vorhanden ist, wird über dieses System die **Melatonin-ausschüttung** angeregt und dem Körper so gemeldet, dass jetzt Nacht ist und damit Zeit zum Schlafen.

Zusammenfassung:

Photorezeptoren besitzen Rhodopsin, bestehend aus Opsin und 11-cis-Retinal. In Lichtabwesenheit sind Photorezeptoren mit einem Membranpotential von -30 mV depolarisiert. Das in den Zellen gebildete cGMP hält CNG-Kanäle offen, was Kationen einströmen lässt.

Fällt Licht auf die Photorezeptoren, wird Rhodopsin in Metarhodopsin umgewandelt. Dadurch wird das G-Protein Transducin aktiviert, welches eine Phosphodiesterase stimuliert. Durch den Abbau von cGMP schließen die CNG-Kanäle und die Photorezeptoren hyperpolarisieren.

Die Signalkaskade wird durch GTP-Spaltung abgeschaltet. Zusätzlich können die Rezeptoren mittels Arrestin deaktiviert werden.

Adaption ist unter anderem calciumgesteuert. Bei Lichtabwesenheit hemmt das in die Zelle kommende Calcium die Guanylatcyclase. Durch die Reduktion von cGMP können die Photorezeptoren durch Licht leichter stimuliert werden.

Zapfen befinden sich an der Fovea centralis, Stäbchen eher parafoveal. Stäbchen sind empfindlicher für Licht und daher für das skotopische Sehen (Nachtsehen) wichtig. Zapfen spielen vor allem für das photopische Sehen (Tagsehen) eine wichtige Rolle. Das Zapfensystem arbeitet langsamer, ermöglicht dafür durch drei unterschiedliche Opsine aber das Farbsehen.

Melanopsin-positive Ganglienzellen spielen eine Rolle für den zirkadianen Rhythmus und stimulieren die Melatoninausschüttung.

16.3 Funktion der Retina

Der Augenhintergrund

Untersucht man einen Patienten mithilfe eines Ophthalmoskops, präsentiert sich der Augenhintergrund als orange-rötliche Fläche, die mit zahlreichen Blutgefäßen durchzogen ist (sh. Abb. 16.10). Es sollten außerdem zwei prominente Punkte auffallen: Die Papilla nervi optici (Blinder Fleck) und die Fovea centralis (Gelber Fleck).

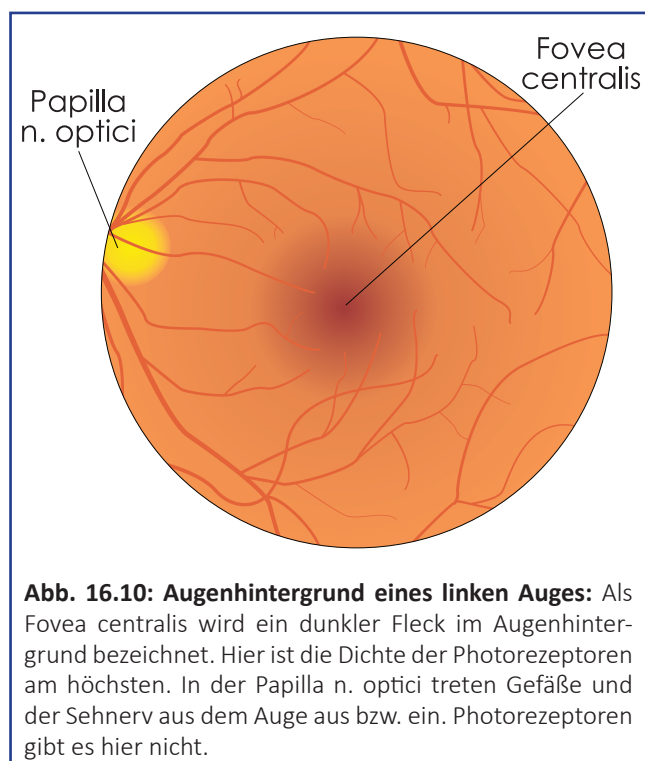


Abb. 16.10: Augenhintergrund eines linken Auges: Als Fovea centralis wird ein dunkler Fleck im Augenhintergrund bezeichnet. Hier ist die Dichte der Photorezeptoren am höchsten. In der Papilla n. optici treten Gefäße und der Sehnerv aus dem Auge aus bzw. ein. Photorezeptoren gibt es hier nicht.

Blinder Fleck. Der Blinde Fleck ist jene Stelle der Retina, an dem der **Sehnerv das Auge verlässt** und die Blutgefäße ein- und austreten. Aus diesen anatomischen Gründen gibt es am Blinden Fleck keine Photorezeptoren, was den Namen des Punktes erklärt.

Der Blinde Fleck befindet sich etwa **15° nasal** (in Richtung Nase). Ein Selbstversuch soll den eigenen blinden Fleck sichtbar machen: Haltet euer linkes Auge mit der linken Hand zu. Fixiert nun einen beliebigen Punkt oder Gegenstand mit eurem rechten Auge. Dann streckt ihr die rechte Hand mit dem Daumen nach oben aus, sodass der Daumen den fixierten Punkt verdeckt. Jetzt bewegt ihr den Daumen der rechten Hand langsam nach rechts (nach temporal

bzw. lateral). Dabei müsst ihr den ausgesuchten Punkt weiterhin fixieren. Irgendwann könnt ihr die Spitze des Daumens nicht mehr sehen. Dann entsteht das Bild des Daumens auf dem Blinden Fleck. Da ihr dort keine Photorezeptoren habt, könnt ihr den Daumen nicht wahrnehmen.

Der Blinde Fleck befindet sich nasal. Wieso sind wir dann für einen Punkt in unserem temporalen Blickfeld blind? Das Licht des temporalen Blickfeldes fällt auf das nasale retinale Feld. Diese Tatsachen ergeben sich aus der Lichtbrechung (entsprechend fällt das Licht des nasalen Blickfeldes auf das temporale retinale Feld).

Um zu verstehen, wieso wir den Blinden Fleck normalerweise nicht wahrnehmen, müssen wir uns mit dem Prinzip der **korrespondierenden Netzhautabschnitten** beschäftigen. Mit diesem Thema werden wir uns später noch ausführlicher befassen. Zwei korrespondierende Netzhautabschnitte sind jeweils ein Punkt auf der linken und auf der rechten Retina, die sich entsprechen. Das wäre zum Beispiel ein Punkt, der auf beiden Retinae 10° links der Fovea centralis liegt. Die beiden Blinden Flecke korrespondieren aber nicht. Der Blinde Fleck des linken Auges befindet sich rechts der Fovea centralis, der Blinde Fleck des rechten Auges links der Fovea centralis. Das andere Auge gleicht die Blindheit aus, weil ein Gegenstand, der sich bei einem Auge auf den Blinden Fleck projiziert, im anderen Auge auf einen normalen Netzhautabschnitt fällt.

Fovea centralis. Die Fovea centralis befindet sich im Zentrum der Retina. Hier ist die **Rezeptordichte** der Zapfen am höchsten. Außerdem ist jeder dieser Zapfen mit einer eigenen Ganglienzelle verbunden, deren Fortsätze sich zum Sehnerven bündeln. Anders sieht das in der Peripherie aus. Dort erhält eine Ganglienzelle Informationen von mehreren Photorezeptoren. Die **rezeptiven Felder** sind deshalb in der Retina am kleinsten und werden zur Peripherie hin immer größer. Die Fovea centralis gilt aus diesen Gründen als **Ort des schärfsten Sehens**. Wenn wir einen Gegenstand fixieren, wird dieser auf der Fovea centralis abgebildet.

Aufbau der Retina. Die Retina besteht histologisch aus 10 Schichten, in denen sich verschiedene Zelltypen und deren Fortsätze befinden, dazu zählen Pigmentepithelzellen, Photorezeptoren, Horizontalzellen, Bipolarzellen, amakrine Zellen und Ganglienzellen.

Photorezeptoren stimulieren eine nachfolgende Bipolarzelle. Ist die Bipolarzelle aktiv, stimuliert diese eine Ganglienzelle (sh. Abb. 16.11). Die Fortsätze der Ganglienzellen bilden den Sehnerven. Die Photo-

rezeptoren sind also nicht direkt mit der Ganglienzelle verbunden. Zwischen ihnen befindet sich – als eine Art Vermittler – die Bipolarzelle.

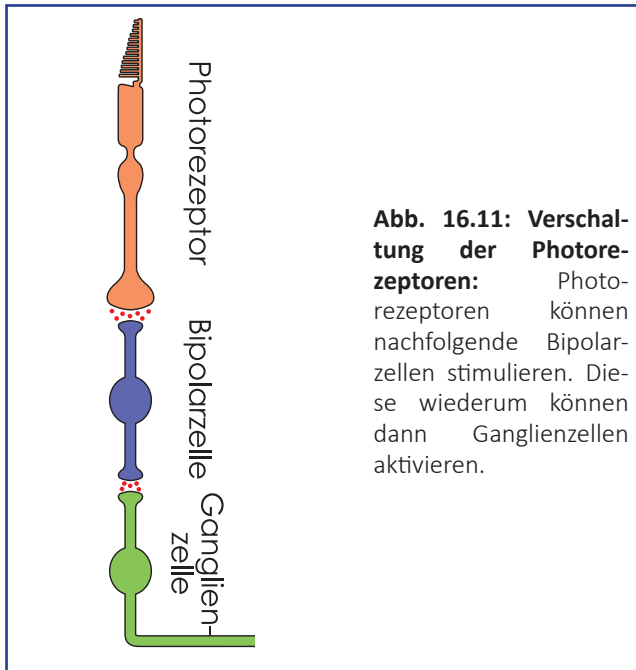


Abb. 16.11: Verschaltung der Photorezeptoren: Photorezeptoren können nachfolgende Bipolarzellen stimulieren. Diese wiederum können dann Ganglienzellen aktivieren.

Übrigens:

Das erste Aktionspotential in der Sehbahn entsteht in der Ganglienzelle. Folglich sind die Ganglienzellen das erste Neuron der Sehbahn. Hier zeigt sich ein Unterschied zwischen Anatomie und Physiologie. Die Anatomen bezeichnen nämlich bereits den Photorezeptor als erstes Neuron.

On vs. Off

Die rezeptiven Felder der Retina haben die Form eines Kreises, wobei das rezeptive Feld noch einmal in ein Zentrum und eine Peripherie eingeteilt werden kann (sh. Abb. 16.12).

On- und Off-Zellen. In der Retina lassen sich zwei Arten von Ganglienzellen unterscheiden:

- **On-Ganglienzellen** werden aktiviert, wenn Licht auf das Zentrum des rezeptiven Feldes fällt. Ist das Zentrum im Dunkeln, sind sie inaktiv. Weil Photorezeptoren ja bei Lichtenwesenheit inaktiv sind, müssen die Ganglienzellen durch **inaktive** Photorezeptoren aktiviert werden.
- **Off-Ganglienzellen** werden aktiviert, wenn das Zentrum des rezeptiven Feldes im Dunkeln liegt.

Wird das Zentrum beleuchtet, sind sie inaktiv. Die Off-Ganglienzellen werden also durch **aktive** Photorezeptoren aktiviert.

On-Zentrum Off-Peripherie Off-Zentrum On-Peripherie

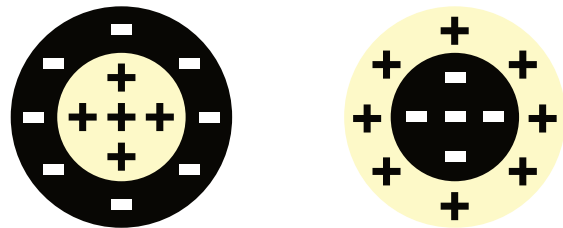


Abb. 16.12: Rezeptive Felder der Retina: Rezeptive Felder, die mit einer On-Ganglienzelle verbunden sind (On-Zentrum), haben eine Off-Peripherie. Sie sind am aktivsten, wenn das Zentrum belichtet wird und die Peripherie im Dunkeln ist. Rezeptive Felder, die mit einer Off-Ganglienzelle verbunden sind (Off-Zentrum) haben eine On-Peripherie. Sie sind am aktivsten, wenn das Zentrum im Dunkeln ist und die Peripherie belichtet wird.

On- und Off-Ganglienzellen sind prinzipiell gleich aufgebaut. Der Unterschied in der Reaktion auf Licht muss sich also durch die Bipolarzellen erklären lassen.

Off-Bipolarzellen. Off-Bipolarzellen exprimieren **ionotrope postsynaptische Rezeptoren** (AMPA-Rezeptoren), die bei Transmitteranwesenheit öffnen und einen Kationenstrom zulassen. Sind die Photorezeptoren also aktiv und schütten Glutamat aus, wird die Bipolarzelle stimuliert. Bei Lichtenwesenheit dagegen, wenn die Photorezeptoren inaktiv sind, wird deshalb auch die Off-Bipolarzelle nicht erregt.

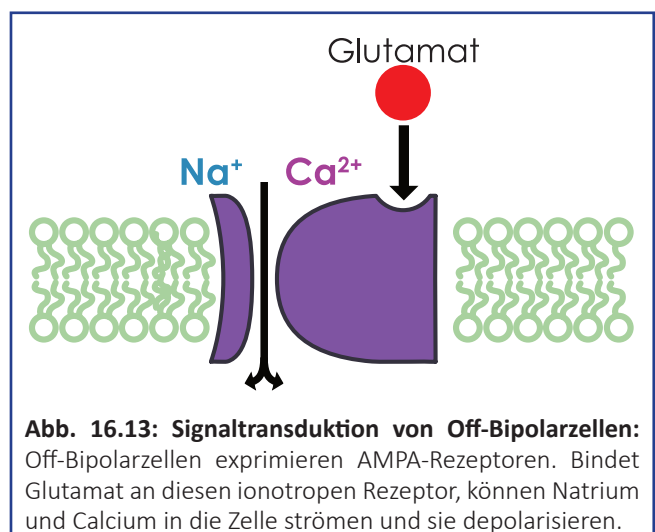


Abb. 16.13: Signaltransduktion von Off-Bipolarzellen: Off-Bipolarzellen exprimieren AMPA-Rezeptoren. Bindet Glutamat an diesen ionotropen Rezeptor, können Natrium und Calcium in die Zelle strömen und sie depolarisieren.

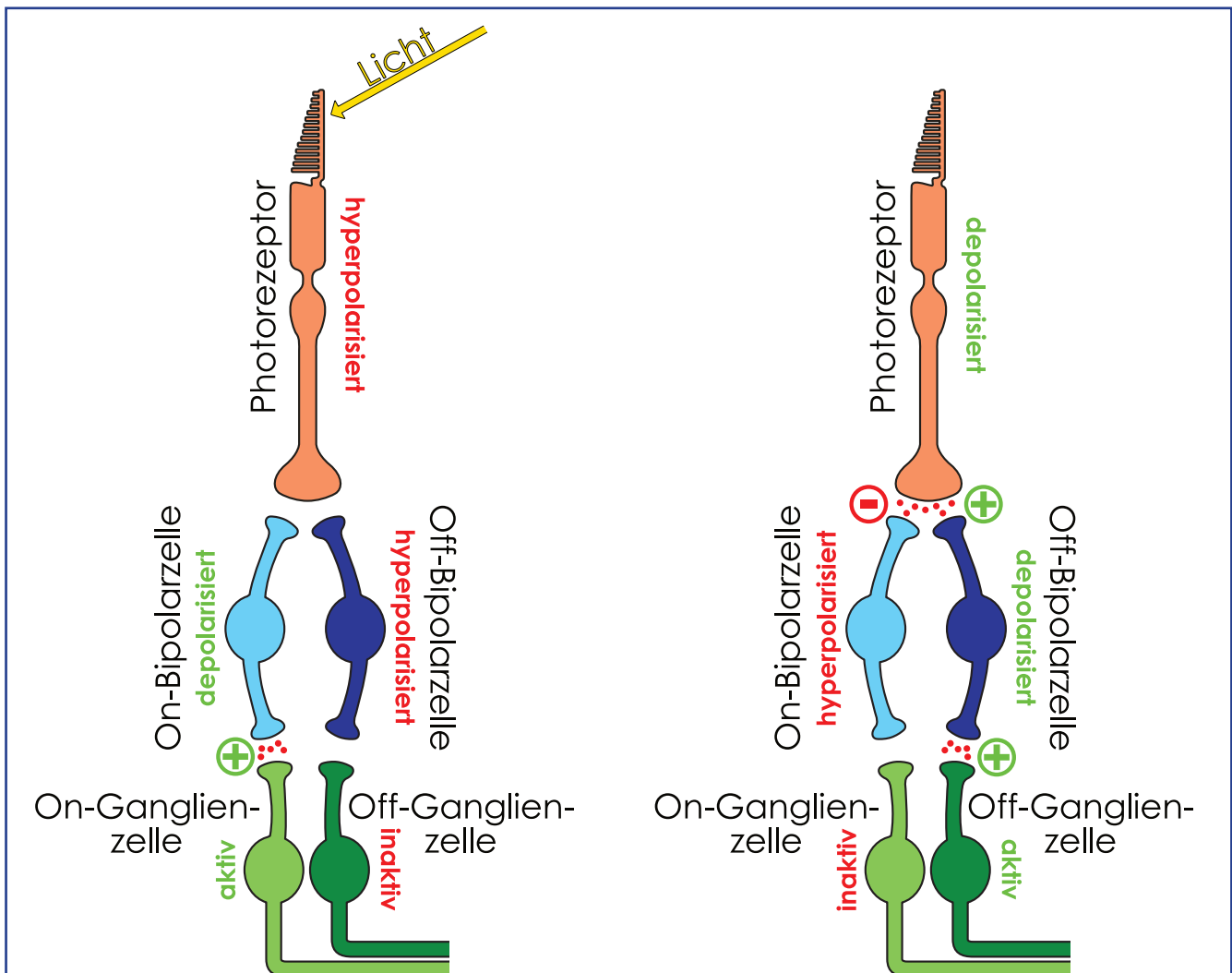
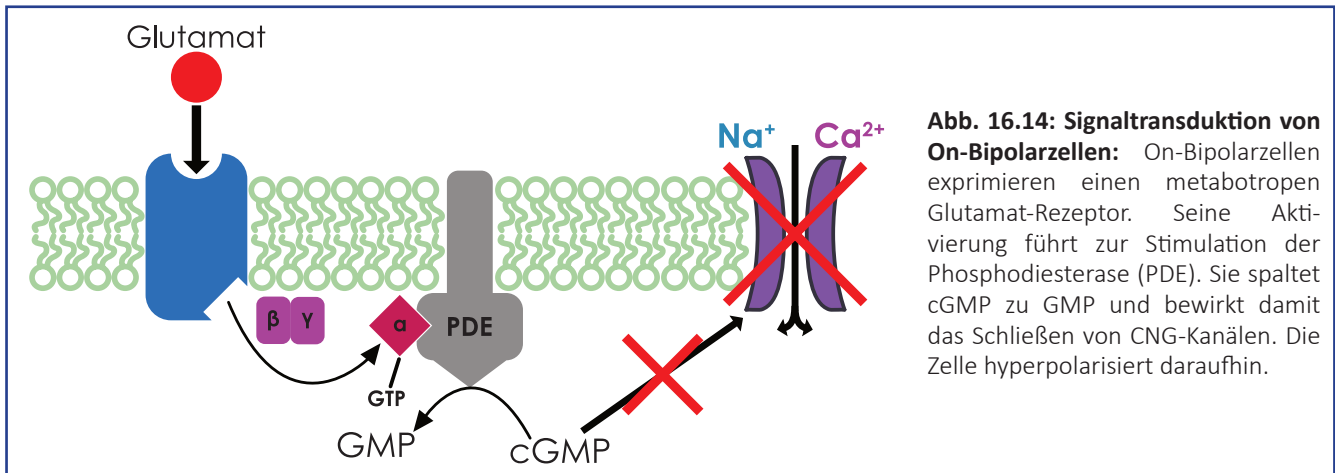


Abb. 16.15: Verschaltung im Zentrum rezeptiver Felder:

links: Licht hyperpolarisiert Photorezeptoren. On-Bipolarzellen werden daraufhin depolarisiert und Off-Bipolarzellen hyperpolarisiert. Deshalb sind On-Ganglienzellen bei Belichtung aktiv und Off-Ganglienzellen bei Belichtung inaktiv.

rechts: Im Dunkeln ist der Photorezeptor depolarisiert. Durch die Glutamatausschüttung hyperpolarisieren On-Bipolarzellen und depolarisieren Off-Bipolarzellen. On-Ganglienzellen sind dann inaktiv und Off-Ganglienzellen aktiv.

Merke:

Die Off-Bipolarzelle ist bei Lichtenwesenheit nicht aktiv.

On-Bipolarzelle. On-Bipolarzellen exprimieren keine ionotropen Rezeptoren, sondern **metabotrope Rezeptoren**. Schüttet der Photorezeptor Glutamat aus, aktiviert das an den Rezeptor gekoppelte G-Protein eine **Phosphodiesterase**. Die Bipolarzellen besitzen – wie die Photorezeptoren – CNG-Kanäle. Baut die Phosphodiesterase cGMP ab, schließen die CNG-Kanäle und die Bipolarzelle hyperpolarisiert (*sh. Abb. 16.14*). Bei Lichtenwesenheit ist die On-Bipolarzelle deshalb aktiv, weil die Photorezeptoren inaktiv sind und die Bipolarzelle nicht hemmen können.

Merke:

Die On-Bipolarzelle ist bei Lichtenwesenheit aktiv.

Laterale Umfeldhemmung

Wieso bestehen rezeptive Felder nun aus Zentrum und Peripherie? So wie es zwei Arten von Bipolar- und Ganglienzellen gibt, existieren auch zwei Arten von rezeptiven Feldern: Rezeptive Felder mit einem On-Zentrum und einer Off-Peripherie und rezeptive Felder mit einem Off-Zentrum und einer On-Peripherie (*sh. Abb. 16.12 und Abb. 16.15*).

- In einem **On-Zentrum** ist der Photorezeptor mit einer On-Bipolarzelle und einer On-Ganglienzelle gekoppelt. Im On-Zentrum führt die Belichtung deshalb zur Aktivierung der Ganglienzelle. Im Dunkeln ist die Ganglienzelle inaktiv.
- In einem **Off-Zentrum** ist der Photorezeptor mit einer Off-Bipolarzelle und einer Off-Ganglienzelle gekoppelt. Im Off-Zentrum führt die Belichtung deshalb zur einer Inaktivierung der Ganglienzelle. Im Dunkeln ist die Ganglienzelle aktiv.

Die normale Verschaltung von Photorezeptor über eine Bipolarzelle auf die Ganglienzelle gibt es nur im Zentrum. Die Photorezeptoren der Peripherie sind nicht an Bipolarzellen, sondern an Horizontalzellen gekoppelt. Die Horizontalzellen wiederum hemmen die Photorezeptoren des Zentrums mit dem Neurotransmitter GABA (*sh. Abb. 16.16*).

On-Zentrum, Off-Peripherie. Fällt Licht auf die Off-Peripherie, werden die dortigen Photorezeptoren hyperpolarisiert. Dadurch werden die Horizontalzellen nicht mehr stimuliert und sie hemmen die Photorezeptoren im Zentrum nicht mehr. Diese sind aktiver und schütten mehr Glutamat aus. Da es sich aber um ein On-Zentrum handelt, reagieren die On-Bipolarzellen auf die Glutamatausschüttung mit einer Hyperpolarisation. Die Beleuchtung der Off-Peripherie verhindert also die Aktivität der On-Ganglienzellen.

Fällt dagegen kein Licht auf die Off-Peripherie, sind die peripheren Photorezeptoren aktiv und schütten Glutamat an die Horizontalzellen aus. Diese hemmen nun die zentralen Photorezeptoren via GABA. Durch die verminderte Glutamatausschüttung werden die On-Bipolarzellen nicht gehemmt. Sie können dann ihrerseits die Ganglienzellen stimulieren.

Off-Zentrum, On-Peripherie. Fällt Licht auf die On-Peripherie, werden die dortigen Photorezeptoren hyperpolarisiert. Sie schütten kein Glutamat mehr aus. Die Horizontalzellen sind weniger aktiv und hemmen die zentralen Photorezeptoren weniger, die daraufhin mehr Glutamat freisetzen. Die Off-Bipolarzellen werden durch das Glutamat stimuliert. Die Beleuchtung der On-Peripherie erhöht also die Aktivität der Off-Ganglienzellen.

Bei Verdunklung der On-Peripherie sind die dortigen Photorezeptoren aktiv und stimulieren die Horizontalzellen. Sie hemmen daraufhin die zentralen Photorezeptoren, die dann weniger Glutamat freisetzen. Die Off-Bipolarzellen werden dadurch weniger stimuliert, was die Aktivierung der Ganglienzellen verhindert.

- Ein rezeptives Feld mit On-Zentrum ist am aktivsten, wenn das On-Zentrum belichtet wird und die Off-Peripherie im Dunkeln ist. Bei dunklen Zentrum und belichteter Peripherie ist die Aktivität am geringsten. Werden Zentrum und Peripherie gleichermaßen belichtet, ist die Ganglienzelle zwar aktiv, jedoch nur mit geringer Aktionspotentialfrequenz.
- Ein rezeptives Feld mit Off-Zentrum ist am aktivsten, wenn das Off-Zentrum im Dunkeln ist und die On-Peripherie belichtet wird. Bei belichtetem Zentrum und dunkler Peripherie ist die Aktivität am geringsten. Werden Zentrum und Peripherie gleichermaßen belichtet, ist die Ganglienzelle zwar aktiv, jedoch nur mit geringer Aktionspotentialfrequenz.

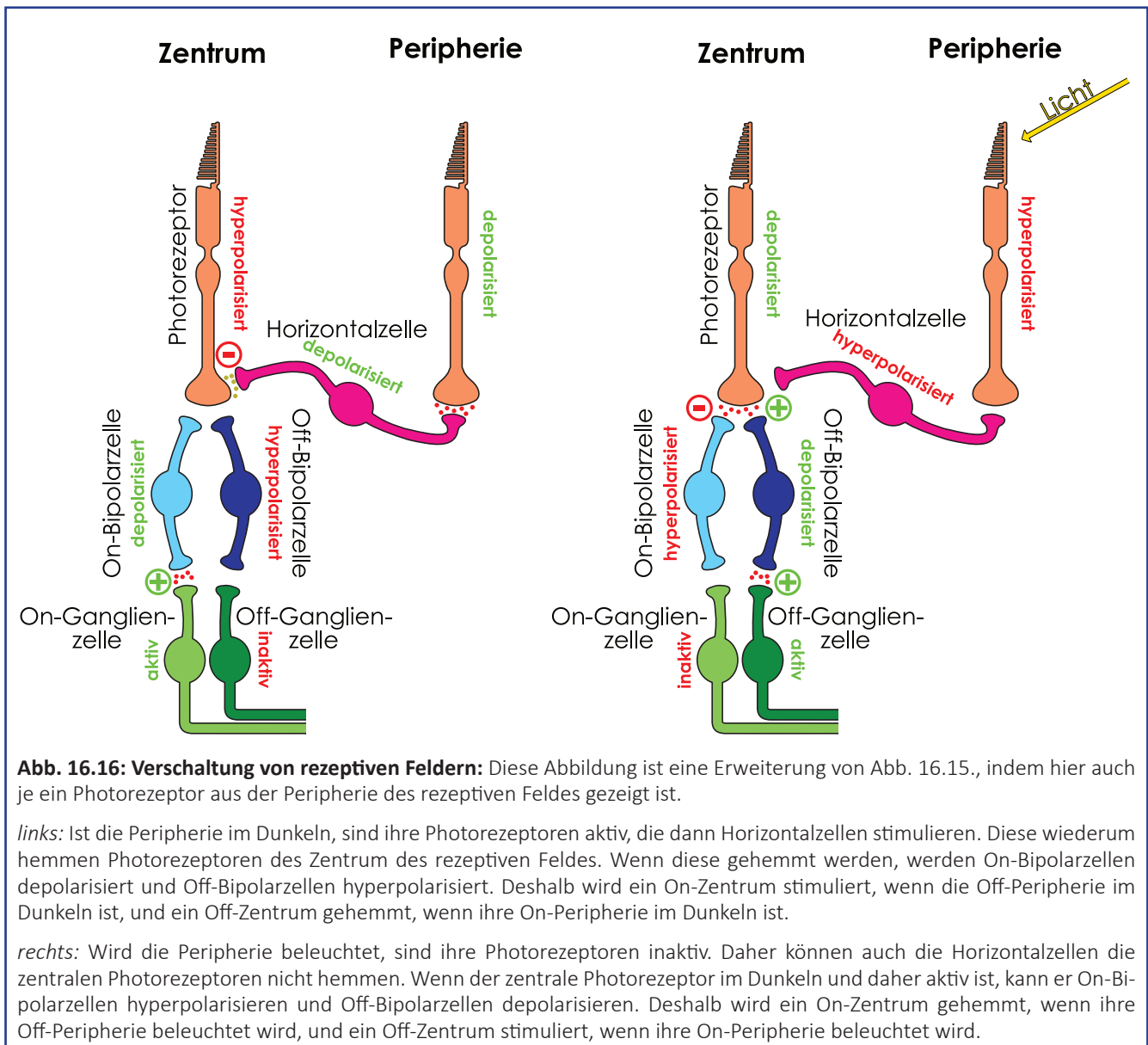


Abb. 16.16: Verschaltung von rezeptiven Feldern: Diese Abbildung ist eine Erweiterung von Abb. 16.15., indem hier auch je ein Photorezeptor aus der Peripherie des rezeptiven Feldes gezeigt ist.

links: Ist die Peripherie im Dunkeln, sind ihre Photorezeptoren aktiv, die dann Horizontalzellen stimulieren. Diese wiederum hemmen Photorezeptoren des Zentrum des rezeptiven Feldes. Wenn diese gehemmt werden, werden On-Bipolarzellen depolarisiert und Off-Bipolarzellen hyperpolarisiert. Deshalb wird ein On-Zentrum stimuliert, wenn die Off-Peripherie im Dunkeln ist, und ein Off-Zentrum gehemmt, wenn ihre On-Peripherie im Dunkeln ist.

rechts: Wird die Peripherie beleuchtet, sind ihre Photorezeptoren inaktiv. Daher können auch die Horizontalzellen die zentralen Photorezeptoren nicht hemmen. Wenn der zentrale Photorezeptor im Dunkeln und daher aktiv ist, kann er On-Bipolarzellen hyperpolarisieren und Off-Bipolarzellen depolarisieren. Deshalb wird ein On-Zentrum gehemmt, wenn ihre Off-Peripherie beleuchtet wird, und ein Off-Zentrum stimuliert, wenn ihre On-Peripherie beleuchtet wird.

Diesen Mechanismus, durch den das Zentrum des rezeptiven Feldes durch die Belichtung der Peripherie beeinflusst wird, nennt man laterale Umfeldhemmung.

Kontrastverstärkung. Wieso nun der ganze Spaß? Die laterale Umfeldhemmung führt zu einer **Verstärkung des Hell-Dunkel-Kontrastes**. Tritt ein kleiner Lichtfleck auf ein On-Zentrum, wirkt der Lichtfleck viel heller, weil die unbelichtete Peripherie die Aktivität im Zentrum zusätzlich verstärkt. Kleine Lichtflecken beziehungsweise ein Aufeinanderfolgen von hellen und dunklen Punkten verstärkt also unser Kontrastsehen.

Genau das macht man sich beim Lesen zunutze. Der dunkle Buchstabe fällt entweder auf ein Off-Zentrum und der freie helle Platz zum nächsten Buchstaben auf die On-Peripherie oder der Buchstabe fällt auf

eine Off-Peripherie und der freie Platz auf ein On-Zentrum. Dadurch erscheinen die Buchstaben viel deutlicher. Schwarze Schrift auf weißem Papier wirkt deshalb heller als schwarze Schrift auf zum Beispiel blauem Papier. Das blaue Papier wirkt nicht so gut auf On-Zentrum bzw. On-Peripherie wie weiß (weiß ist ja heller).

Übrigens:

Es gibt nicht nur Horizontalzellen, sondern auch **Amakrinzellen**. Während Horizontalzellen Zapfen bzw. Stäbchen miteinander verbinden, verbinden Amakrinzellen die Bipolarzellen miteinander.

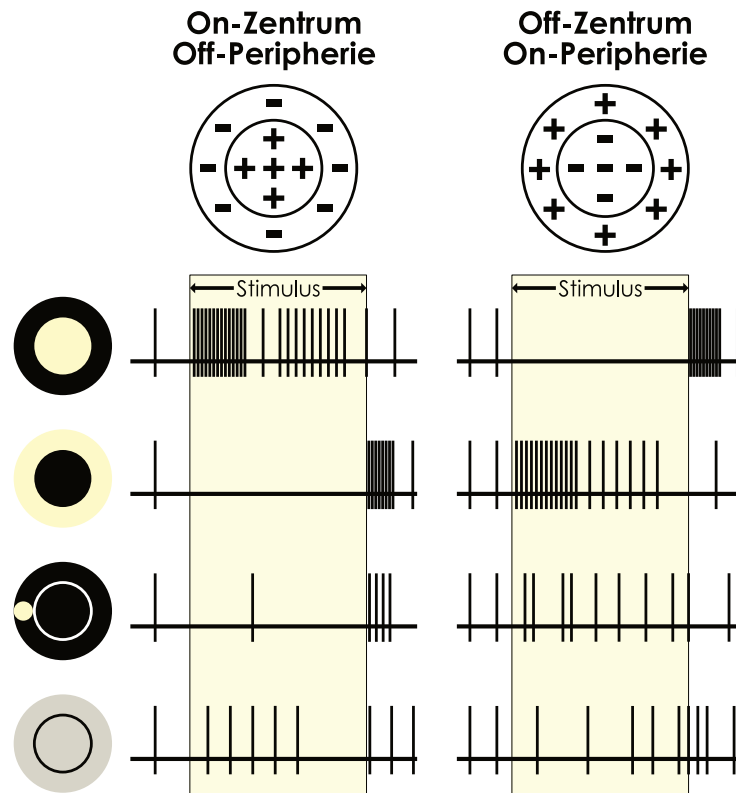


Abb. 16.17: Aktivität von Ganglienzellen bei unterschiedlicher Belichtung:

Ohne Stimulus (alles liegt im Dunkeln) zeigen Ganglienzellen eine geringe Ruheaktivität.

Wird das Zentrum belichtet und liegt die Peripherie im Dunkeln, werden On-Ganglienzellen stimuliert und Off-Ganglienzellen gehemmt.

Liegt das Zentrum im Dunkeln und wird die Peripherie belichtet, werden On-Ganglienzellen (von ihrer Peripherie) gehemmt, aber Off-Ganglienzellen stimuliert.

Wird lediglich ein kleiner Teil der Peripherie belichtet, sinkt die Aktivität von On-Ganglienzellen etwas unter ihre Ruheaktivität, weil sie durch den belichteten Teil der Peripherie etwas gehemmt werden. Off-Ganglienzellen zeigen eine etwas höhere Aktivität als in Ruhe, weil nicht die ganze On-Peripherie im Dunkeln liegt und sie das Zentrum damit etwas weniger hemmt.

Ist das ganze receptive Feld mäßig belichtet, zeigen sowohl On- als auch Off-Ganglienzellen eine Aktivität, die etwas über ihrer Ruheaktivität liegt.

Magno- und Parvozelluläres System. Ganglienzellen kann man nicht nur in On und Off sondern auch in magno- und parvozellulär auftrennen.

- **Magnozellanre Ganglienzellen** besitzen **große receptive Felder** und erkennen vor allem **Bewegungen**. Dafür sind sie **farbenblind** (sie sind also mit Stäbchen verbunden). Sie kommen vor allem in der Peripherie vor.
- **Parvozelluläre Ganglienzellen** haben **kleinere receptive Felder** und sind in der Lage, **Farben** zu erkennen (sie sind also mit Zapfen verknüpft). Sie gibt es vor allem im Zentrum der Retina.

Die Trennung in magno- und parvozellulär wird auch später – z.B. im Thalamus – noch beibehalten.

Man spricht daher auch von einem magno- und parvozellulären System. Das parvozelluläre System nimmt im Thalamus übrigens mehr Fläche ein. Neben den M- (magnozellanre) und P-Zellen (parvozellulär), gibt es noch **K-Ganglienzellen** (koniozellulär).

Übrigens:

Die P-Zellen sind besonders empfindlich für rot und grün, die K-Zellen für blau.

Farbsehen

Farbsehen ist Aufgabe der Zapfen. Wir besitzen drei unterschiedliche Zapfentypen (sh. Abb. 16.18). **K-Zapfen** absorbieren kurzwelliges Licht (420 nm = blau), **M-Zapfen** mittelwelliges Licht (535 nm = grün), und **L-Zapfen** langwelliges Licht (565 nm = rot). Entwicklungsgeschichtlich sind L- und M-Zapfen wahrscheinlich eng miteinander verwandt, da ihr Absorptionsspektrum nahe beieinander liegt.

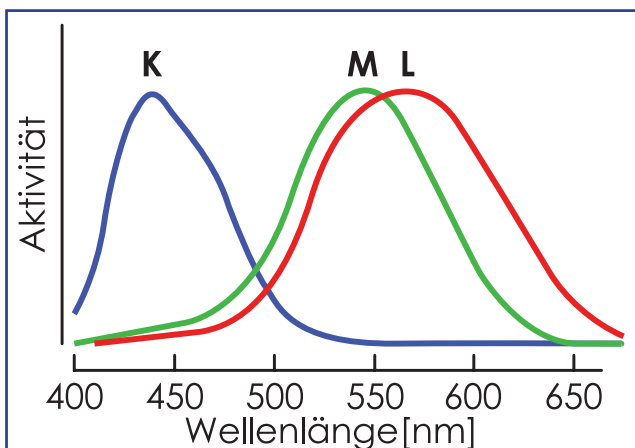


Abb. 16.18: Zapfentypen: Man unterscheidet drei Typen von Zapfen, von denen jeder empfindlich für Licht anderer Wellenlänge ist.

Wie das Farbsehen funktioniert, ist noch nicht abschließend geklärt. Es haben sich jedoch zwei verschiedene Theorien dafür durchgesetzt:

Farbtheorie nach Young. Die Farbtheorie nach Young besagt, dass die drei Zapfensysteme **unabhängige Sensoren** sind. Betrachten wir eine Farbe, werden die Zapfentypen unterschiedlich stark erregt. Je ähnlicher die Farbe am optimalen Spektrum des Zapfens ist, desto aktiver ist er. Unser Gehirn verrechnet die Aktivität der einzelnen Zapfentypen und kommt so auf die Farbe.

Gegenfarbentheorie nach Hering. Die Gegenfarbentheorie nach Hering besagt, dass **Gegenfarbenpaare** gebildet werden. Ähnlich wie bei der lateralen Umfeldhemmung gibt es Felder mit einem Zentrum und einer Peripherie. Dabei werden entweder **L und M** (also grün gegen rot) gegeneinander geschaltet oder **K gegen L + M** (und damit blau gegen grün + rot = gelb; sh. Abb. 16.19). Durch die Verschaltung von Zentrum und Peripherie können **Farbkontraste** wahrgenommen werden, aus denen unser Gehirn dann die Farben errechnet.

Neuere Erkenntnisse gehen davon aus, dass vermutlich beide Theorien zutreffen und gemeinsam für das Farbsehen verantwortlich sind.

**L-Zentrum
M-Peripherie** **K-Zentrum
L+M-Peripherie**

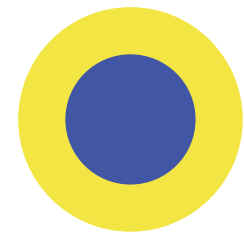
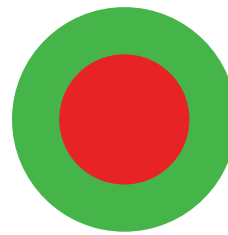


Abb. 16.19: Gegenfarbenpaare: Gemäß der Gegenfarbentheorie nach Hering gibt es receptive Felder, bei denen Zentrum und Peripherie durch Gegenfarben gebildet werden. So werden L-Zapfen (rot) gegen M-Zapfen (grün) verschaltet (links) und K-Zapfen (blau) gegen L- und M-Zapfen (gelb; rechts).

Optische Täuschungen

Sukzessivkontrast. Betrachtet man einige Zeit lang (länger als 30 Sekunden und ohne zu blinzeln) ein Bild und schaut anschließend auf eine weiße Fläche, sieht man dort das **Negativ** dieses Bildes. Grund ist eine Erschöpfung der Zapfen. Indem man das Bild längere Zeit betrachtet, schütten die vom Bild erregten Zapfen ständig Transmitter aus und **erschöpfen** dadurch irgendwann (weil mehr Transmitter ausgeschüttet als produziert werden). Sehen wir nun auf eine weiße Fläche, so sind die Zapfen, die vorher aktiv waren, weniger aktiv als die Zapfen, die vorher nicht aktiv waren. Dadurch entsteht das Negativbild.

Die „Afterimage-Illusion“ entsteht durch das gleiche Prinzip: Schauen wir auf das Negativ eines Bildes, erschöpfen die dafür zuständigen Zapfen irgendwann. Sehen wir dann das gleiche Bild als Schwarz-Weiß-Aufnahme, werden die noch aktivierbaren Zapfen stimuliert und wir sehen das Bild als Farbbild.



Afterimage-Illusion

Button 11

<https://www.dps-medical.de/v3r11nkun63n>

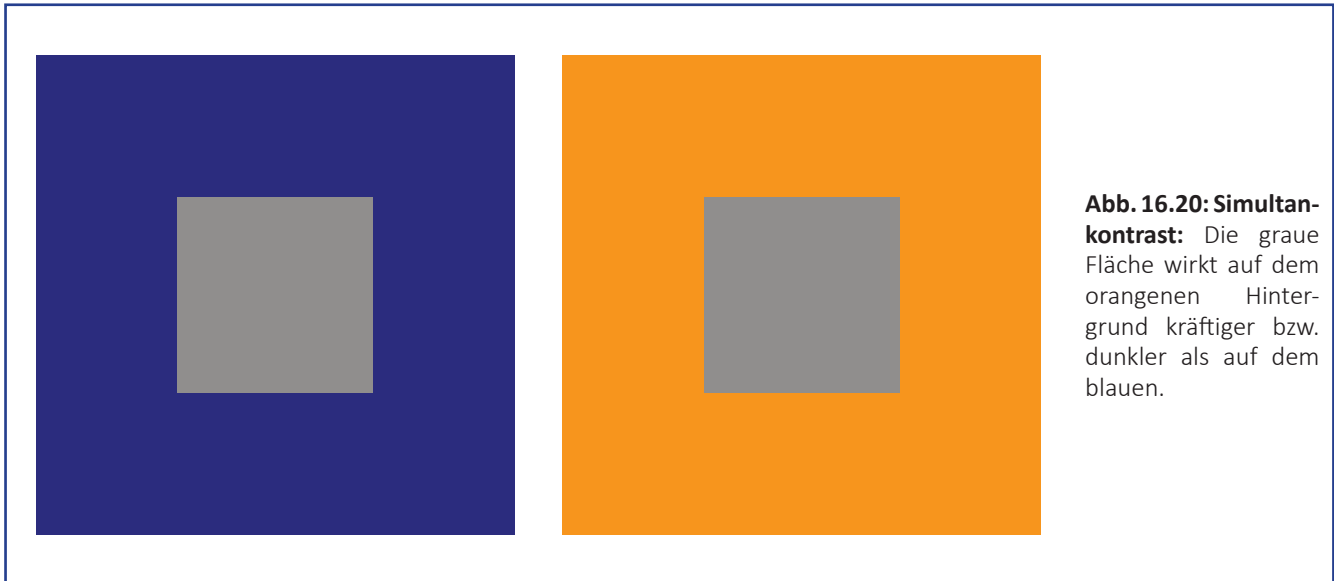


Abb. 16.20: Simultankontrast: Die graue Fläche wirkt auf dem orangenen Hintergrund kräftiger bzw. dunkler als auf dem blauen.

Übrigens:

Für die Entstehung des Sukzessivkontrastes spielen auch noch neurale Mechanismen eine Rolle.

Simultankontrast. Eine graue Fläche auf einem orangenen Hintergrund sieht kräftiger bzw. dunkler aus als die gleiche graue Fläche auf einem blauen Hintergrund (sh. Abb. 16.20). Dies liegt daran, dass unser Gehirn Farbsehen unter anderem durch

Kontrastvergleich ermöglicht. Das helle Orange lässt das Grau kräftiger wirken als das dunklere Blau.

Hermann-Gitter. Das Hermann-Gitter verdeutlicht hervorragend die Bedeutung der **rezeptiven Felder** (sh. Abb. 16.21). Fixieren wir eine Kreuzung des Hermann-Gitters, erscheinen alle anderen Kreuzungen der weißen Linien gräulich. Das liegt daran, dass wir in der Peripherie größere rezeptive Felder haben (sh. Abb. 16.22). An diesen Kreuzungen fällt das On-Zentrum eines rezeptiven Feldes auf die Kreuzung, die Off-Peripherie größtenteils auf die davon weggehenden weißen Linien. Dadurch wird also auch die

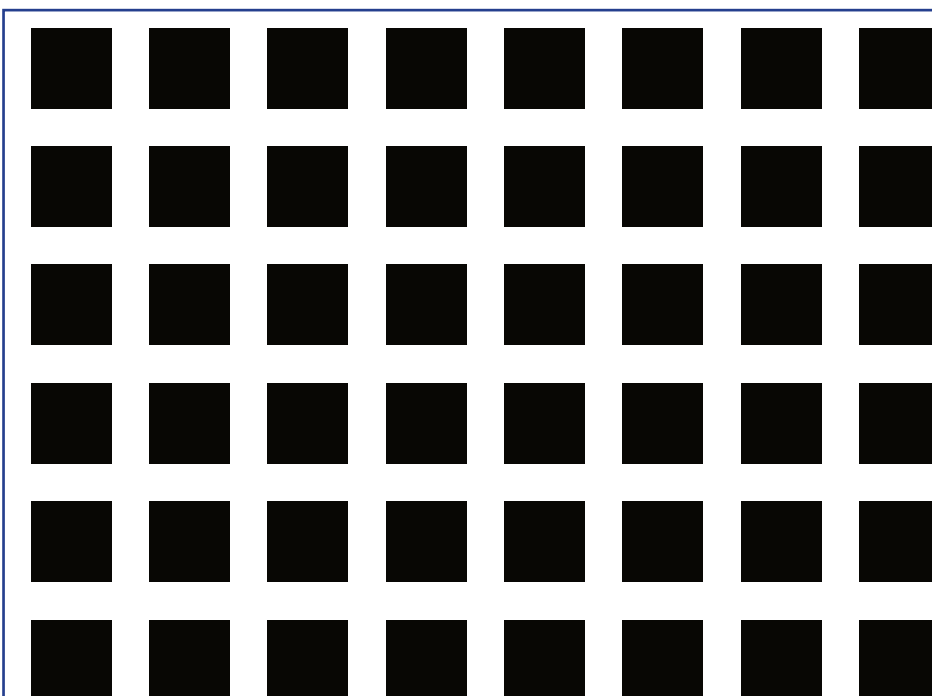


Abb. 16.21: Hermann-Gitter: Im Hermann-Gitter wirken alle Kreuzung scheinbar dunkler als die Bereiche dazwischen. Dies gilt aber nicht, wenn wir eine Kreuzung fokussieren. Dann sehen wir sie auch als weiß.

Off-Peripherie belichtet. Anders sieht das bei den Bereichen zwischen den Kreuzungen aus. Denn dort fällt die Off-Peripherie auf mehr schwarze Flächen als bei den Kreuzungen. Die Off-Peripherie ist dort also weniger belichtet. Da die Off-Peripherie bei Belichtung ja das On-Zentrum hemmt, heißt das, die rezeptiven Felder weniger aktiv sind, wenn das On-Zentrum auf die Kreuzungen fällt. Diese Kreuzungen wirken damit dunkler, weil die Aktivität dieser On-Ganglienzellen geringer ist als Ganglienzellen, die von den weißen Linien zwischen den Kreuzungen stimuliert werden.

Bei dem Punkt, den wir fixieren, sind die rezeptiven Felder kleiner. Eine fixierte Kreuzung erscheint genauso hell wie wenn wir einen Bereich zwischen den Kreuzungen fixieren. In beiden Fällen fallen dann nämlich sowohl Zentrum als auch Peripherie auf die weiße Linie. Bei Fixierung von Kreuzung oder den Bereichen zwischen den Kreuzungen wird die Peripherie also gleich stark belichtet und damit ist auch die Aktivität der Ganglienzellen in beiden Fällen gleich groß.

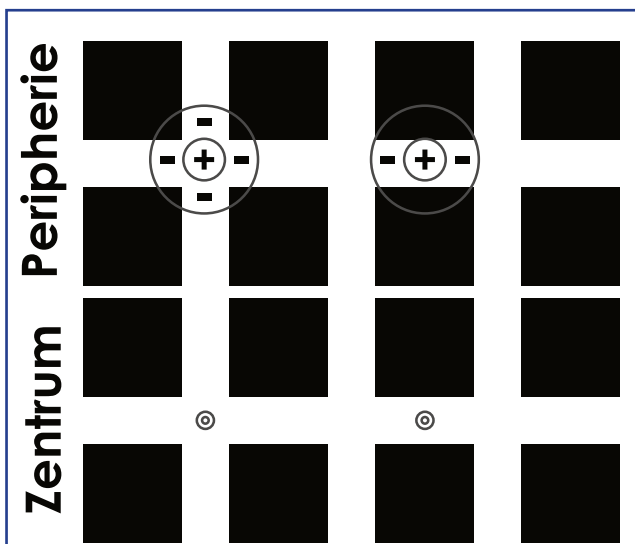


Abb. 16.22: Erklärung des Hermann-Gitters: In der Peripherie unserer Retina werden die rezeptiven Felder größer. Bei den Kreuzungen wird die Off-Peripherie mehr belichtet als dazwischen. Deshalb werden die On-Ganglienzellen, die Kreuzungen erkennen, auch mehr gehemmt. Im Zentrum der Retina sind die rezeptiven Felder klein. Die Off-Peripherie der rezeptiven Felder wird dort bei Kreuzungen und zwischen Kreuzungen gleich stark belichtet. Fokussieren wir deshalb eine Kreuzung, erscheint sie genauso hell wie wenn wir den Bereich zwischen zwei Kreuzungen fokussieren.

Adaption

Wir haben uns schon bei der Signaltransduktion mit der Hell- und Dunkeladaption beschäftigt. Nun wollen

wir dieses Thema nochmals in Bezug auf Stäbchen und Zapfen vertiefen.

Dunkeladaption. Die Dunkeladaption dient dazu, die Empfindlichkeit des Sehsystems zu steigern. Nach etwa 10 Minuten im Dunkeln schaltet man vom Zapfen-Sehen (photopisches Sehen) auf Stäbchen-Sehen (skotopisches Sehen). Trägt man graphisch den Schwellenwert für das Sehen während der Dunkeladaption auf, erkennt man bei 10 Minuten einen charakteristischen Knick, der als Kohlrausch-Knick bezeichnet wird. Nach etwa einer Stunde ist die Empfindlichkeit des Sehsystems so stark geworden, dass bereits einzelne Lichtquanten registriert werden können. An dieser Stelle sei nochmals erwähnt, dass man während des skotopischen Sehens an der Fovea centralis blind ist, weil sich dort nur Zapfen befinden. Wir sehen dann am besten parafoveal. Wenn wir etwas scharf sehen wollen, müssen wir deshalb einen Ort fixieren, der etwas neben dem Gegenstand liegt, der uns interessiert.

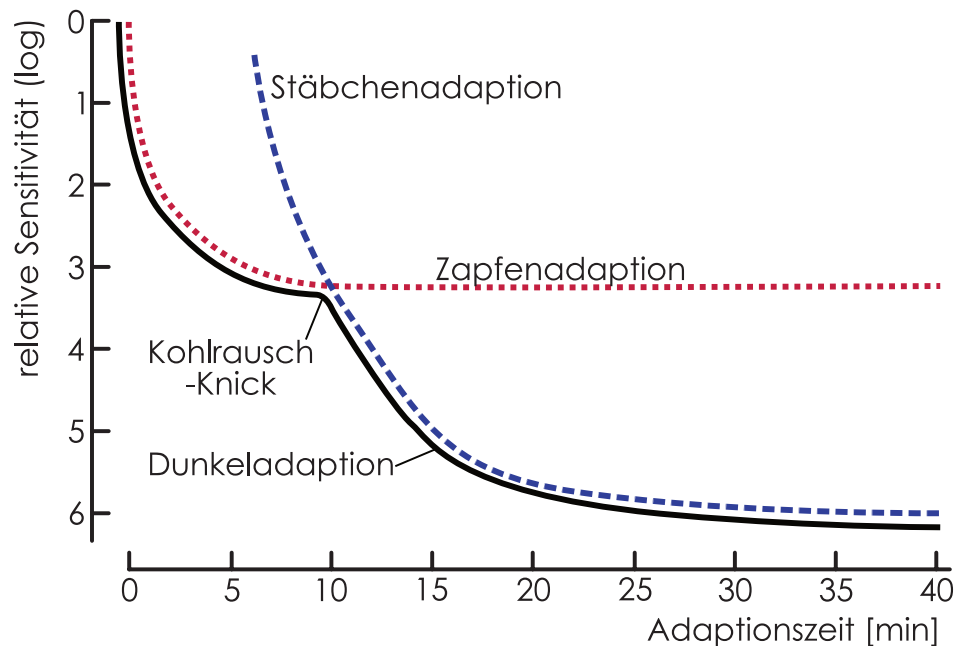
Helladaption. Die Helladaption läuft deutlich schneller ab und ist häufig bereits nach Sekunden abgeschlossen. Bei zu hellem Licht kann es kurzzeitig zu einer Blendung kommen.

KLINIK: Retinitis pigmentosa

Die Endung „-itis“ deutet stets auf eine Entzündung hin. Bei der Retinitis pigmentosa kommt es entsprechend zu einer **Entzündung der Retina**. Dabei lagern sich **Abbauprodukte der Photorezeptoren** in die oberen Schichten der Retina ein. Solche Abbauprodukte sind z.B. Derivate des 11-cis- und all-trans-Retinals. Die Abbaustoffe werden normalerweise durch die oberste Zellschicht, nämlich die **Pigmentepithelschicht, phagozytiert** und somit beseitigt. Bei der Erkrankung ist allerdings die Phagozytosefähigkeit der Pigmentepithelschicht gestört. Die Abbauprodukte reizen die Retina und führen eine Entzündung herbei, die die **Photorezeptoren schädigt**. Das Ergebnis ist eine **fortschreitende Erblindung**. Die Retinitis pigmentosa ist eine vererbte Erkrankung.

Abb. 16.23: Dunkeladaption:

Gezeigt ist die Zunahme der Empfindlichkeit von Stäbchen und Zapfen im Rahmen der Dunkeladaption. Die Zapfenempfindlichkeit nimmt anfangs zwar schneller zu, kann dann aber nicht mehr weiter gesteigert werden. Im Kohlrausch-Knick übertrifft die Empfindlichkeit der Stäbchen die der Zapfen. In Dunkelheit sehen wir – bei ausreichend langer Zeit für Adaption – deshalb überwiegend mit den Stäbchen. Aufgrund der geringen Zapfenempfindlichkeit können wir im Dunkeln Farben schlechter sehen. Das erklärt auch das Zentralskotom im Dunkeln. In der Fovea centralis haben wir ja nur Zapfen.



Zusammenfassung:

Am Blinden Fleck tritt der Sehnerv aus dem Auge aus. Er befindet sich etwa 15° nasal.

Die Fovea centralis ist der Ort mit der höchsten Zapfendichte und der Ort des schärfsten Sehens. Die Rezeptoren bilden rezeptive Felder mit einem runden Zentrum und einer kreisförmigen Peripherie darum herum. Wir unterscheiden On-Zentren mit Off-Peripherie und Off-Zentren mit On-Peripherie. Off-Bipolarzellen besitzen ionotrope postsynaptische Rezeptoren für Glutamat. Bei Anwesenheit von Licht werden sie nicht stimuliert und die Bipolarzelle ist stumm. On-Bipolarzellen besitzen metabotrope Rezeptoren für Glutamat. Sie werden durch Glutamat gehemmt und sind daher bei Lichtenwesenheit aktiv.

Die Verschaltung zwischen Zentrum und Peripherie bezeichnet man als laterale Umfeldhemmung. Sie dient der Kontrastverschärfung.

Wir unterscheiden K-Zapfen, M-Zapfen, und L-Zapfen. Gemäß der Farbtheorie nach Young wird Farbsehen ermöglicht, indem unser Gehirn die Aktivität der drei Zapfentypen bei Betrachtung einer Farbe verrechnet. Die Gegenfarbentheorie nach Hering besagt, dass L und M, bzw. K und L + M gegeneinander geschaltet werden und sich gegenseitig hemmen.

Bei Dunkeladaption wird vom photopischen Sehen auf das skotopische Sehen umgeschaltet. Zentral sind wir daher blind.

Retinitis pigmentosa ist eine Entzündung der Retina, bei der sich Abbauprodukte der Photorezeptoren in der Retina ablagern, was zu einer fortschreitenden Erblindung führt.

16.4 Aufbau und Funktion des visuellen Cortex

Sehbahn

Die Fortsätze von Ganglienzellen, die die innerste der Licht zugewandte Schicht der Retina bilden, vereinigen sich zur Sehnervpapille. Am blinden Fleck tritt der N. opticus aus dem Auge aus und wird fortan von Dura umhüllt. Nach seinem Verlauf durch den Canalis opticus kommt es auf Höhe des Hypophysenstiels zum Chiasma opticum. Hier treffen sich die beiden Nervi optici. Wichtig ist, dass in dem Bereich nun die medialen Fasern der Nerven kreuzen, während die lateralen unbeirrt weiterlaufen. Die Nerven werden nun als Tractus bezeichnet. Der Tractus opticus beinhaltet also die Fasern der medialen Retina aus dem kontralateralen Auge und die Fasern der lateralen Retina aus dem ipsilateralen Auge. Am Corpus geniculatum laterale des Thalamus werden sie dann verschaltet und verlaufen als Radiatio optica zum Okzipitallappen (sh. Abb. 16.24).

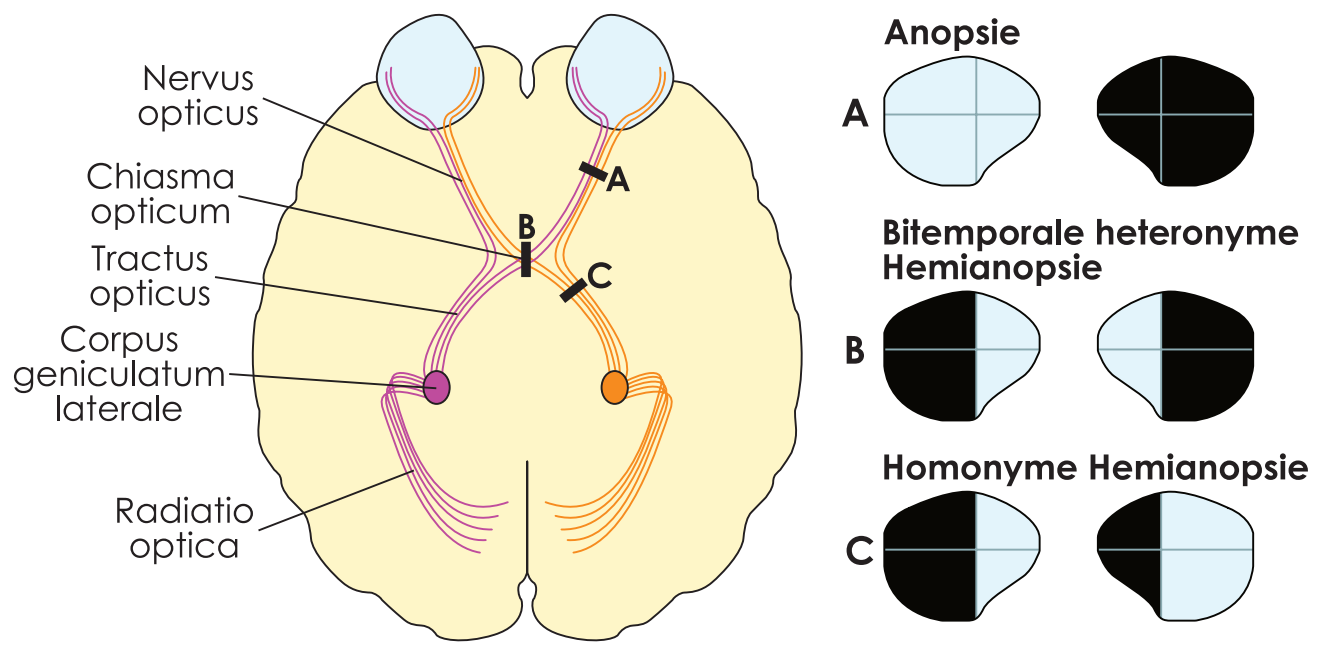
Übrigens:

Wir haben bereits besprochen, dass die mediale Retina das laterale Blickfeld abdeckt und die laterale Retina das mediale Blickfeld. Im Rahmen eines Hypophysenadenoms kann es durch die Wucherung der Hypophyse zu einer Beeinträchtigung des Chiasma opticum kommen, was die medialen Fasern der beiden Sehnerven schädigt. Weil die medialen Fasern ja Informationen über das laterale Blickfeld beinhalten, fällt auf beiden Augen das laterale (= temporale) Blickfeld aus. Das nennt man auch bitemporale Hemi-anopsie.

Retinotopie

Die afferenten und zentralen Teile des visuellen Systems, z.B. das Corpus geniculatum laterale des Thalamus, weisen eine retinotope Struktur auf. Das bedeutet, dass auf der Retina entstandene Bild wird **bildgetreu** weitergeleitet, sodass die **Topologie der Retinaaktivität** erhalten bleibt. Benachbarte Bildpunkte werden durch benachbarte Neurone kodiert. Erwähnt sei jedoch, dass das Bild im Verlauf der Seh-

Abb. 16.24: Sehbahn: Die Abbildung zeigt die verschiedenen Abschnitte der Sehbahn von der Retina bis zum primär visuellen Cortex. Die medialen Anteile des Nervus opticus kreuzen im Chiasma opticum auf die Gegenseite. Eingetragen sind zudem drei mögliche Schädigungen der Sehbahn. Rechts sind die Ausfälle des Gesichtsfeldes gezeigt. Ist ein Teil des Gesichtsfeldes schwarz, so ist der Patient in diesem Abschnitt blind.



bahn zunehmend **verzerrt** wird. Im Gehirn gibt es viel mehr Neurone, die die Informationen aus der Fovea centralis verarbeiten, als für Afferenzen aus der Netzhautperipherie. Vergleichbar ist dieses Prinzip mit der Somatotopie, die bereits aus der Sensorik bekannt sein sollte. Auch der Homunculus stellt ein verzerrtes Abbild des menschlichen Körpers dar, weil die unterschiedlichen Körperabschnitte neuronal unterschiedlich dominant repräsentiert werden.

Übrigens:

Die Entstehung der Retinotopie lässt sich dadurch erklären, dass es *in utero* zu einer Spontanaktivität der Retina kommt. Der visuelle Cortex wird also vor der Geburt dauerhaft stimuliert. In Kombination mit hemmenden und fördernden Wachstumsfaktoren führt dies zu einer passenden Verschaltung.

Der primär visuelle Cortex

Der visuelle Cortex befindet sich im Okzipitallappen und besteht aus **6 Schichten**. Schicht IV ist die Eingangsebene, in welcher die Fasern aus dem Thalamus in der Sehrinde ankommen. Weil in dieser Schicht keine weitere Verarbeitung der Informationen erfolgt, sind die Neurone Schicht IV praktisch „blind“.

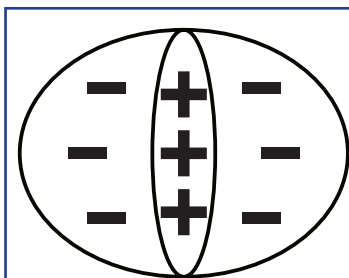


Abb. 16.25: Rezeptive Felder des primär visuellen Kortex: Im primär visuellen Kortex besteht ein rezeptives Feld aus einem länglichen Zentrum und einer umgebenden Peripherie.

Auch im visuellen Cortex wird das Prinzip der rezeptiven Felder beibehalten. Das Zentrum hat aber keine runde Form, sondern ist oval bis stäbchenförmig und ist von einer gegenläufig wirkenden Peripherie umgeben (sh. Abb. 16.25).

Orientierungsspezifität. Bei einer diffusen Beleuchtung des rezeptiven Feldes wird die Spontanaktivität der Neurone kaum beeinflusst. Ähnlich wie in der Retina ist die Aktivität am größten, wenn das Zentrum belichtet wird aber die Peripherie nicht. Der Stimulus muss dafür die Form eines **Lichtbalkens** haben, welcher zudem die gleiche Orientierung wie

das Zentrum des rezeptiven Feldes besitzt. Nur dann erfolgt eine Erregung dieser Neurone. Wir sprechen deshalb von **Orientierungsspezifität** (sh. Abb. 16.26).

Weist das rezeptive Feld beispielsweise die Form eines senkrechten Balkens auf, wird es besonders durch Bäume stimuliert, da diese der Form eines senkrechten Balkens sehr nahekommen und damit gut ins Schema des rezeptiven Feldes passen.

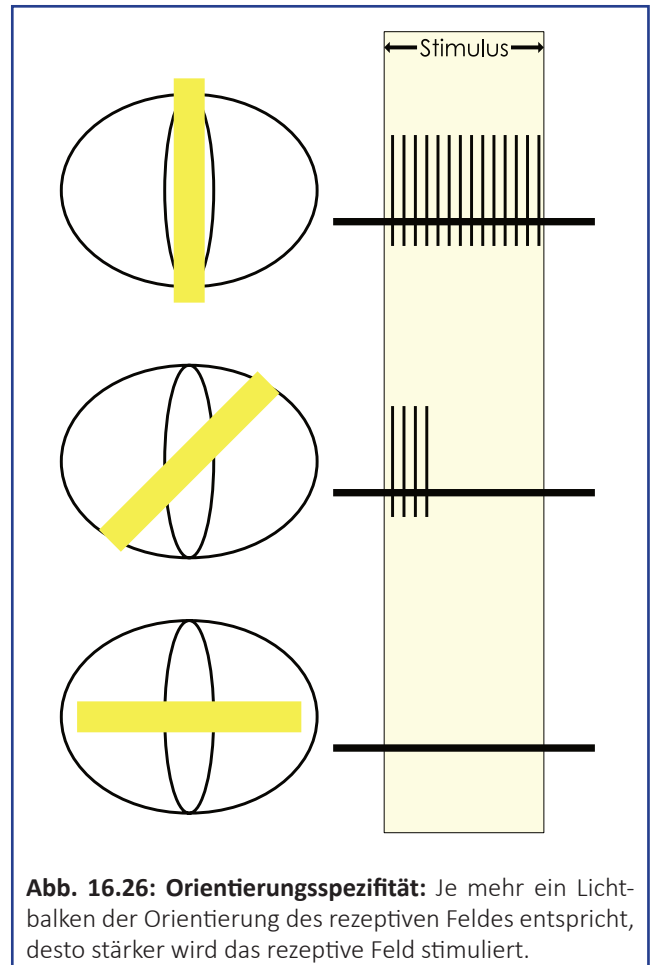


Abb. 16.26: Orientierungsspezifität: Je mehr ein Lichtbalken der Orientierung des rezeptiven Feldes entspricht, desto stärker wird das rezeptive Feld stimuliert.

Übrigens:

Oftmals reicht nicht nur die korrekte Orientierung, sondern der Lichtbalken muss das rezeptive Feld in einer **ganz bestimmten Bewegungsrichtung** passieren. Eine neuronale Aktivierung erfolgt beispielsweise nur, wenn der korrekt ausgerichtete Lichtbalken von links nach rechts durch das rezeptive Feld wandert, nicht jedoch, wenn die Bewegung von rechts nach links oder von oben nach unten erfolgt. Sichertgestellt wird diese Funktion von complex cells. Mehr dazu gleich.

Eine nicht mehr aktuelle Ansicht war, dass sich im Cortex Orientierungssäulen befinden (sh. Abb. 16.27). Diese stehen senkrecht auf den Schichten. In jeder Säule findet sich in allen Schichten die gleiche Anordnung der rezeptiven Felder. Jede Orientierungssäule hat jedoch eine andere Ausrichtung ihrer rezeptiven Felder, sodass es für jede Richtung eine Orientierungssäule gibt. Dieses Modell ist jedoch veraltet.

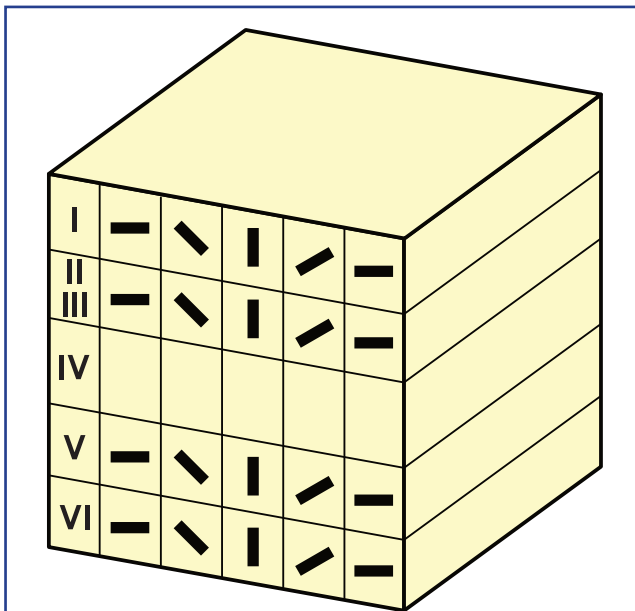


Abb. 16.27: Veraltetes Modell der Orientierungsspezifität: Früher ging man davon aus, dass sich der primär visuelle Cortex in Orientierungssäulen unterteilen lässt. Dabei hat jede Säule rezeptive Felder mit der gleichen Ausrichtung. Weil in Schicht IV die Fasern aus dem Thalamus im visuellen Kortex ankommen und dort keine weitere Verarbeitung der Informationen stattfindet, ist diese Schicht „blind“.

Mittlerweile geht man davon aus, dass die Orientierungsselektivität in Form eines Windrades angeordnet ist (sh. Abb. 16.28). Die Aufhängung dieses Windrades (also das runde Zentrum) ist Schicht IV, die – wie schon erläutert – nicht am Erkennungsprozess beteiligt ist.

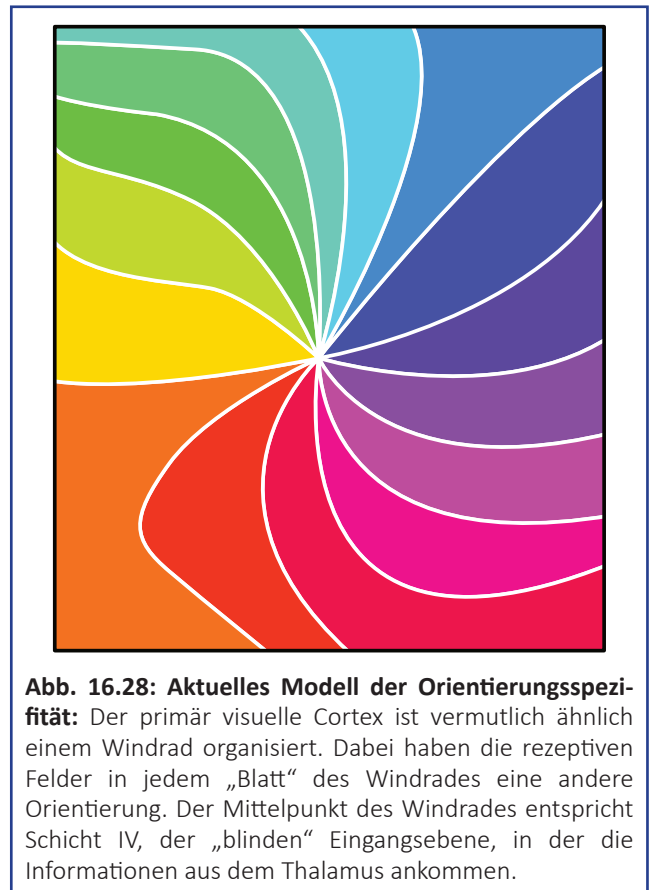


Abb. 16.28: Aktuelles Modell der Orientierungsspezifität: Der primär visuelle Cortex ist vermutlich ähnlich einem Windrad organisiert. Dabei haben die rezeptiven Felder in jedem „Blatt“ des Windrades eine andere Orientierung. Der Mittelpunkt des Windrades entspricht Schicht IV, der „blinden“ Eingangsebene, in der die Informationen aus dem Thalamus ankommen.

Simple und complex cells. Sogenannte **simple cells** sind mit **rezeptiven Feldern** verbunden und feuern, wenn diese erregt werden. Sie sind somit dafür zuständig, vor allem **Standbilder** zu produzieren, also eine Lokalisation.

Complex cells dagegen entstehen durch **Zusammenschaltung verschiedener simple cells** und geben **Richtung und Bewegung** wieder (**Richtungsspezifität**). Sie werden also nur dann aktiv, wenn Lichtbalken sich mit einer bestimmten Bewegungsrichtung durch ihr rezeptives Feld bewegen.

Dabei ist wichtig, dass simple und complex cells im Grunde die gleichen Zellen sind. Sie können durch einen **dynamischen Prozess** ihre Funktion ändern, je nach momentanem visuellen Stimulus. Befinden wir uns in der Wüste, wo die Umgebung sehr eintönig ist, haben wir mehr simple cells. Sind wir dagegen im Dschungel, eine sehr abwechslungsreiche Umwelt, wird die Anzahl an complex cells zunehmen.

In mancher Literatur stößt man zusätzlich noch auf den Begriff der „**hypercomplex cell**“. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass auch diese nur Varianten der simple bzw. complex cells sind. Während simple cells eine Lokalisation detektieren und complex cells Richtung und Bewegung, erkennen hypercomplex cells

Längen, indem es zu einer Hemmung kommt, sobald der Lichtbalken eine bestimmte Länge überschreitet (Endhemmung).

Räumliches Sehen

Räumliches Sehen bedeutet, dass wir die Landschaft als ein nach räumlicher Tiefe geordnetes Sehfeld wahrnehmen und zudem in der Lage sind, Entfernungen und Größen von Gegenständen schätzen können.

Monokuläres Sehen. Bereits mit einem Auge sind wir zur Tiefenwahrnehmung befähigt. Wir sprechen von **monokulärer Tiefenwahrnehmung**. Sie bezieht sich zu einem großen Teil auf **Erfahrung**.

- **Größenverhältnisse:** Wir kennen die Größen-dimensionen vieler Gegenstände. Erscheint ein Auto größer als ein Haus, dann muss das Haus weiter weg sein.
- **Verdeckung:** Wenn Gegenstand A teilweise Gegenstand B überdeckt, muss Gegenstand A näher sein.
- **Perspektive:** Parallele Linien (z.B. Eisenbahngleise) nähern sich scheinbar einander an, je weiter sie sich entfernen.

- **Bewegungsparallaxe:** Wenn wir unseren Kopf bewegen, verschieben sich nahe Gegenstände mehr als weiter entfernte.

Binokuläres Sehen. Binokuläres Tiefensehen ist besonders für Objekte in der **näheren Umgebung** wichtig. Ein kleines Experiment kann den Mechanismus gut erklären: Sucht euch einen Punkt an der Wand, zum Beispiel einen Lichtschalter. Haltet euch nun das linke Auge zu und streckt eure Hand mit dem Daumen nach oben so aus, dass der Daumen den Lichtschalter verdeckt. Bleibt mit der Hand in dieser Position und haltet euch nun das andere Auge zu. Der Daumen hat sich scheinbar nach rechts verschoben. Weil unsere Augen jeweils aus einem anderen Winkel auf den fixierten Gegenstand (Daumen) schauen, wird der Hintergrund (Wand mit Lichtschalter) jeweils aus einem anderen Hintergrund wahrgenommen. Unser Gehirn kann diese Informationen verwenden, um daraus die Entfernungen zu berechnen.

Querdisparation. Fixieren wir einen Gegenstand, können wir einen sogenannten **Horopterkreis** bilden (sh. Abb. 16.29). Das ist ein Kreis, der durch den fixierten Gegenstand (Fixationspunkt F) sowie den Mittelpunkt unserer beiden Linsen (Knoten-

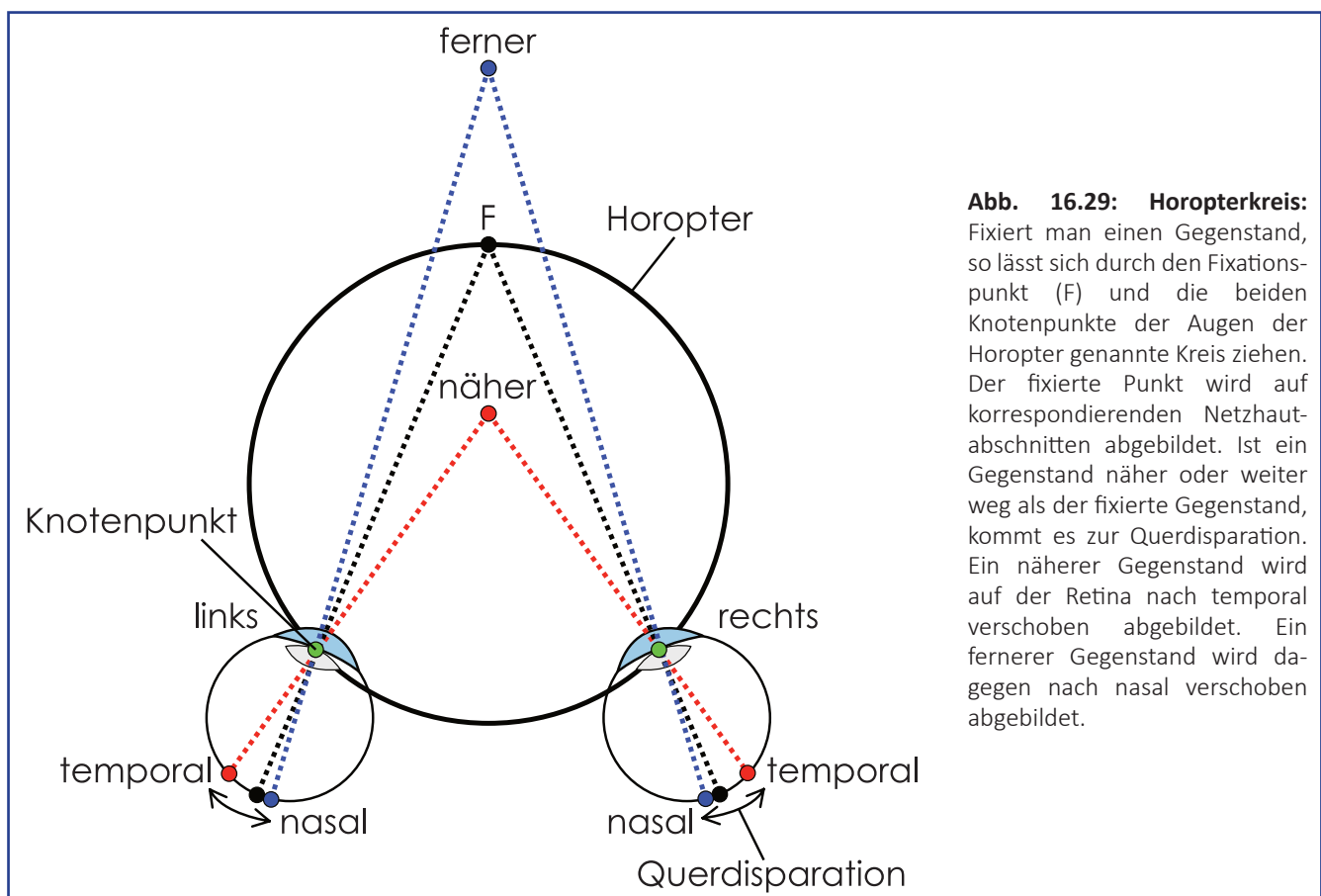


Abb. 16.29: Horopterkreis: Fixiert man einen Gegenstand, so lässt sich durch den Fixationspunkt (F) und die beiden Knotenpunkte der Augen der Horopter genannte Kreis ziehen. Der fixierte Punkt wird auf korrespondierenden Netzhautabschnitten abgebildet. Ist ein Gegenstand näher oder weiter weg als der fixierte Gegenstand, kommt es zur Querdisparation. Ein näherer Gegenstand wird auf der Retina nach temporal verschoben abgebildet. Ein fernerer Gegenstand wird dagegen nach nasal verschoben abgebildet.

punkte) verläuft. Alle Gegenstände, die auf dem Horopterkreis liegen, werden auf korrespondierenden Netzhautabschnitten dargestellt. Wenn man von zwei **korrespondierenden Netzhautabschnitten** spricht, meint man einen Punkt, der auf beiden Retinae an der gleichen Stelle liegt, z.B. beide Male 10° links der Fovea centralis. Ist ein Gegenstand weiter weg als der fixierte Gegenstand (und liegt damit außerhalb des Horopterkreises), projiziert sich das Bild dieses Gegenstandes in beiden Retinae auf einen Netzhautabschnitt medial der Fovea centralis. Im linken Auge wird er rechts der Fovea centralis abgebildet und im rechten Auge links der Fovea centralis. Damit sind das keine korrespondierenden Netzhautabschnitte. Ist ein Gegenstand näher und liegt damit innerhalb des Horopterkreises, projiziert er sich in beiden Retinae auf einen Netzhautabschnitt lateral der Fovea centralis. Der Abstand des Netzhautabschnittes, auf den der Gegenstand projiziert wird, zur Fovea centralis wird Querdissparation genannt.

Dorsaler und ventraler Pfad

Vom dem visuellen Cortex werden die Informationen in zahlreiche andere Areale versendet.

Für eine genaue **Ortskenntnis** („Wo?“) muss der **Parietallappen** über den sogenannten dorsalen Pfad rekrutiert werden. Hier werden visuelle Signale mit der Efferenzkopie blickmotorischer Kommandos verrechnet. Viele Nervenfasern reagieren erst, wenn sich visuelle Muster an bestimmten Stellen des extrapersonalen Raums in eine bestimmte Richtung bewegen und reagieren auch oft auf Augenbewegungen und visuell gesteuerte Greifbewegungen.

Das „Was?“ wird im **Temporallappen**, der über den ventralen Pfad erreicht wird, bestimmt. Objekterkennung ist ein langwieriger Prozess. Wir haben Neuronengruppen, die auf **bestimmte Gestaltkomponenten** reagieren (Ecke, Winkel). Feuern bestimmte Neuronen für bestimmte Gestaltkomponenten gemeinsam, wird ein weiteres Neuron erregt, welches für eine **höhergeordnete Elementargestalt** steht. Kleine Eigenschaften eines Objekts werden integriert und verrechnet, bis schließlich auf das eigentliche Objekt geschlossen werden kann.

Ein Beispiel: Erkennen unsere Neurone vier Kanten, wird ein Neuron stimuliert, das für ein Rechteck steht. Ist das „Rechteck“-Neuron aktiv und werden gleichzeitig Neurone aktiv, die vier senkrechte Balken er-

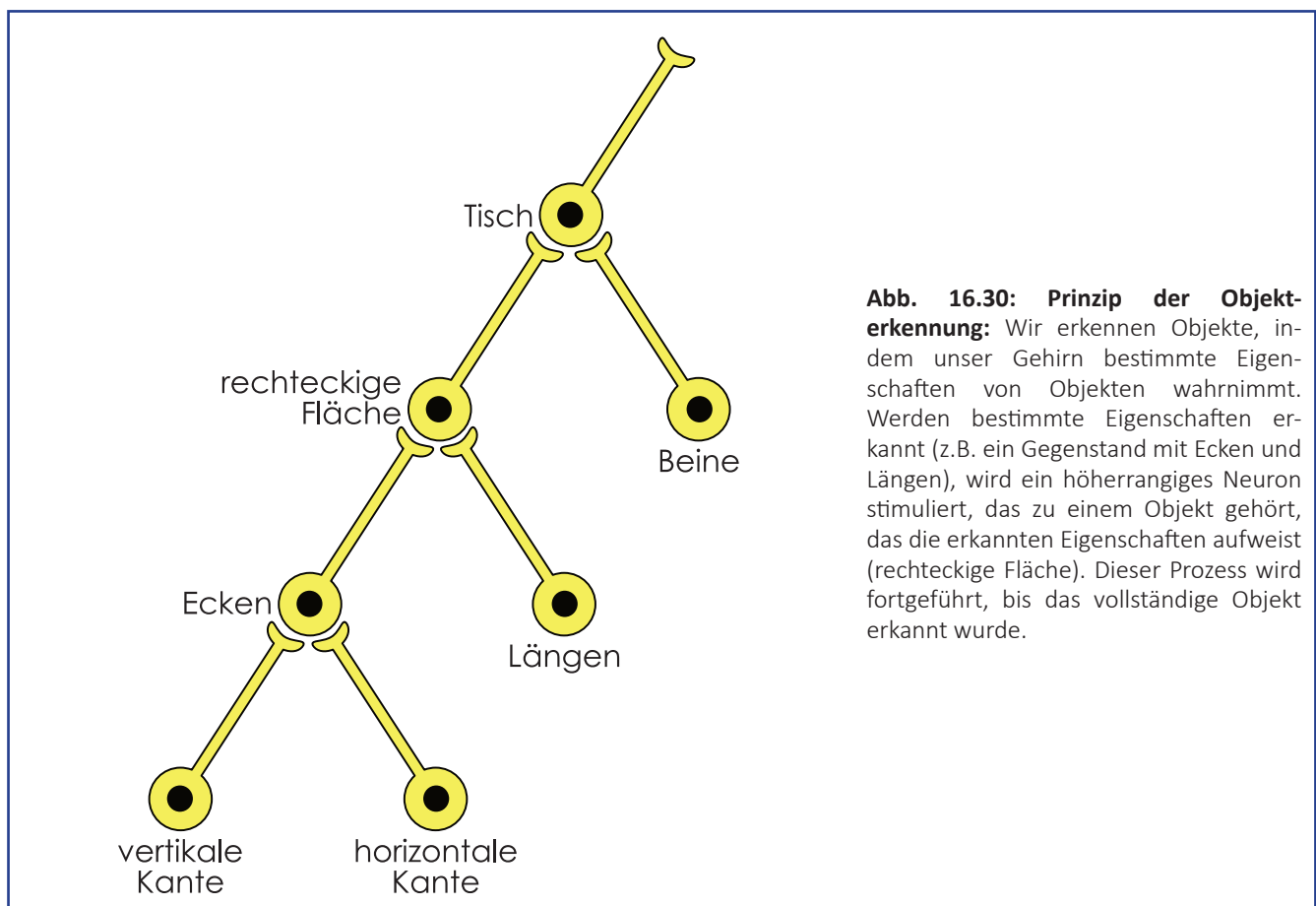


Abb. 16.30: Prinzip der Objekterkennung: Wir erkennen Objekte, indem unser Gehirn bestimmte Eigenschaften von Objekten wahrnimmt. Werden bestimmte Eigenschaften erkannt (z.B. ein Gegenstand mit Ecken und Längen), wird ein höherrangiges Neuron stimuliert, das zu einem Objekt gehört, das die erkannten Eigenschaften aufweist (rechteckige Fläche). Dieser Prozess wird fortgeführt, bis das vollständige Objekt erkannt wurde.

kennen, wird ein „Tisch“-Neuron stimuliert. Wir haben einen Tisch erkannt. Für jedes Objekt gibt es ein bestimmtes Neuron (z.B. Jennifer-Aniston-Neuron).

KLINIK: Akinetopsie und Prosopagnosie

Akinetopsie. Bei einer Akinetopsie kommt es zur **bilateralen Läsion des Areals MT** (und teilweise MST). Da dies ein Zwischenschritt auf dem Weg zum Parietallappen ist, können Patienten **Bewegungen nicht mehr bzw. nur eingeschränkt wahrnehmen**. Ihr Sehen setzt sich aus **Standbildern** zusammen. Fließende Bewegungen, Geschwindigkeit und ähnliches können sie nicht mehr sehen und einschätzen. Auch die

Möglichkeit, Konversationen zu führen, ist häufig eingeschränkt, da Lippenbewegungen und Gesichtsausdrücke nicht erkannt werden können. Das Gesicht des Gesprächspartners sieht wie eingefroren aus. Man vermutet, dass Alzheimerpatienten – in unterschiedlicher Ausprägung – Akinetopsie entwickeln können.

Prosopagnosie. Prosopagnosie ist die mangelnde Fähigkeit, Gesichter klar zu erkennen und zu unterscheiden. Ursache ist eine Schädigung im temporo-occipitalen Bereich, vor allem des Gyrus fusiformis. Mimische und gestische Bewegungen werden häufig auch nicht mehr verstanden.

Zusammenfassung:

Die Sehbahn verläuft von der Retina als N. opticus zum Chiasma opticum. Dort kreuzen die medialen Anteile des N. opticus auf die Gegenseite. Vom Chiasma opticum verläuft die Sehbahn als Tractus opticus zum Corpus geniculatum laterale des Thalamus, von wo sie als Radiatio optica weiter zum Okzipitallappen zieht.

Retinotopie bezeichnet die bildgetreue Weiterleitung des auf der Retina entstehenden Bildes.

Der primär visuelle Cortex lässt sich in 6 Schichten gliedern, Schicht IV ist die Eingangsebene. Die rezeptiven Felder haben ein ovales Zentrum mit einer runden Peripherie. Sie zeigen eine Orientierungsspezifität. Das bedeutet, dass sie nur dann stimuliert werden, wenn Lichtbalken eine bestimmte Ausrichtung haben.

Man unterscheidet simple cells, die Standbilder erzeugen, und complex cells, die Richtung und Bewegung erkennen.

Monokuläre Tiefenwahrnehmung beruht vor allem auf Erfahrung. Binokulares Tiefensehen wird vor allem bei Objekten in der näheren Umgebung wichtig. Unser Gehirn nutzt die Tatsache, dass unsere Augen aus einem etwas anderen Winkel auf Gegenstände blicken.

Fixiert man einen Gegenstand, lässt sich durch den Fixationspunkt und die Knotenpunkte der Augen ein Horopterkreis bilden. Gegenstände die näher oder weiter entfernt sind, werden auf nicht-korrespondierenden Netzhautstellen abgebildet. Diese Verschiebung nennt man Querdisparation.

Der Parietallappen spielt eine Rolle bei der Ortskenntnis. Der Temporallappen dagegen ist zur Objekterkennung wichtig.

Bei der Akinetopsie ist die Verbindung zum Parietallappen geschädigt. Der Patient sieht nur in Standbildern. Bei der Prosopagnosie dagegen ist die Verbindung zum Temporallappen gestört. Der Patient ist nicht in der Lage, Gesichter zu erkennen.

16.5 Amblyopie und Plastizität des visuellen Cortex

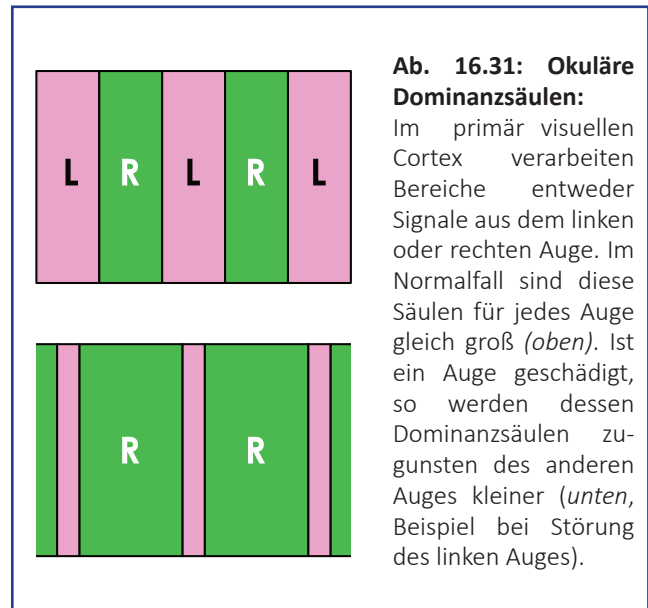
Okuläre Dominanz

Die meisten binokular innervierten Nervenzellen der Area V1 (primär visueller Cortex) werden entweder durch Signale aus dem linken oder aus dem rechten Auge aktiviert. Einen ähnlichen Aufbau zeigt das Corpus geniculatum laterale des Thalamus. Man spricht metaphorisch auch von **okulären Dominanzsäulen**. Beim gesunden Menschen sind die okulären Dominanzsäulen für das rechte Auge und das linke Auge etwa gleich groß. Es gibt also gleich viele Neurone für das linke und das rechte Auge.

KLINIK: Monookuläre Deprivation und Amblyopie

Amblyopie (Schwachsichtigkeit) entsteht durch diverse Störungen des Auges, wie **Fehlstellungen** (Strabismus = Schielen), eine **einseitige Refraktionsanomalie** oder **Deprivation** (Ptosis, Katarakt).

Problematisch ist dies in jungen Jahren. Die Sehfunktion des Auges ist bei Geburt sehr gering. Bis zu einem Alter von etwa 7 Jahren zeigt das Auge eine **bemerkenswerte Entwicklungspotenz**, durch die sich die Sehfunktion verbessert. Wird nun ein Auge aus einem der genannten Gründe **weniger genutzt als das andere**, verschiebt sich das Gleichgewicht der Dominanz stark auf die Seite des gesunden Auges. Im normalen Zustand ist die Dominanz beider Augen etwa gleich, auch wenn es durchaus eines gibt, das etwas dominanter ist. Bei der Amblyopie **verschiebt** sich nun die „Masse“ der Dominanzsäulen zunehmend in Richtung der Säulen, die für das gesunde Auge zuständig sind (*sh. Abb. 16.31*). Das bedeutet, es kommt nicht etwa zu erniedrigter Ausbildung von Neuronen, sondern das gesunde Auge nimmt dem erkrankten Auge Neurone weg. Über die Zeit hinweg wird das geschädigte Auge irgendwann blind, weil es kaum noch Neurone gibt, die Informationen aus dem kranken Auge verarbeiten.



Binokuläre Plastizität

Auch beim ausgewachsenen Auge besteht noch eine gewisse Plastizität. Verdeckt man ein Auge für 150 Minuten und beobachtet dann die Rivalität der beiden Augen, stellt man fest, dass die Aktivität des verdeckten Auges erstaunlich gering ist und erst anschließend wieder größer wird. Man spricht von binokulärer Plastizität.

KLINIK: Behandlungsmöglichkeiten

Um eine Amblyopie zu vermeiden, müssen frühkindliche Sehstörungen behandelt werden. **Strabismus** kann durch eine **Brille** mit Spezialgläsern (prismatisch) oder durch einen **operativen Eingriff** behandelt werden. Bei diesem werden die äußeren Augenmuskeln verkürzt oder verlängert.

Da dieser Eingriff in der Regel erst im Grundschulalter durchgeführt wird, ist eine **Okklusionstherapie** erforderlich. Bei dieser wird das gesunde Auge jeden Tag mehrere Stunden zugeklebt. Alternativ kann über das Wochenende Atropin gegeben werden, da es die Akkommodation der Linse hemmt. Das Kind ist damit gezwungen, mit dem schlechten Auge zu sehen. Das verhindert, dass die okulären Dominanzsäulen des kranken Auges schrumpfen.

Zusammenfassung:

Der visuelle Cortex ist in okuläre Dominanzsäulen gegliedert. Wird ein Auge in der Kindheit aufgrund einer Störung, wie Strabismus oder Deprivation, nur eingeschränkt genutzt, so verschiebt sich die Masse der Dominanzsäulen zugunsten des gesunden Auges. Das geschädigte Auge wird dadurch auf Dauer erblinden.

Auch das erwachsene Auge besitzt noch eine gewisse Plastizität.

Behandlungsmethoden von Strabismus sind beispielsweise eine Brille oder ein operativer Eingriff. Auch eine Okklusionstherapie kann erforderlich sein.

16.6 Okulomotorik

Damit wir auch das sehen können, was wir sehen wollen, brauchen wir die Okulomotorik. Wie sich unsere Augen bewegen, wird vom Gehirn genau gesteuert. In diesem kurzen Thema wollen wir uns mit den grundlegenden Basics der Okulomotorik befassen (mehr ist in aller Regel auch nicht nötig).

Koordination

Unsere Augenbewegungen müssen koordiniert werden, damit das von uns fixierte Objekt auf korrespondierenden Netzhautabschnitten abgebildet wird. Hierbei unterscheiden wir drei Möglichkeiten der Augenbewegungen.

- **Konjugierende** Augenbewegungen entstehen, wenn sich die Augen in die gleiche Richtung bewegen, also z.B. beide nach rechts oder beide nach oben.
- **Vergenzbewegungen** entstehen, wenn sich der von uns fixierte Punkt auf uns zubewegt. Dann bewegen sich die beiden Augen nach medial. Eine **Divergenzbewegung** dagegen ist es, wenn sich der Punkt von uns wegbewegt und die Augen sich nach lateral drehen.
- Neigen wir unseren Kopf nach links oder rechts, kommt es zu sogenannten **Torsionsbewegungen** der Augen, die die Neigung des Kopfes ausgleichen sollen.

Für die Koordination der Augenbewegungen spielen u.a. auch die Vestibulariskerne im Hirnstamm sowie das Vestibulocerebellum eine wichtige Rolle.

Augenbewegung vs. Kopfbewegung

Sakkaden. Sakkaden sind kurze, schnelle Augenbewegungen. Eine Sakkade soll so kurz wie möglich sein, weil während einer Sakkade unsere Seh- wahrnehmung nur eingeschränkt funktioniert. Eine Sakkade dauert etwa **10–80 ms** und auf sie folgt in der Regel eine kurze Periode, in der das Auge stillsteht, damit ein neues Bild auf der Netzhaut entstehen kann. Sakkaden werden von unterschiedlichen Hirnarealen gesteuert. **Horizontale** Bewegungen entstehen in der **Paramedianen pontinen retikulären Formation (PPRF)** und **vertikale** Bewegungen in der **Mesencephalen retikulären Formation (MRF)**.

Wir können zwei Arten von Sakkaden unterscheiden. **Reflektorische Sakkaden** entstehen, wenn ein Gegenstand plötzlich in unserem Gesichtsfeld auftaucht.

Unsere Augen bewegen sich dann dorthin, um ihn anzusehen. **Willkürliche Sakkaden** entstehen, wenn wir unsere Umgebung beobachten. Dabei kommt es zu Sakkaden in alle Richtungen, unterbrochen von kurzen Fixationsperioden. Dabei werden besonders **auffällige Strukturen**, wie Konturen und Konturunterbrechungen, länger fixiert. Auch Objekte, die für uns von besonderem Interesse sind, werden öfter und länger fixiert. Betrachten wir beispielsweise ein Gesicht, verharren die Augen besonders häufig auf den Augen und dem Mund des Gesichts.

Übrigens:

Interessanterweise wird die rechte Gesichtshälfte länger gemustert, als die linke.

Bei der Steuerung und Koordination der Sakkaden spielen auch die **Colliculi superiores** eine wichtige Rolle. Für die Orientierung und die gerichtete Aufmerksamkeit bei der willkürlichen Sakkade ist die Projektion des **posterior-parietalen Cortex** zum Colliculus superior entscheidend. Das **frontale Augenfeld** ist für die Planung der Sakkaden zuständig. Es erhält Informationen u.a. aus dem posterior-parietalen Cortex und projiziert selbst zum PPRF und MRF.

Leonard: „Was machst du da?“

Sheldon: „Ich betrachte meine Arbeit als flüchtiges peripheres Bild, weil ich meine Colliculi superiores aktivieren will.“

Leonard: „Interessant. Ich nehme dafür immer Kaffee. Und du kommst dabei nicht weiter?“

Sheldon: „Weshalb sonst sollte ich meine Colliculi superiores aktivieren wollen?“

The Big Bang Theory

Kopfbewegungen. Solange die Augen nicht mehr als 10° von der Ausgangsstellung wegbewegt werden müssen, bewegen sich unsere Augen ohne Beteiligung des Kopfes. Wollen wir aber einen Gegenstand fixieren, der weiter weg von der Augengrundstellung entfernt ist, bewegen wir normalerweise zusätzlich den Kopf in diese Richtung. Augen und Kopf werden dabei zur gleichen Zeit stimuliert. Da der Kopf schwerer ist, wird dieser jedoch langsamer bewegt als die Augen. Das führt dazu, dass die Augen das Objekt schon er-

reicht haben, der Kopf aber noch in Bewegung ist. Die Augen bewegen sich dann wieder zurück in Richtung Ausgangsstellung, um die Bewegung des Kopfes zu kompensieren und den Gegenstand weiterhin fixiert halten zu können.

Gleitende Augenbewegungen. Fixieren wir einen bewegten Gegenstand, verfolgen unsere Augen diesen. Das nennt man gleitende Augenbewegung.

Zusammenfassung:

Man unterscheidet drei Möglichkeiten der Augenbewegung:

- Konjugierende Bewegungen entstehen, wenn sich beide Augen in die gleiche Richtung bewegen.
- Bei Vergenzbewegungen bewegen sich beide Augen nach medial, bei Divergenzbewegungen nach lateral.
- Torsionsbewegungen gleichen Neigungen des Kopfes aus.

Sakkaden sind kurze, schnelle Augenbewegungen. Kopfbewegungen werden vor allem dann ausgeführt, wenn sich unsere Augen mehr als 10° von der Ausgangsstellung wegbewegen müssen.

17. Geruch und Geschmack

Ein nicht unbedeutenden Teil unseres Tages verbringen wir damit, zu essen. Frühstück, Mittagessen, Abendessen, der kleine Snack zwischendurch (manchmal auch ein großer Snack oder zwei oder drei). Einkaufen, kochen, essen und genießen. Das sind die Momente, wo Geruch- und Geschmackssinn gefordert werden. Besonders unserem Geruchssinn wird dabei viel zu wenig Respekt gezollt. Ohne ihn würde unser Essen nicht mehr schmecken. Das kann man ganz einfach mal ausprobieren, indem man sich Augen und Nase zuhält und sich mit etwas füttern lässt, von dem man selbst nicht weiß, was es ist. Idealerweise ist das Essen püriert, damit man von der Form nicht auf das Essen schließen kann. Euch wird auffallen, dass es dann sehr schwer ist, das Gericht zu erschmecken!

Den beiden Sinnessystemen wird im Physikum (leider?) nur wenig Aufmerksamkeit gezollt. Wir beschränken uns deshalb auch nur auf das wirklich Notwendige.

Kevin de Silva

17.1 Geruchssinn	504
17.2 Geschmackssinn	506

17.1 Geruchssinn

Von der Nase zum Gehirn

In der Nasenhöhle befindet sich das Riechepithel. Es besteht aus Riechzellen, Stützzellen und Basalzellen.

Übrigens:

Die Riechsinneszellen gehören zu den wenigen Neuronen des Zentralen Nervensystems, die in der Lage sind, sich zu regenerieren. Dies ist auch wichtig. Denn da sie der Umwelt ausgesetzt sind, gehen sie täglich zugrunde.

Die Riechsinneszellen sind **primäre Sinneszellen**. Primäre Sinneszellen sind selbst in der Lage sind, ein **Aktionspotential** zu bilden und gehören deshalb zu den Neuronen. Die Sinneszellen bündeln sich zu **Fila olfactoria**, verlaufen durch die Siebbeinplatte und ziehen dann als **Nervus olfactorius** zum **Bulbus olfactorius**. Dort erfolgt die erste Umschaltung auf das nächste Neuron. Vom Bulbus olfactorius verläuft der **Tractus olfactorius** zu den darauffolgenden Hirnabschnitten. Dazu gehören neben den Verbindungen zum eigentlichen Riechhirn, das dazu dient, den Geruch bewusst wahrzunehmen, die Riechbahn zur Formatio reticularis (Geruch macht uns wach), zum Hypothalamus (Geruch macht uns hungrig), zur Amygdala (Geruch steuert unsere Emotionen) und zum limbischen System (Geruch kann Erinnerungen auslösen).

Übrigens:

Sekundäre Sinneszellen können selbst kein Aktionspotential bilden. Sie bilden Rezeptorpotentiale. Sekundäre Sinneszellen können nachgeschaltete Nerven stimulieren, die dann ein Aktionspotential erzeugen. Sekundäre Sinneszellen sind deshalb keine Nerven.

Zentrale Verschaltung

Die Axone der Riechzellen werden im Bulbus olfactorius verschaltet. Sie enden in den **Glomeruli**, die von den Endigungen der Axone gebildet werden. Mehr als 1000 Axone von den Riechzellen projizieren sich an einem Glomerulus auf eine **Mitralzelle**

(sh. Abb. 17.1). Dies wird als Konvergenz bezeichnet. Die Riechrezeptorneurone projizieren jedoch nicht nur auf Mitralzellen, sondern auch auf die dendritischen Verzweigungen von **periglomerulären Zellen** innerhalb eines Glomerulus. Diese periglomerulären Zellen sind Interneurone, die verschiedene Glomeruli miteinander verbinden. Sie besitzen als Transmitter **GABA**. Die Aktivierung von solchen Interneuronen führt zur Hemmung der benachbarten Glomeruli. Diese **laterale Hemmung** dient vermutlich der **Kontrastverschärfung** (ähnlich wie beim visuellen System) und hilft so, Gerüche besser zu unterscheiden.

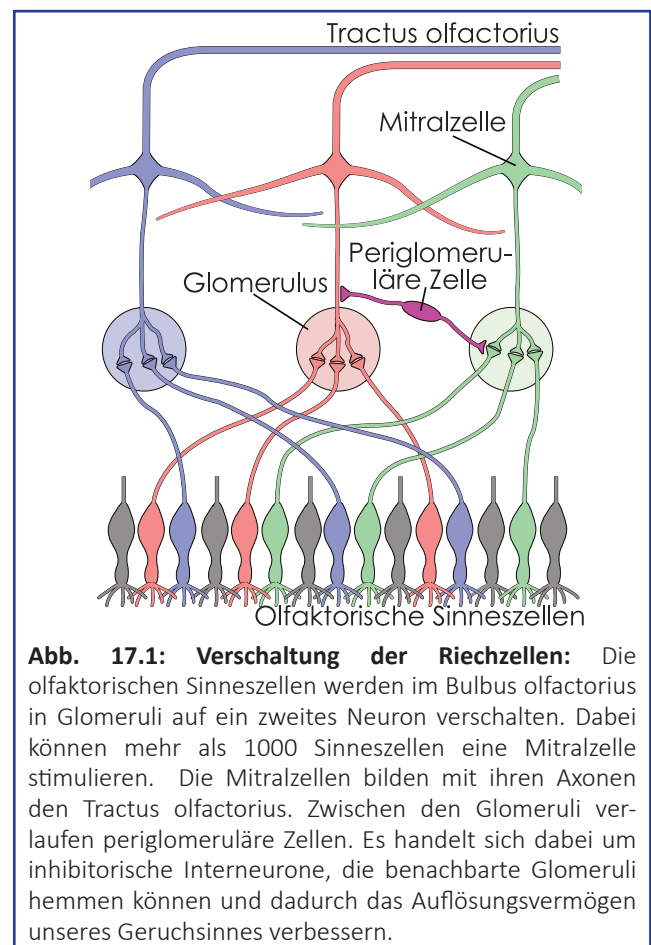


Abb. 17.1: Verschaltung der Riechzellen: Die olfaktorischen Sinneszellen werden im Bulbus olfactorius in Glomeruli auf ein zweites Neuron verschaltet. Dabei können mehr als 1000 Sinneszellen eine Mitralzelle stimulieren. Die Mitralzellen bilden mit ihren Axonen den Tractus olfactorius. Zwischen den Glomeruli verlaufen periglomeruläre Zellen. Es handelt sich dabei um inhibitorische Interneurone, die benachbarte Glomeruli hemmen können und dadurch das Auflösungsvermögen unseres Geruchssinnes verbessern.

Übrigens:

Der Geruchssinn ist der einzige Sinn, dessen Fasern den Thalamus auf seinem Weg zum Cortex zum Teil umgehen. Daher ist es möglich, dass der Geruch uns beeinflusst, ohne dass wir diesen Geruch bewusst wahrnehmen.

Geruchsdiskriminierung

Der Mensch kennt etwa **10.000 Düfte**. Allerdings lassen sich nur **7 typische Geruchsklassen** unterscheiden: blumig, ätherisch, moschusartig, kampferartig, faulig, schweißig und stechend. Alle Düfte, die wir kennen, entstehen durch eine Kombination dieser Duftklassen.

Übrigens:

Ein Molekül kann mehrere Rezeptortypen aktivieren. Dabei gibt es jedoch einen Rezeptortyp, an den er am besten bindet. Dieser wird in der Regel am frühesten aktiviert. Dies ist ein Mechanismus, der dazu beiträgt, einen Geruch zu erkennen.

Das Riechsystem ist zudem in der Lage, zu adaptieren. Befinden wir uns in einem Raum, der von Zigaretten verqualmt ist, nehmen wir den Gestank irgendwann nicht mehr wahr. Wir sind dann aber trotzdem noch in der Lage, andere Gerüche – wie Kaffeeduft – zu erkennen. Dies bezeichnet man als **Kreuzadaption**. Kreuzadaption bedeutet, dass wir für andere Gerüche

empfindlich bleiben, wenn wir an einen bestimmten Geruch adaptieren.

Signaltransduktion

Alle Rezeptoren, die an der Signaltransduktion für den Geruchssinn beteiligt sind, sind **G-Protein-gekoppelt**. Es existieren 350 verschiedene Arten von Rezeptoren, die unterschiedliche Geruchsqualitäten wahrnehmen. Jede Riehzelle besitzt jedoch nur einen Typ bzw. einige wenige Typen von Rezeptoren.

Die G-Proteine werden als **G_{olf}** bezeichnet. Sie aktivieren die **Adenylatcyclase** und erhöhen so die cAMP-Konzentration (es handelt sich also um eine Art von G_s-Protein; *sh. Abb. 17.2*). cAMP öffnet anschließend unspezifische Kationenkanäle, die man als CNG-Kanäle (**c**yclic **n**ucleotide **g**ated) bezeichnet. Öffnen diese Kanäle, strömen Natrium und Calcium in die Zelle und erregen sie.

Schwelle. Wir unterscheiden Wahrnehmungs- und Erkennungsschwelle. Bei geringer Duftkonzentration kann nur wahrgenommen werden, dass etwas riecht. Dies ist die **Wahrnehmungsschwelle**. Erst bei höherer Konzentration wird die **Erkennungsschwelle** erreicht und man kann die Qualität des Duftes bestimmen.

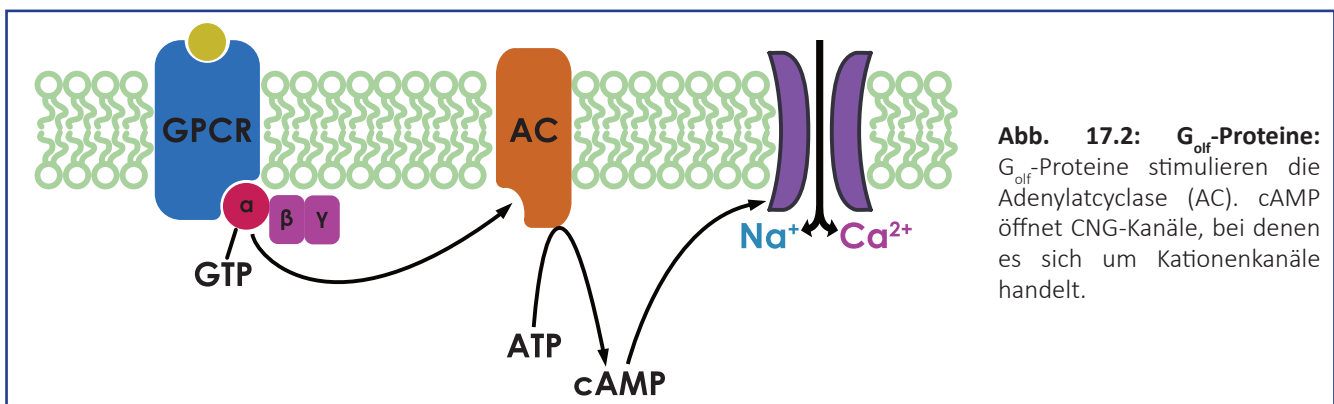


Abb. 17.2: G_{olf}-Proteine: G_{olf}-Proteine stimulieren die Adenylatcyclase (AC). cAMP öffnet CNG-Kanäle, bei denen es sich um Kationenkanäle handelt.

Zusammenfassung:

Riechsinneszellen sind primäre Sinneszellen, die Aktionspotentiale generieren können. Sie werden im Bulbus olfactorius umgeschaltet.

Diese Umschaltung geschieht in Glomeruli, wobei über 1000 Riehzellen auf eine Mitralzelle projizieren können. Durch laterale Hemmung kommt es zur Kontrastverschärfung.

Wir unterscheiden 10.000 Düfte, die sich durch Kombination der 7 Geruchsklassen bilden lassen. Kreuzadaption ermöglicht die Adaption an einen Geruch, wobei man trotzdem noch für andere Gerüche empfindlich bleibt.

Die 350 verschiedenen Rezeptorarten sind alle G-Protein-gekoppelt. Das G_{olf}-Protein führt über eine Erhöhung der cAMP-Konzentration zur Öffnung von CNG-Kanälen.

17.2 Geschmackssinn

Die Geschmacksknospen

Die Geschmacksknospen liegen in den Wänden und Gräben der Zungenpapillen, vor allem der Wallpapillen. Der Erwachsene hat insgesamt etwa 2000–4000 Papillen. Neben den Sinneszellen besteht eine Geschmacksknospe auch aus Stütz- und Basalzellen.

Die Sinneszellen besitzen viele Mikrovilli, die zur Oberflächenvergrößerung dienen, und an deren Membran die eigentlichen Geschmacksrezeptoren liegen.

Eine Geschmacksknospe besitzt bis zu 50 afferente Fasern. Sie verlaufen mit dem Nervus facialis und dem Nervus glossopharyngeus zum Gehirn und enden am Nucleus tractus solitarii.

Geschmacksqualitäten

Der Mensch kann insgesamt 5 Grundqualitäten unterscheiden: **süß**, **sauer**, **salzig**, **bitter** und **umami** (= herzhaft, Glutamat).

Früher glaubte man, dass man den verschiedenen Qualitäten bestimmte Bereiche auf der Zunge zuordnen könne. Mittlerweile hat sich herausgestellt, dass dies falsch ist. Lediglich die Qualität „bitter“ kann man einem Ort auf der Zunge zuordnen, nämlich dem Zungenhintergrund. Deshalb schmeckt nach dem Zähneputzen auch alles bitter: Zahnpasta blockiert die Geschmacksrezeptoren. An den Zungenhintergrund gelangt sie jedoch kaum. Daher sind nach dem Zähneputzen bis auf die Rezeptoren für „bitter“ fast alle anderen Rezeptoren blockiert. Essen oder trinken wir nun, reagieren nur die Rezeptoren für „bitter“, da fast jedes Nahrungsmittel eine gewisse Menge Bitterstoffe enthält.

Übrigens:

Möchte man nach dem Zähneputzen doch noch ein Stück Schokolade genießen, empfiehlt es sich, vorher ein Glas Milch zu trinken. Das Fett der Milch löst die Zahnpasta von den Rezeptoren. Ob dies sinnvoll und gesund ist, ist natürlich eine andere Frage.

Signaltransduktion

Einzelne Sinneszellen besitzen meistens Rezeptoren für alle oder zumindest mehrere Geschmacksqualitäten. Allerdings besitzt eine Zelle nicht für jede Qualität gleich viele Rezeptoren. Meistens hat eine Geschmackszelle von einer Qualität besonders viele Rezeptoren. Trägt man die Summe von Rezeptoren pro Qualität auf, kann man für jede Zelle eine Art **Geschmacksprofil** erstellen (sh. Abb. 17.3).

Da jede Zelle potentiell durch jeden Geschmack erregt werden kann, lässt sich durch eine einzelne Sinneszelle der Geschmack nicht bestimmen. Erst durch Vergleich der Erregung verschiedener Zellen mit unterschiedlichem Geschmacksprofil errechnet das Gehirn dann den Geschmack.

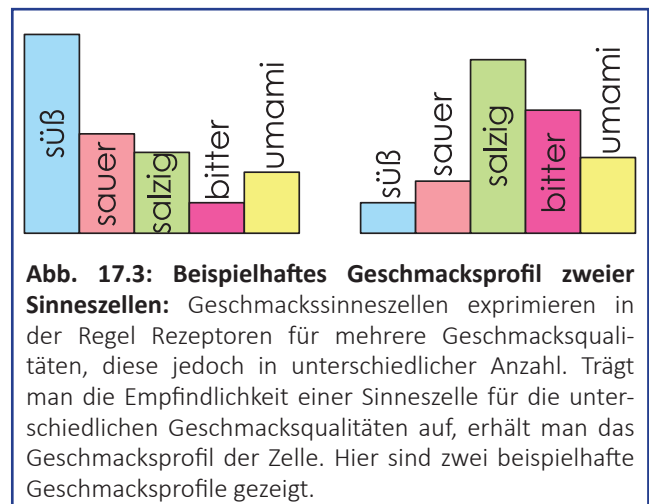


Abb. 17.3: Beispielhaftes Geschmacksprofil zweier Sinneszellen: Geschmackssinneszellen exprimieren in der Regel Rezeptoren für mehrere Geschmacksqualitäten, diese jedoch in unterschiedlicher Anzahl. Trägt man die Empfindlichkeit einer Sinneszelle für die unterschiedlichen Geschmacksqualitäten auf, erhält man das Geschmacksprofil der Zelle. Hier sind zwei beispielhafte Geschmacksprofile gezeigt.

Übrigens:

Hinzu kommt, dass jede Nervenfasern von mehreren Geschmacksknospen stimuliert wird. Auch dies zeigt, dass zentral der Abgleich verschiedener Nervenfasern notwendig ist, um letztlich den Geschmack bestimmen zu können.

Sauer. Es existieren drei Typen von Sauerrezeptoren. Dazu gehören der **Amilorid-sensitive Natriumkanal**, der **HCN-Kationenkanal**, und der **TRP-Kanal PKD2L1**, der durchlässig für Protonen ist (wir erinnern uns: Säuren geben Protonen ab).

Salzig. Salze bestehen aus Kationen und Anionen und beide tragen zur Geschmacksintensität bei. Besonders wichtig ist der **Amilorid-sensitive Kationenkanal** (eNaC). Steigt durch salzige Nahrung

die Natriumkonzentration, strömt Natrium in die Zelle und depolarisiert sie. Die Wirkung der Anionen kommt indirekt durch Stützzellen zustande.

Süß. Der Süßgeschmack wird durch drei Gene kodiert. Die Rezeptoren sind **G-Protein-gekoppelt**. Es handelt sich um G_q -Proteine. Der G_q -vermittelte Calciumstrom aus intrazellulären Speichern ins Cytosol öffnet den **Kationenkanal TRPM5**, was dann (durch weiteren Calciumeinstrom von extrazellulär) zur Transmitterfreisetzung führt (sh. Abb. 17.4).

Umami. Der Transduktionsweg entspricht dem von „süß“.

Bitter. Der Geschmack „bitter“ wird durch **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren** hervorgerufen. Es gibt ca. 35 Typen von Rezeptoren dafür. Sie sind G_q -gekoppelt und öffnen (wie bei „süß“) den **Calcium-permeablen Kanal TRPM5**, was dann zur Transmitterfreisetzung führt.

Da der Geschmack „bitter“ auf eine potentielle Toxizität der Nahrung hinweist (viele Gifte schmecken bitter), ist die Reizschwelle für diese Geschmacksqualität am niedrigsten. Bitteres Essen wird also schon in sehr kleinen Mengen erkannt. Dies schützt den Menschen vor einer eventuellen Vergiftung.

Merke:

Die Geschmacksqualität „bitter“ hat die niedrigste Reizschwelle.

Übrigens:

Als Transmitter benutzen die Geschmackszellen ATP und Serotonin, um die nachfolgende Nervenzelle zu stimulieren.

Schwelle. Wie beim Geruch unterscheidet man auch beim Geschmack zwischen einer **Wahrnehmungsschwelle**, bei der man lediglich merkt, dass etwas schmeckt, und einer **Erkennungsschwelle**, ab der man den Geschmack zuordnen kann. Wie bereits erwähnt, sind die Schwellen für „bitter“ am niedrigsten.

Ein Geschmack kann – je nach Substanz – auch mehrere Erkennungsschwellen haben. Beispielsweise schmecken manche salzigen Substanzen in sehr niedriger Dosis süß. Erst bei höherer Konzentration schmeckt man die Substanz als salzig.

Übrigens:

Besonders in Asien werden daher manchmal Früchte mit etwas Salz bestreut, um sie süßer zu machen.

Auffällig ist außerdem, dass mit steigender Konzentration eines Geschmacksstoffes der Geschmack nicht linear zunimmt, sondern die Geschmacksintensität immer weniger ansteigt. Ab einem bestimmten Punkt wird der Geschmack zudem als unangenehm empfunden. Das schützt unser Magen-Darm-System vor Belastungen (z.B. osmotischen Belastungen).

Bei konstanter Zufuhr einer Substanz mit einem bestimmten Geschmack adaptieren wir daran.

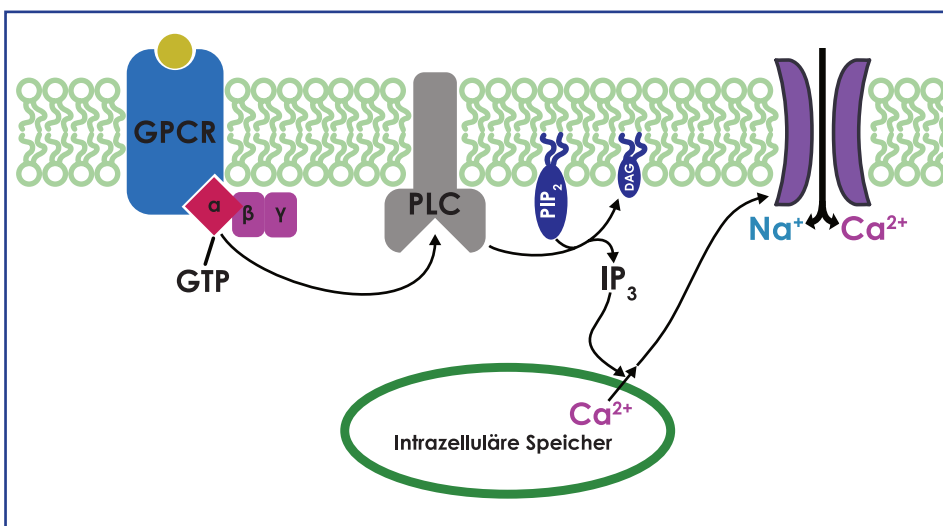


Abb. 17.4: Signalkaskade der Geschmacksqualitäten „süß“, „umami“ und „bitter“. Die Geschmacksqualitäten „süß“, „umami“ und „bitter“ stimulieren ein G_q -Protein, das zur Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern führt. Dieses Calcium kann den Kationenkanal TRPM5 aktivieren, was zu einem weiteren Calciumeinstrom führt.

Gleichzeitig werden wir empfindlicher für andere Geschmacksqualitäten. Lutschen wir beispielsweise lange Zeit ein saures Bonbon, schmeckt normales Wasser leicht süßlich.

KLINIK: Hyposmie

Hyposmie ist – im Gegensatz zu Anosmie (vollständiger Verlust) – der unvollständige Verlust des Geruchssinns. Vielen Patienten fällt die Hyposmie als

Geschmacksstörung auf, da der Geruchssinn wesentlich zu unserem Geschmackserlebens beiträgt.

Häufige Ursache für eine Hyposmie ist eine Virusinfektion. Jedoch kann eine Hyposmie auch ein frühes Zeichen für neurologische Störungen wie Parkinson und Alzheimer sein.

Zusammenfassung:

Wir unterscheiden die Geschmacksqualitäten süß, sauer, salzig, bitter und umami, wobei wir für „bitter“ die größte Empfindlichkeit – und damit die niedrigste Schwelle – haben.

- Sauer: Amilorid-sensitiver Natriumkanal, HCN-Kationenkanal, TRP-Kanal PKD2L1.
- Salzig: Amilorid-sensitiver Kationenkanal.
- Süß: G_q -Protein-gekoppelte Öffnung des TRPM5-Kanals.
- Umami: G_q -Protein-gekoppelte Öffnung des TRPM5-Kanals.
- Bitter: G_q -Protein gekoppelte Öffnung des TRPM5-Kanals.

Sinneszellen können in der Regel durch mehrere Geschmacksqualitäten erregt werden.

18. Lernen, Gedächtnis, Emotionen

Lernen und Gedächtnis sind eng miteinander verknüpft. Indem das Gehirn bestimmte Reize (Reiz = Stimulus) als potenzielle Gedächtnisinhalte einordnet, abspeichert und abrufbar macht (Gedächtnis), wird eine veränderte Reaktion auf gleiche oder ähnliche Reize in der Zukunft ermöglicht (Lernen). Lernen ist ohne ein Gedächtnis unmöglich und existiert in unterschiedlich komplexen Formen. Auch gibt es diverse Gedächtnisarten mit unterschiedlicher Kapazität und Dauer, die vom kurzfristigen sensorischen Gedächtnis bis zum Langzeitgedächtnis mit möglicher lebenslänglicher Inhaltsspeicherung reichen.

Fangen wir mit dem „Lernen“ an. Aber keine Sorge, zuerst besprechen wird dessen einfachere Formen...

Stephan Schäfer

18.1 Lernen	510
18.2 Gedächtnis	512
18.3 Emotionen	517

18.1 Lernen

Nicht-assoziatives Lernen

Die **Habituation** (Gewöhnung) ist eine sehr einfache Lernform und bedeutet die Abnahme der Antwort auf einen Reflex auslösenden Reiz bei Zunahme der Häufigkeit des Reizes. Die Reaktionsabnahme lässt sich dadurch erklären, dass der Betreffende gelernt hat, dass der Reiz keine nachteiligen Folgen für ihn hat.

Die Habituation hat man an der Meeresschnecke *Aplysia* gut untersucht und gezeigt, dass der durch einen Wasserstrahl ausgelöste Kiemenrückziehreflex nach mehrfacher Auslösung immer schwächer wurde und irgendwann sogar ganz aufgehört hat.

Betrachten wir das Ganze auf Ebene der Neuronen: Wird das sensorische Neuron durch einen Reiz aktiviert (Wasserstrahl), projiziert es direkt auf das Motoneuron (Kiemenrückziehreflex) und gleichzeitig auf inhibitorische Interneuronen über Kollateralen. Die zusätzliche Aktivierung der inhibitorischen Interneuronen führt zur Inaktivierung eines Calciumkanals vom Typ N im präsynaptischen sensorischen Neuron. Durch die Hemmung des Calciumeinstroms schüttet es weniger Glutamat aus und kann das Motoneuron dadurch weniger stimulieren.

Doch es gibt auch Situationen, in denen sich die Reflexantwort auf einen häufig wiederholten Reiz erhöhen kann. Dazu muss während der Reizwiederholungen einmal ein starker, aversiver (also unangenehmer) Reiz verabreicht werden. Das führt zu einer **erhöhten Reizantwort**. Man spricht auch von einer Sensibilisierung oder Sensitivierung der Reflexantwort.

Die Sensibilisierung funktioniert auf neuronaler Ebene durch Aktivierung von Interneuronen, die präsynaptische Verbindungen mit den zuvor durch die Reize aktivierten sensorischen Neuronen ausbilden. Das führt zu einer Erhöhung der cAMP-Konzentration in den sensorischen Neuronen, was die Glutamat ausschüttung verstärkt. Das Motoneuron wird dann stärker stimuliert.

Assoziatives Lernen

Assoziatives Lernen kommt vom lateinischen Begriff „associare“ und bedeutet „verknüpfen“, also „verknüpftes Lernen“. Dies ist eine Lernform, in der zwei unterschiedliche Reize mit nur kurzem Zeitabstand zueinander als zusammengehörig interpretiert werden. Folgt ein Reiz einem anderen kurzen Reiz in nur kurzem Zeitabstand, wird der erste Reiz als Hinweis auf

den folgenden Reiz interpretiert. Wichtig ist hierbei, dass das zweite Ereignis eine biologische Reaktion auslöst, der erste Reiz muss das nicht. Das prominenteste Beispiel dafür ist das Experiment von Pawlow mit der **klassischen Konditionierung** am Hund:

Klassische Konditionierung. Pawlow untersuchte den Speichelflussreflex beim Hund. Der Hund bekam von Pawlow Futter was den Speichelflussreflex auslöste. Die Futtergabe ist ein **unkonditionierter Stimulus**, weil sie bereits ohne Lernen einen Speichelflussreflex auslöst. Kurz vor der Fütterung erklang ein Glockenton, der als alleiniger Stimulus keinen Speichelflussreflex beim Hund auslöst – im Gegensatz zur Fütterung. Durch die beiden Reize in geringem zeitlichen Abstand zueinander kam es zu deren **assoziativer Verknüpfung**. Denn der Hund hatte nach einiger Zeit gelernt, dass es immer dann Futter gibt, wenn die Glocke ertönt. Das führte dazu, dass nur das Klingen des Glockentons (ohne Futtergabe), den Speichelflussreflex auslösen konnte. Man spricht davon, dass der Glockenton zu einem **konditionierten Stimulus** wurde, weil der Stimulus für den Speichelflussreflex erst gelernt werden musste.

Operante Konditionierung. Bei der operanten Konditionierung wird ein **zufälliges Handeln** entweder durch eine **Belohnung** verstärkt oder durch eine **Strafe** abgewöhnt. Auch das führt zu einer assoziativen Verknüpfung, aber diesmal zwischen einer bestimmten Handlung und der Belohnung oder Strafe.

Übrigens:

Eine Verknüpfung, die durch eine Belohnung aufgebaut wurde, hält länger als eine Verknüpfung durch eine Strafe.

Beispiel: Ein Hund macht zufällig Männchen und kriegt eine Belohnung dafür. Wenn er jedes Mal, wenn er Männchen macht, eine Belohnung bekommt, baut der Hund eine Assoziation zwischen Männchen machen und Belohnung auf. Er wird dann, wenn er die Belohnung will, Männchen machen.

Zweites Beispiel: Ein Schaf erhält einen elektrischen Schlag, wenn es an den Elektrozaun des Freigeheges kommt. Wenn das mehrere Male passiert, hat es gelernt, dass es sich von dem Zaun fernhalten muss.

Einsichtiges Lernen

Von Menschen und anderen Primaten ist bekannt, dass sie nicht nur durch Konditionierung lernen, sondern auch durch **Imitation** (lat. für Nachahmen). Auch einige Vögel sind dazu in der Lage. Das so Erlernte ermöglicht, ein Problem im Geiste vorwegzunehmen, indem man eine Erwartung hat in Bezug auf das Ergebnis, und man es mit Hilfe von Syllogismen (= logischen Argumenten) löst.

Ein Beispiel: Ich sehe, dass das Lagerfeuer sehr hell ist (a). Nun habe ich am Tag vorher am eigenen Leib verspürt, dass die Sonne auch sehr hell (b) ist und Hitze ausstrahlt (c). Nun erwarte ich aufgrund von Logik (wenn $b \rightarrow c$, dann auch $a \rightarrow c$), dass das Feuer nicht nur hell, sondern auch heiß ist und muss nicht erst meine Hand hineinstecken, um das zu wissen.

Zusammenfassung:

Nicht-assoziatives Lernen beschreibt die Habituation – also Gewöhnung – eines Reizes durch wiederholende Reizauslösung. Ursache ist eine Aktivierung inhibitorischer Interneurone. Dem entgegen steht das assoziative Lernen, bei dem zwei Reize als zusammengehörig verknüpft werden. Dazu gehören die klassische und die operante Konditionierung.

Bei der klassischen Konditionierung wird ein unkonditionierter Stimulus mit einem anderen Reiz verknüpft. Dieser wird dann zu einem konditionierten Stimulus.

Bei der operanten Konditionierung wird eine zufällige Handlung belohnt oder bestraft. Bei ausreichender Wiederholung entsteht eine Assoziation zwischen der Handlung und der Belohnung bzw. Strafe.

Einsichtiges Lernen wird möglich, wenn man ein Problem mithilfe logischer Argumente löst.

18.2 Gedächtnis

Wenn das Gehirn Reize als Informationen aufnehmen soll, dann müssen zuerst drei verschiedene Bereiche des Gedächtnisses durchquert werden (auch als Gedächtnisinstanzen bezeichnet), damit diese Informationen endgültig im Langzeitgedächtnis gespeichert werden können (sh. Abb. 18.1).

Instanz Nr. 1: Das sensorische Gedächtnis

Das sensorische Gedächtnis ist die erste Anlaufstelle für Informationen und hat deshalb eine **große Kapazität**, es ist also ein riesiger Informationsspeicher. Dort werden **alle Sinneseingänge** (akustisch, visuell, taktil, olfaktorisch) für einen kurzen Moment < 1 Sekunde gespeichert. Die Speicherdauer ist also nur sehr kurz. Außerdem findet im sensorischen Gedächtnis eine erste Sortierung statt, weil es nicht alle Informationen ins Bewusstsein weiterlässt. Dieser Speicher ist immer „up to date“ durch die ständige Überschreibung (jede Sekunde) durch neue Sinneseingänge.

Übrigens:

Das Speichern von akustischen Reizen nennt man auch **echoisches Gedächtnis**, während die visuelle Speicherung als **ikonografisches Gedächtnis** bekannt ist.

Das sensorische Gedächtnis kann zuordnen, ob das neu gespeicherte Ereignis zu dem bisher Gespeicherten im Langzeitgedächtnis passt (das wäre ein **match**). Das ist der Fall, wenn wir schon einmal mit einem derartigen Ereignis konfrontiert waren. Dann erfolgt eine automatische Reaktion auf das Ereignis. Das nennt man auch **unbewusste automatisierte Aufmerksamkeit**. Wir können also auf das Ereignis reagieren, ohne groß darüber nachdenken zu müssen. Das hat den Vorteil, dass andere Reizsysteme ohne Einschränkung weiterarbeiten können.

Ist das neu gespeicherte Ereignis aber ein **mismatch**, also nicht passend zu den Inhalten im Langzeitgedächtnis (oder anders gesagt: etwas, mit dem wir noch nicht vertraut sind), dann erhält dieser Reiz eine **gerichtete selektive Aufmerksamkeit**. Mit minimaler Verzögerung gelangt dieses neue Ereignis ins Bewusstsein. Das Problem hierbei ist, dass die selektive Aufmerksamkeit nur eine limitierte Kapazität besitzt. Dieses System wird daher **limitiertes Kapazitätskontrollsystem** (= **LCCS, Limited Capacity Control**

System) genannt. Es entscheidet, welche Reize eine gerichtete Aufmerksamkeit bekommen, und setzt die passenden Reaktionen auf diese Reize in Gang. Das LCCS interferiert mit anderen Reizsystemen und blockiert daher bei seiner Aktivierung die Sinneseindrücke, die nichts mit seiner Aktivierung zu tun hatten.

Beispiel: Ich spiele Fußball im Garten zu Musik, plötzlich kommt ein neuer Reiz – mein Gesicht liegt in der Flugbahn des Fußballs – hinzu. Das aktiviert das LCCS. Ich konzentriere mich darauf, auszuweichen und blende die Musik aus, die im Hintergrund läuft (deaktiviere also den Sinneseingang Hören).

Die unbewusste automatisierte Aufmerksamkeit hat also gegenüber der gerichteten selektiven Aufmerksamkeit den Vorteil, dass andere Sinneseindrücke nicht ausgeblendet werden müssen.

Instanz Nr. 2: Das Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis

Die selektierten Gedächtnisinhalte gelangen aus dem sensorischen Gedächtnis in das Kurzzeitgedächtnis. Hier werden die Inhalte **räumlich-visuell gespeichert**. Leider ist die Kapazität sehr gering und Informationen werden nur kurz gespeichert.

Übrigens:

Besitzt ein Mensch ein **eidetisches (= fotografisches) Gedächtnis**, kann er bis zu 100 Symbole oder Bilder trotz nur kurzzeitigem Sehen reproduzieren. Leider wird auch bei diesen Menschen das Gemarkte nur einige Minuten lang gespeichert.

Ein Trick, um die Speicherzeit zu verlängern: Den Gedächtnisinhalt wiederholt aussprechen (**artikulatorische Schleife**).

Eine Sonderform des Kurzzeitgedächtnisses ist das **Arbeitsgedächtnis**: Hier werden zusätzlich zu den Inhalten des Kurzzeitgedächtnisses Inhalte des Langzeitgedächtnisses gespeichert. Das Arbeitsgedächtnis kann so die Gedächtnisinhalte kombinieren, um Planung und Handlung besser durchzuführen. Das Arbeitsgedächtnis greift dabei vor allem schnell auf deklarative Gedächtnisinhalte (sh. unten) zu.

Instanz Nr. 3: Das Langzeitgedächtnis

Die dritte Instanz ist diejenige, in die wir Vieles hineinwünschen, was wir uns merken müssen.

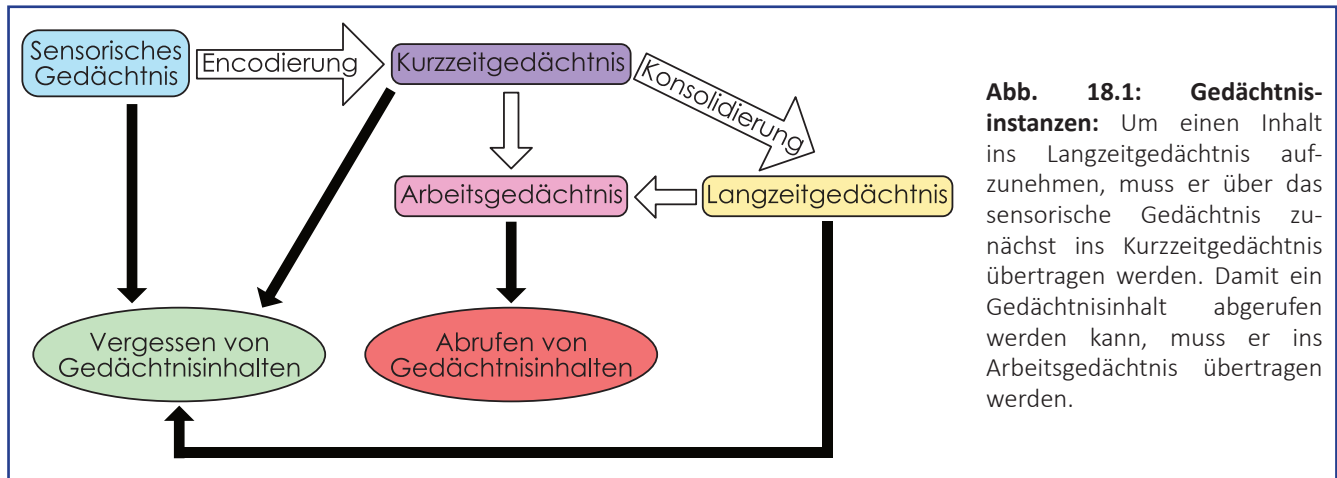


Abb. 18.1: Gedächtnisinstanzen: Um einen Inhalt ins Langzeitgedächtnis aufzunehmen, muss er über das sensorische Gedächtnis zunächst ins Kurzzeitgedächtnis übertragen werden. Damit ein Gedächtnisinhalt abgerufen werden kann, muss er ins Arbeitsgedächtnis übertragen werden.

Denn normalerweise werden Inhalte aus dem Kurzzeitgedächtnis einfach vergessen, da sie mit neuer Information überschrieben werden. Nur durch ständiges Wiederholen und Üben, auch **Konsolidierung** genannt, können die Inhalte aus dem Kurzzeitgedächtnis ins Langzeitgedächtnis übertragen werden. Bei der Übertragung der Informationen ins Langzeitgedächtnis spielt der Hippokampus eine wichtige Rolle.

Das Langzeitgedächtnis besitzt eine große Kapazität und kann Inhalte monatelang, jahrelang – und bestimmte Inhalte sogar lebenslänglich – speichern.

Cortisol. Dieses Stresshormon verbessert die Aufnahme von Gedächtnisinhalten ins Langzeitgedächtnis (man denke an jemanden, der sich unter Zeitdruck wichtige Sachen merken muss), aber verschlechtert das Abrufen der gespeicherten Informationen (man denke an jemanden, der sich voller Stress in einer Prüfung an etwas erinnern muss).

Endogene Opiode und Neuropeptide. Endogene Opiode und Neuropeptide haben eine modulierende Wirkung auf das Langzeitgedächtnis.

Deklaratives vs. nicht-deklaratives Gedächtnis

Vorhin haben wir uns die verschiedenen Instanzen angeschaut, welche die Gedächtnisinhalte passieren müssen, um im Gedächtnis zu überdauern. Nun besprechen wir die beiden verschiedenen Qualitäten des Gedächtnisses.

- **Deklaratives Gedächtnis (= explizites Gedächtnis):** Dies ist der Speicherort fürs **Faktenwissen**, welches in semantische und episodische Inhalte unterteilt wird. Unter **semantischen Inhalten**

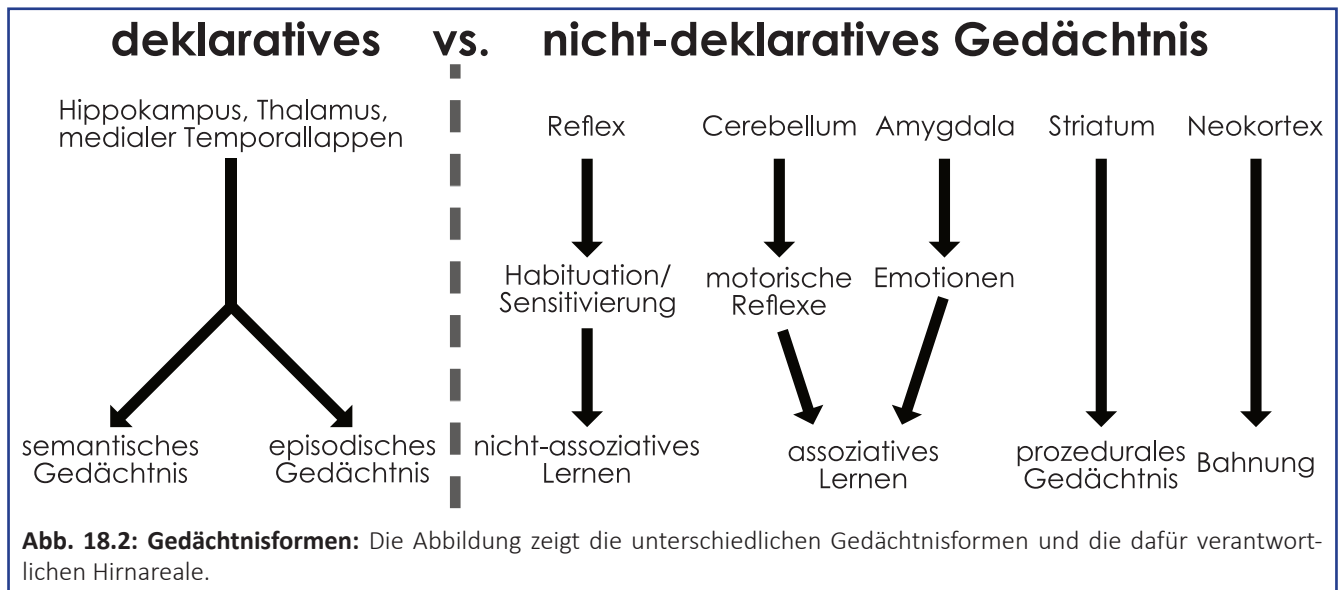
versteht man allgemeine (objektive) Aussagen (also vom Betrachter unabhängig, z.B. „Bananen existieren wirklich.“). **Episodische Inhalte** verknüpfen eigene Erfahrungen (Biografie) mit den zugehörigen Raum-Zeit-Koordinaten. Beispielsweise: „Ich habe vorgestern (Zeit) in Panama (Raum) drei Bananen gegessen (Biografie).“

- **Nicht-deklaratives Gedächtnis (= implizites Gedächtnis = prozedurales Gedächtnis):** Hier werden Inhalte gespeichert, die sich um Fertigkeiten und Gewohnheiten drehen. Ein Fertigkeitinhalte wäre zum Beispiel das Erlernen motorischer Programme, wie Schwimmen. Aber auch die **nicht-assoziative Speicherung** (Habituation), die **assoziative Speicherung** (Konditionierung), sowie die **Bahnung** (= Verstärkung der erregenden Einflüsse auf ein Neuron durch Beeinflussung einer synaptischen Endigung) gehören zum nicht-deklarativen Gedächtnis.

Gedächtnislokalisierung

Wo ist das deklarative Gedächtnis? Die Assoziationsareale des Neocortex leiten vorselektierte (also relevante) Inhalte an den **Gyrus parahippocampalis** (graue Substanz, die den Hippokampus umgibt) und die **Cortices entorhinalis** und **perirhinalis** (Rindfelder in der Nähe des Hippokampus) weiter. Diese Bereiche haben aber auch efferente Anteile zum Neocortex, die eine Assoziation von schon gespeicherten Inhalten (Hippokampusgebiet) mit neuen Inhalten ermöglichen (Neocortex).

Exkurs: Anterograde Amnesie. Wenn eine **bilaterale Schädigung des Hippokampus** vorliegt, kann der Betroffene keine **neuen** Gedächtnisinhalte abspeichern oder abrufen. Alles, was er vor der Schädigung gelernt



hat, weiß er jedoch noch. Das nicht-deklarative Gedächtnis ist unbeeinträchtigt.

Wo ist das nicht-deklarative Gedächtnis? Es funktioniert **unabhängig vom deklarativen Gedächtnis**. Daher haben Hippokampusschädigungen (deklarative Gedächtnisschädigungen) keine Auswirkungen auf das nicht-deklarative Gedächtnis. Das nicht-deklarative Gedächtnis wird durch das **Corpus amygdaloideum** (auch als „Amygdala“ oder „Mandelkern“ bekannt) beeinflusst. Dort werden **sensorische Informationen mit Emotionen verknüpft**, was eine große Rolle bei der Konditionierung spielt: Aversive Reize werden mit Furcht und Vermeidung verknüpft. Zusätzlich verknüpft die Amygdala die Assoziationsareale des **(Prä-)Frontalcortex** mit dem ARAS (**aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem**) des Hirnstamms und mit hypothalamischen Bereichen. Auch das **Corpus striatum** gehört zum nicht-deklarativen Gedächtnis und vermittelt sensorische und motorische Signale.

Der Sonderfall des Kurzzeitgedächtnisses, nämlich das **Arbeitsgedächtnis**, ist im **Präfrontalcortex** lokalisiert. Man hat das festgestellt, da Schädigungen im orbitofrontalen Bereich zu gestörten Verhaltensanpassungen auf veränderte Umweltbedingungen führen und ein vorausschauendes Planen und Handeln weniger oder gar nicht mehr möglich machen.

Gedächtnisbildung auf neuronaler Ebene

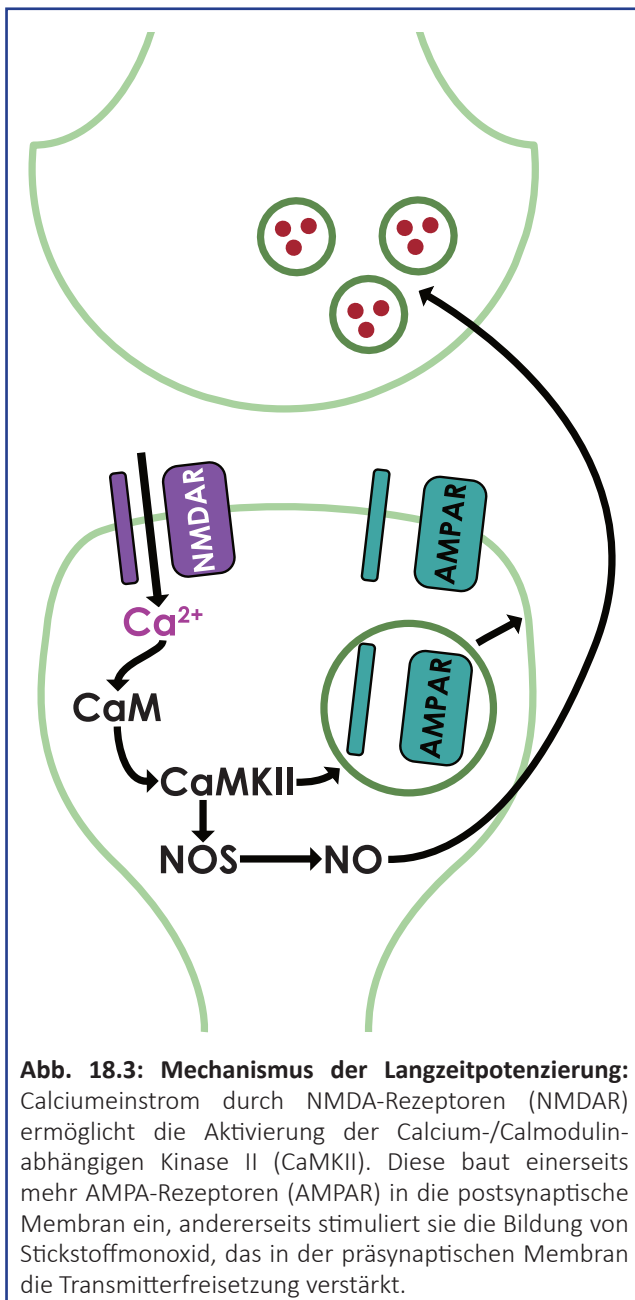
Der Begriff „**synaptische Plastizität**“ bedeutet, dass beim Lernen und Speichern von Informationen die Neuronen mit ihren Signalübertragungseigenschaften dauerhaft verändert (modifiziert) werden. Das Be-

sondere ist, dass diese Übertragungsfähigkeit auf lange Zeit veränderbar ist, abhängig von ihrer Aktivität. Wichtig für die synaptische Plastizität sind die Langzeitpotenzierung und die Langzeitdepression, die wir an dieser Stelle kurz wiederholen möchten.

Langzeitpotenzierung (LTP). Wie wir aus der Neurophysiologie wissen, schütten afferente Neurone Transmitter als Reaktion auf einzelne präsynaptische Aktionspotentiale aus und lösen in postsynaptischen Neuronen dadurch ein EPSP aus. Die Amplitude des EPSP bleibt gleich, sofern die Frequenz der Aktionspotentiale gleichbleibt, welche die Präsynapse erreichen. Wird jedoch für einen kurzen Zeitraum eine **hochfrequente Impulssalve** erzeugt, so führt dies an der Postsynapse zu einem EPSP mit einer **erhöhten Amplitude**. Dazu kommt es beispielsweise bei einem Lernvorgang.

Von einer **frühen LTP** spricht man, wenn eine Reizsalve von einer Sekunde die Stärke der synaptischen Verbindung für Minuten bis Stunden erhöht. Ist die Reizsalve noch stärker, kommt es zur **späten LTP**. Dabei kann die synaptische Verbindung über Stunden bis Wochen modifiziert werden.

Wird ein Neuron durch zwei präsynaptische Neurone stimuliert (eines mit hoher Aktionspotentialfrequenz und eines mit niedrigerer Frequenz), so entsteht im postsynaptischen Neuron ein EPSP mit deutlich erhöhter Amplitude. Die Langzeitpotenzierung ist dann viel stärker, als wenn nur das eine hochfrequente Neuron aktiv gewesen wäre. Man spricht auch von **assoziativer Verknüpfung zweier Neurone**.



Mechanismen auf zellulärer Ebene. Da wir diese Mechanismen bereits im Kapitel „Grundlagen der Neurophysiologie“ besprochen haben, wollen wir sie nur zusammenfassend erläutern (*sh. Abb. 18.3*): Die Pore von NMDA-Rezeptoren ist im Normalfall durch Mg^{2+} blockiert. Ist der Reiz lang genug, kann die Depolarisation durch AMPA-Rezeptoren den **Magnesiumblock** lösen. NMDA-Rezeptoren sind dann nach Bindung von Glutamat durchlässig, sodass Calcium in die Zelle strömen kann. Calcium aktiviert die **Ca^{2+} -/Calmodulin-Kinase**, die zum Einbau von AMPA-Rezeptoren in die postsynaptische Membran führt und deren Offenwahrscheinlichkeit durch Phosphorylierung erhöht. Die synaptische

Verbindung kann dadurch gestärkt werden. Zudem wird die Produktion von **NO** angeregt, das in das präsynaptische Neuron diffundieren kann und dort die Transmitterausschüttung anregt.

Calcium vermittelt zudem viele weitere Prozesse in der Zelle, welche die synaptische Verbindung auch langfristig modifizieren kann. Dazu gehört unter anderem die Beeinflussung der Proteinbiosynthese durch Aktivierung verschiedener Transkriptionsfaktoren. Ein weiterer Mechanismus ist das sogenannte „**sprouting**“ (engl. für „Ausprossung“). Dabei entstehen neue Synapsen bzw. untätige Synapsen werden aktiviert. Lernen führt also zur Ausbildung neuer Synapsen zwischen Neuronen. Synapsen, die sich strukturell verändern und damit Gedächtnis und Lernen ermöglichen, werden **Hebb'sche Synapsen** genannt (nach dem Konzept von Donald Hebb).

Langzeitdepression (LTD). Langzeitdepression ermöglicht die Reduzierung der Amplitude von EPSPs. Dieser Mechanismus spielt eine Rolle, wenn präsynaptische Neurone niederfrequente Aktionspotentiale bilden.

Auf molekularer Ebene wird die Langzeitdepression wie beim LTP durch Glutamat und erhöhte intrazelluläre Calcium-Konzentrationen ausgelöst. Jedoch bindet bei **der LTD das Glutamat an einen metabotropen Glutamatrezeptor**. Er ist G_q -gekoppelt und führt durch Aktivierung der **Phospholipase C** zur Umwandlung von PIP_2 zu Diacylglycerin und IP_3 . Durch die **IP_3 -Erhöhung** strömt Ca^{2+} aus dem endoplasmatischen Retikulum ins Zytosol und sorgt für die **Hemmung der AMPA-Rezeptoren**. Wie genau Calcium die Aktivität der AMPA-Rezeptoren senkt, ist noch nicht ausreichend verstanden.

Das Vergessen – Ein Sonderfall der Gedächtnismodulation

Wie wir schon aus dem Beispiel der klassischen Konditionierung erfahren haben, lernt ein Organismus, einen aversiven (also negativ empfundenen) Reiz mit einem Hinweisreiz zu verknüpfen. Folgt auf den Hinweisreiz jedoch längere Zeit kein negativer Reiz (also kein Strafreiz), dann löst der Organismus diese Verknüpfung auf. Das ist ein Beispiel für das Vergessen von Gedächtnisinhalten. Es scheint so zu sein, dass das von allen gefürchtete Vergessen nicht einfach ein „Verschwinden“ (passiver Prozess) von Information ist, sondern ein **aktiver Prozess**, der von **Cannabinoidrezeptoren** reguliert wird. Zeigen konnte man das durch Mäuse ohne Cannabinoidrezeptor, die nach klassischer Konditionierung noch lange Zeit auf den

Hinweisreiz reagierten, auch wenn der negative Reiz nicht mehr folgte. Die Mäuse konnten also die nutzlos gewordene Verknüpfung zwischen Hinweisreiz und Strafreiz nicht „vergessen“.

KLINIK: Gedächtnisstörungen

Bei der **anterograden Amnesie** ist die Speicherung von **deklarativen Gedächtnisinhalten** betroffen, typischerweise durch Verletzungen oder einem Schlaganfall im Hippokampusbereich. Anterograd deshalb, weil sich diese Gedächtnisstörung **auf Ereignisse in der Zukunft** bezieht. Man kann also nichts Neues dazulernen.

Die gegenteilige Gedächtnisstörung dazu ist die **retrograde Amnesie**. Diese tritt bei traumatischen Erleb-

nissen auf und **verhindert das Abrufen von Gedächtnisinhalten aus der Zeit vor dem Trauma**. Dies führt zu einer **dissoziativen Gedächtnisstörung**. Dissoziativ deshalb, weil nur die Gedächtnisinhalte nach dem Trauma abgerufen werden können, jedoch nicht diejenigen vor dem Trauma. Bei solchen Patienten ist das **gesamte episodisch-deklarative Gedächtnis** betroffen, was dazu führt, dass man weder seinen Namen weiß, noch die Familie wiedererkennt, noch weiß, wo man wohnt.

Eine andere Form der Gedächtnisstörung ist altersbedingt, wie z.B. beim **Morbus Alzheimer**. Dabei ist die Gedächtnisleistung stark erniedrigt, und zwar u.a. durch den **Verlust von NMDA-Rezeptoren** im Hippokampus und dem basalen Vorderhirn.

Zusammenfassung:

Das sensorische Gedächtnis ist die erste Instanz, in der für weniger als eine Sekunde Sinneseindrücke gespeichert werden. Danach werden selektierte Gedächtnisinhalte ins Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis übertragen, welches einige Minuten lang Informationen speichern kann. Erst im Langzeitgedächtnis kann eine Information sogar lebenslang abgespeichert werden.

Unter deklarativem oder explizitem Gedächtnis versteht man Faktenwissen. Das nicht-deklarative bzw. implizite oder prozedurale Gedächtnis speichert Fertigkeiten und Gewohnheiten.

Zu den wichtigsten Hirnarealen, die an der Gedächtnisbildung beteiligt sind, gehören Hippocampus, Neocortex, Thalamus und Kleinhirn.

Für das Lernen ist die Langzeitpotenzierung außerordentlich wichtig. Sie entsteht durch Stärkung einer Synapse mithilfe von NMDA-Rezeptoren, welche zum Einbau von AMPA-Rezeptoren und einer verstärkten Transmitterfreisetzung führen.

18.3 Emotionen

Das limbische System im Gehirn, welches aus miteinander verknüpften Gebieten des Thalamus, Hypothalamus und Neocortex besteht, bringt den Bewusstseinszustand der Emotion hervor. Emotion verknüpft die eingehende sensorische Information (Reiz) mit einer möglichen Handlung darauf (Reaktion). Denn durchgeführte Handlungen (oder im Geiste durchgeführte; vorrausschauendes Planen) werden emotional bewertet und je nach Emotion positiv oder negativ verstärkt. Dabei muss man sich klar machen, dass wir im Alltag mentale Erlebniszustände in Emotion (Fühlen) und Kognition (Denken) auftrennen. Emotionen werden wiederum in positive (Freude) und negative (Angst) eingeteilt. Emotionen sorgen dabei nicht nur für eine Bewertung einer Handlung („Fernsehen macht Spaß.“), sondern beeinflussen auch die Speicherung von Gedächtnisinhalten („Weil mir Fernsehen Spaß macht, kann ich mir Inhalte aus Serien sehr gut merken.“). Darüber hinaus sorgen Emotionen für eine **selektive Aufmerksamkeit** („Der Tiger, der Jagd auf mich macht, kriegt meine volle Aufmerksamkeit, weil er mir Angst macht.“).

Papez-Neuronenkreis

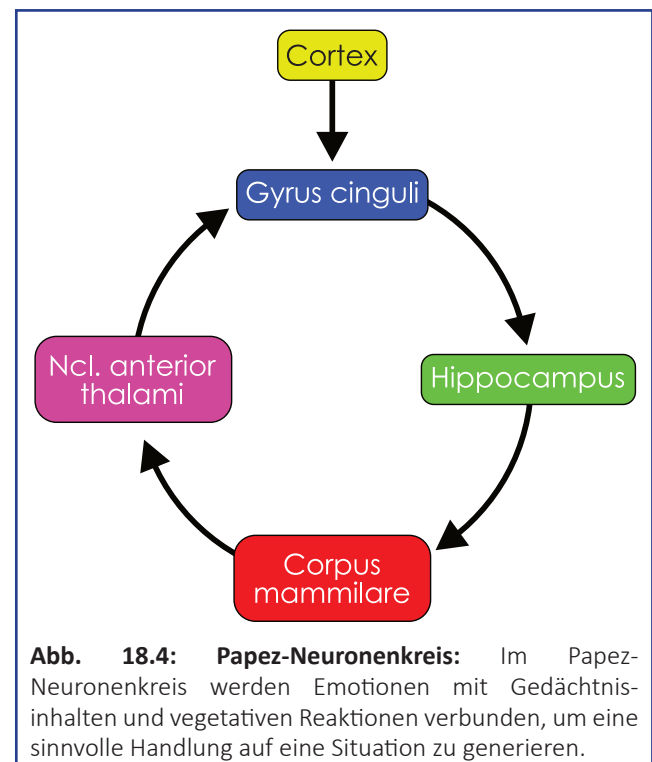
Das **limbische System** scheint für die Emotionsbildung wichtig zu sein, also sehen wir es uns genauer an: „Limbisches System“ kommt von lat. „limbus“ für „Ring“, und beschreibt die ringförmige Anordnung seiner Komponenten: des Gyrus cinguli, des Gyrus parahippocampalis und des Hippokampus. Dass die Komponenten des limbischen Systems funktionell miteinander verbunden sind, wird durch eine Rückkopplungsschleife, den **Papez-Neuronenkreis**, beschrieben: Diese Schleife läuft vom Gyrus cinguli über den Hippokampus, geht weiter zu den Corpora mamillaria (Hypothalamus), dann über den Nucleus anterior thalami (Thalamus) zurück zum Gyrus cinguli.

Der Gyrus cinguli ist die Komponente der emotionalen Wahrnehmung, das Corpus mamillare ist für die vegetativen Reaktionen zuständig und der Hippokampus **für die Speicherung von Gedächtnisinhalten**.

Die Verknüpfung der Komponenten erklärt auch, warum Emotionen zu vegetativen Reaktionen führen können. Bei Angst steigt deshalb beispielsweise unser Blutdruck.

Das simple Modell des Papez-Neuronenkreises wurde im Laufe der Zeit durch mehrere Komponenten erweitert, die auch auf das Emotionssystem ein-

wirken: die Basalganglien (Corpus striatum + Globus pallidus), Anteile des Cortex (peri- und entorhinaler Cortex), Amygdala (Corpus amygdaloideum), sowie der Ncl. accumbens. So funktioniert die Emotionswahrnehmung und Reaktion darauf nicht in einer einfachen Schleife, sondern in komplexen Verknüpfungen zwischen den einzelnen Komponenten und Verbindungen zum Assoziationscortex und Präfrontalcortex, um die Planung von Handlungsabläufen und deren Verstärkung (positiv oder negativ) zu unterstützen.



Emotionales Verhalten

Wir besprechen emotionales Verhalten am Beispiel der Emotion Furcht, weil diese Emotion aufgrund ihrer Häufigkeit und Ausprägtheit bei Patienten mit psychischen Störungen gut untersucht worden ist.

Man unterscheidet die Furcht von der Angst: **Furcht** ist eine physiologische (also gesunde) Reaktion auf eine **Situation** oder ein Objekt, welches als Gefahr wahrgenommen wird (z.B. ein Tiger). Während die Furcht eine spezifische physiologische Reaktion ist und mit einer **Vermeidungsreaktion** verknüpft ist (aktiver oder passiver Art), ist die **Angst** hingegen eine **unspezifische Überreaktion**, wenn eine mögliche Gefahr wahrgenommen wird. Furcht ist nicht nur angeboren, sondern kann auch erlernt werden (bspw. durch klassische Konditionierung).

Was passiert bei Furcht? Es wird eine **Verknüpfung** (Assoziation) zwischen einem unangenehmen (aversiven) Reiz und seiner Relevanz für den Organismus (bspw. ist die Spinne gefährlich, vielleicht giftig?) hergestellt und emotional bewertet.

Die Amygdala ist von zentraler Bedeutung für dieses Verknüpfungsgeschehen. Der Thalamus projiziert dabei in den Ncl. lateralis der Amygdala (Thalamus zu Amygdala = schnelle Verbindung). Darauf folgend wird der Ncl. centralis der Amygdala aktiviert, bevor die Information ins Bewusstsein des Betroffenen gelangt. Dieser Ncl. centralis projiziert auf Kerngebiete, die als Effektoren für die Furchtauslösung dienen. Ein Beispiel für ein solches Effektorsystem ist der laterale Hypothalamus, welcher den Sympathikus aktiviert. Der Sympathikus wiederum aktiviert den Ncl. parabrachialis im Hirnstamm und erhöht dadurch die Atemfrequenz. Gleichzeitig aktiviert der Sympathikus den Ncl. paraventricularis hypothalami und erhöht die ACTH-Ausschüttung (Stresshormon Cortisol wird ausgeschüttet und steigert die Stoffwechselaktivität).

Wird die Amygdala durch den Thalamus aktiviert, so projiziert die Amygdala in den ventromedialen Frontallappen des Cortex, liefert die Emotion Furcht an diesen und „erleichtert“ den Entscheidungsprozess → Fluchtreaktion. Außerdem projiziert die Amygdala ins Cingulum und lenkt die gesamte Aufmerksamkeit (gerichtete Aufmerksamkeit) auf die furchtauslösende Reaktion.

Ein anschauliches Beispiel: Ich konzentriere mich ganz auf mein Schokoeis während meines Dschungel-spaziergangs. Plötzlich springt ein Tiger aus dem Unterholz auf mich zu. Ich nehme den Tiger am Rande meines Blickfeldes wahr (ungerichtete Aufmerksamkeit). Bevor ich über den Tiger nachdenken kann, hyperventiliere ich, und meine Muskeln verkrampfen sich (visueller Eingang → Thalamus → Amygdala → Effektorsysteme → Sympathikus). Auf einmal gilt meine gesamte Aufmerksamkeit dem Tiger (Amygdala zu Gyrus cinguli → gerichtete Aufmerksamkeit) und ich vergesse, weiter am Schokoeis zu schlecken. Während der Tiger langsam in mein Bewusstsein dringt und ich beginne, über ihn nachzudenken und was ich jetzt machen soll, verspüre ich große Furcht (Amygdala auf ventromedialen Frontallappen). Meine Gedächtnisinhalte verraten mir, dass der Tiger wirklich gefährlich ist und ich ohne Waffen nicht gegen ihn gewinnen kann („fight or flight“). Da ich nur ein Schokoeis in meiner Hand halte, gebe ich der Emotion Furcht nach und beginne zu fliehen.

Eine langsame Verbindung zur Amygdala besitzt der Cortex (vom Cortex auf die Amygdala), was für die Unterscheidung zwischen furchtauslösenden Reizen,

die sich ähneln, sorgt (eine Vogelspinne erzeugt größere Furcht, als eine ähnlich aussehende, aber viel kleinere Kellerspinne).

Belohnungssystem

Die als „meso-cortico-limbisches Belohnungssystem“ bezeichnete Verknüpfung beeinflusst das Bewerten und das Wiederholen von Verhalten.

Dabei projiziert die Area tegmentalis ventralis (Bereich des Mesenzephalons) auf den Nucleus accumbens. Diese Verbindung wird „mesolimbisches System“ genannt. Wenn die Area tegmentalis ventralis in Bereiche des dorsalen Frontalcortex projiziert, nennt man das „mesocorticales System“. Beide Systeme zusammen nennt man auch „meso-cortico-limbisches System“. Hier spielt Dopamin als Signalüberträger im medialen Vorderhirnbündel die Hauptrolle. Die Signalübertragung durch Dopamin ist dort ein positives Verstärkersystem und seine wiederholte Aktivierung wird mit positiven Gefühlen verknüpft.

Was macht dieses dopaminerge Belohnungssystem so interessant? Das Besondere ist, dass auch exogene (also von außen zugeführte) Stoffe wie Nikotin, Alkohol, Heroin, Cannabis und Benzodiazepine (Schlafmittel) dieses System aktivieren und starke positive Gefühle erzeugen. Daran lässt sich erkennen, dass das meso-cortico-limbische System eine zentrale Bedeutung für psychische und körperliche Abhängigkeit von Substanzen hat.

KLINIK: Emotionen und psychische Störungen

Der Zusammenhang zwischen Emotionen und psychischen Störungen ist deshalb so bedeutend, weil viele psychische Störungen mit dem Limbischen System zusammenhängen. So leiden circa 15 % der Deutschen einmal in ihrem Leben unter einer **Angst-erkrankung**. Darunter fallen, neben kurzen Panikattacken oder Ängsten vor bestimmten Dingen (Phobien), auch generalisierte Angststörungen. Eine solche Angsterkrankung führt zu einer verstärkten Aktivierung der Stressachse (ACTH-Ausschüttung). Das Limbische System aktiviert den Hypothalamus, der über die Hypophyse die Nebennierenrinde verstärkt aktiviert und das Stresshormon Cortisol produzieren lässt.

Eine andere psychische Erkrankung, welche das Limbische System betrifft, ist die **Depression**: Diese entsteht durch Transmitterstörungen im aufsteigenden Aufmerksamkeitssystem (noradrenerge und serotonerge Bereiche) zum Limbischen System.

Zusammenfassung:

Emotionen verknüpfen eingehende sensorische Informationen mit einer möglichen Handlung. Für die Emotionsbildung ist der Papez-Neuronenkreis von Bedeutung. Er erklärt auch die Kopplung von Emotionen mit vegetativen Reaktionen.

Emotionales Verhalten lässt sich am Beispiel der Furcht gut erklären. Furcht ist eine physiologische Reaktion auf eine Gefahr. Furcht ist mit einer Vermeidungsreaktion verknüpft. Diese muss nicht angeboren sein. Sie kann auch z.B. durch Konditionierung erlernt sein. Von zentraler Bedeutung ist bei emotionalem Verhalten die Amygdala. Wird sie aktiviert, vermittelt sie an den Frontallappen das Furcht-Gefühl und löst eine Reaktion aus.

Eine zentrale Rolle beim Belohnungssystem spielt das mesokortikale System, das als Transmitter Dopamin nutzt. Es wirkt als positives Verstärkersystem. Seine Aktivierung wird mit positiven Gefühlen verknüpft.

Nicht nur bestimmte Handlungen, auch zugeführte Stoffe wie Nikotin, Alkohol und Heroin können das Belohnungssystem aktivieren, weshalb es bei der Suchtausbildung eine wichtige Position einnimmt.

19. Physiologisches Praktikum

Physiologie ist glücklicherweise kein rein theoretisches Fach. Besonders für Mediziner ist es interessant, wie sich die Grundlagen, die wir ausführlich gelernt haben, auf die Praxis anwenden lassen. Das Physiologie-Praktikum war für uns daher eines der Highlights in der Vorklinik. Einige Versuche, die dort durchgeführt werden, werden in der Klinik wirklich angewendet.

Wir haben uns in diesem Buch bewusst dazu entschieden, bestimmte Themen, die in der Regel ausschließlich Teil des Praktikums sind, gesondert anzusprechen. Die Kapitel zu den einzelnen Themen dienen dazu, sich mit der Funktionsweise der physiologischen Prozesse vertraut zu machen und diese zu lernen. Die praktische Anwendung ist dort erstmal unnötig und würde nur Ballast bedeuten, der das Verständnis erschwert. Als Vorbereitung auf das Praktikum kann dann dieses Kapitel gelesen werden. Voraussetzung ist dann aber natürlich, dass man die Grundlagen zu diesem Thema bereits im „theoretischen Kapitel“ gelernt hat.

Wir werden hier nicht alle einzelnen Versuche im Detail erläutern, da manche bereits in den vorangehenden Kapiteln ausführlich erklärt wurden. Stattdessen liegt unser Schwerpunkt auf den Themen, die bisher nicht bzw. nur wenig angesprochen wurden.

Kevin de Silva, Dhurjati Paul, Stephan Schäfer

19.1 Muskel und Nerv.....	521
19.2 Herz.....	525
19.3 Kreislauf.....	528
19.4 Niere.....	530
19.5 Atmung und Säure-Base-Haushalt.....	531
19.6 Ohr.....	534
19.7 Auge.....	538

19.1 Muskel und Nerv

Muskelermüdung

Unter Muskelermüdung versteht man eine vorübergehende Minderung der physischen Leistungsfähigkeit. Muskelermüdung entsteht, wenn der Muskel zu lange und zu stark beansprucht wurde. Dann werden die Energiereserven des Muskels, wie Glykogen, verbraucht und durch den massiven Verbrauch von Glucose häuft sich Laktat an.

Laktat fällt vor allem dann an, wenn der Energiebedarf über den aeroben Stoffwechsel nicht mehr gedeckt werden kann. Das Pyruvat, das bei der Glykolyse anfällt, kann über Atmungskette und Citratzyklus nicht mehr weiter abgebaut werden, weil Sauerstoff fehlt. Pyruvat wird deshalb in der anaeroben Milchsäuregärung zu Laktat umgebaut. Dabei wird jedoch nicht so viel Energie gewonnen, wie unter aeroben Bedingungen. Durch die Ansammlung von Laktat kommt es nun zur Azidose, auch in der Zelle. Der niedrige intrazelluläre pH bewirkt dann eine herabgesetzte Calciumfreisetzung und eine verminderte Calciumsensitivität der Myofibrillen, was beides die Muskelkraft vermindert. Zusätzlich zur Ansäuerung kann es auch zu einer Transmitterermüdung kommen. Das bedeutet, dass durch die andauernde Stimulation der Muskeln nun nicht mehr genug Neurotransmitter vorhanden sind, um die Muskeln so effizient wie vorher zu stimulieren.

Wie man mittlerweile weiß, ist die Muskelermüdung jedoch nicht ausschließlich auf Veränderungen im Muskel, die durch andauernde Beanspruchung entstehen, zurückzuführen. Werden unsere Muskeln stark beansprucht, hemmen sie über Nervenbahnen den motorischen Kortex im Gehirn. Wird dieser gehemmt, kann er wiederum nur eine schwächere Motorik erzeugen und die Kraft, die wir generieren, fällt schwächer aus. Das soll uns vermutlich vor Überbelastung schützen. Der genaue Mechanismus wurde aber noch nicht ausreichend verstanden. Das erklärt jedoch – zumindest teilweise – wieso körperliche Leistung auch eine Sache von Motivation und Willenskraft ist.

Muskelermüdung äußert sich durch nachlassende Kraft. Häufig kann die Kraft auch nicht mehr konstant aufrechterhalten werden, sodass der Muskel zu zittern beginnt.

Elektromyogramm (EMG)

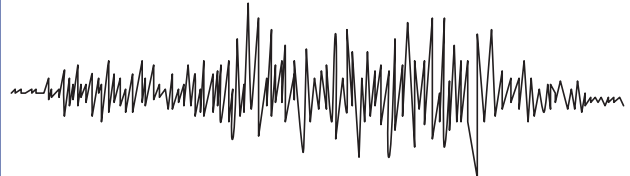
Das EMG ist eine elektrophysiologische Methode, um die Muskelaktivität zu messen. Das EMG misst Summenaktionspotentiale von Muskelfasern. Um diese messen zu können, werden entweder Nadel-Elektroden in die Muskulatur gestochen oder Oberflächen-Elektroden auf die Haut über dem Muskel geklebt. Da das Nadel-EMG direkt an Muskelfasern anliegt, ist es in der Lage, einzelne motorische Einheiten abzuleiten. Das Oberflächen-EMG ist durch seine Entfernung vom Muskel deutlich unpräziser. Teilweise zeigt es das Summenaktionspotential des ganzen Muskels oder sogar zusätzlich von benachbarten Muskeln.

Im Normalfall sollte das EMG bei Entspannung des Muskels ein konstantes Potential zeigen. Erst bei Bewegung entstehen Ausschläge. Völlig normal ist jedoch die Einstichaktivität, die entsteht, wenn die Elektrode in den Muskel gestochen wird, da dieser dadurch kurz irritiert wird.

Kontrahiert der Muskel, kommt es zum Ausschlag im EMG. Dabei korreliert die Höhe des Ausschlags mit der Muskelmasse. Je mehr Muskelfasern innerviert werden, desto höher ist der Ausschlag im EMG. Daher steigt bei Zunahme der Last, die vom Muskel bewältigt wird, auch die Amplitude. Es müssen mehr motorische Einheiten rekrutiert werden und damit steigt das Summenaktionspotential.

Reflexe. Mit dem EMG kann man zwischen Reflex und willkürlicher Kontraktion unterscheiden (*sh. Abb. 19.1*). Eine bewusste Kontraktion führt zu **diffusen Schwankungen** und Wellen im EMG. Ein Reflex dagegen erzeugt ein **biphasisches Signal**, also zwei sauber getrennte Wellen (eine nach oben, eine nach unten).

Willkürliche Kontraktion:



Reflex:



Abb. 19.1: Elektromyogramm: Das EMG leitet Summenaktionspotentiale von Muskeln ab. Willkürliche Kontraktionen und durch Reflexe ausgelöste Kontraktionen lassen sich im EMG unterscheiden.

Jendrassik-Handgriff. Ist ein Reflex nur schwer auslösbar oder zu schwach, kann man den sogenannten Jendrassik-Handgriff durchführen. Dabei verhakt man seine Hände ineinander und versucht die Hände dann auseinanderzuziehen. Löst man währenddessen einen Reflex aus, so ist dieser typischerweise stärker und im EMG beobachtet man höhere Amplituden. Der genaue Mechanismus des Handgriffs ist noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es zur **Vordepolarisation der Rückenmarksneurone** kommt, die dann bei Auslösung eines Reflexes stärker stimuliert werden können.

Hoffmann-Reflex. Der Hoffmann-Reflex ist eine Methode, um nachzuweisen, ob ein Reflexbogen noch intakt ist. Typischerweise wird dafür der *M. triplices surae* benutzt. Man stimuliert den *N. tibialis* durch eine auf die Kniekehle aufgebrachte Elektrode und leitet gleichzeitig ein EMG an der Wade ab.

Im EMG kann man nun – wenn der Reiz stark genug war – zwei Wellen erkennen (*sh. Abb. 19.2*):

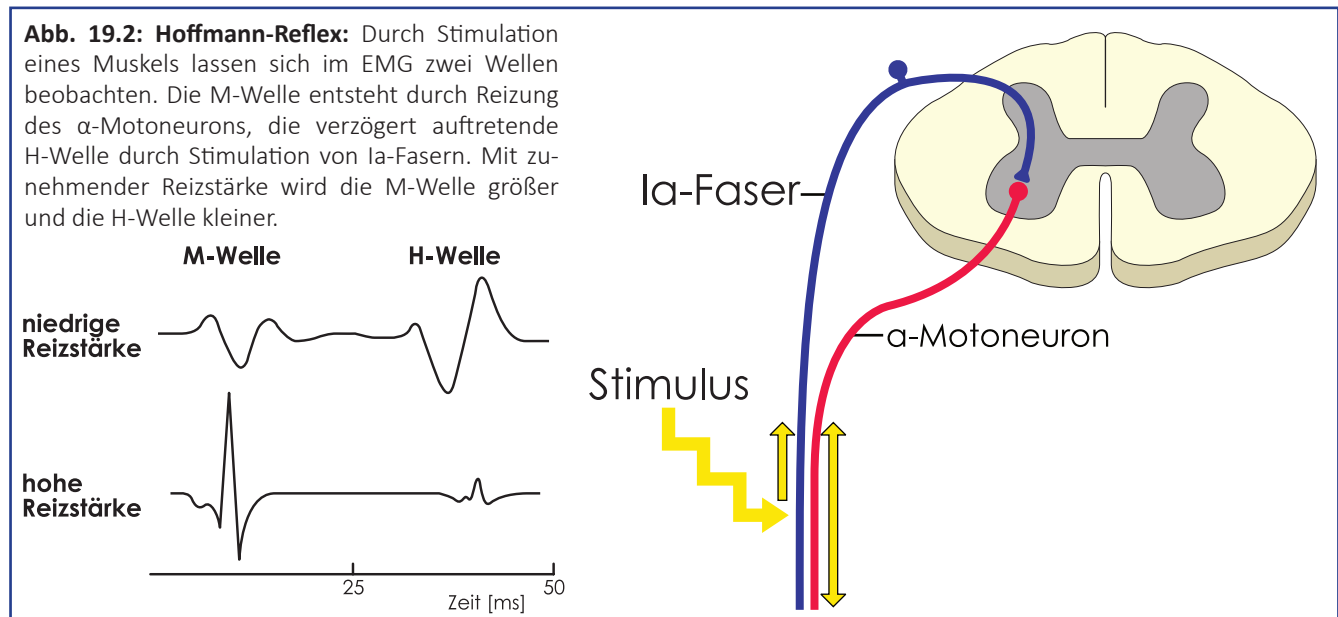
- Die erste Welle (**M-Welle**) entsteht durch die **Reizung der α -Motoneurone**. Die Erregung wird von den Motoneuronen orthodrom (in die Peripherie) zum Muskel geleitet, der so zur Kontraktion gebracht wird.
- Die zweite Welle (**H-Welle**) entsteht durch **Reizung von Muskelspindeln**. Diese stimulieren Ia-Fasern, die im Rückenmark das Motoneuron aktivieren. Das führt auch zur Kontraktion. Da dieser Weg jedoch mehr Zeit benötigt, erscheint die H-Welle nach der M-Welle.

Bei zunehmender Reizstärke stellt man fest, dass die M-Welle immer größer und die H-Welle immer kleiner

wird. Die M-Welle nimmt zu, weil durch den steigenden Reiz die Motoneurone stärker erregt werden. Durch die Reizung des Motoneurons verläuft die Erregung im Nerven aber nicht nur orthodrom, sondern auch antidrom (also in die falsche Richtung des Axons zurück Richtung Rückenmark). Dort „prallt“ die so ausgelöste Erregungsfront auf die Erregungsfront, die die H-Welle auslösen wird und Richtung Peripherie verläuft. Die H-Welle wird dadurch abgeschwächt, weil ein Teil der Motoneurone refraktär war, und die Erregung der Muskelspindeln nicht vollständig zum Muskel weitergeleitet werden konnte. Je stärker nun der Reiz, desto mehr Motoneurone werden stimuliert. Damit sind auch mehr Motoneurone refraktär, wenn die zweite Erregungsfront aus den Muskelspindeln ankommt. Als Folge wird die H-Welle kleiner.

Elektrische Reizung von Nerven

Die elektrische Stimulation von motorischen Nerven, wie z.B. des *N. medianus*, kann genutzt werden, um Eigenschaften von Nerven, wie Leitungsgeschwindigkeit und Refraktärzeit, sowie den Zusammenhang zwischen Reizstärke und Muskelantwort zu demonstrieren. Hierbei wird durch Klebe- und/oder Stabelektroden, die nahe des Nerven aufgesetzt werden, Strom in den Probanden geleitet. Ist der Strom stark genug, kann der Nerv stimuliert werden. Zwischen Reizung des Nerven und Kontraktion des zugehörigen Muskels (bei Stimulation des *N. medianus* sollte sich der Daumen beugen) liegt eine Latenzzeit von etwa 10 ms. In dieser Zeit wird der Stimulus vom Ort der Reizung bis zur Synapse geleitet, von dort auf den Muskel übertragen und dann via elektro-



mechanischer Kopplung und Querbrückenzyklus eine Kontraktion ausgelöst.

Leitet man gleichzeitig ein EMG ab, kann man die Kontraktion des Muskels auch graphisch darstellen. Dabei fällt auf, dass sich der Ausschlag von elektrischer Reizung und willkürlicher Kontraktion unterscheiden (sh. Abb. 19.1). Bei einer elektrischen Reizung von extern über Elektroden wird ein Reiz generiert, der zum Muskel geleitet wird, was einen einzigen Ausschlag im EMG bewirkt. Jedes Signal erzeugt eine hohe schmale Spitze im EMG, wobei jede Spitze die gleiche Dauer und Amplitude besitzt (also genau gleich aussieht). Bei der willkürlichen Kontraktion jedoch, erzeugt der Körper mehrere Signale, die nacheinander in kurzer Zeit zum Muskel gesendet werden. Daher wird im EMG ein langgezogenes Signal mit mehreren Spitzen erzeugt, wobei die Spitzen unterschiedlich hoch sind.

Rheobase und Chronaxie. Will man wissen, wie empfindlich ein Nerv ist, sollte man Rheobase und Chronaxie bestimmen. Sie zeigen, wie sensibel der Nerv auf die Reizdauer und Reizstärke reagiert. Das ist auch klinisch relevant. Kommt es z.B. durch eine Verletzung zur Durchtrennung eines motorischen Nervens (Denervierung), ist der Nerv oft trotzdem in der Lage, durch Sprossung die beiden Teile neu zu verbinden. Oder das abgeschnittene Axon wächst und stellt so eine neue Verbindung zum Muskel her. Dieser Prozess kostet jedoch Zeit. Wird ein Muskel längere Zeit nicht innerviert, degeneriert er. Um die Zeit bis zur Reinnervation zu überbrücken, können die betroffenen Muskeln durch eine Reizstromtherapie stimuliert werden. Um die Reize nicht zu stark oder zu schwach

zu wählen, sollte man daher vorher die Reizschwelle bestimmen (sh. Abb. 19.3).

- Die Rheobase ist die geringste Stromstärke, die in der Lage ist, in einem Nerven ein Aktionspotential auszulösen. Voraussetzung dafür ist jedoch ein längerer Reiz. Man wählt daher häufig eine Reizdauer von 1000 ms.
- Die Chronaxie ist die minimale Zeit, die ein Nerv stimuliert werden muss, um ein Aktionspotential auszulösen, wenn die Reizstärke der doppelten Rheobasestärke entspricht.

Die Rheobase ist abhängig von den Untersuchungsbedingungen. Je höher der Widerstand zwischen der Elektrode und dem Nerven, desto stärkere Reize sind notwendig. Eine starke Körperbehaarung (Elektrode klebt schlechter auf der Haut), minderwertiges Material der Elektrode (leitet schlechter) und mehr Fettgewebe (größere Distanz zwischen Elektrode und Nerv) sind Faktoren, welche die Messung verschlechtern können. Die Chronaxie dagegen ist von den Messbedingungen größtenteils unabhängig. Sie hängt ja ausschließlich von der Rheobase ab, in der die Versuchsbedingungen bereits eingeflossen sind.

Membraneigenschaften. Die Chronaxie ist abhängig von der **Membranzeitkonstanten τ** . Die Membranzeitkonstante ist die Zeit, in der das Membranpotential $(1 - 1/e) \approx 63\%$ des Maximalwerts erreicht hat bzw. bereits wieder auf $(1/e) \approx 37\%$ abgefallen ist.

Kurz gesagt: Sie gibt an, wie schnell der Nerv stimuliert werden kann. Das ist unterschiedlich von Nervenfasertyp zu Nervenfasertyp und abhängig von

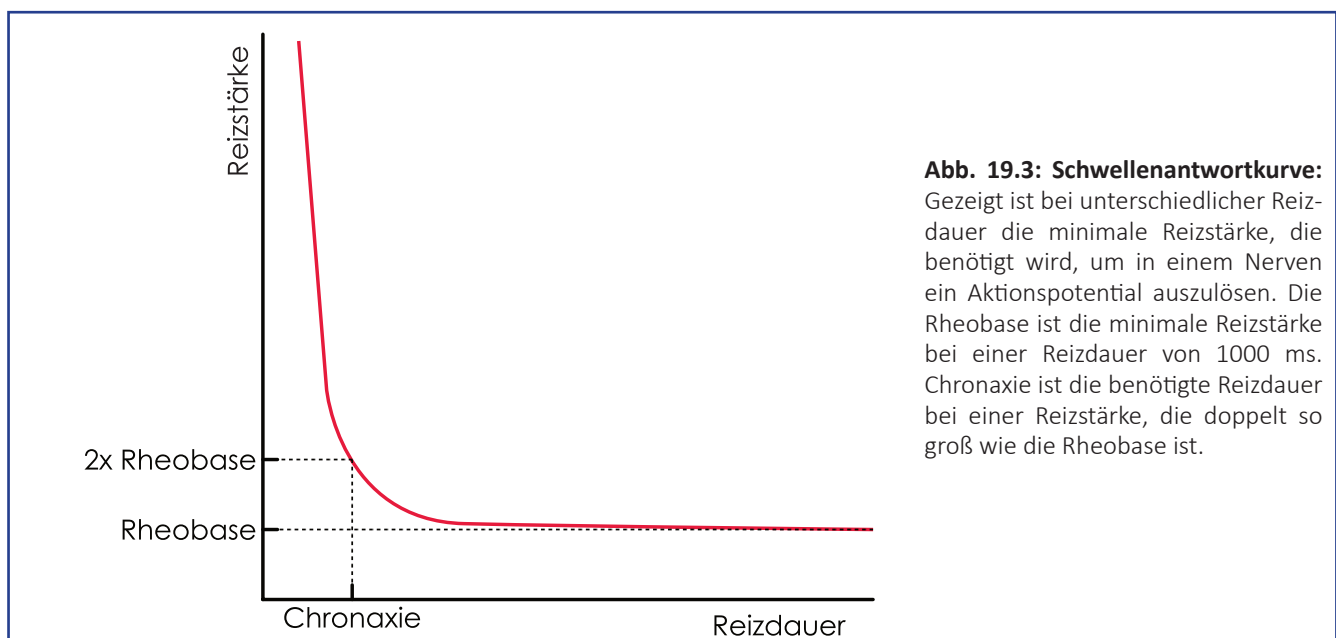


Abb. 19.3: Schwellenantwortkurve:

Gezeigt ist bei unterschiedlicher Reizdauer die minimale Reizstärke, die benötigt wird, um in einem Nerven ein Aktionspotential auszulösen. Die Rheobase ist die minimale Reizstärke bei einer Reizdauer von 1000 ms. Chronaxie ist die benötigte Reizdauer bei einer Reizstärke, die doppelt so groß wie die Rheobase ist.

zwei Faktoren: Dem Membranwiderstand und der Membrankapazität.

- Der Membranwiderstand R_M gibt an, wie schwierig es für einen Reiz ist, durch die Membran zum Nerven zu gelangen. Nicht-myelinisierte (marklose) Nerven können also durch niedrigere Reize stimuliert werden als myelinisierte Nerven. Sie besitzen eine niedrigere Rheobase. Das ist der Grund, wieso man bei geringen Reizstärken, die unter der Rheobase eines motorischen Nerven liegen, ein Kribbeln spürt. Der Reiz ist zwar zu schwach für die myelinisierten motorischen Nerven, jedoch stark genug für die marklosen Schmerzfasern in unserer Haut.
- Die Membrankapazität C_M beschreibt die Eigenschaft von Zellmembranen, als Kondensator zu funktionieren. Die Membran ist nämlich in der Lage, elektrische Ladungen zu speichern. Je mehr Ladung die Membran jedoch speichert, desto weniger Strom steht für die Erregungsausbreitung zur Verfügung. Die Membrankapazität behindert also die Reizweiterleitung. Die Membrankapazität nimmt durch Myelinisierung ab. Ein Kondensator funktioniert ja, indem er positive und negative Ladungen getrennt voneinander speichert, im Falle des Nerven getrennt durch die Zellmembran. Durch die Myelinscheide würde sich der Abstand zwischen den beiden Seiten jedoch so stark vergrößern, dass sie kaum noch miteinander in Wechselwirkung treten können. Der Nerv würde daher nur noch in den Bereichen der Ranvier'schen Schnürringe als Kondensator funktionieren.

Membranwiderstand und Membrankapazität mindern also beide die Empfindlichkeit des Nervens für Reize von außen. Dies spiegelt sich in der Membranzeitkonstanten wider. Je größer diese, desto länger muss der Nerv gereizt werden, um ein Aktionspotential auszulösen. Er ist dann also unempfindlicher.

τ lässt sich berechnen durch:

$$\tau = R_M \times C_M$$

Zeigt die Messung eine verlängerte Chronaxie eines motorischen Nervens (d.h. er braucht längere Reize als normal, um stimuliert zu werden), deutet dies auf eine Demyelinisierungserkrankung hin. Durch Schäden der Myelinscheide nimmt nämlich die Membrankapazität zu. Dadurch steigt die Membranzeitkonstante, welche ja mit der Chronaxie korreliert.

Reizfrequenz. Bei Stimulation eines Nerven ist es interessant zu schauen, ob es eine Korrelation zwischen der Reizfrequenz und der Kraftentwicklung gibt. Und in der Tat: Je hochfrequenter der Nerv stimuliert wird, desto mehr Kraft kann der Muskel entwickeln. Bei einer niedrigen Frequenz kommt es im Muskel nur zu Einzelschüßungen, die kaum Kraft generieren. Bei Steigerung der Frequenz jedoch kommt es durch Überlappungen der Muskelreizungen erst zum unvollständigen, dann zum vollständigen Tetanus.

Refraktärzeit. Die Refraktärzeit kann man experimentell bestimmen, indem man Doppelreize generiert, also zwei Reize kurz hintereinander. Idealerweise beginnt man mit einem etwas größeren Abstand (z.B. 10 ms) und verkürzt dann den zeitlichen Abstand zwischen den Reizen immer mehr, bis im EMG nur noch ein (statt zwei) Summenaktionspotential sichtbar ist.

Nervenleitungsgeschwindigkeit. Die Nervenleitungsgeschwindigkeit lässt sich bestimmen, indem man den Nerven an zwei unterschiedlichen Punkten (ein proximaler und ein distaler Punkt) reizt. Zuerst reizt man den Nerven am proximalen Reizpunkt und misst die Zeit bis zur Kontraktion. Anschließend wiederholt man das gleiche bei Reizung an der distalen Reizstelle. Wird der Nerv weiter proximal gereizt (also weiter weg vom Muskel), kommt es später zur Kontraktion. Diese zeitliche Differenz (zwischen Reizung proximal und distal) wird nun bestimmt. Zusätzlich misst man die Entfernung zwischen den beiden Reizstellen. Teilt man nun die Entfernung durch die zeitliche Differenz, kommt man auf die Nervenleitungsgeschwindigkeit.

Evozierte Potentiale

Evozierte Potentiale kann man mit einem EEG bestimmen. Sie dienen dazu, zu untersuchen, ob ein Hirnareal sensorische Informationen aus der Umwelt verarbeiten kann. Wir unterscheiden **akustisch, visuell** und **somatosensibel evozierte Potentiale**.

Bei akustisch evozierten Potentialen beispielsweise wird dem Probanden ein Ton vorgespielt. Dieser wird nun in der primären Hörrinde verarbeitet. Führt man diesen Versuch mehrmals durch und leitet man gleichzeitig ein EEG von der primären Hörrinde ab, kann man durch Mittelung der verschiedenen Ergebnisse feststellen, nach wie vielen Millisekunden der Reiz im Gehirn verarbeitet wurde (bzw. ob er überhaupt verarbeitet wurde). Typischerweise entsteht das evozierte Potential nach bis zu **100 ms**. Bei Erkrankungen, die die Reizweiterleitung verlangsamen, z.B. Multiple Sklerose

(Schädigung der Myelinscheiden von Neuronen), sind es dann mehr als 100 ms.

Gedächtnissysteme

Gedächtnisformen. Wir unterscheiden zwei Gedächtnisformen. Unter dem **deklarativen** oder **expliziten Gedächtnis** verstehen wir alles, was mit Wissen an sich zu tun hat, also die Wiedergabe von Fakten, etc. Unter dem **prozeduralen** bzw. **impliziten Gedächtnis** verstehen wir nicht-assoziatives Lernen, das durch Gewöhnung, Konditionierung und Erlernen von Fertigkeiten entsteht.

Sensorische Reize, die wir unbewusst wahrnehmen, werden für wenige hundert Millisekunden gespeichert. Diesen Speicher nennt man **sensorisches Gedächtnis**. Unser Hirn entscheidet dann, ob die Informationen länger gespeichert werden und ans Kurzzeitgedächtnis weitergegeben werden, oder vergessen werden.

Lernen von Fakten. Neu aufgenommene Fakten werden im **Kurzzeitgedächtnis** gespeichert. Neue Informationen verdrängen dabei bereits im Kurzzeitgedächtnis vorhandene Informationen. Die Fakten werden daher nur Sekunden bis Minuten gespeichert. Um Informationen ins Langzeitgedächtnis zu übertragen, werden sie entweder ans **Arbeitsgedächtnis** (ein Teil des Kurzzeitgedächtnisses) weitergegeben, oder man lässt sie durch wiederholtes Üben immer wieder im Kurzzeitgedächtnis zirkulieren. Im **Langzeitgedächtnis** angekommen, kann die Information theoretisch lebenslang gespeichert werden. Um einen Inhalt bewusst wiederzugeben, muss er jedoch ins Kurzzeitgedächtnis zurück übertragen werden.

19.2 Herz

Hinweis: Beim Herzen ist die Durchführung des Valsalva-Manövers im Praktikum sehr gebräuchlich. Es wird sehr ausführlich im Abschnitt 19.3 beschrieben.

Ableitung des EKGs

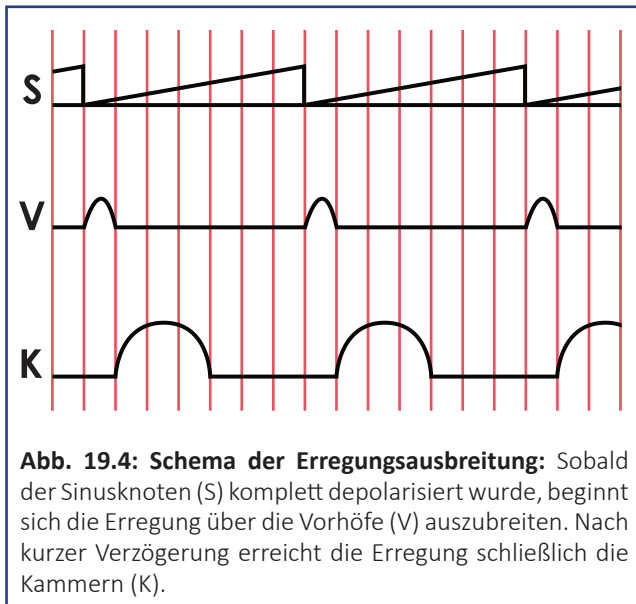
Für das EKG werden Einmalelektroden verwendet, die auf die Extremitäten geklebt werden. Während der Ableitung sollte der Proband darauf achten, sich nicht zu bewegen. Durch Bewegungen werden Muskeln erregt. Wenn die erregten Muskelpartien zwischen den beiden Elektroden der Ableitungen liegen, kann die elektrische Aktivität der Muskeln das EKG verfälschen. Bewegt man beispielsweise den rechten Arm, hat dies keine oder kaum Auswirkungen auf Ableitung II, da diese ja zwischen dem linken Arm und dem linken Fuß ableitet.

Impedanzkardiographie

Die Impedanzkardiographie ist eine nicht-invasive Methode, um hämodynamische Parameter des Herzens, wie Schlagvolumen und Herz-Zeit-Volumen, zu messen. Dafür wird ein hochfrequenter Wechselstrom in den Körper geleitet, dessen Amplitude so klein ist, dass man ihn nicht spürt. Strom sucht sich natürlich immer den Ort des geringsten Widerstandes, um abzufließen. In unserem Falle ist das die Aorta, da sie mit Blut gefüllt ist. Mit jedem Herzschlag ändert sich nun der Füllungszustand in der Aorta und damit ihre Leitfähigkeit bzw. ihr Widerstand. Dies kann anschließend dazu benutzt werden, um Rückschlüsse auf den Herzzyklus zu ziehen.

Herzreizung

Wichtig ist hier das Verständnis, welche Auswirkungen Extrasystolen auf das Herz haben. Um sich dies zu vereinfachen, teilt man die Erregungsfortleitung des Herzens in drei Abschnitte auf: Sinusknoten, Vorhof und Kammer. Natürlich wird zuerst der Sinusknoten erregt, dann weitet sich die Erregung auf den Vorhof und schließlich auf den Ventrikel aus (*sh. Abb. 19.4*). Die einzelnen Erregungskurven laufen immer gleich und im gleichen zeitlichen Verhältnis ab.

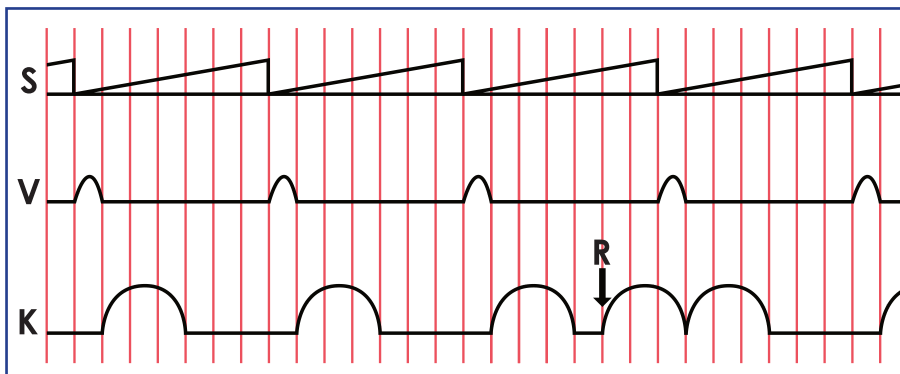
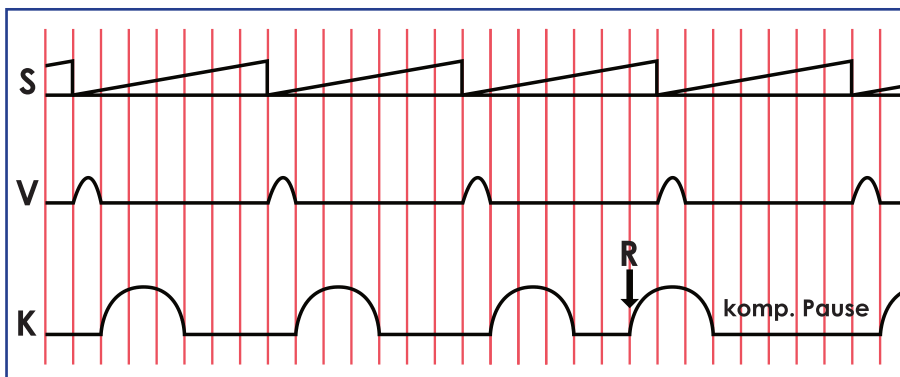


Gehen wir nun darauf ein, welche Auswirkungen Extrasystolen auf dieses Schema haben.

Extrasystolen können in ventrikulär und supra-ventrikulär unterschieden werden. Ventrikuläre Extrasystolen entstehen – wer hätte es gedacht – im Ventrikel. Supraventrikuläre Extrasystolen dagegen entstehen im Vorhof und werden durch den AV-Knoten zum Ventrikel geleitet.

Ventrikuläre Extrasystole mit kompensatorischer Pause. Beginnen wir mit einer ventrikulären Extrasystole (sh. Abb. 19.5): Da Vorhöfe und Kammern elektrisch voneinander isoliert sind, hat die ventrikuläre Extrasystole auf Sinusknoten und Vorhof keine Auswirkungen. Deren Erregungen können wir also einfach fortführen, als ob nichts gewesen wäre. In der Kammer ereignet sich bei Punkt R jedoch die Extrasystole. Diese zeichnen wir mit der gleichen Dauer ein, die auch die normalen Systolen vorher hatten. Doch nun entsteht ein Problem. Wie wir aus dem Rhythmus vor der Extrasystole sehen, beginnt die Erregung der Kammer in der Regel genau zu dem Zeitpunkt, zu dem die Erregung der Vorhöfe endet. Dies ist nun nicht möglich, da die Kammer so erregt wurde, dass dieser Punkt zeitlich mitten in die Extrasystole fällt. Diese Vorhoferregung kann sich daher nicht auf die Kammern ausweiten. Erst die nächste Vorhoferregung tritt wieder auf die Kammer über. Dadurch entsteht eine längere Pause zwischen der Extrasystole und der nächsten normalen Systole, die man „kompensatorische Pause“ nennt.

Interponierte Extrasystole. Anders sieht es bei dieser Extrasystole aus (sh. Abb. 19.6). Wir führen hier wieder das Erregungsmuster von Sinusknoten und Vorhof einfach weiter und tragen die Extrasystole ein. Diesmal fällt uns auf: Die Extrasystole endet zufälligerweise genau mit dem Ende der Vorhoferregung und damit gerade noch rechtzeitig. Die Vorhoferregung ist nun nämlich trotz Extrasystole in der Lage, den



Ventrikel zu stimulieren. Die Extrasystole hat in diesem Fall also keine Pause bewirkt. Man spricht daher von einer interponierten Extrasystole.

Supraventrikuläre Extrasystole. Wie sieht es nun bei einer supraventrikulären Extrasystole aus? Hier müssen wir anders vorgehen (sh. Abb. 19.7). Da sich der Sinusknoten im Vorhof befindet, hat die Erregung, die hier entsteht, auch auf ihn Auswirkungen. Der Sinusknoten, der normalerweise einige Zeit braucht, bis er seine Schwelle erreicht, wird noch, bevor er dies von selbst schafft, vom Vorhof erregt. Er wird also früher erregt als normal. Nach Verstreichen dieser unphysiologischen Erregung im Vorhof beginnt der Sinusknoten von Neuem mit seinem normalen Rhythmus. Dadurch kommt es zu einer sogenannten Phasenverschiebung. Auch auf die Kammer hat die ungeplante Erregung im Vorhof natürlich Auswirkungen. Sie wird früher als normal erregt und eine Extrasystole entsteht.

Erklärung. Zum Verständnis der „Wellen“: Die Zacken des Sinusknotens stehen für den I_{funny} -Strom. Das Potential steigt langsam an, bis schließlich am Ende der Zacke (mit der höchsten Amplitude) die Schwelle erreicht wird und der Sinusknoten depolarisiert. Die Zacken markieren also keine Aktionspotentiale, sondern nur den Verlauf des Membranpotentials. Das Aktionspotential befindet sich ganz am Ende der Zacke.

Die Wellen bei Vorhof und Kammer stehen auch nicht ausschließlich für Aktionspotentiale, sondern für die Erregung des jeweiligen Abschnittes, sprich für Depolarisation und Repolarisation des ganzen Areal.

Dies ist der Grund, wieso die nächste Zacke des Sinusknotens beim Schema zur supraventrikulären Extrasystole nicht erst nach der Vorhof-Welle beginnt. Das Aktionspotential der zusätzlichen Erregung im Vorhof steht am Beginn der Welle. Die Welle markiert nun lediglich die Ausbreitung des Aktionspotentials über den Vorhof und die anschließende Repolarisation.

Der Sinusknoten wird also schon ganz zu Beginn der Vorhof-Welle unterbrochen und beginnt daher mit seinem nächsten Zyklus noch bevor der Vorhof wieder komplett unerregt ist.

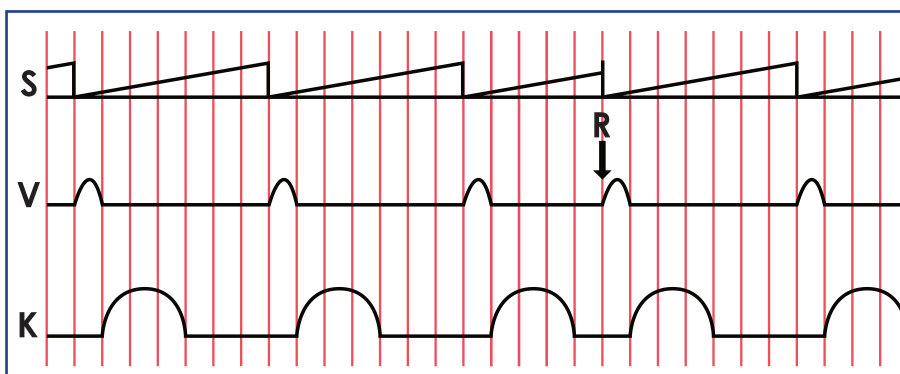


Abb. 19.7: Supraventrikuläre Extrasystole: Hat die Extrasystole ihren Ursprung im Vorhof, kann sich die Erregung auf den Sinusknoten ausbreiten. Er depolarisiert dann früher als normal und wird dementsprechend auch früher „zurückgesetzt“.

19.3 Kreislauf

Valsalva-Manöver

Das Valsalva-Manöver ist ein sehr interessanter Versuch, der bei kontinuierlicher Blutdruckmessung durchgeführt werden kann (sh. Abb. 19.8) und daher bei vielen Versuchen zur Veranschaulichung angewandt wird (z.B. im Anschluss an den Belastungsversuch oder zur arteriellen Tonometrie). Auch im Herz-Praktikum ist das Manöver sinnvoll.

Beim Valsalva-Manöver verschließt der Proband Mund und Nase (oder seine Stimmritze) und versucht, gegen den Widerstand auszuatmen. Initial kommt es dadurch zu einem Druckanstieg im Thorax, wodurch Blut aus dem Lungenkreislauf in den linken Ventrikel gepumpt wird, was zu einem Anstieg des Schlagvolumens (und damit des Blutdrucks) führt. Gleichzeitig mindert der intrathorakale Druckanstieg jedoch den Rückstrom von venösem Blut zum rechten Herzen. Dies kann nur die ersten Sekunden durch das „Ausquetschen“ des Lungenkreislaufs kompensiert werden. Danach fallen Auswurfvolumen und Blutdruck. Reflektorisch kommt es daher zu einer Vasokonstriktion der nachfolgenden Arterien, was den Blutdruck etwas erhöhen kann. Gleichzeitig kommt es zum Anstieg der Herzfrequenz.

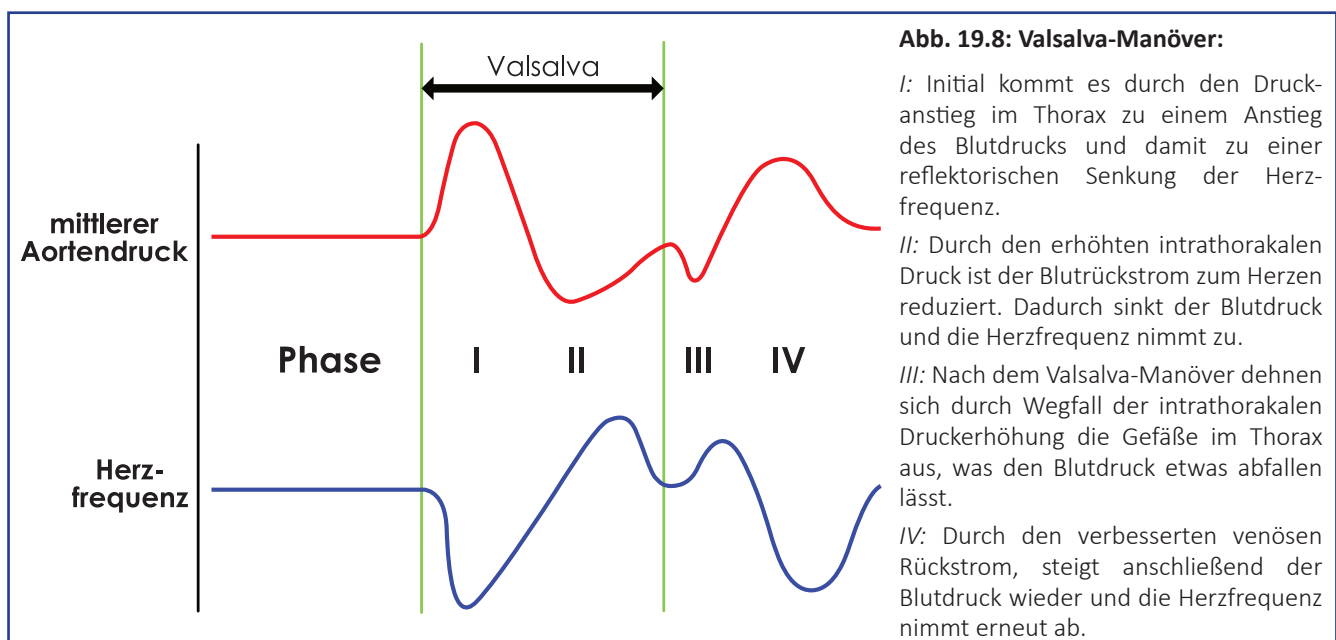
Hört man nun mit der Druckerzeugung auf, entspannt sich der Thorax. Die Pulmonalgefäße erweitern sich wieder, was initial zu einem Rückgang des Schlagvolumens führt. Auch die Aorta, die durch den Druck im Thorax leicht komprimiert wurde, entspannt sich, was den Druckabfall unterstützt. Da der intrathorakale

Druckanstieg den Rückstrom des Blutes zum Herzen einige Zeit reduziert hat, hat sich viel Blut „angestaut“. Nun, nach Wegfall des Druckes, kommt es zu einem massiven Blutrückstrom, sodass Schlagvolumen und Blutdruck rapide ansteigen, teilweise sogar über den Ausgangswert hinaus. Gleichzeitig fällt dann der Puls wieder auf Normwerte ab.

Belastungsversuch

Blutdruck bei Belastung. Der Belastungsversuch besteht typischerweise aus zwei Phasen. Zuerst werden bei einem Probanden einige Minuten Blutdruck und Puls in Ruhe gemessen. Anschließend soll er sich körperlich belasten, wie beispielsweise eine Zeit lang joggen oder im Treppenhaus rauf- und runterlaufen. Anschließend werden erneut Blutdruck und Puls im Minutentakt gemessen, idealerweise solange, bis sich die Werte wieder normalisiert haben. Dabei sollte auffallen, dass der systolische Druck und der Puls bei Belastung enorm steigen können. Der diastolische Druck dagegen bleibt in etwa gleich, manchmal sinkt er sogar. Warum ist das so?

Der systolische Blutdruck spiegelt die Pumpfunktion des Herzens wider. Bei Belastung pumpt das Herz mehr Blut, dadurch steigt dann auch der systolische Blutdruck. Der diastolische Blutdruck dagegen korreliert nicht mit der Herzfunktion, sondern mit dem total peripheren Widerstand, der durch den Kontraktionszustand der Gefäße bestimmt wird. Unter Belastung erschaffen die meisten Gefäße, insbesondere die der Muskeln, um die Durchblutung der Gewebe zu steigern. Dadurch sinken der total periphere Wider-



stand und infolge dessen auch der diastolische Blutdruck.

Natürlich ist dies nur sehr idealisiert. Das Herz hat in der Praxis auch auf den diastolischen Druck einen gewissen Einfluss. Das reduziert die Effekte der Vasodilatation ein wenig, sodass der diastolische Druck eher konstant bleibt, als tatsächlich zu sinken. Ins Gedächtnis rufen sollte man sich jedoch noch, dass nicht alle Gefäße unter Belastung dilatieren. Die Gefäße des Magen-Darm-Traktes beispielsweise kontrahieren, da unter Belastung die Verdauung nicht gebraucht wird. Das Blut wird so in wichtigere Körperregionen umgeleitet.

Wenn der systolische Blutdruck unter Belastung steigt, der diastolische Blutdruck dagegen etwa konstant bleibt, führt körperliche Belastung also zu einem Anstieg des mittleren Blutdrucks.

Schock. Stellt man bei einem Patienten zwar einen hohen Puls, jedoch keinen hohen, sondern zu niedrigen mittleren Blutdruck fest, kann dies ein Hinweis auf einen kardiogenen Schock sein. Der Schockzustand entsteht durch ein Pumpversagen des Herzens, z.B. bedingt durch einen Herzinfarkt. Durch das geschwächte Herz sinken die Auswurfrate und damit der Blutdruck. Der Körper versucht dies durch eine Steigerung der Herzfrequenz zu kompensieren, was jedoch nicht gelingt.

$$\text{Schockindex} = \frac{\text{Puls}}{\text{systolischer Blutdruck}}$$

Der Schockindex liegt normalerweise zwischen 0,4 und 0,7. Ist er größer als 1, kann ein Schock diagnostiziert werden.

Pulsweite

Dieser Versuch dient dazu, die Geschwindigkeit der Pulswellen zu bestimmen. Hierzu wird auf dem Erb'schen Punkt (3. Intercostalraum parasternal links) ein Herzschallmikrophon befestigt. Es dient dazu, die Herztöne zu messen und graphisch darzustellen. Gleichzeitig werden im Bereich der Arteria dorsalis pedis (alternativ kann auch der Fingerpuls gemessen werden) und an einer Arteria carotis ein Pulsmesser befestigt.

Nun kann bestimmt werden, wie lange die Druckpulse zur A. carotis bzw. A. dorsalis pedis benötigt haben. Als Zeitpunkt 0 nimmt man dabei den 1. Herzton, der vom Herzschallmikrophon gemessen wird. Beim 1. Herzton kommt es zur Kammerkontraktion. Er markiert

also den Beginn des Blutauswurfs aus dem Herzen. Die Dauer vom 1. Herzton bis zur Registrierung des Pulses an der jeweiligen Arterie ist damit die Dauer, die der Druckpuls benötigt hat. Anschließend schätzt man ab, wie groß die Entfernung der beiden Messpunkte zur Aortenklappe (dort wird das Blut ja ausgeworfen) ist. Die Aortenklappe ist also der räumliche Punkt 0, an dem der Druckpuls seinen Ursprung nimmt. Da die A. carotis näher an der Aortenklappe ist als die A. dorsalis pedis, sollte hier der Puls früher angekommen sein.

Nun bestimmt man, wie viel länger die Strecke von Aortenklappe zur A. dorsalis pedis als zur A. carotis ist und wie viel mehr Zeit der Puls dafür gebraucht hat. Sprich:

Aortenklappe bis A. carotis: **A** cm ; **B** ms

Aortenklappe bis A. dorsalis pedis: **C** cm ; **D** ms

Streckendifferenz:

$$A - C$$

Laufzeitdifferenz:

$$B - D$$

Geschwindigkeit:

$$\frac{A - C}{B - D}$$

Der Quotient aus Streckendifferenz durch Laufzeitdifferenz ergibt die Druckpuls geschwindigkeit. Gegebenfalls sollte die Geschwindigkeit dann noch in die Einheit m/s umgerechnet werden.

Doppler-Sonographie

Der „Doppler“ ist in der Klinik eines der wichtigsten diagnostischen Mittel zur Begutachtung von Gefäßen. Er dient dazu, Gefäße auf ihre Durchblutung, Stromstärke und Strömungsform zu untersuchen.

Wer hätte es gedacht: Die Doppler-Sonographie beruht auf dem Prinzip des Doppler-Effekts, der vom Astronomen Christian Doppler entdeckt wurde. Er erkannte 1842, dass bei Doppelsternen, die umeinander kreisen, Farbunterschiede erkennbar sind, je nachdem ob sich der Stern auf den Betrachter zu- oder bewegt.

Das gleiche Prinzip gilt auch für Töne: Bewegt sich ein Objekt, das einen Ton erzeugt, auf uns zu, wird der Ton immer hochfrequenter. Bewegt sich das Objekt von uns weg, wird der Ton immer tieffrequenter. Am eindrücklichsten ist das wohl bei Sirenen von Polizei, Feuerwehr und Krankenwagen.

Bei der Doppler-Sonographie nutzt man einen Schallkopf, der Ultraschall mit einer bestimmten Frequenz

emittiert. Trifft der Schall auf Erythrozyten, wird er reflektiert und trifft wieder auf den Ultraschallkopf, wo er wahrgenommen werden kann. Hat sich der Erythrozyt auf den Ultraschall zubewegt, hat der reflektierte Schall eine höhere Frequenz als vorher. Hat sich der Erythrozyt dagegen vom Schallkopf weg bewegt, ist die Frequenz des reflektierten Schalls niedriger als vorher.

Definitionsgemäß wird im farbkodierten Doppler Blut, das sich auf den Schallkopf zubewegt, rot dargestellt. Blut, das sich vom Schallkopf weg bewegt, wird dagegen blau angegeben. Turbulenzen sind grün.

Merke:

Die Farbgebung in der Doppler-Sonographie hat nichts mit der Differenzierung Arterie/Vene zu tun.

Um mit dem Doppler Blutstrom messen zu können, ist also die Position des Schallkopfs ganz entscheidend. Befindet sich der Schallkopf in einem Winkel von 90° zum Blutstrom, erkennt man im Doppler keinen Blutstrom. Der Schallkopf steht dann nämlich so, dass Blut weder auf ihn zu- noch von ihm wegfließt.

Blutdruckmessung mittels arterieller Tonometrie

Bei der peripheren arteriellen Tonometrie wird eine kleine Blutdruckmanschette zwischen Fingergrundgelenk und proximalem Interphalangealgelenk eines Fingers (i.d.R. der Zeigefinger) angebracht. Sie misst dann die Veränderungen des vaskulären Tonus am Finger. Nun kann der Blutdruck im Finger bei unterschiedlichen Positionen der Hand gemessen werden. Typischerweise sinkt der Blutdruck, je weiter über dem Herzen sich der Finger befindet und steigt, je weiter unter dem Herzen der Finger ist.

Taucht man den Arm in Eiswasser, beobachtet man einen Anstieg von Pulsfrequenz, Blutdruck und Herz-Zeit-Volumen. Eiswasser stellt einen Kältereiz dar, welcher den Sympathikus aktiviert und so das Herz stimuliert. Gleichzeitig kommt es zur Kontraktion der Gefäße in den abgekühlten Körperarealen, was den Blutdruckanstieg zusätzlich verstärkt.

19.4 Niere

Widmen wir uns zuerst ein paar Grundlagen, die man für das bessere Verständnis des Nieren-Praktikums gebrauchen kann.

Ausscheidungsrate (AR): Menge einer Substanz, die pro Zeiteinheit von den Nieren ausgeschieden wird.

$$AR = \dot{V}_U \times c_U$$

V_U = Urinstromstärke; c_U = Konzentration der gesuchten Substanz im Urin.

Klärrate (KR): Das fiktive Blutplasmavolumen, das durch beide Nieren pro Zeiteinheit von einer Substanz geklärt wird.

$$\dot{V}_{KR} = \frac{\dot{V}_U \times c_U}{c_{PL}}$$

V_{KR} = Klärrate; c_{PL} = Konzentration der gesuchten Substanz im Plasma.

Filtrationsrate (FR): Menge einer Substanz, die pro Zeiteinheit in allen Glomeruli beider Nieren filtriert wird.

$$FR = GFR \times \text{Konzentration der Substanz}$$

Tubuläre Transportrate (TTR): Menge einer Substanz, die pro Zeiteinheit in allen Tubuli aus dem Primärharn resorbiert oder in diesen sezerniert wird. Sie errechnet sich aus der Filtrationsrate minus Ausscheidungsrate.

$$TTR = FR - AR$$

Positive Werte: Resorption; Negative Werte: Sekretion.

Fraktionelle Ausscheidung (fE; Exkretion): Prozentanteil der filtrierten Menge, die pro Zeit im Harn ausgeschieden wird.

$$fR = \frac{AR}{FR} \times 100$$

Wird ein Stoff genauso viel filtriert, wie letztlich ausgeschieden, ist seine fE 100 % bzw. 1. Wird der Stoff zusätzlich resorbiert, wird weniger ausgeschieden als filtriert. Seine fE ist kleiner als 100 % bzw. kleiner als

1. Wird der Stoff dagegen zusätzlich zur Filtration auch noch sezerniert, wird mehr ausgeschieden als filtriert. Seine fE ist größer als 100 % bzw. größer als 1.

Wasser im Körper. Unser Körper besteht zu 2/3 aus Wasser. 1/3 davon befindet sich extrazellulär, 2/3 intrazellulär. Das extrazelluläre Wasser lässt sich nochmals unterteilen. 3/4 ist interstitielles Wasser, etwa 1/5 ist Blutplasma und der Rest (ca. 1/16) ist transzelluläres Wasser.

19.5 Atmung und Säure-Base-Haushalt

Ideale Gasgleichung

Wenn wir uns über Atemgase unterhalten, sollte uns natürlich sofort die ideale Gasgleichung einfallen:

$$p \times V = n \times R \times T$$

Die Formel sieht vielleicht kompliziert aus, wir benötigen sie jedoch nur, um zwei Feststellungen zu machen:

Gehen wir einerseits davon aus, dass der Druck des Gases konstant ist und sich nicht verändert (mit anderen Worten: das Gas hat genug Raum um sich auszudehnen oder zusammenzuziehen), dann ist das Volumen direkt proportional zur Temperatur:

$$V \sim T$$

Gehen wir andererseits davon aus, dass das Volumen konstant ist (das Gas ist in einem bestimmten Behälter „eingefangen“), dann ist der Druck direkt proportional zur Temperatur. Denn bei steigender Temperatur möchte sich das Gas eigentlich ausdehnen (siehe oben: Temperatur und Volumen sind proportional zueinander). Das geht hier aber nicht, weil der Behälter dafür zu klein ist. Das Gas drückt daher gegen die Gefäßwand, was zu einer Zunahme des Drucks führt:

$$p \sim T$$

Ihr erinnert euch vielleicht noch daran, dass der (Gesamt-)Druck in einem Raum durch die Summe der Partialdrücke entsteht, die durch die unterschiedlichen Gase erzeugt werden. Zum Gesamtdruck zählt natürlich auch der Wasserdampfdruck. Denn in vielen Gasgemischen – zumindest in normaler Luft – befindet sich auch Wasserdampf. Das wird auch durch den Begriff „Luftfeuchtigkeit“ impliziert. Möchte man mit dem Gesamtdruck rechnen, zieht vom Gesamtdruck den Wasserdampfdruck ab. Wasserdampf verhält sich anders als normale Gase und stört daher in unserer Gleichung. Auf ein Partialgas kommt man also, indem man vom Gesamtdruck den Wasserdampfdruck abzieht und dies mit dem Anteil des Gases am Gesamtgas multipliziert.

$$P_x = (P_{ges} - P_{H_2O}) \times F_x$$

Welche Gase tragen am stärksten zu unserer normalen Luft bei?

- O₂: 20,9 Vol% (F = 0,209)
- N₂: 78,1 Vol% (F = 0,781)
- CO₂: 0,03 Vol% (F = 0,0003)
- Edelgase (Argon): 0,9 Vol% (F = 0,009)

Messbedingungen

Rechnet man mit Gasen, gibt es drei unterschiedliche Messbedingungen, unter denen mit dem Gas umgegangen werden kann.

- **STPD (Standard Temperature, Pressure, Dry):** Dies sind die Standardbedingungen, die man willkürlich festgelegt hat. Das Gas hat eine Temperatur von 0 °C (= 273 K), einen Druck von 101,3 kPa und ist trocken (liegt also ohne Wasserdampf vor).
- **ATPS (Ambient Temperature, Pressure, Saturated):** Dies sind Zimmer-Bedingungen. Das Gas befindet sich also unter den Bedingungen, die in einem normalen Zimmer herrschen. Gemeint ist damit die Umgebung außerhalb unseres Körpers. Sprich: Die aktuelle Zimmertemperatur und der aktuelle Barometerdruck. Die Bedingungen sind also nicht einheitlich, sondern können je nach Umgebung unterschiedlich sein. Das Gas ist zudem mit Wasserdampf gesättigt (daher „saturated“).
- **BTPS (Body Temperature, Pressure, Saturated):** Hier unterliegt das Gas den Bedingungen, die in unserem Körper herrschen. Das sind eine Körpertemperatur von 37 °C (= 310,15 K) und der aktuelle Barometerdruck. Das Gas ist zudem mit Wasserdampf gesättigt.

Diese unterschiedlichen Messbedingungen sind daher interessant, weil das Volumen eines Gases davon abhängt, welche Bedingungen gerade vorliegen. Möchte man Gasvolumina miteinander vergleichen bzw. mit ihnen rechnen, muss man sie vorher so umrechnen, dass sie unter gleichen Messbedingungen vorliegen. Dafür gilt Folgendes in guter Annäherung:

$$V_{STPD} < V_{ATPS} < V_{BTPS}$$

V_{ATPS} ist etwa 10 % größer als V_{STPD} und V_{BTPS} etwa 10 % größer als V_{ATPS} . Daher:

$$V_{ATPS} = V_{STPD} \times 1,1$$

$$V_{BTPS} = V_{ATPS} \times 1,1$$

Obstruktive vs. restriktive Lungenerkrankung

Obstruktive und restriktive Lungenerkrankung wurden im Atmungs-Kapitel ausführlich erläutert. Hier sollen daher nur die wichtigsten Unterschiede erläutert werden.

Obstruktive Lungenerkrankung:

- Vitalkapazität normal
- Atemgrenzwert vermindert
- Relative Einsekundenkapazität und maximaler expiratorischer Fluss vermindert
- Residualvolumen erhöht

Restriktive Lungenerkrankung:

- Vitalkapazität vermindert
- Atemgrenzwert vermindert
- Relative Einsekundenkapazität normal

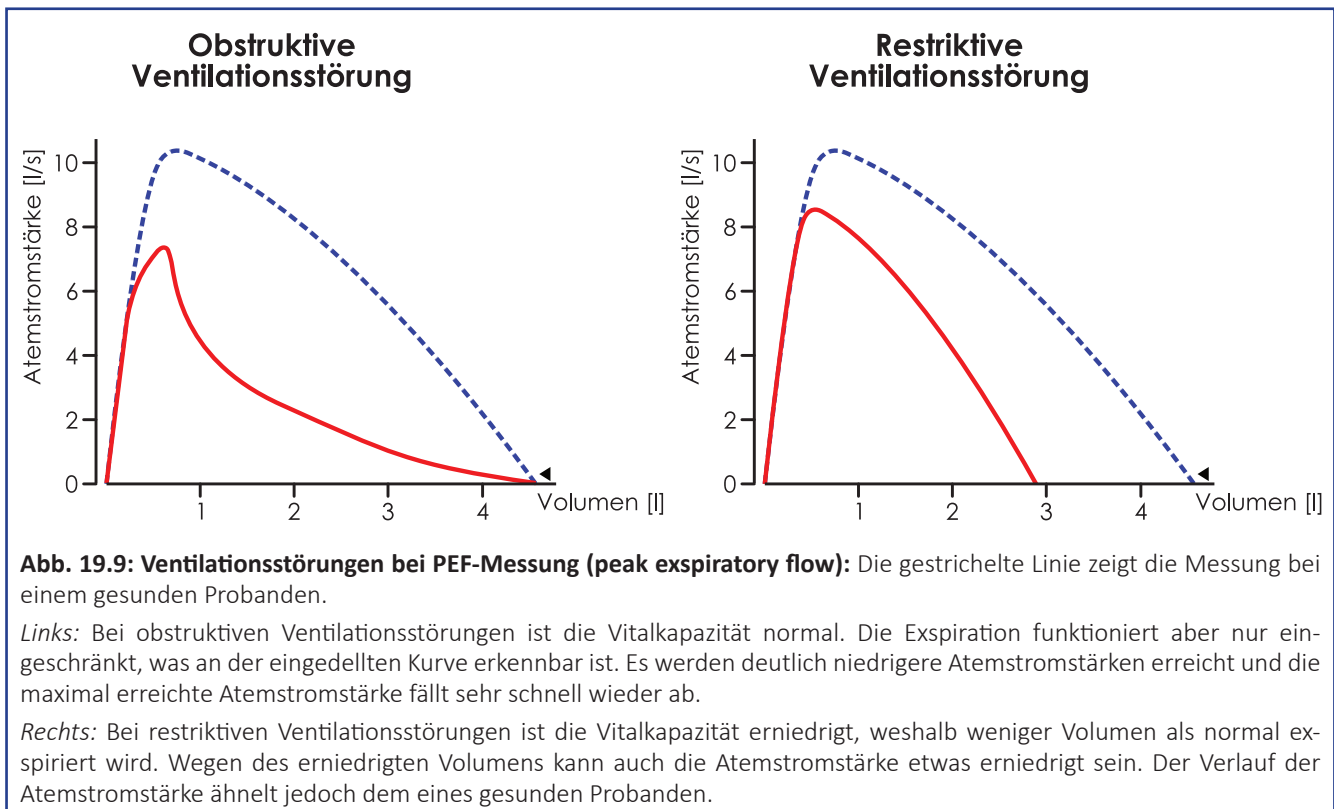
Pneumotachograph

Der Pneumotachograph ist ein Rohr, in das ein Widerstand eingebaut ist. Atmet man durch das Rohr, sinkt der Druck, den man erzeugt, aufgrund des Widerstandes ab. Mit Hilfe dieses Druckabfalls kann man dann auf den Volumenstrom schließen, den der Patient erzeugt. Der Pneumotachograph eignet sich beispielsweise, um Vitalkapazität und forcierte Vitalkapazität zu unterscheiden.

Die Vitalkapazität ist, wie wir wissen, das Lungenvolumen, das wir maximal bewegen können. Sprich: Die Differenz aus dem Volumen, das wir maximal und minimal in der Lunge haben können. Oder noch anders ausgedrückt: Die Summe aus expiratorischem Reservevolumen, Atemzugvolumen und inspiratorischem Reservevolumen.

Nicht verwechseln sollte man die Vitalkapazität mit der Totalkapazität. Das ist das Lungenvolumen, das sich insgesamt in der Lunge befindet. Man erhält sie, indem man auf die Vitalkapazität das Residualvolumen addiert.

Die forcierte Vitalkapazität dagegen ist das Volumen, das man nach maximaler Inspiration mit maximaler Geschwindigkeit ausatmen kann. Sie ähnelt also dem Tiffeneau-Test, mit dem Unterschied, dass hier die Zeit nicht auf eine Sekunde begrenzt ist. Stattdessen wird untersucht, ab welchem Volumen die Geschwindigkeit, mit der man ausatmen kann, stagniert.



Beim Gesunden sollten Vitalkapazität und forcierte Vitalkapazität weitestgehend gleich sein. Bei obstruktiven Lungenerkrankungen jedoch kann die forcierte Vitalkapazität deutlich kleiner werden. Die normale Vitalkapazität bleibt jedoch unverändert (in der Praxis ist sie jedoch häufig auch etwas vermindert), da das Lungenvolumen an sich nicht verändert wird.

Bestimmung der CO₂-Antwortkurve

Die CO₂-Antwortkurve kann bestimmt werden, indem ein Proband in einen Beutel atmet. Da das ausgeatmete Kohlendioxid nicht entweichen kann, steigt die Kohlendioxidkonzentration stetig. Diese kann man messen und mit den Änderungen in der Atmung des Probanden tabellarisch auftragen.

Hierbei ist darauf zu achten, dass der Kohlendioxidwert im Beutel nicht über 7 Vol % CO₂ steigt. Das entspricht zwischen 60 und 70 mmHg. Kohlendioxid wirkt zwar als Atemantrieb, kann in zu hohen Dosen aber narkotisch wirken und zu einer Bewusstseinsbeeinträchtigung bis hin zur Bewusstlosigkeit führen.

Modellversuch zur Pufferwirkung von Kohlensäure-Bikarbonat

Die Pufferwirkung des Bikarbonatpuffers kann auf verschiedene Wege demonstriert werden. Wir haben einen davon ausgewählt, der in den Praktika besonders häufig durchgeführt wird.

Wir benutzen dafür einen Messzylinder, der mit Na⁺HCO₃⁻ gefüllt und zudem mit Kohlendioxid begast wird. Dadurch haben wir im Zylinder:

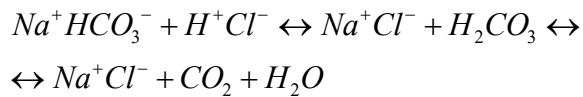
- [HCO₃⁻]: 24 mmol/L
- [CO₂]: 1,2 mmol/L

Das macht ein Verhältnis [HCO₃⁻] : [CO₂] von 20 : 1.

Nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung ergibt das einen pH von:

$$pH = 6,1 + \log \left(\frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]} \right) = 7,4$$

Wir stoppen nun die Kohlendioxidbegasung, damit kein weiteres Kohlendioxid dazukommt (ein geschlossenes System entsteht) und geben 11,4 mmol/L HCl dazu. Dies simuliert eine metabolische Azidose. Es entsteht Kohlendioxid:



Das HCl wird also durch Bikarbonat abgepuffert, was zur Entstehung von Kohlendioxid führt. Wir haben nun:

- $[\text{HCO}_3^-]$: $24 \text{ mmol/L} - 11,4 \text{ mmol/L} = 12,6 \text{ mmol/L}$
- $[\text{CO}_2]$: $1,2 \text{ mmol/L} + 11,4 \text{ mmol/L} = 12,6 \text{ mmol/L}$

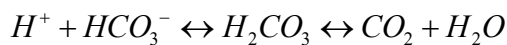
Das macht ein Verhältnis $[\text{HCO}_3^-] : [\text{CO}_2]$ von 1 : 1. Dies ergibt einen pH-Wert von 6,1.

In unserem Körper haben wir jedoch kein geschlossenes System, sondern ein offenes System. Wir begasen den Messzylinder also wieder. Das Kohlendioxid kann dadurch wieder abnehmen. Es raucht ab:

- $[\text{HCO}_3^-]$: $12,6 \text{ mMol/L}$
- $[\text{CO}_2]$: $1,2 \text{ mMol/L}$

Das macht ein Verhältnis $[\text{HCO}_3^-] : [\text{CO}_2]$ von 10,5 : 1. Dies ergibt einen pH-Wert von 7,12.

Kohlendioxid und Bikarbonat stehen aber im Gleichgewicht zueinander. Wird Kohlendioxid entfernt, wandelt sich Bikarbonat unter Verbrauch von Protonen zu Kohlendioxid um:



Theoretisch müsste Bikarbonat also abnehmen. Das tut es auch. Das ist verhältnismäßig aber so wenig, dass man annäherungsweise annehmen kann, dass die Konzentration für Bikarbonat gleichbleibt. Um den pH-Wert jetzt wieder auf den Ausgangswert von 7,4 zu erhöhen, müsste man das verbrauchte $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$, also $11,4 \text{ mmol/L}$, wieder auffüllen.

19.6 Ohr

Wichtige Formeln und Werte

$$c_{\text{Luft}} = 340 \frac{\text{m}}{\text{s}}$$

$$c_{\text{Wasser}} = 1440 \frac{\text{m}}{\text{s}}$$

$$f = \frac{1}{T}$$

Hierbei steht T für die Periodendauer.

$$\lambda = c \times T$$

Hierbei steht λ für die Wellenlänge.

Der Schalldruckpegel berechnet sich durch:

$$L_p = 20 \times \log \left(\frac{P_x}{P_0} \right)$$

Hierbei ist $p_0 = 2 \times 10^{-5} \text{ N/m}^2$.

Merke:

Bei Verdoppelung des Schalldrucks erhöht sich der Schalldruckpegel um 6 dB.

Anders sieht das aus, wenn sich die Schallpegel zweier Schallquellen überlagern, die eine Pegeldifferenz von mehr als 10 dB haben. Der Beitrag der leiseren Schallquelle zum Gesamtpegel ist dann so klein, dass er eigentlich zu **vernachlässigen** ist. Der Gesamtpegel ist dann etwa gleich dem Pegel der lauterer Quelle.

Unabhängig davon gilt außerdem:

Merke:

Bei jeder Verzehnfachung des Schalldrucks wächst der Schalldruckpegel um 20 dB.

Klinische Audiometrie

Prinzip. Die Schallaudiometrie ist eine **subjektive Methode** (subjektiv, da von der Mitarbeit des

Patienten abhängig), um die Hörschwelle eines Patienten zu bestimmen. Dabei werden getrennt die Hörschwelle vom linken und rechten Ohr bei Luft- und Knochenleitung bestimmt.

Für die Bestimmung der Schwelle bei Luftleitung werden Kopfhörer genutzt, durch die Testtöne abgespielt werden. Der Untersucher kann die Frequenz des Testtons variieren. Bei jeder Frequenz wird der Ton so leise abgespielt, dass er sicher nicht gehört werden kann. Nun wird schrittweise die Lautstärke erhöht, bis der Patient den Ton wahrnimmt. Der Patient drückt auf einen Knopf oder hebt die Hand, um zu signalisieren, wenn er etwas hört.

Zur Bestimmung der Schwelle bei Knochenleitung wird ein **Knochenschallgeber** auf den **Processus mastoideus** gesetzt. Die Untersuchung erfolgt analog.

Wichtig ist, dass sich der Patient in einem **schall-isolierten Raum** befindet, damit er nicht durch andere Geräusche abgelenkt wird.

Hört ein Patient auf einem Ohr schlecht, muss die Lautstärke mitunter stark erhöht werden, bis der Ton wahrgenommen werden kann. Das kann dazu führen, dass der Ton auf dem anderen Ohr – wenn dieses besser hört – gehört wird. Aus diesem Grund wird das andere Ohr **vertäubt**, indem auf der Seite ein **Rauschen** abgespielt wird. Hiermit kann dieser Effekt verhindert werden.

Bei Auswertung des Audiogramms sollte darauf geachtet werden, dass die Knochenleitung immer besser sein muss als die Luftleitung. Dies liegt daran, dass bei Knochenleitung der Schall direkt unter Umgehung des Mittelohrs ins Innenohr gelangt. Ist beim Audiogramm also die Knochenleitung schlechter als die Luftleitung, wurde das Audiogramm fehlerhaft durchgeführt und muss wiederholt werden.

Übrigens:

Beim Audiogramm kann es vorkommen, dass eine Hörschwelle besser als 0 (also im negativen Bereich) ist. Das liegt daran, dass die 0-Linie auf die Durchschnittspopulation abgestimmt ist. Hört ein Mensch besser als der Durchschnitt, ist seine Hörschwelle negativ.

Auswertung. Die Knochenleitung misst die Funktion des Innenohres. Die Luftleitung kann bei Innenohrschwerhörigkeit aber auch bei allen Erkrankungen,

welche die Leitung des Schalls zum Innenohr behindern, verschlechtert sein.

Luftleitung schlecht, Knochenleitung gut. Dies spricht für eine **Schalleitungsstörung** (*sh. Abb. 19.10, B*). Eine gute Knochenleitung schließt eine sogenannte Schallempfindungsstörung (Innenohrschaden) aus. Ursachen sind beispielsweise Ohrenschmalz, Trommelfell- oder Gehörknöchelchenschaden, sowie Mittelohrentzündung.

Luftleitung schlecht, Knochenleitung schlecht. Eine schlechte Knochenleitung spricht für eine **Schallempfindungsstörung** (*sh. Abb. 19.10, C*). Hier ist das Innenohr geschädigt.

Natürlich kann man aber auch immer „Läuse und Flöhe“ haben. Dies ist besonders dann verdächtig, wenn zwar beides schlechter ist, die Luftleitung aber deutlich schlechter als die Knochenleitung (*sh. Abb. 19.10, D*). Dann liegen eventuell sowohl eine Schallempfindungs- als auch eine Schalleitungsstörung vor.

Presbyakusis und Knalltrauma. Sind Knochen- und Luftleitung im Tieftonbereich einigermaßen normal oder nur mäßig verschlechtert und werden in den **hohen Frequenzen** zunehmend schlechter, kann das für eine Presbyakusis, also eine Altersschwerhörigkeit, sprechen (*sh. 19.10, E*). Diese zeichnet sich durch eine Schwerhörigkeit im Hochtonbereich aus. Haben Knochen- und Luftleitung in nur einem **sehr engen Frequenzbereich** eine starke Verschlechterung, spricht das für ein Knalltrauma (*sh. Abb. 19.10, C*). Ein Knall kann die Haarzellen, die für den Frequenzbereich des Knalls codieren, schädigen. Die anderen Frequenzen bleiben davon unberührt.

Weber und Rinne

Weber und Rinne sind Tests, die ohne großen Aufwand und schnell mit einer Stimmgabel durchgeführt werden können.

Weber. Beim Weber-Test wird eine angeschlagene Stimmgabel oben auf die Mitte des Kopfes gelegt (*sh. Abb. 19.11*). Der Patient sollte nun einen Ton hören. Hört er normal, nimmt er den Ton in beiden Ohren gleich laut wahr. Man nennt dies **Weber positiv**. Alle Abweichungen davon werden als **Weber negativ** bezeichnet.

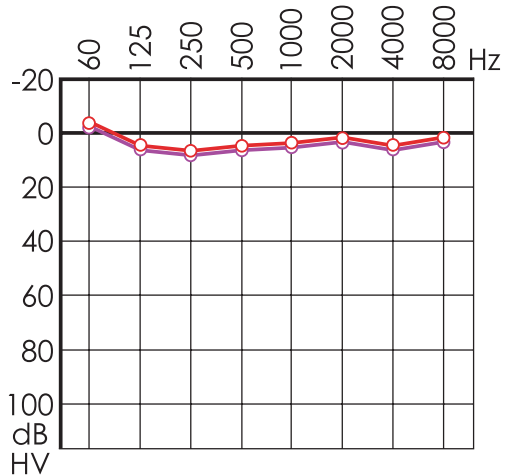
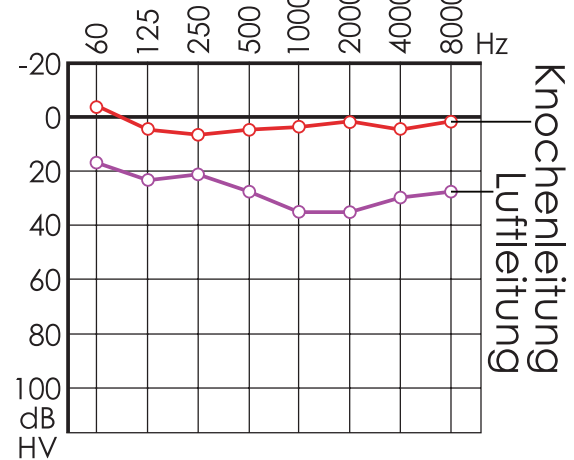
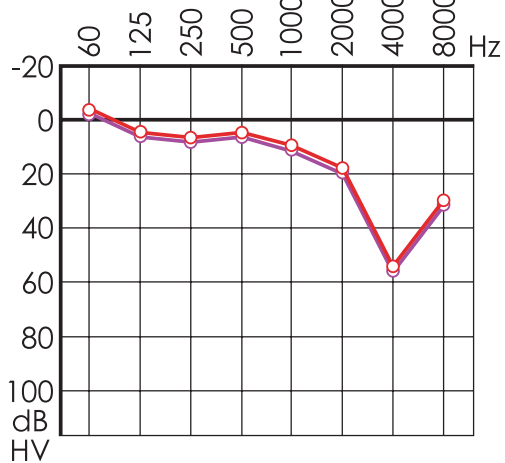
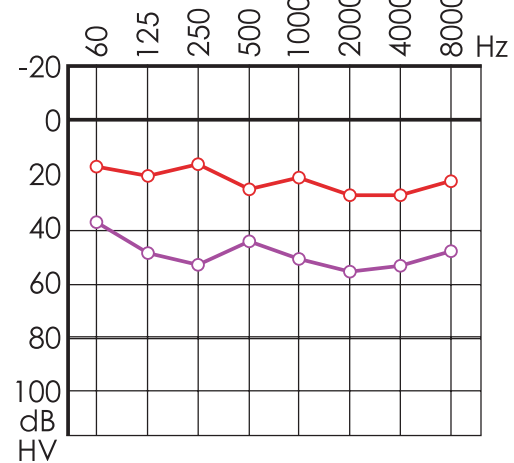
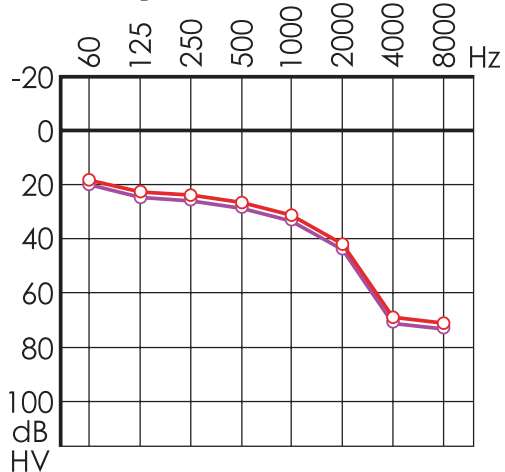
A) Normalbefund**B) Schallleitungsstörung****C) Schallempfindungsstörung****D) Kombinierte Schallleitungs- und Schallempfindungsstörung****E) Presbyakusis**

Abb. 19.10: Tonaudiogramm: Die Graphen zeigen jeweils Knochen- und Luftleitung eines Ohres bei Patienten mit unterschiedlichen Befunden.

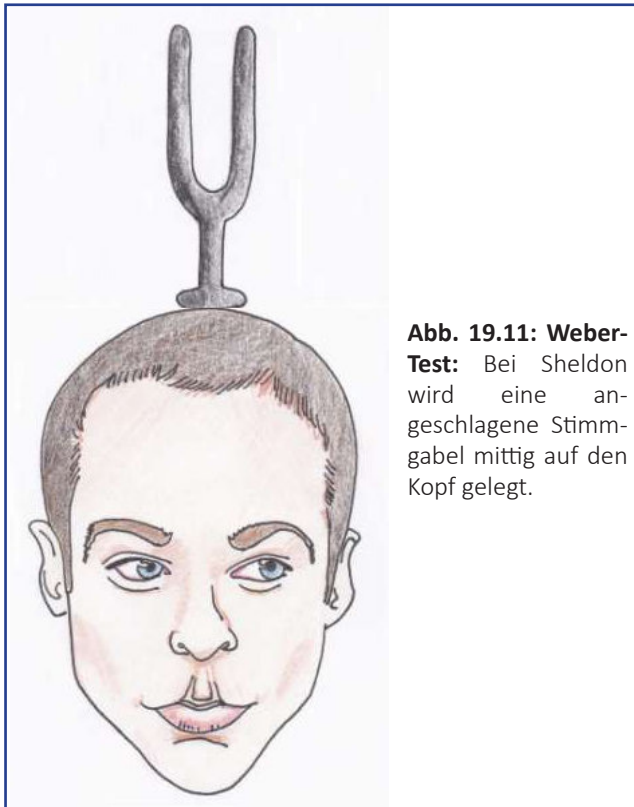


Abb. 19.11: Weber-Test: Bei Sheldon wird eine angeschlagene Stimmgabel mittig auf den Kopf gelegt.

Hat der Patient in einem Ohr eine **Schallempfindungsstörung** (also einen Innenohrschaden) nimmt er den Ton in diesem Ohr natürlich leiser wahr. Man sagt auch, dass der Ton ins **gesunde Ohr lateralisiert**.

Hat der Patient eine **Schalleitungsstörung** (z.B. Ohrenschmalz) in einem Ohr, nimmt er dort den Ton lauter wahr. Das liegt daran, dass z.B. der Ohrenschmalz verhindert, dass der Schall aus dem Ohr durch Mittelohr und Gehörgang den Kopf verlassen kann. Der Schall bleibt in diesem Ohr also gewissermaßen „gefangen“ und wirkt deshalb lauter. Der Ton lateralisiert dann ins **kranke Ohr**.

Mit dem Weber-Test kann ich nur bestimmen, dass der Höreindruck gestört ist, kann aber nicht zwischen

Schalleitungs- und Schallempfindungsstörung unterscheiden.

Rinne. Daher wird nach dem Weber-Test an beiden Ohren getrennt der Rinne-Test durchgeführt. Dabei wird die angeschlagene Stimmgabel auf den Proc. mastoideus gesetzt, bis der Patient den Ton nicht mehr wahrnehmen kann. Dann wird die Stimmgabel vor das Ohr gehalten (sh. Abb. 19.12). Im Normalfall und bei Schallempfindungsstörungen nimmt der Patient den Ton jetzt wieder für kurze Zeit wahr. Man nennt dies **Rinne positiv**.

Hört der Patient den Ton vor dem Ohr nicht, spricht man von **Rinne negativ**. Dies ist ein Zeichen für eine **Schalleitungsstörung**. Der Ton kann nicht gehört werden, weil die Luftleitung durch irgendetwas verschlechtert wird.

Übrigens:

Der Rinne-Test kann auch verkürzt werden. Man muss nach Aufsetzen auf den Proc. mastoideus nicht warten, bis der Ton nicht mehr gehört wird. Man kann ihn auch vorher vor das Ohr halten. Rinne ist dann positiv, wenn der Ton vor dem Ohr lauter wahrgenommen wird als vorher über den Proc. mastoideus.

Beispiele:

Weber nach links lateralisiert, Rinne rechts positiv und links negativ: Der Rinne-Test weist auf eine Schalleitungsstörung links hin. Das wird durch den Weber-Test bestätigt, der ebenfalls nach links lateralisiert.

Weber nach links lateralisiert, Rinne beidseits positiv: Laut Rinne-Test gibt es keinen Anhalt für eine Schalleitungsstörung. Da Weber lateralisiert, muss eine Schallempfindungsstörung vorliegen. Diese muss

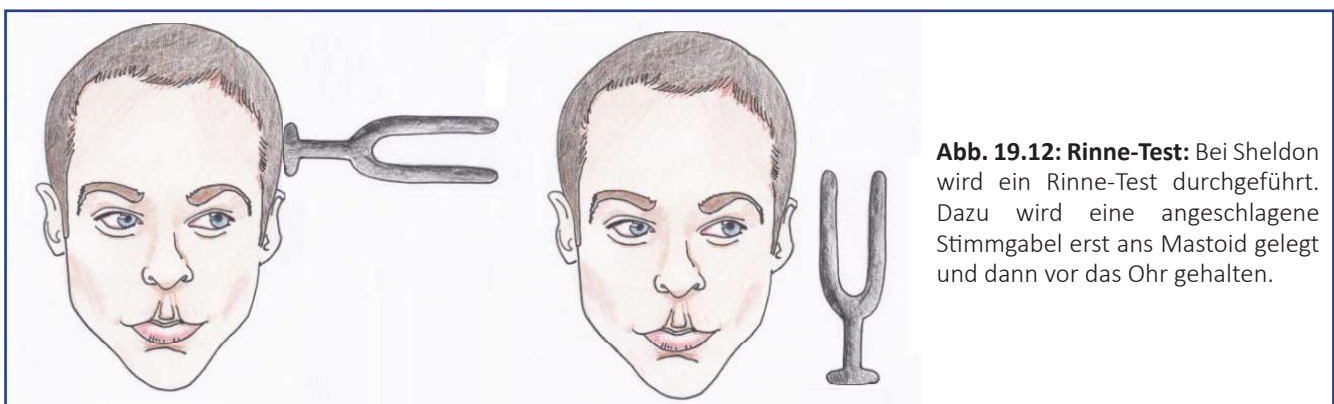


Abb. 19.12: Rinne-Test: Bei Sheldon wird ein Rinne-Test durchgeführt. Dazu wird eine angeschlagene Stimmgabel erst ans Mastoid gelegt und dann vor das Ohr gehalten.

im rechten Ohr liegen. Der Ton wird im gesunden linken Ohr lauter wahrgenommen.

Weber mittig, Rinne rechts positiv und links negativ: Ein schwieriger Fall. Der Rinne-Test deutet auf eine Schalleitungsstörung links hin. Eigentlich sollte Weber dann auch nach links lateralisieren. Hat der Patient aber gleichzeitig eine Schallempfindungsstörung links, kann diese die Auswirkung der Schalleitungsstörung kompensieren: Der Ton ist objektiv im linken Ohr zwar lauter, wird wegen der Schallempfindungsstörung aber nur als gleich laut wie rechts wahrgenommen. Weber ist dann mittig.

19.7 Auge

Astigmatismus

Ein Astigmatismus entsteht durch eine **ungleichmäßig geformte Hornhaut**. Dadurch ist die Brechkraft der Hornhaut an unterschiedlichen Stellen unterschiedlich stark.

In der Regel kann man eine Ebene bestimmen, bei der die **Brechkraft maximal** ist und eine Ebene, bei der die **Brechkraft minimal** ist. Die Differenz zwischen diesen Ebenen wird genutzt, um anzugeben, wie stark der Astigmatismus ist.

Wir unterscheiden drei Formen des Astigmatismus.

- **Physiologischer Astigmatismus:** Die Hornhaut unserer beiden Augen ist nie absolut gleich. Ein Brechkraftunterschied von bis zu **0,5 dpt** ist normal.
- **Regulärer Astigmatismus:** Stehen die beiden Ebenen (die maximale und die minimale) senkrecht zueinander, spricht man vom regulären Astigmatismus. Er führt dazu, dass Punkte zu Linien verzerrt werden.
- **Irregulärer Astigmatismus:** Stehen die beiden Ebenen nicht senkrecht zueinander, werden Punkte diffus verzerrt. Man spricht dann von einem irregulären Astigmatismus.

Ein regulärer Astigmatismus kann durch **zylindrische Brillengläser** behoben werden. Bei einem irregulären Astigmatismus helfen nur **Kontaktlinsen**. Diese setzen sich auf die Hornhaut, schmiegen sich an diese an und führen zu einer gleichmäßigen Augenoberfläche (die nun von der Kontaktlinse gebildet wird).

Perimetrie

Unter Perimetrie versteht man die **Gesichtsfelduntersuchung**. Man will feststellen, wie groß die Peripherie ist, die der Patient noch sehen kann. Hierfür kann man ein Perimeter benutzen. Der Kopf des Patienten wird dabei in einem Gestell befestigt. Dann nähern sich von außen weiße und farbige Lichter, die sich auf unterschiedlichem Wege und von unterschiedlichen Startpunkten dem Gesichtsfeld nähern und bis ins Zentrum wandern. Der Patient soll angeben, ab wann er ein Licht erkennt und ob diese gegebenenfalls wieder verschwinden. Dabei fällt auf, dass **weiße Lichter** in der Peripherie viel **rascher** erkannt werden als farbige. Beziehungsweise können wir die farbigen Lichter zwar erkennen, die Farbe jedoch erst dann sicher zuordnen,

wenn das Licht weiter Richtung Zentrum gewandert ist. Das liegt daran, dass wir in der Peripherie nur Stäbchen aber keine Zapfen besitzen. Farbige Lichter müssen also weiter in Richtung Mitte wandern, damit wir sie erkennen.

Verschwindet ein Licht, das wir eigentlich schon gesehen haben, irgendwann wieder, haben wir einen Fleck im Gesichtsfeld entdeckt, ein sogenanntes **Skotom**. Dieses kann physiologisch beim **Blinden Fleck** auftreten. An dieser Stelle tritt der Sehnerv durch die Retina. Dort haben wir daher keine Photorezeptoren. Nachts tritt physiologischerweise ein **Zentralskotom** auf, da das Zapfensystem, das die Fovea centralis versorgt, abgeschaltet wird.

Unphysiologisch sind beispielsweise (sh. Abb. 19.13):

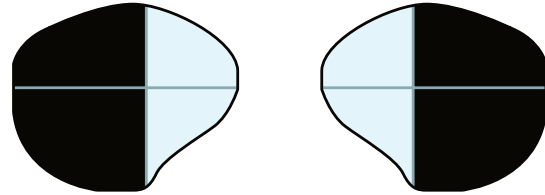
- **Bitemporale Hemianopsie:** „Scheuklappenblick“, bei dem wir auf beiden Augen lateral blind sind. Sie entsteht durch eine Schädigung des Chiasma opticum.
- **Homonyme Hemianopsie:** Bei dieser sind wir bei beiden Augen auf der linken oder auf der rechten Hälfte blind. Schuld ist eine Schädigung des Tractus opticus.

Wieso sehen wir kleinere Skotome, wie den Blinden Fleck, eigentlich nicht? Das liegt daran, dass sich das, was unsere beiden Augen sehen, überlappt. Sieht das eine Auge an einer Stelle nichts, kann das durch das andere Auge oft kompensiert werden. Unser Gehirn rechnet die fehlenden Stellen also einfach raus.

Übrigens:

Wir unterscheiden zwischen Blickfeld und Gesichtsfeld. **Gesichtsfeld** ist alles, was wir sehen können, wenn wir geradeaus sehen und unsere Augen nicht bewegen. **Blickfeld** ist alles, was wir sehen können, wenn wir unsere Augen bewegen. Das **Umblickfeld** ist alles, was wir sehen können, wenn wir unseren Kopf und Körper mitbewegen (ohne unsere Füße zu bewegen).

Bitemporale heteronyme Hemianopsie



Homonyme Hemianopsie

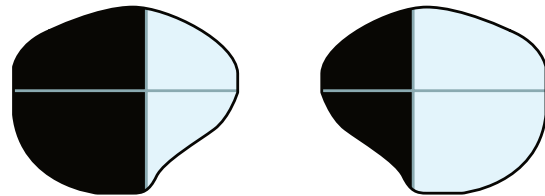


Abb. 19.13: Gesichtsfeldausfälle: Bei der bitemporalen heteronymen Hemianopsie fällt auf beiden Augen das laterale Gesichtsfeld aus. Bei der homonymen Hemianopsie dagegen sind wir jeweils auf der gleichen Seite blind.

Bestimmung der Akkommodationsbreite

Die Akkommodationsbreite kann man mit einem sogenannten **Optometer (= Scheiner'sche Schiene)** bestimmen. Dieses besteht aus einer Schiene, auf der eine senkrecht stehende Nadel vom Probanden weg oder zu ihm hinbewegt werden kann. Der Proband selbst beobachtet die Nadel durch zwei kleine Lochblenden, deren Distanz voneinander kleiner als die Pupillenweite ist.

Ist die Nadel nun weit vom Probanden entfernt, muss das Auge die Nadel kaum brechen. In der Regel erscheint die Nadel dann – außer es liegt eine Hyperopie vor – auch als ein Punkt auf der Retina und wir sehen die Nadel völlig normal. Wird die Nadel nun näher an den Probanden herangeführt, kann das Auge die Lichtstrahlen irgendwann nicht mehr stark genug brechen, sodass sich die Punkte hinter der Retina vereinigen und die Nadel als Doppelbild wahrgenommen werden kann.

Die Entfernung, bei der wir die Nadel gerade noch als eine Nadel sehen, ist der Nahpunkt. Der Fernpunkt liegt normalerweise (theoretisch) im Unendlichen. Bei myopen Probanden kann die Nadel jedoch auch bei endlich entfernter Nadel verschwimmen. So lässt sich bei diesen Probanden der Fernpunkt bestimmen.

20. Übungsfragen

Supervisor O'Boyle: „Ok, Leute. Nicht alle aufspringen. Ich bin ja nur der Boss.“

Doug: „Was haben Sie da, Mr. O'Boyle?“

Supervisor O'Boyle: „Die Sicherheitshandbücher für den Test.“

Doug: „W-welchen Test?“

Supervisor O'Boyle: „Na schön, Leute, alle mal herhören. Wie ihr wahrscheinlich alle – außer Heffernan – wisst, arbeitet die Firma jetzt mit einer neuen Versicherung zusammen und diese Handbücher über grundlegende Sicherheitstechniken werdet ihr für den Test am Mittwoch brauchen. Jammert so viel, ihr wollt. Aber wenn ihr den Test verhaut, seid ihr 3 Monate von der Straße. Apropos, wieso seid ihr noch nicht auf der Straße? Los, los, los, los, los.“

Mike: „Was soll denn dieser ganze Mist.“

Deacon: „Ich fahr meinen Truck seit 8 Jahren und jetzt wollen sie wissen, ob ich ihn benutzen kann?“

Doug: „Ich hab diesen Job nur angenommen, weil ich nicht lesen musste.“

Stew: „Möchte jemand vielleicht ne Lerngruppe bilden?“

Doug: „Möchte jemand vielleicht ein Kleid anziehen?“

King of Queens

Tja, hätte Doug den Test nur etwas ernster genommen. Denn wie manche von euch wissen, war die Prüfung für ihn eine verheerende Katastrophe. Damit euch das nicht passiert, solltet ihr euch gut auf die Klausur(en) vorbereiten.

Dafür haben wir eigene Fragen erstellt, die ihr nutzen könnt, um euren Wissenstand zu überprüfen. Die richtigen Antworten findet ihr jeweils in einem Kasten am Ende der Seite. Der Schwierigkeitsgrad der Fragen orientiert sich am Physikum und sollte daher auch in etwa den Anforderungen eurer Semesterklausuren entsprechen.

Kevin de Silva, Dhurjati Paul, Stephan Schäfer

20.1 Zellphysiologie541	20.8 Gastrointestinaltrakt.....548	20.14. Auditorisches und Vestibuläres System554
20.2 Muskel.....542	20.9 Neuroendokrines System 549	20.15 Visuelles System555
20.3 Herz.....543	20.10 Leistungsphysiologie.....550	20.16 Geruch und Geschmack 556
20.4 Kreislauf544	20.11 Grundlagen der Neurophysiologie.....551	20.17 Lernen, Gedächtnis, Emotionen.....557
20.5 Niere545	20.12 Motorik552	
20.6 Atmung546	20.13 Sensorik.....553	
20.7 Blut und Immunsystem....547		

20.1 Zellphysiologie

1.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Im Ruhezustand der Zelle treibt die chemische Triebkraft Natrium nach außen.
- B) Im Ruhezustand der Zelle treibt die chemische Triebkraft Kalium nach innen.
- C) Im Ruhezustand der Zelle treibt die elektrische Triebkraft Chlorid nach außen.
- D) Im Ruhezustand der Zelle treibt die elektrische Triebkraft Calcium nach außen.
- E) Im Ruhezustand der Zelle diffundieren keine Teilchen.

2.) Welche Aussage zu Transportmechanismen trifft NICHT zu?

- A) Ein Ionenkanal kann in den Zuständen offen, geschlossen/aktivierbar und geschlossen/nicht aktivierbar vorliegen.
- B) Der Uniporter erleichtert die Diffusion, indem er die Konformation von Teilchen leicht modifiziert.
- C) Der sekundär-aktive Transport benötigt Energie.
- D) Die Natrium-Kalium-ATPase arbeitet elektrogen.
- E) Der Spannungssensor von spannungsgesteuerten Ionenkanälen ist durch die hohe Anzahl an sauren Aminosäuren positiv geladen.

3.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) Ein G-Protein durchspannt die Membran 7-fach (7-transmembran).
- B) Bei Aktivierung des G-Protein-gekoppelten-Rezeptors wird am G-Protein GDP durch GTP ausgetauscht.
- C) Aktivierte G_s -Proteine führen zur Aktivierung der membranständigen Adenylatcyclase.
- D) Aktivierte G_i -Proteine senken die cAMP-Konzentration.
- E) Der ionotrope Acetylcholinrezeptor wird auch nikotinerger Acetylcholinrezeptor genannt.

4.) Welche Aussage zur Osmose ist richtig?

- A) Osmose findet statt, wenn zwei Kammern durch eine semipermeable Membran getrennt sind und die Konzentration der Lösungen in den beiden Kammern identisch ist.
- B) Bei Osmose fließt Lösungsmittel von der Membranseite mit der höheren Konzentration eines gelösten Stoffes auf die Seite mit der niedrigeren.
- C) Die Membran, an der Osmose stattfindet, ist selektiv für den gelösten Stoff durchlässig.
- D) Bei Osmose gleichen sich (unter Vernachlässigung des hydrostatischen Druckes) unterschiedliche Stoffkonzentrationen so aus, dass auf beiden Membranseiten die gleiche Konzentration herrscht.
- E) Osmose ist eine Diffusion von Lösungsmittel, die unabhängig von den Konzentrationsverhältnissen ist.

5.) Welche Aussage zum aktiven Transport ist richtig?

- A) Der primär-aktive Transport verbraucht nicht unbedingt Energie.
- B) Die Na^+/K^+ -ATPase transportiert unter ATP-Verbrauch Kaliumionen aus der Zelle und Natriumionen in die Zelle.
- C) Die Na^+/K^+ -ATPase kann Ionen nicht gegen den Konzentrationsgradienten transportieren.
- D) Sekundär-aktiver Transport wird durch einen Konzentrationsgradienten ermöglicht, der durch Energieverbrauch hergestellt wurde.
- E) Der tertiär-aktive Transport ist vom sekundär-aktiven Transport unabhängig.

20.2 Muskel

1.) Welche Aussage zu den Vorgängen an der neuromuskulären Endplatte trifft NICHT zu?

- A) Die Vesikelfreisetzung nimmt deutlich weniger Zeit in Anspruch als ihre Wiederaufnahme.
- B) Die Neurotransmitter werden im Antiport mit Protonen in den Vesikel aufgenommen.
- C) Für die Transmitterfreisetzung sind die Calciumkanäle vom Typ L und T essentiell.
- D) Verbleiben die Neurotransmitter zu lange im synaptischen Spalt, können sie aus dem Spalt ins umliegende Gewebe diffundieren.
- E) Syntaxin und SNAP-25 sind an der Zellmembran und Synaptobrevin an der Vesikelmembran verankert.

2.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) Typ-I-Fasern sind aufgrund der hohen Myosin-ATPase-Aktivität besonders für Ausdauerleistungen geeignet.
- B) Typ-I-Fasern besitzen mehr Myoglobin als Muskelfasern vom Typ II.
- C) Ausschlaggebend dafür, in welchen Muskelfasertyp sich ein Muskel umwandelt, ist die Frequenz, mit der er gereizt wird.
- D) Muskelmasse nimmt beim Erwachsenen eher durch Hypertrophie zu, weniger durch Hyperplasie.
- E) Je kleiner die motorischen Einheiten eines Muskels sind, desto genauer kann er gesteuert werden.

3.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Bei glatten Muskeln vom multi-unit-Typ sind die Muskelzellen über gap junctions besonders gut miteinander verbunden.
- B) Im Gegensatz zu glatten Muskelzellen gibt es in Skelett- und Herzmuskulatur kein Calmodulin.
- C) Eine Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels schwächt die Herzkraft.
- D) Die SERCA des Herzmuskels befindet sich unter anderem auch an der Zellmembran.
- E) Das aus der Spaltung von Phosphatidylinositoltriphosphat entstehende Diacylglycerin bleibt in der Zellmembran verankert.

4.) Welche Aussage zur elektromechanischen Kopplung im Skelettmuskel ist richtig?

- A) Der schnelle Anstieg der zytoplasmatischen Kaliumkonzentration verbindet die elektrische Erregung von der motorischen Endplatte mit einer mechanischer Antwort und wird als elektromechanische Kopplung bezeichnet.
- B) Das aus dem Extrazellularraum in die Zelle transportierte Calcium bindet im Bereich der Myofilamente an Bindungsstellen des Troponin C.
- C) In Anwesenheit von Calcium wird das Tropomyosin durch Konformationsänderungen so verlagert, dass Myosin an freigewordenen Aktinbindungsstellen binden kann.
- D) Beim Querbrückenzyklus werden unter ADP-Verbrauch Aktin- gegen Myosinfilamente verschoben.
- E) Der Ryanodin-Rezeptor hat seine ursprüngliche Kanalfunktion verloren und fungiert nur noch als Spannungssensor.

5.) Welche Aussage zu Kontraktionsarten ist richtig?

- A) Bei der isometrischen Kontraktion kommt es zu einer Verkürzung des Muskels, wobei der Druck gleich groß bleibt.

- B) Bei der isotonen Kontraktion wird ein Muskel gereizt, der zwischen zwei Punkten fixiert ist. So kann es nur zu einer Spannungsentwicklung ohne tatsächliche Verkürzung kommen.
- C) Die auxotone Kontraktion ist eine Mischform aus isotoner und isometrischer Kontraktion.
- D) Bei der Anschlagkontraktion kommt es zuerst zu einer isometrischen Kontraktion, an die sich eine isotone anschließt.
- E) Bei der Unterstützungskontraktion kommt es zuerst zu einer isotonen Kontraktion, an die sich eine isometrische anschließt.

20.3 Herz

1.) Welche Aussage zum myokardialen Aktionspotential trifft zu?

- A) Die Plateauphase des Herzens wird durch Calciumkanäle vom Typ N und P/Q getragen.
- B) Die Kanäle aus der Gruppe der delayed rectifier öffnen sich erst nach der Plateauphase.
- C) Die absolute Refraktärzeit endet nach der Herzkontraktion.
- D) Chloridkanäle spielen am Herzen keine Rolle.
- E) Die absolute Refraktärzeit ist die vulnerable Phase des Herzens.

2.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) Dihydropyridin-Rezeptor und Ryanodin-Rezeptor sind am Herzen nicht mechanisch miteinander gekoppelt.
- B) CICR steht für „Calcium-independent-Calcium-release“.
- C) Im Gegensatz zum Skelettmuskel ist der Herzmuskel auf extrazelluläres Calcium angewiesen.
- D) Die Proteinkinase A kann Phospholamban phosphorylieren und dadurch deaktivieren, wodurch sich die Aktivität der SERCA erhöht.
- E) Digitalisglykoside wirken durch die Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase positiv inotrop.

3.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Am Sinusknoten sorgen überwiegend hyperpolarisationsaktivierte Calciumkanäle für das Erreichen der Schwelle der spannungsgesteuerten Natriumkanäle.
- B) Das Ruhepotential ist beim Sinusknoten deutlicher kürzer als beim Arbeitsmyokard.
- C) Der Sympathikus wirkt durch G_q -gekoppelte Adrenorezeptoren des Herzens positiv chronotrop.
- D) Die β/γ -Untereinheit von G_s -Proteinen kann den Kaliumkanal GIRK schließen und dadurch zusätzlich positiv inotrop wirken.
- E) Der Parasympathikus hat auf die Schrittmacherzellen in den Ventrikeln (z.B. Tawara-Schenkel) keine negativ chronotrope Wirkung.

4.) Welche Aussage zum Frank-Starling-Mechanismus ist richtig?

- A) Das Herz reagiert auf eine Erhöhung der Vorlast mit einer Erhöhung des Schlagvolumens.
- B) Die Vordehnung der myokardialen Muskelfasern sorgt im Herzen für eine gesteigerte Na^+ -Empfindlichkeit seiner kontraktile Elemente.
- C) Der Frank-Starling-Mechanismus dient der Anpassung des Herzens an chronische Änderungen der Druck- oder Volumenbelastung.

- D) Durch diesen Mechanismus wird eine Abstimmung der Kontraktionsfrequenz zwischen beiden Ventrikeln erreicht, um einen Blutstau im Kreislaufsystem zu verhindern.
 E) Eine Erhöhung der Nachlast entsteht durch eine akute Volumenbelastung des Herzens.

5.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Legt man zwei Elektroden auf der gleichen Isopotentiallinie an, so kann man zwischen diesen beiden Elektroden eine Spannung ungleich 0 messen, die gleich dem Potential der Isopotentiallinie ist.
 B) Ein normales EKG lässt auf eine normale Herzfunktion schließen.
 C) Die Goldberger-Ableitungen sind bipolare Ableitungen.
 D) Ist die größte R-Zacke im EKG bei aVR, zeigt die elektrische Herzachse nach links unten.
 E) Die ST-Strecke ist die Zeit vom Ende der S-Zacke bis zum Beginn der T-Welle.

20.4 Kreislauf

1.) Welche Aussage trifft zu?

- A) In den Kapillaren fließt Blut aufgrund des hohen Gesamtquerschnitts besonders schnell.
 B) Die Durchblutung lässt sich sehr effektiv über eine Veränderung des Gefäßinnenradius ändern.
 C) Blut ist eine Newton'sche Flüssigkeit.
 D) Der Fahraeus-Lindqvist-Effekt beschreibt das Phänomen, dass die Dichte des Blutes mit sinkendem Gefäßdurchmesser abnimmt.
 E) Ab einer Reynolds-Zahl von etwa 200 entstehen turbulente Strömungen.

2.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) Die Durchblutungsreserve des Skelettmuskels ist besonders hoch.
 B) Adrenalin kann an α_1 - und β_2 -Adrenorezeptoren binden.
 C) β_2 -Adrenorezeptoren bewirken durch Erhöhung des cAMP-Spiegels eine Vasokonstriktion.
 D) Die Aktivierung von β_2 -Adrenorezeptoren an Gefäßmuskelzellen führt am Herzen zu einer Tachykardie.
 E) Die reaktive Hyperämie beschreibt eine Vasodilatation durch Ansammlung von Stoffwechselmetaboliten.

3.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Im Endothel gesunder Gefäße produziert das Enzym eNOS den Botenstoff Kohlenmonoxid, der vasoprotektiv wirkt.
 B) Stickstoffmonoxid erleichtert die Blutgerinnung.
 C) Stickstoffmonoxid aktiviert in glatten Muskelzellen die membranständige Guanylatcyclase.
 D) Stickstoffmonoxid und EDRF (endothelium-derived relaxing factor) wirken über unterschiedliche Signalkaskaden synergistisch.
 E) Die Erhöhung der endothelialen Calciumkonzentration führt zu einer Vasodilatation.

4.) Welche Aussage zu Strompuls und Druckpuls ist richtig?

- A) Der Druckpuls in den herznahen Gefäßen ist größer als in der Peripherie.
 B) Der Strompuls ist in herznahen Gefäßen gering und nimmt zur Peripherie hin zu.
 C) Eine sogenannte Inzisur kommt während der Druckpulscurve in herznahen Gefäßen vor.

- D) Die dikrote Welle entsteht durch turbulente Strömungen im Bereich der Kapillaren.
- E) Der Strompuls beschreibt die Ausbreitung des Drucks über das Gefäßsystem.

5.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) Venen zählen zu den Kapazitätsgefäßen.
- B) Widerstandsgefäße werden zum Großteil von Arteriolen gebildet.
- C) Die Körperlage hat bei der Blutdruckmessung einen großen Einfluss.
- D) Gefäße können sich nach Verletzungen nicht regenerieren.
- E) Venen besitzen eine besonders hohe Compliance.

20.5 Niere

1.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) Die Podozyten bilden die äußerste Schicht des glomerulären Filters.
- B) Der effektive Filtrationsdruck ($\Delta P - \Delta \pi$) ist ein entscheidender Faktor für die Berechnung des Volumensflusses (Volumen, das pro Zeit filtriert wird).
- C) Die Klärrate von PAH entspricht beim Gesunden dem Plasmavolumen, das pro Minute durch beide Nieren strömt.
- D) Die Klärrate gibt das fiktive Volumen an, das pro Zeit durch eine Niere von einem Stoff vollständig geklärt.
- E) Bei einem Rückgang der GFR auf 100 ml/min steigt die Kreatininplasmakonzentration langfristig betrachtet kaum.

2.) Welche Aussage zum proximalen Tubulus trifft zu?

- A) Die Zellen des proximalen Tubulus sind untereinander für Wasser, nicht aber für Ionen, abgedichtet.
- B) Der Glucose-Transporter SGLT-2 besitzt eine höhere Affinität für Glucose als SGLT-1.
- C) Chlorid und Magnesium werden im proximalen Tubulus überwiegend sekundär-aktiv resorbiert.
- D) Bei Diabetikern (Diabetes mellitus) sinkt die Nierenschwelle für Glucose.
- E) Der Bikarbonat-/Natrium-Symporter auf der basalen Seite von Zellen des proximalen Tubulus transportiert Natrium gegen seinen elektrochemischen Gradienten.

3.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Der durch Diurese entstandene Harn ist stark gelb und stark konzentriert.
- B) Die Hauptfunktion von ADH ist die Aufrechterhaltung der Plasmaosmolarität.
- C) Aquaporine vom Typ 1 werden nur in Anwesenheit von ADH in die Zellmembran von Sammelrohrzellen eingebaut.
- D) Eine der wichtigsten Transporter in der Henle-Schleife ist der $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter Typ 1.
- E) Harnstoff wird nur in Anwesenheit von ADH ins Lumen des Tubulussystems sezerniert.

4.) Welche Aussage zu Diuretika trifft zu?

- A) Thiaziddiuretika hemmen einen $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter.
- B) Schleifendiuretika hemmen einen Na^+/Cl^- -Symporter.

- C) Schleifendiuretika können zu einer Hyperkaliämie führen, weil sie die Kaliumsekretion im Tubulussystem der Niere hemmen.
- D) Kaliumsparende Diuretika stören die Natriumresorption im Sammelrohr.
- E) Aldosteron-Antagonisten, wie Spironolacton, wirken besonders schnell.

5.) Welche Aussage zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist richtig?

- A) In den glatten Muskelzellen der Vasa efferentia von Glomeruli wird Renin gebildet und sezerniert.
- B) Angiotensin II führt zu einer Vasokonstriktion am Vas afferens.
- C) Angiotensin II hemmt die Freisetzung von Aldosteron.
- D) Eine hohe Natriumkonzentration im Bereich der Macula densa induziert die Freisetzung von Renin.
- E) Aldosteron bindet an Rezeptoren an der basalen Membran von Zellen des Sammelrohrs..

20.6 Atmung

1.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) Bei Inspiration ist der Druck in der Pleurahöhle größer als bei Expiration.
- B) Bei Expiration nimmt der Unterdruck in der Pleurahöhle ab.
- C) Die Inspirationskapazität ist die Summe aus Atemzugvolumen und inspiratorischem Reservevolumen.
- D) Das Residualvolumen lässt sich mit einem Glockenspirometer nicht messen.
- E) Das normale Atemminutenvolumen beträgt durchschnittlich 7l.

2.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Der größte Widerstand findet sich im Bereich der kleinen Bronchioli respiratorii.
- B) Die elastischen Fasern der Lunge halten die Bronchioli überwiegend nur in Inspiration aber nicht in Expiration offen.
- C) Restriktive Lungenerkrankungen entstehen beispielsweise durch eine Verengung der Bronchien.
- D) Der Sympathikus wirkt über α -Rezeptoren dilatierend auf die Bronchien.
- E) Bei einer obstruktiven Lungenerkrankung ist die Compliance in der Regel nicht beeinträchtigt.

3.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) Etwa 80% der Umgebungsluft besteht aus Stickstoff.
- B) Der arterielle pO_2 beträgt 100 mmHg.
- C) Der venöse pCO_2 beträgt 46 mmHg.
- D) Beim Gesunden ist die Diffusion kein limitierender Faktor für die Atmung.
- E) Der Blutdruck der Lungengefäße steigt von basal nach apikal.

4.) Ein Patient nimmt pro Minute 250 ml Sauerstoff auf. Bei körperlicher Betätigung kann er die Aufnahme auf 500 ml/min steigern.

Im arteriellen Blut hat er 200 ml/l Sauerstoff und 450 ml/l Kohlendioxid. Im venösen System hat er 150 ml/l Sauerstoff und 500 ml/l Kohlendioxid.

Berechnen Sie das Herzminutenvolumen in Ruhe.

- A) 0,5 l/min
- B) 1 l/min
- C) 2 l/min
- D) 5 l/min
- E) 10 l/min

5.) Die arterielle Blutgasanalyse eines Patienten zeigt folgendes Ergebnis:

pH: 7,50 pO₂: 100 mmHg pCO₂: 47 mmHg BE: 14 mmol/l

Welche Diagnose passt am ehesten zu dem Befund?

- A) respiratorische Alkalose, nicht kompensiert
- B) respiratorische Alkalose, metabolisch teilkompensiert
- C) metabolische Alkalose, nicht kompensiert
- D) metabolische Alkalose, respiratorisch teilkompensiert
- E) gemischt respiratorische und metabolische Alkalose

20.7 Blut und Immunsystem

1.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Der Hämatokrit beschreibt den zellfreien Anteil des Blutes.
- B) Blutplasma ist Serum ohne Fibrinogen.
- C) Albumin macht etwa 60% der Plasmaproteine aus.
- D) CRP gehört zu den α_2 -Globulinen.
- E) Die γ -Globuline stellen die kleinste Proteinfraction.

2.) Welche Aussage zu Erythrozyten ist richtig?

- A) Erythrozyten haben einen Durchmesser von 3-4 μ m.
- B) Reife Erythrozyten im Blut besitzen keinen Zellkern aber Mitochondrien.
- C) Reife Erythrozyten im Blut besitzen keine Mitochondrien.
- D) Die durchschnittliche Lebensdauer von Erythrozyten beträgt 60 Tage.
- E) Der Abbau erfolgt durch Phagozytose hauptsächlich in der Leber.

3.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) MHC-I-Moleküle kommen auf allen kernhaltigen Zellen vor.
- B) MHC-II-Moleküle kommen auf allen Immunzellen vor.
- C) Als Opsonierung bezeichnet man die Markierung von Erregern durch Antikörper und/oder Komplementfaktoren, sodass diese schneller phagozytiert werden können.
- D) Das Komplementsystem baut Poren in die Membran von Erregern ein.
- E) Natürliche Killerzellen greifen Körperzellen ohne MHC-Komplex an.

4.) Die Laborergebnisse eines männlichen Patienten zeigen folgende Konstellation:

Hämoglobin: 10 mg/dl

MCV ↓

MCH ↓

Serumeisen ↓

LDH: normal

K⁺: normal

Haptoglobin: normal

indirektes Bilirubin: normal

Welche Aussage trifft zu?

- A) Es handelt sich hierbei um eine makrozytäre, hyperchrome Anämie.
- B) Es handelt sich hierbei um keine Anämie.
- C) Es handelt sich hierbei um eine normozytäre, normochrome Anämie.
- D) Es handelt sich hierbei um eine mikrozytäre, hypochrome Anämie.
- E) Es handelt sich hierbei um einen Folsäuremangel.

5.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) Bei Allergien vom Typ I kommt es innerhalb von Sekunden bis Minuten zu einer Reaktion.
- B) Gegen Allergien vom Zytotoxischen Typ (Typ II) wirken Antihistaminika nicht.
- C) Eine typische Immunreaktion vom Spättyp (Typ IV) ist eine Nickelallergie.
- D) Bei der passiven Immunisierung hält die Wirkung am längsten an.
- E) Menschen mit geschwächtem Immunsystem erkranken besonders häufig an Tumorerkrankungen.

20.8 Gastrointestinaltrakt

1.) Welche Aussage zur Regulation der HCl-Produktion trifft zu?

- A) Befinden sich die Belegzellen im Ruhezustand, werden die Protonenpumpen in der Zelle im glatten endoplasmatischen Reticulum gespeichert
- B) Acetylcholin stimuliert die HCl-Sekretion über G_s-gekoppelte M₃-Rezeptoren.
- C) GRP wird von endokrinen Zellen des Ösophagus produziert und bei Nahrungsaufnahme freigesetzt.
- D) Gastrin bindet an die gleiche Rezeptorgruppe wie Cholecystokinin.
- E) Ein hoher pH-Wert im Dünndarm hemmt die HCl-Produktion.

2.) Welche Aussage zu Speicheldrüsen ist richtig?

- A) Der Aufbau des Gangepithels ist bei fast allen Speicheldrüsen identisch.
- B) Im Azinus der Mundspeicheldrüse gelangt Natrium überwiegend parazellulär ins Lumen.
- C) Mit zunehmendem Speichelfluss steigt im Sekret des Pankreas die Chlorid- und sinkt die Bikarbonatkonzentration.
- D) Die Osmolarität des Pankreassekrets steigt mit zunehmender Sekretionsrate an.
- E) Brunner-Drüsen schützen das Colon mit einem alkalischen Schleim, der als Gleitfilm dient.

3.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) Sekundäre Peristaltik hilft, Nahrungsreste aus dem Ösophagus abzutransportieren.
- B) Propulsive Peristaltik entsteht u.a. durch Erschlaffung der Längsmuskulatur oral und Kontraktion der Längsmuskulatur aboral.
- C) NANC-Neurone stimulieren die Magenperistaltik über die Transmitter VIP und NO.
- D) Der myoelektrische Motorkomplex ist nicht in der digestiven Phase aktiv.
- E) Es gibt mehr neuronale Verbindungen vom Gastrointestinaltrakt zum Gehirn als vom Gehirn zum Gastrointestinaltrakt.

4.) Welche Aussage zur Leber trifft zu?

- A) Der Großteil der produzierten Galle wird mit dem Stuhl ausgeschieden.
- B) Mithilfe der BSEP werden Gallensalze sekundär-aktiv im Antiport mit Natrium in den Gallengang sezerniert.
- C) Im Gallengang gelangt Chlorid im Austausch mit Bikarbonat ins Lumen.
- D) Multidrug-Resistance-associated Pumps sind eine große Hilfe bei der Tumorbekämpfung, indem sie Cytostatika in die Tumorzellen transportieren.
- E) Frauen erkranken häufiger an Gallensteinen als Männer.

5.) Welche Aussage zu Resorptionsmechanismen im Darm trifft NICHT zu?

- A) Der glucose transporter 5 (GLUT5) transportiert Glucose im Symport mit Natrium in den Enterozyten.
- B) Peptide können mit Hilfe eines tertiär-aktiven Transporters resorbiert werden.
- C) Für die Resorption von Vitamin B12 spielt das Ileum eine große Rolle.
- D) Fe^{3+} muss zu Fe^{2+} reduziert werden, damit es resorbiert werden kann.
- E) Das Cholera-toxin steigert durch Ribosylierung eines G-Proteins die Chloridsekretion.

20.9 Neuroendokrines System

1.) Welche Aussage zu Insulin trifft zu?

- A) Das reife Insulin entsteht durch die Abspaltung des B-Peptids vom Proinsulin.
- B) Strömt Glucose durch GLUT4-Transporter in die B-Zellen des Pankreas, bewirkt der Anstieg der ATP-Konzentration das Schließen von Kaliumkanälen.
- C) Eine Hyperkaliämie hemmt die Insulinfreisetzung.
- D) Im Gegensatz zu Glukagon bindet Insulin an G_q -gekoppelte Rezeptoren.
- E) Insulin führt zu einer intrazellulären Alkalose.

2.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) Vitamin D kann vom Körper selbst hergestellt werden.
- B) Calcitriol bewirkt die Biosynthese von Calbindin in Enterozyten.
- C) Calcitriol kann sowohl den Knochenauf- als auch-abbau stimulieren.
- D) Der finale Schritt der Calcitoninsynthese in der Niere wird durch Parathormon stimuliert.
- E) Parathormon fördert die Ausscheidung von Phosphat in der Niere.

3.) Welche Aussage zu Schilddrüsenhormonen trifft zu?

- A) Das lipophile Thyroxin wird im Blut gebunden an SHBG transportiert.
- B) T4 ist weniger aktiv als T3.
- C) Schilddrüsenhormone haben keine nicht-genomische Wirkungen.
- D) Schilddrüsenhormone steigern die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen direkt durch Aktivierung von TR_α-Rezeptoren.
- E) Thermogenin trägt zum Temperaturhaushalt bei, indem es durch Abbau defekter Proteine Wärme erzeugt.

4.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Eine vermehrte Ausschüttung von CRH kann eine Braunfärbung der Haut zur Folge haben.
- B) Cortisol hat auch eine geringe Affinität für den Aldosteronrezeptor (Mineralcorticoidrezeptor).
- C) Cortisol hemmt die Synthese aller Leukozyten.
- D) Osteoporose ist eine häufige Begleiterscheinung von Cortisolmangelsyndromen.
- E) Das Cushing-Syndrom entsteht durch ein Hypophysenadenom, das die ACTH-produzierenden Zellen zerstört.

5.) Welche Aussage über die Hormonproduktion bei der Frau ist richtig?

- A) Das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) hat bei Frauen eine stärkere Wirkung auf die Follikel als beim Mann.
- B) FSH und LH wirken beide durch G_q-gekoppelte Rezeptoren.
- C) Das Adrenogenitale Syndrom entsteht durch einen Mangel an 21-Aromatase.
- D) An der Östrogenproduktion sind sowohl Theka- als auch Granulosazellen beteiligt.
- E) Die Ovulation wird durch den sogenannten FSH-Peak ausgelöst.

20.10 Leistungsphysiologie

1.) Welche Aussage zur Energiegewinnung ist richtig?

- A) Die anaerobe Glykolyse setzt bei Belastung nach der Lipolyse ein.
- B) Die aerobe Glykolyse ist der schnellste Stoffwechselweg zur Energiegewinnung.
- C) Kreatinphosphat erzeugt Energie durch die Übertragung seiner Phosphatgruppe auf ADP.
- D) Die Verwertung von Kreatinphosphat benötigt viel Zeit.
- E) ADP ist der Energielieferant für die Muskelkontraktion.

2.) Welche Aussage zur Belastung ist richtig?

- A) Dauerleistungen werden hauptsächlich durch anaerobe Energiebereitstellung ermöglicht.
- B) Bei Arbeiten oberhalb der Dauerleistungsgrenze stellt sich ein steady state ein.
- C) Nach Erschöpfung kommt es zu einem stetigen Pulsanstieg.
- D) Die Dauerleistungsgrenze wird in der Einheit Joule (= Energie) angegeben.
- E) Beim steady state bleibt der Kreislaufparameter Herzfrequenz gleich.

3.) Welche Aussage zur Muskelarbeit trifft zu?

- A) Bei Haltearbeit komprimieren die Muskeln häufig ihre eigenen Blutgefäße.
- B) Bei dynamischer Arbeit kommt es schneller zur Ermüdung als bei statischer Arbeit.
- C) Statische Arbeit aktiviert die Muskeln rhythmisch.
- D) Bei dynamischer Arbeit können die Muskeln ihre Durchblutung nicht auf Dauer aufrechterhalten.
- E) Sich am Tau festhalten (Sporthalle) ist dynamische Arbeit.

4.) Welche Aussage zum Ausdauertraining ist richtig?

- A) Ausdauertraining führt langfristig zu einer Trainingstachykardie in Ruhe.
- B) Durch Hyperplasie der Herzmuskelzellen kommt es zur Vergrößerung des Schlagvolumens.
- C) Die Ruheherzfrequenz nimmt zu, dadurch kann mehr Blutvolumen bewegt werden.
- D) Ausdauertraining sorgt für einen langsameren Anstieg des Laktatspiegels bei Belastung.
- E) Trainierte Menschen haben eine deutlich höhere maximale Herzfrequenz als Untrainierte.

5.) Welche Aussage ist richtig?

- A) Unter Belastung steigt das Atemminutenvolumen durch eine gesteigerte Atemfrequenz und ein verringertes Atemzugvolumen.
- B) Bei 90% der maximalen Leistungsfähigkeit werden Submaximaltests abgebrochen.
- C) Durch gesteigerte Atmung bei Belastung kann man innerhalb weniger Sekunden einen steady state erreichen.
- D) Die gesteigerte Atmung bleibt auch nach Belastungsende eine Weile lang bestehen.
- E) Eine bestehende Sauerstoffschuld muss nicht immer nach Abbruch der Belastung beglichen werden.

20.11 Grundlagen der Neurophysiologie

1.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Ein hoher Membranwiderstand verschlechtert die Leitungseigenschaft einer Nervenfasers.
- B) Eine Zunahme des Faserdurchmessers steigert den inneren Längswiderstand.
- C) Auch nicht-myelinisierte Nerven werden im peripheren Nervensystem von Schwann-Zellen umgeben.
- D) Die Membranzeitkonstante beschreibt die Zeit, nach der das Membranpotential auf 33% abgefallen bzw. auf 66% angestiegen ist.
- E) Die schnellste Möglichkeit der Aktionspotentialfortleitung ist die saltatorische Erregungfortleitung.

2.) Welche Aussage trifft zu?

- A) NMDA-Rezeptoren benötigen eine länger dauernde Reizserie, um zu öffnen, da sie in Ruhe durch Spermin blockiert sind.
- B) AMPA-Rezeptoren sind fast immer calciumpermeabel.
- C) NMDA-Rezeptoren öffnen schneller als AMPA-Rezeptoren.
- D) Die Autophosphorylierung ist ein wichtiger Mechanismus der Langzeitpotenzierung.
- E) Die Langzeitpotenzierung entsteht durch das zeitlich kurz aufeinanderfolgende Feuern zweier Neurone, wobei es unwesentlich ist, in welcher Reihenfolge sie das tun.

3.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Je höher die Calciumkonzentration in Neuronen, desto besser sind sie vor Zelluntergang geschützt, da die Aktivierung der Calcium-Calmodulin-Kinase zellprotektive Effekte stimuliert.
- B) Der Glycin-Rezeptor kann durch γ -Aminobuttersäure geöffnet werden.
- C) Benzodiazepine sind Liganden des GABA_A-Rezeptors und können diesen aktivieren.
- D) Im unreifen Gehirn ist GABA stärker hemmend als im reifen Gehirn. Dies schützt uns vor Überaktivität, was für Wachstum und Entwicklung unseres Gehirns unabdinglich ist.
- E) GABA_B-Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelt.

20.12 Motorik

1.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Ia-Fasern versorgen sowohl Kernsack- als auch Kernkettenfasern.
- B) II-Fasern sind Differentialfühler.
- C) Gemeinsame Aktivierung von α - und γ -Motoneuron führt zur Spindelpause.
- D) Ia-Fasern stimulieren das Motoneuron des gleichen Muskels über ein exzitatorisches Interneuron.
- E) Reflexe sind dadurch charakterisiert, dass sie immer gleich ablaufen.

2.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Golgi-Sehnenorgane liegen parallel zur Muskulatur.
- B) Golgi-Sehnenorgane führen disynaptisch zu einer Stimulation der Antagonisten.
- C) Renshaw-Zellen werden von Motoneuronen durch Glutamat stimuliert.
- D) Bei einer Querschnittslähmung kommt es nach der akuten Phase der Hyperreflexie zur von Areflexie geprägten chronischen Phase.
- E) Die Areflexie entsteht bei Querschnittslähmung durch einen Überschuss an Serotonin im Rückenmark unterhalb der Läsionsstelle.

3.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) Betz-Riesenzellen können Muskeln unter Umgehung der Motoneurone des Rückenmarks direkt stimulieren.
- B) Die Zunge ist im motorischen Homunculus besonders groß.
- C) Ein Verschluss der A. cerebri anterior führt zu Lähmungserscheinungen in den unteren Extremitäten.
- D) Der Populationsvektor beschreibt die Summe aller Vektoren eines Neurons, wobei jeder Vektor aus der Aktivität des Neurons bei Bewegung des zugehörigen Körperteils in eine bestimmte Richtung zusammengesetzt wird.
- E) Ein Defekt des corticospinalen und rubrospinalen motorischen Systems führt zu einer beugerbetonten Motorik am gesamten Körper.

4.) Welche Aussage über die Basalganglien trifft zu?

- A) Die Substantia nigra stärkt den indirekten Pfad der Basalganglienschleife mittels Dopamin.
- B) Die Substantia nigra hat auf die Motorik eine direkte Wirkung, indem sie das Striatum de- bzw. hyperpolarisiert.
- C) Der Ncl. subthalamicus ist kein Bestandteil des die Motorik fördernden Pfads der Basalganglienschleife.

- D) Cholinerge Interneurone im Striatum können die Motorik zusätzlich stimulieren.
- E) Bei Morbus Parkinson muss das Dopamin intravenös und nicht oral verabreicht werden, da Dopamin im Magen und von der Leber abgebaut werden würde.

5.) Welche Aussage zum Kleinhirn trifft zu?

- A) Der biologisch älteste und wichtigste Teil des Kleinhirns ist das Pontocerebellum, das für die Feinmotorik zuständig ist.
- B) Im Kleinhirn sind etwa 40% aller Neurone des Zentralen Nervensystems lokalisiert.
- C) Afferenz- und Efferenzkopie gelangen in die Olive und werden dort über Kletterfasern zum Kleinhirn gesendet.
- D) Kletterfasern stimulieren Purkinje-Zellen mit GABA.
- E) Kletterfasern hemmen Purkinje-Zellen mit GABA.

20.13 Sensorik

1.) Welche Aussage zu bildgebenden Verfahren trifft NICHT zu?

- A) β -Wellen im EEG treten beispielsweise auf, wenn man bei vorher geschlossenen Augen die Augen öffnet.
- B) Während wir schlafen, wechseln die thalamischen Relay-Neurone in eine oszillierende Arbeitsweise, die verhindert, dass Informationen aus der Peripherie zum Kortex weitergeleitet werden.
- C) Das PET nutzt mithilfe radioaktiv markierter Signalmoleküle (z.B. Sauerstoff und Glucose) den BOLD-Effekt aus.
- D) Die TMS kann durch starke magnetische Stimuli Hirnareale stimulieren oder deaktivieren.
- E) Werden Hirnareale vermehrt benutzt, werden Astrozyten stimuliert, die vasodilatative Substanzen ausschütten.

2.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Das EEG misst hauptsächlich die Summenaktionspotentiale von Nervenzellen in den oberen Kortexschichten.
- B) Je aktiver unser Gehirn ist, desto größer werden die Amplituden im EEG.
- C) Werden tiefe Kortexschichten stimuliert, führt dies zu positiven Ausschlägen im EEG. Werden oberflächliche Kortexschichten stimuliert, führt dies zu negativen Ausschlägen im EEG.
- D) Ein völliges Fehlen von „spike and wave“-Motiven im EEG ist höchstverdächtig für eine Epilepsie.
- E) Die zeitliche Auflösung des EEGs ist schlechter als beim fMRT.

3.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Sowohl im Wachzustand als auch im Non-REM-Schlaf bleibt das Verhältnis von ACh zu den Amininen etwa gleich.
- B) Schlafspindeln und K-Komplexe treten erstmals im Schlafstadium III auf.
- C) Im non-REM-Schlaf steigen Herzfrequenz und Atemfrequenz an.
- D) Träume im REM-Schlaf sind in der Regel weniger „verrückt“ als im non-REM-Schlaf.
- E) β - und γ -Wellen treten mit Ausnahme von Schlafstadium I im Schlaf nicht auf.

4.) Welche Aussage ist richtig?

- A) Merkel-Endigungen adaptieren sehr schnell, sind aber wenig empfindlich.
- B) Ruffini-Körperchen sind sehr empfindlich und adaptieren schnell.
- C) Meißner-Körperchen sind sehr empfindlich und adaptieren schnell.
- D) Vater-Pacini-Körperchen adaptieren besonders langsam.
- E) Zur Epikritik gehören Temperatur- und Schmerz Wahrnehmung.

5.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) Mechanische Nozizeptoren enden üblicherweise an A δ -Fasern.
- B) Polymodale Nozizeptoren enden üblicherweise an C-Fasern.
- C) Der TRPV1-Kanal auf Schmerzfasern kann durch übermäßige Hitze und chemische Liganden aktiviert werden.
- D) Bradykinin ist ein Entzündungsmediator und erhöht die Kapillarpermeabilität.
- E) Langanhaltende Schmerzexposition führt zur Adaption von Nozizeptoren und damit zur Abschwächung der Schmerzempfindung.

20.14. Auditorisches und Vestibuläres System

1.) Welches ist die richtige Formel zur Berechnung des Schalldruckpegels?

- A) $L_p = 10 \times \log \frac{p_x}{p_0}$
- B) $L_p = 10 \times \log \frac{I_x}{I_0}$
- C) $L_p = 20 \times \log \frac{p_x}{p_0}$
- D) $L_p = 20 \times \log \frac{p_0}{p_x}$
- E) $L_p = 20 \times \ln \frac{I_x}{I}$

2.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Eine Verdoppelung des Schalldrucks führt zu einer Erhöhung des Schalldruckpegels von 4 dB.
- B) Ein Ton unterscheidet sich vom Klang durch ein Fehlen von Obertönen.
- C) Zu einer Isophon-Kurve gehören alle Kurven mit dem gleichen Schalldruckpegel.
- D) Der Mensch hört Töne mit einer Frequenz von etwa 30 kHz aufgrund der Eigenelastizität der Basalmembran etwas besser als Töne mit einer Frequenz von 30 Hz.
- E) Unter Presbyakusis versteht man die Taubheit im Hochtonbereich aufgrund einer Knalltraumas.

3.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) Ohne Impedanzanpassung würde 60% des Schalls am ovalen Fenster reflektiert werden.

- B) Im Gegensatz zu den Scalae vestibuli und tympani ist die Scala media mit kaliumreicher Endolymphe gefüllt.
- C) Endolymphe wird von der Stria vascularis mithilfe des $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporters Typ 1 produziert.
- D) Das endocochleäre Potential besteht zwischen der Scala media und den anderen beiden Scalae und beträgt +85 mV.
- E) Das Prinzip der Wanderwelle und ihres frequenzabhängigen Maximums lässt sich durch die Steifigkeit der Basilarmembran erklären.

4.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Das vertikale – oder binaurale – Richtungshören wird durch den asymmetrischen Aufbau des Ohres ermöglicht.
- B) Für das horizontale Richtungshören werden Schallintensitäts- und Laufzeitunterschiede im Ncl. ruber verglichen und verrechnet.
- C) Laut Frequenz-Tuning-Kurve besitzt jede Nervenzelle des Hörnervs eine Lieblingstonfrequenz, bei der sie besonders schwer erregbar ist.
- D) Die Ribbon-Synapse ist eine besonders effiziente Synapse zwischen Haarzelle und Hörnervenzelle.
- E) Bis auf die primäre Hörrinde ist die gesamte Hörbahn tonotopisch aufgebaut.

5.) Welche Aussage zum Gleichgewichtssinn trifft zu?

- A) Die Matrix der Bogengang-Cupula ist mit Otholiten bedeckt, um die Dichte gegenüber der Endolymphe zu erhöhen.
- B) Translation beschreibt eine Drehbewegung.
- C) Bewegen sich beim Maculaorgan die Stereozilien durch Auslenkung auf das Kinozilium zu, so öffnen sich Ionenkanäle.
- D) Bei linksseitigem Labyrinthausfall entwickelt sich ein Spontannystagmus nach links.
- E) Wird der rechte Gehörgang mit kaltem Wasser gespült, wird ein Nystagmus nach rechts ausgelöst.

20.15 Visuelles System

1.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

A) $\frac{1}{g} + \frac{1}{b} = \frac{1}{f}$

- B) Das einzige dynamische Element im System Auge ist die Linse.
- C) Bei Kontraktion des M. ciliaris zieht sich die Linse zusammen.
- D) Sphärische Aberration beschreibt, dass achsenferne Strahlen weniger gebrochen werden als achsennahe Strahlen.
- E) Myopie kann durch Zerstreuungslinsen ausgeglichen werden.

2.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Lichteinfall führt zu Hyperpolarisation der Photorezeptoren.
- B) CNG-Kanäle werden durch zyklische Nukleotide, z.B. cGMP, geschlossen.
- C) Bei Lichteinfall wird aus dem all-trans-Retinal das 11-cis-Retinal.
- D) Zapfen sind lichtempfindlicher als Stäbchen.

E) Melanopsin-positive Ganglienzellen projizieren unter Umgehung des Thalamus zur Sehrinde.

3.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Die rezeptiven Felder der Retina sind länglich-oval und besitzen ein Zentrum und eine Peripherie.
- B) On-Bipolarzellen besitzen metabotrope Glutamatrezeptoren, die bei Aktivierung eine Phosphodiesterase aktivieren.
- C) Magnozelluläre Ganglienzellen besitzen besonders große rezeptive Felder und sind für das Farbsehen sehr wichtig.
- D) In der Peripherie sind die rezeptiven Felder kleiner als zentral.
- E) Nach der Gegenfarbentheorie von Hering sind die drei Zapfensysteme unabhängig voneinander, wobei durch Kombination der Aktivitäten dieser drei Systeme jede Farbe kodiert werden kann.

4.) Welche Aussage trifft zu?

- A) Im Gegensatz zu Schimpansen ist die Retinotopie beim Menschen nicht in der gesamten Sehbahn erhalten.
- B) Simple cells entstehen durch Zusammenschaltung verschiedener complex cells.
- C) Complex cells dienen besonders dazu, Standbilder zu erkennen.
- D) Alle Punkte, die vor oder hinter einem fixierten Punkt liegen, werden auf einem sogenannten Horopterkreis abgebildet.
- E) Im primär visuellen Kortex zeigen die Neurone eine Orientierungsspezifität.

5.) Welche Aussage trifft NICHT zu?

- A) Der dorsale Pfad der Sehbahn dient der Erkenntnis, wo sich ein Objekt befindet und wo es sich hinbewegt.
- B) Der ventrale Pfad der Sehbahn dient der Erkennung, was ein Objekt darstellt.
- C) Unter Prosopagnosie versteht man die durch Hirnschädigung entstandene mangelnde Fähigkeit, Gesichter zu erkennen.
- D) Strabismus kann zu einer Amblyopie führen.
- E) Die Okklusionstherapie ist bei der Behandlung der Amblyopie mittlerweile veraltet.

20.16 Geruch und Geschmack

1.) Welche Aussage zum Geruchssinn trifft zu?

- A) Da Riechsinneszellen keine Aktionspotentiale sondern nur Rezeptorpotentiale generieren können, zählen sie zu den sekundären Sinneszellen.
- B) Teile der Riechbahn gelangen unter Umgehung des Thalamus zu höheren Hirnarealen.
- C) Der Mensch kennt etwa 10.000 verschiedene Geruchsklassen.
- D) Als Erkennungsschwelle bezeichnet man die Duftkonzentration, bei der man einen Duft wahrnehmen kann.
- E) Es existieren 7 verschiedene G_{olf} -Proteine.

2.) Welche Aussage zum Geschmackssinn trifft zu?

- A) Jeder Geschmacksqualität kann man einen bestimmten Bereich auf der Zunge zuordnen.
- B) Der Geschmack „sauer“ liegt ganz hinten auf der Zunge.
- C) Der Transduktionsweg von „umami“ ist an amilorid-sensitive Kationenkanäle gekoppelt.
- D) Jede Sinneszelle kann durch einen – höchstens zwei – Geschmacksqualitäten erregt werden.
- E) Der Geschmack „bitter“ besitzt die niedrigste Reizschwelle.

20.17 Lernen, Gedächtnis, Emotionen

1.) Welche Aussage zum Lernen ist richtig?

- A) Habituation ist eine Gedächtnisinstanz
- B) Die Habituation ist eine Anpassung der sensorischen Strukturen an einen dauerhaften Reiz.
- C) Die Habituation beschreibt einen wiederholten Reiz, der nach einiger Zeit vermindert wahrgenommen wird.
- D) Die Habituation beschreibt einen einmaligen Reiz, der für die verstärkte Wahrnehmung von zukünftigen Reizen sorgt.
- E) Die Habituation sorgt für die Veränderung der physiologischen Sensoren für den wahrzunehmenden Reiz.

2.) Welche Aussage zu den Gedächtnisinstanzen ist richtig?

- A) Die erste Stufe des Gedächtnisses speichert nur knapp 1 Sekunde und heißt Kurzzeitgedächtnis.
- B) Nicht alle Sinneseindrücke müssen das sensorische Gedächtnis durchlaufen.
- C) Das Kurzzeitgedächtnis verknüpft Arbeits- und Langzeitgedächtnis miteinander.
- D) Gedächtnisinhalte im Langzeitgedächtnis halten immer ein Leben lang.
- E) Üben hilft, die Informationen länger im Kurzzeitgedächtnis zu behalten.

3.) Welche Aussage zur Langzeitpotenzierung trifft zu?

- A) An einer Synapse aktiviert das präsynaptisch ausgeschiedene Natrium einen AMPA-Rezeptor an der Postsynapse.
- B) Durch Aktivierung des AMPA-Rezeptors wird ein Ionenkanal geöffnet, durch den Calcium in die Zelle einströmt.
- C) Erst durch mehrere Impulssalven oder einen besonders langen Impuls der Präsynapse kann der NMDA-Rezeptor aktiviert werden.
- D) Die AMPA-Rezeptoren werden in Ruhe von Magnesium-Ionen blockiert.
- E) Durch NMDA-Rezeptoren kommt es durch den Calciumeinstrom zur NO-Bildung, welches die Glutamatfreisetzung im postsynaptischen Neuron steigert.

4.) Welche Aussage zu den Gedächtnisqualitäten ist richtig?

- A) Beim deklarativen Gedächtnis werden Inhalte gespeichert, die sich um Fertigkeiten und Gewohnheiten drehen.
- B) Episodische Gedächtnisinhalte verknüpfen Biografie mit Raum-Zeit-Koordinaten.
- C) Semantische Inhalte sind vom Betrachter abhängige Aussagen.
- D) Die Habituation ist eine Form der assoziativen Speicherung.

E) Die Konditionierung ist eine Form der nicht-assoziativen Speicherung.

5.) Welche Aussage zum limbischen System ist richtig?

- A) Die Hirnareale des Papez-Neuronenkreises sind wie folgt verbunden: Gyrus cinguli → Hippokampus → Corpus mamillare → Nucl. anterior thalami → Gyrus cinguli
- B) Das Corpus mamillare ist für die Gedächtnisinhaltsspeicherung zuständig.
- C) Das limbische System ist eine „Einbahnstraße“, die vom Gyrus cinguli zur Hippokampusformation läuft.
- D) Das limbische System besteht nur aus einer Rückkopplungsschleife, dem Papez-Kreis.
- E) Der Gyrus cinguli ist für die emotionale Wahrnehmung zuständig.

Homer: „Nun komm schon Gehirn: Du magst mich nicht und ich mag dich nicht. Aber da müssen wir jetzt leider durch. Danach werde ich dich auch wieder kräftig mit Bier ersäufen.“

The Simpsons

Egal, wie ihr die Klausur feiern wollt (auch wenn es sicher sinnvollere Möglichkeiten gibt als Bier):

Wir wünschen euch viel Kraft und Ausdauer für den Endspurt eurer Klausurvorbereitung. Wir hoffen, dass euch dieses Buch ein treuer und angenehmer Gefährte war.

Viel Erfolg ... und ...

„Möge die Macht mit euch sein.“

Star Wars

Exkurs: Clusterkopfschmerz

von Timothy White

Nachdem Ihr euch jetzt intensiv mit der Neurophysiologie beschäftigt und auch einige Krankheitsbilder kennengelernt habt, möchte ich Euch zum Schluss noch ein Krankheitsbild vorstellen, das einige Aspekte der Neurophysiologie vereint und bis heute ein pathophysiologisches Rätsel darstellt: Clusterkopfschmerz. Spannend ist er deswegen, weil Ihr Euch anhand dieser speziellen Erkrankung vielleicht besser vorstellen könnt, wie einige der Mechanismen, die Ihr in der Neurophysiologie und -anatomie kennenlernt, ineinandergreifen und was passiert, wenn dieses Zusammenspiel an irgendeiner Stelle nicht mehr „normal“ funktioniert, um so ein komplexes Krankheitsbild entstehen zu lassen. Zunächst müssen wir aber noch klären, was Clusterkopfschmerz eigentlich ist.

Clusterkopfschmerz gehört zu einer speziellen Gruppe von Kopfschmerzerkrankungen, die als trigemino-autonome Kopfschmerzen (TACs = **t**rigemino-**a**utonomic **c**ephalgias) bezeichnet werden. Diese TACs sind dadurch charakterisiert, dass sie nicht „nur“ Kopfschmerz erzeugen. Vielmehr kommt es zu einer Koaktivierung des trigeminalen, schmerzleitenden Systems und des autonomen Nervensystems, welches den Kopf- beziehungsweise Gesichtsbereich versorgt.

Clusterkopfschmerz ist der prominenteste Vertreter in der Gruppe der TACs und ist durch eine besonders starke Schmerzintensität charakterisiert. Er wird in der Literatur auch als „schlimmer als eine Amputation ohne Narkose“ beschrieben. Auf einer Schmerzskala von 0-10 bewerten Betroffene die einzelnen Attacken häufig mit „10“. Es handelt sich also um die schlimmsten, vorstellbaren Schmerzen.

Die Attacken können zwischen ein und acht Mal täglich auftreten und dauern normalerweise zwischen 30 bis maximal 180 Minuten an. Seinen Namen verdankt Clusterkopfschmerz seiner Tendenz jahreszeitlich gehäuft (engl. cluster = Haufen) aufzutreten. Ausserdem tritt er auch über den Tag gesehen mit einer uhrwerkartigen Präzision gehäuft zu bestimmten Tageszeiten auf (vornehmlich in den frühen Morgenstunden und abends/nachts).

Es gibt zwei Verlaufsformen, die episodische und die chronische Verlaufsform. Episodischer Clusterkopfschmerz macht seinem Namen alle Ehre und tritt vor allem saisonal in „bouts“ auf, die meist mehrere Wochen andauern, danach aber abklingen. Zwischen diesen „Clusterphasen“ sind die Betroffenen schmerzfrei. Im Falle des chronischen Clusterkopfschmerzes erleben die Betroffenen hingegen keine schmerzfreien Intervalle beziehungsweise die schmerzfreien Intervalle dauern maximal zwei Wochen an. Interessanterweise unterliegt die Intensität und Ausprägung der Erkrankung auch bei chronisch Betroffenen gewissen saisonalen Schwankungen.

Während einer Clusterattacke entstehen meist streng unilaterale, periorbital lokalisierte und, hinsichtlich ihrer Intensität, schlimmste Kopfschmerzattacken, die auch nach temporal und in den Bereich der Maxilla ausstrahlen können. Zeitgleich mit den starken Schmerzen treten auch spezielle Begleitsymptome auf, die durch das autonome Nervensystem gesteuert werden. Diese beinhalten sympathische und parasympathische Anteile, also unter anderem eine Aktivierung der ipsilateralen Tränen- und Nasendrüsen, ipsilaterale Miose, Ptose und Schweißsekretion auf der betroffenen Gesichtshälfte (*sh. Abb. C.1*).

Zusammenfassen kann man sagen, dass Clusterkopfschmerz die folgenden neurophysiologischen Komponenten umfasst, die es zu erklären gilt:

1. eine ausgeprägte zirkadiane/zirkannuale Rhythmik
2. autonomen Begleitsymptome
3. sehr intensive Schmerzen

Man ging lange Zeit davon aus, dass Clusterkopfschmerz, so wie Migräne auch, ein rein vaskuläres Phänomen sei. Man nahm an, dass pathologisch dilatierende Gefäße den Schmerzkreislauf „in Gang“ bringen und die Ursache auch dort irgendwo zu suchen sei. Irgendwann fand man jedoch heraus, dass es zwar eine vaskuläre Komponente gibt, diese jedoch höchstwahrscheinlich eine neurogene Ursache hat, und dass Clusterkopfschmerz nicht peripher



Abb. C.1: Linksseitige Clusterattacke mit ipsilateralen autonomen Symptomen: Ptosis, vermehrte Transpiration, Lacrimation.

entsteht, sondern zentral durch eine Art „Oszillator“. Diese Annahme wird vor allem dadurch gestützt, dass im Falle von Clusterkopfschmerz nicht nur lokale Entzündungsmediatoren wie VIP und CGRP sezerniert werden, sondern gleichzeitig auch neuroendokrine Effekte, wie beispielsweise niedrige Cortisol- und Melatoninkonzentrationen, beobachtet werden. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass während einer Clusterattacke ein bestimmtes Areal im Hypothalamus aktiviert ist. Der Hypothalamus ist auch im Gesunden der „zentrale Motor“ für zirkadiane und zirkannuale Rhythmen, sodass es plausibel erscheint, dass er am Clusterkopfschmerz beteiligt ist.

Wie kann man sich also die Entstehung einer Clusterkopfschmerzattacke vorstellen?

Man geht von einem Teufelskreis aus. Allerdings ist noch nicht klar, wo dieser genau entsteht. Ein aktuelles Erklärungsmodell geht davon aus, dass es einen zentralen Oszillator im Hypothalamus gibt, welcher das parasympathische System aktiviert. Dieser zentrale Oszillator ist höchstwahrscheinlich der posteriore Hypothalamus, welcher aus bisher ungeklärten Gründen den **Ncl. salivatorius superior** (SSN) im Hirnstamm aktiviert. Der SSN führt efferente, präganglionäre Fasern aus dem N. facialis zum Ganglion pterygopalatinum (SPG), wo diese auf postganglionäre Neurone umgeschaltet werden und von dort aus unter anderem die nasale Mucosa und die Tränendrüsen versorgen. Ausserdem laufen durch das SPG noch sympathische Fasern aus dem Plexus caroticus und sensorische Fasern, welche ursprünglich aus dem N. maxillaris des N. trigeminus stammen.

Die parasympathischen Fasern aus dem SSN versorgen allerdings nicht nur die entsprechenden Drüsen sekretorisch, sondern auch die meningealen Gefäße. Man hat herausgefunden, dass diese Gefäße auf parasympathische Stimuli hin mit Dilatation und Veränderung ihrer Permeabilität für Plasmaproteine reagieren. Diese Veränderungen begünstigen das Entstehen einer neurogenen Entzündung.

Denkbar ist nun, dass in den meningealen Gefäßen eine neurogene Entzündung entsteht, welche durch die, über den Hypothalamus ausgelöste, Überaktivität des parasympathischen Systems begünstigt wird. Dies wiederum führt dann wahrscheinlich zu einer Reizung der trigeminalen Afferenzen des N. ophtalmicus, sodass die für Clusterkopfschmerz charakteristischen periorbitalen Schmerzen entstehen.

Diese nozizeptiven Signale aus den meningealen Gefäßen erreichen den **trigeminozervikalen Komplex** (TCC) im Hirnstamm, welcher einerseits die Schmerzsignale an den Thalamus weiterleitet, andererseits aber auch über Interneurone mit dem SSN verbunden ist. Und hier schließt sich der Kreis. Das Zusammenspiel zwischen parasympathischer Überaktivierung über den SSN, der über Interneurone auch mit dem TCC verbunden ist, ist ein Kurzschluss zwischen parasympathischem und trigeminalem System, den man auch als den trigeminomino-autonomen Reflex bezeichnet (TPR, siehe Abb. C.2).

Wahrscheinlich kommt es im Zuge dieses Reflexes zur Ausbildung eines Teufelskreises, wodurch sich die Ereignisse gegenseitig „hochschaukeln“: Einerseits entstehen über die andauernde Reizung der trigeminalen Afferenzen die starken Schmerzen und andererseits, durch die Überaktivität des Parasympathikus, ein Teil der autonomen Begleitsymptome. Denkbar wäre, dass der Sympathikus, durch die überschießende parasympathische Aktivität, versucht den Parasympathikus zu antagonisieren, wodurch schließlich der sympathische Anteil der autonomen Begleitsymptome entsteht (zum Beispiel vermehrtes Schwitzen im Gesichtsbereich).

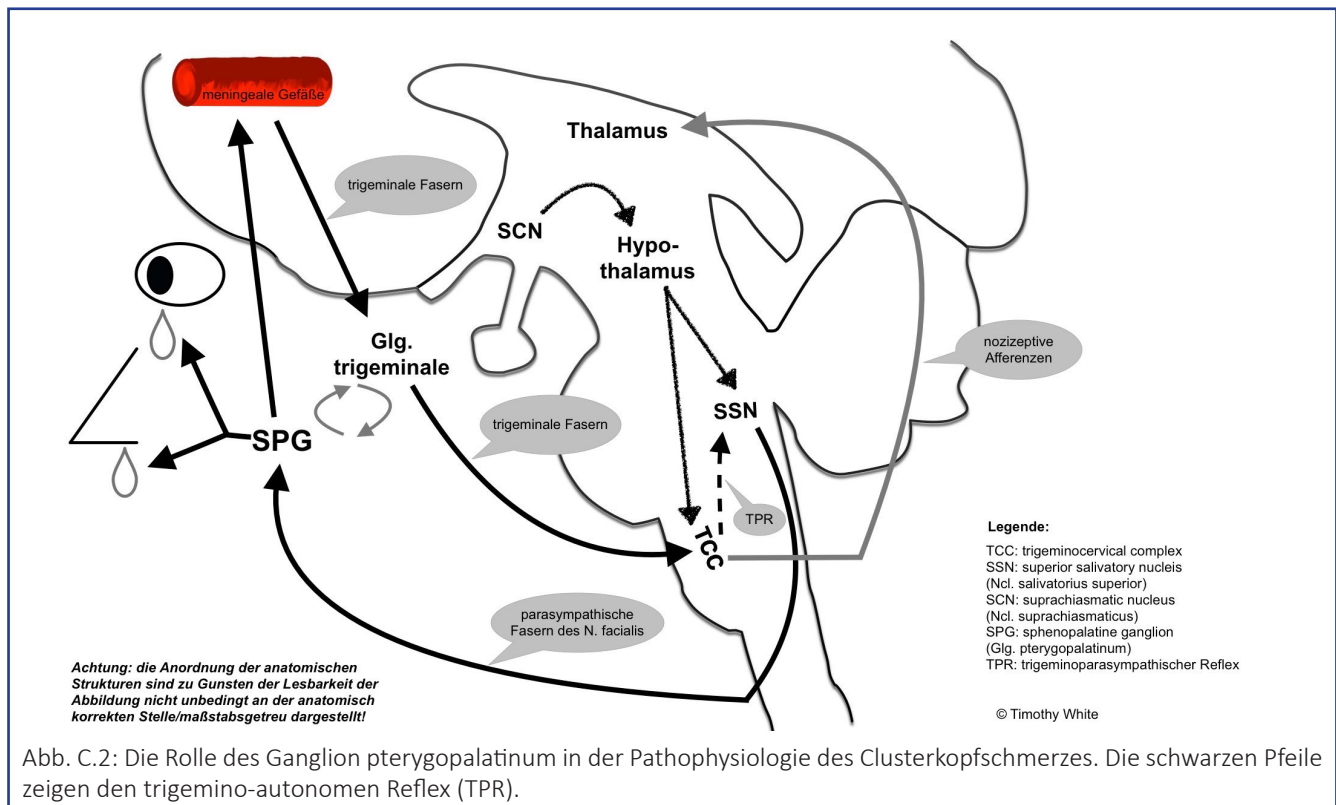


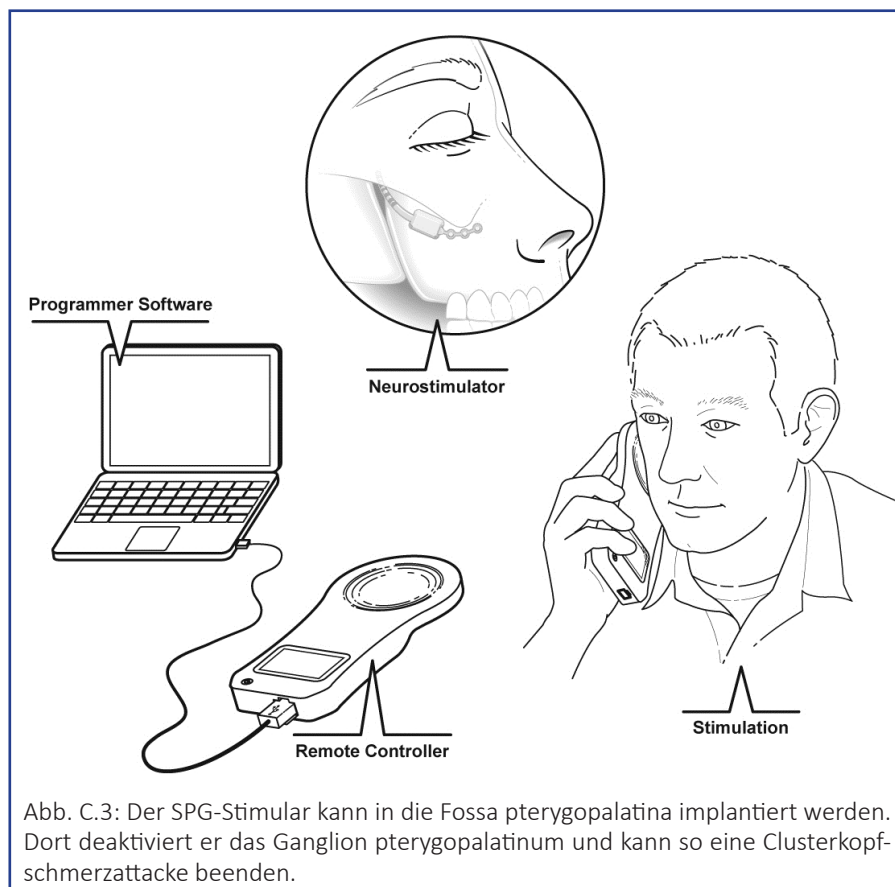
Abb. C.2: Die Rolle des Ganglion pterygopalatinum in der Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes. Die schwarzen Pfeile zeigen den trigemino-autonomen Reflex (TPR).

So kann man sich ungefähr die pathophysiologischen Vorgänge beim Clusterkopfschmerz vorstellen. Jetzt fragt Ihr Euch vielleicht, wie man Clusterkopfschmerz therapeutisch überhaupt behandeln kann. Die Antwort ist, dass es keine Medikamente gibt, die gezielt gegen Clusterkopfschmerz wirken. Es stehen aber einige Medikamente und Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, mit denen man gute Erfahrungen gemacht hat. Pharmakologisch gibt es sowohl Medikamente, die man gegen eine akute Attacke einsetzt, als auch prophylaktische Medikamente. Eine Möglichkeit der Akutbehandlung ist die Inhalation reinen Sauerstoffs über eine spezielle „non-rebreather“-Maske und einer hohen Flowrate von mindestens 7 L/min (oft auch mehr als 10 L/min) über mindestens 20 Minuten. Zusätzlich kommen in der Behandlung von akuten Attacken auch Triptane (5-HT-Agonisten) zum Einsatz, die normalerweise in Form von Nasensprays oder Injektionen verabreicht werden müssen, weil Medikamente, die erst die Magen-Darm-Passage durchlaufen müssen, meistens erst dann wirken, wenn die Attacke ohnehin schon von alleine abgeklungen wäre.

Mit Hinblick auf die prophylaktische Behandlung gibt es kein Medikament, das wirklich gezielt gegen Clusterkopfschmerz wirkt. Der Wirkmechanismus dieser Medikamente ist auch weitestgehend unklar. Medikamente, mit denen man bisher in der Prophylaxe dennoch gute Erfolge erzielen konnte, beinhalten Verapamil (Calciumrezeptorantagonist/ Antiarrhythmikum), Lithiumsalze (normalerweise für die Behandlung von bipolaren Störungen verwendet) und Topiramal (Antiepileptikum).

Neben pharmakologischen Möglichkeiten, existieren auch eine Reihe von invasiven Verfahren, bei denen meistens über implantierbare Elektroden neuromodulierende Effekte erzielt werden, wie beispielsweise die Tiefenhirnstimulation oder die okzipitale Nervenstimulation. Diese Verfahren sind allerdings komplikationsträchtig. Ein relativ neues neuromodulierendes Verfahren stellt die SPG-Stimulation dar. Wir haben ja bereits bei der Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes gesehen, dass das SPG eine zentrale Rolle zu spielen scheint. Man weiß auch aus Versuchen aus der Vergangenheit, dass eine chemische Betäubung des SPG eine Attacke beenden kann. Diesen Mechanismus macht sich ein neuartiger Neurostimulator zunutze. Der sogenannte SPG-Stimulator (Pulsante Microstimulator®) wird über einen kieferchirurgischen Eingriff in die Fossa pterygopalatina implantiert, sodass seine Elektrode an das SPG heranreicht (sh. Abb. C.3). Im Falle einer Attacke kann der Neurostimulator über eine Fernbedienung aktiviert werden. Das Implantat wird dann über Induktionsstrom aktiviert und führt zu einer Hyperpolarisation des SPG, was einer Art „elektrischen Betäubung“ entspricht. Mit dieser Methode können einzelne Clusterkopfschmerzattacken beendet werden – häufig ohne dass noch zusätzliche Medikamente zum

Einsatz kommen müssen. Darüber hinaus zeigt der Stimulator bei einigen Betroffenen auch eine prophylaktische Wirkung. Es handelt sich hier natürlich nicht um eine „Wunderheilung“, jedoch stellt der SPG-Stimulator bisher die einzige Therapieform dar, welche direkt in einen zentralen pathophysiologischen Mechanismus des Clusterkopfschmerzes eingreift. Die verfügbaren Medikamente hingegen wirken, nach allem, was man bisher weiß, nur indirekt und über Mechanismen, die in Bezug auf den Clusterkopfschmerz weitestgehend noch nicht verstanden sind.



Weiterführende Literatur:

- May, A. (2005): *Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management*. Lancet 2005; 366:843-55
- Jürgens, T. P., May, A. (2014): *Role of Sphenopalatine Ganglion Stimulation in Cluster Headache*. Curr Pain Headache Rep (2014), 18:43
- Goadsby, P. J. (2002): *Pathophysiology of Cluster Headache: a trigeminal autonomic cephalgia*. Lancet Neurology 2002; 1: 251-57
- Jürgens, T., Paulus, W., Tronnier, V., Gaul, C., Lampl, A., Gantenbein, A., May, A., Diener, H.-C.: *Einsatz neuro-modulierender Verfahren bei primären Kopfschmerzen. Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft*. Nervenheilkunde 1-2/2011.
- Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft: www.dmgk.de

Anhang

Wer liest schon Anhänge? Wir haben für euch eine Übersicht aus wichtigen Hormonen und Formeln erstellt. Solltet ihr also jemals auf der Suche nach einer wichtigen Information sein und keine Lust haben, durch das Buch zu blättern, dann werdet ihr vielleicht hier fündig.

Hormone	566
Wichtige Formeln.....	570
Literaturverzeichnis	573
Danksagung.....	574
Index.....	575

Hormone

Alle Hormone vollständig aufzulisten würde ein weiteres Buch füllen. Wir beschränken uns hier deshalb auf die in diesem Buch besprochenen wichtigen Hormone. Ihr findet die wichtigsten Rezeptoren, an die sie binden, und die wesentlichen Wirkungen, die sie in unserem Körper erzielen. Die meisten Hormone vermitteln jedoch noch mehr Wirkungen, die wir in dieser Auflistung aber unter Umständen nicht erwähnen. Einen ausführlicheren Eindruck der Hormone erhaltet ihr in den jeweiligen Kapiteln.

Hormon	Ausschüttung	Rezeptor	Wirkungen
ACTH	Hypophyse (aus POMC)	G _s -gekoppelt	Nebennierenrinde: Cortisol-Ausschüttung
ADH (Vasopressin)	Hypothalamus (bei steigender Blutosmolarität)	V ₁ (Gefäße), V ₂ (Niere): G _s -gekoppelt	Niere: Steigerung der Wasserresorption (durch Einbau von Typ-2-Aquaporinen) Gefäße: Vasokonstriktion
Adrenalin, Noradrenalin	Nebennierenmark (sympathischer Transmitter)	α ₁ : G _q -gekoppelt; α ₂ : G _i -gekoppelt; β ₁ , β ₂ , β ₃ : G _s -gekoppelt	Gefäße: α ₁ : Vasokonstriktion β ₂ (Adrenalin): Vasodilatation Gastrointestinaltrakt: α ₂ , β ₁ : Dilatation (zirkuläre / longitudinale Muskulatur) α ₁ : Kontraktion (Sphinkteren) Bronchien: β ₂ : Erschlaffung Braunes Fettgewebe: β ₃ : Thermogenese Leber, Fett: β ₂ : Glykogenolyse, Gluconeogenese, Lipolyse
Aldosteron	Nebennierenrinde (über Angiotensin II)	nukleärer Rezeptor	Niere: Einbau von eNaC und Na ⁺ -/K ⁺ -ATPase in die Sammelrohrmembran
Angiotensin II	aus Angiotensinogen (Leber)	G _q -, G _i -gekoppelt	Gefäße: Kontraktion Nebenniere: Freisetzung von Aldosteron und Adrenalin Hypothalamus: Durst
ANP	Herzohren (bei Dehnung durch hohes Blutvolumen)	membranständige Guanylatcyclyase	Niere: Senkung von Reninfreisetzung und Natriumresorption Nebenniere: Senkung der Aldosteronausschüttung Gefäße: Vasodilatation

Hormon	Ausschüttung	Rezeptor	Wirkungen
Calcitonin	Schilddrüse (bei niedrigem Blutcalciumspiegel)	G _s -gekoppelt	Förderung des Knochenaufbaus
Calcitriol	Niere (durch Parathormon)	nukleärer Rezeptor	Darm/Niere: Calcium- und Phosphataufnahme Knochen: Umbau Hemmt Parathormonausschüttung
Cholecystkinin	Dünndarm (durch Fett- und Aminosäuren im Chymus)	CCK _a :G _q -gekoppelt	Pankreas: Steigerung der Sekretion Gallenblase: Kontraktion Darm: Zunahme der Motilität
Cortisol	Nebennierenrinde: CRH → ACTH → Cortisol Stresshormon; Vorbrenner für Adrenalin	nukleärer Rezeptor	<ul style="list-style-type: none"> • Organreifung • steigert Herzkraft und Blutdruck • immunsuppressiv • entzündungshemmend • steigert HCl-Sekretion im Magen • Gluconeogenese, hebt den Blutzuckerspiegel an • Lipolyse
CRH	Hypothalamus	G _s -gekoppelt	Hypophyse: ACTH-Ausschüttung
Erythropoetin	Niere (bei Hypoxie)	Zytokinrezeptor (JanusKinase)	<ul style="list-style-type: none"> • Bildung neuer Erythrozyten • Angiogenese
FSH	Hypophyse	G _s -gekoppelt	Sertolizellen (Mann): Wachstumsfaktoren, Östradiolsynthese Granulosazellen (Frau): Progesteronsynthese
Ghrelin	<ul style="list-style-type: none"> • Pankreas • Magen • Hypophyse 	G-Protein-gekoppelt	<ul style="list-style-type: none"> • fördert Ausschüttung des Wachstumshormons • fördert Nahrungsaufnahme
GIP	K-Zellen des Duodenums (bei Hyperosmolarität im Chymus durch Glucose)	G-Protein-gekoppelt	<ul style="list-style-type: none"> • steigert Insulinsekretion • beeinflusst Fettstoffwechsel
Glucagon	A-Zellen des Pankreas (bei niedrigem Blutzuckerspiegel)	G _s -gekoppelt	Glykogenabbau, Gluconeogenese
GnRH	Hypothalamus	G _q -gekoppelt	Hypophyse: LH-, FSH-Ausschüttung
(β-)hCG	Placenta	G _s -gekoppelt	Gelbkörper: Progesteron-Synthese

Hormon	Ausschüttung	Rezeptor	Wirkungen
Histamin	<ul style="list-style-type: none"> Mastzellen (bei Entzündungen) ECL-Zellen des Magens (bei Vagus-Aktivität) 	Gefäße, Bronchien: H_1 : G_q -gekoppelt Belegzellen des Magens: H_2 : G_s -gekoppelt	Gefäße und Bronchien: Konstriktion Belegzellen: HCl-Sekretion
IGF	Leber (durch Somatotropin)	Tyrosinkinase	Wachstum (sh. Somatotropin)
Insulin	B-Zellen des Pankreas (bei hohem Blutzuckerspiegel, durch GLP-1, Acetylcholin und Aminosäuren)	Tyrosinkinase	Muskel (GLUT4): Proteinbiosynthese Fett (GLUT4): Fettsäuresynthese, Fettspeicherung Leber: Glykolyse
LH	Hypophyse	G_s -gekoppelt	Leydigzellen (Mann): Testosteronsynthese Thekazellen (Frau): an Östrogensynthese beteiligt Granulosazellen (Frau): an Östrogensynthese beteiligt, Ovulation
MSH	Hypophyse (aus POMC)	G-Protein-gekoppelt	stimuliert Melanozyten
Orexin	Hypothalamus	G_q -gekoppelt	<ul style="list-style-type: none"> stimuliert braunes Fettgewebe stimuliert Wachheit erhöht Nahrungsaufnahme
Östradiol (Östrogen)	Theka- / Granulosazellen (gemeinsam): GnRH → FSH → Östradiol Fettgewebe	nukleärer Rezeptor	<ul style="list-style-type: none"> Knochenaufbau Fettstoffwechsel Entwicklung der Geschlechtsorgane
Oxytocin	Hypothalamus (bei Hautkontakt, Saugimpuls des Säuglings)	G_q -gekoppelt	<ul style="list-style-type: none"> Weheneinleitung Mutter-Kind-Bindung Milchejektion
Pankreatisches Polypeptid	PP-Zellen des Pankreas (nach Mahlzeiten und körperlicher Leistung)	G-Protein-gekoppelt	<ul style="list-style-type: none"> stimuliert Magensäuresekretion hemmt Motilität des Darms und Enzymproduktion des Pankreas
Parathormon	Nebenschilddrüse (bei niedrigem Blutcalciumspiegel)	G_s -, G_q -gekoppelt	Niere: Calciumresorption, hemmt die Phosphatresorption, fördert die Calcitriolsynthese Knochen: Ausbau von Calcium und Phosphat

Hormon	Ausschüttung	Rezeptor	Wirkungen
Progesteron	<ul style="list-style-type: none"> • Granulosazellen • Corpus luteum • Placenta 	nukleärer Rezeptor	Aufrechterhaltung der Schwangerschaft
Prolaktin	Hypophyse (durch TRH, Opiode, Oxytocin; Ausschüttung hemmbar durch Dopamin)	Zytokinrezeptor (Janus-Kinase)	<ul style="list-style-type: none"> • Milchproduktion • Brutpflegeverhalten
Sekretin	Duodenum (bei niedrigem pH des Chymus)	G _s -gekoppelt	<p>Pankreas: steigert Bikarbonatsekretion</p> <p>Magen: hemmt Gastrinausschüttung, hemmt HCl-Sekretion</p>
Somatostatin	<ul style="list-style-type: none"> • Hypothalamus • D-Zellen des Pankreas 	G-Protein gekoppelt	<ul style="list-style-type: none"> • hemmt Ausschüttung von Insulin, Glukagon, Gastrin • hemmt Ausschüttung von Somatotropin
Somatotropin (Wachstumshormon)	Hypophyse	Zytokinrezeptor (Janus-Kinase)	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptwirkung vermittelt durch IGF-1 • anabole Wirkung auf Muskel, Leber und Knochen • erhöht Blutzuckerspiegel
Testosteron	Leydigzellen: GnRH → LH → Testosteron	nukleärer Rezeptor	<ul style="list-style-type: none"> • Muskel-, Knochenwachstum • Erythropoese • Entwicklung der Geschlechtsorgane
Thrombopoetin	<ul style="list-style-type: none"> • Leber • Niere • Knochenmark 	Zytokinrezeptor (Janus-Kinase)	<ul style="list-style-type: none"> • stimuliert Megakaryozyten • erhöht Thrombozytenzahl
Thyroxin (T4) Triiodthyronin (T3)	Schilddrüse: TRH → TSH → Thyroxin	nukleärer Rezeptor	<ul style="list-style-type: none"> • erhöht Grundumsatz • Wachstum • Organentwicklung • steigert Herzzeitvolumen-, -frequenz-, -kraft • stimuliert Atmung • anabole und katabole Stoffwechselwege • Thermogenese
TRH	Hypothalamus	G _q -gekoppelt	Hypophyse: TSH-Ausschüttung
TSH	Hypophyse (durch TRH)	G _s -gekoppelt	Schilddrüse: Thyroxin-Ausschüttung

Wichtige Formeln

Name	Formel
Akkommodationsbreite	$A = \frac{1}{\text{Nahpunkt}} - \frac{1}{\text{Fernpunkt}}$
Anionenlücke	$\text{Anionenlücke} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$
Arbeit	$W = F \times s$
Atemminutenvolumen	$\text{Atemzugvolumen} \times \text{Atemfrequenz}$
Ausscheidungsrate	$AR = \dot{V}_U \times c_U$
Blutvolumen	$\text{Blutvolumen} = \frac{\text{Plasmavolumen}}{1 - \text{Hämatokrit}}$
Body-Mass-Index	$BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$
Brechkraft	$\frac{1}{g} + \frac{1}{b} = D = \frac{1}{f}$
Compliance (Dehnbarkeit)	$C = \frac{\Delta V}{\Delta p}$
Dalton-Gesetz	$p_X = F_X \times (p_{\text{gesamt}} - p_{\text{H}_2\text{O}})$
Effektiver Filtrationsdruck	$P_{\text{eff}} = \Delta p - \Delta \pi =$ $= (p_i - p_a) \times (\pi_i - \pi_a)$
Elastizitätskoeffizient	$E = \frac{\Delta p}{\Delta V}$
Elastizitätsmodul	$\kappa = \frac{\Delta p}{\Delta V} \times V$
Erregungsleitungsgeschwindigkeit	$v = \lambda \times \tau$
Fick'sches Diffusionsgesetz	$\text{flux} = -D \times \frac{F}{d} \times \Delta c$ $\text{flux} = -P \times F \times \Delta c$

Name	Formel
Filtrationsrate	$FR = GFR \times \text{Konzentration der Substanz}$
Fraktionelle Ausscheidung	$fR = \frac{AR}{FR} \times 100$
Frequenz	$f = \frac{1}{T}$
Kondensator	$C = \frac{Q}{U}$
Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung	$E = 61mV \times \log \frac{P[Na^+_o] + P[K^+_o] + P[Cl^-_i]}{P[Na^+_i] + P[K^+_i] + P[Cl^-_o]}$
Hagen-Poiseuille-Gesetz	$Q = \frac{\Delta p \times \pi \times r^4}{8 \times \eta \times l}$
Henderson-Hasselbalch-Gleichung	$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$
Henry-Gesetz	$c_x = \alpha_x \times p_x$
Herzzeitvolumen / Herzminutenvolumen	$HZV = \text{Schlagvolumen} \times \text{Herzfrequenz}$ $HZV = \frac{P_a - P_v}{TPR}$ $HMV = \frac{\text{Sauerstoffaufnahme pro Minute}}{\text{Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz}}$
Ionenstrom	$I_x = g_x \times (V_m - E_x)$
Kapazität	$C = \frac{Q}{U}$
Klärrate	$\dot{V}_{KR} = \frac{\dot{V}_U \times c_U}{c_{PL}}$
Laplace-Gesetz	$K = p \times \frac{r}{2d}$
Leistung	$P = \frac{W}{t}$

Name	Formel
Membranlängskonstante	$\lambda = \sqrt{\frac{r \times R_M}{2 R_i}}$
Membranzeitkonstante	$\tau = R_M \times C_M$
Nernst-Gleichung	$E = \frac{61 mV}{z} \times \log \frac{[X_o]}{[X_i]}$
Ohm'sches Gesetz	$R = \frac{U}{I}$
Respiratorischer Quotient	$RQ = \frac{\text{abgeatmetes } CO_2}{\text{eingeatmetes } O_2}$
Reynolds-Zahl	$RE = \frac{v \times D \times \rho}{\eta}$
Schalldruck	$p = \frac{F}{A}$
Schalldruckpegel	$L_p = 20 \times \log \left(\frac{P_x}{P_0} \right)$
Schockindex	$\text{Schockindex} = \frac{\text{Puls}}{\text{systolischer Blutdruck}}$
Starling-Gleichung	$J_V = K_f \times P_{\text{eff}}$ $J_V = F \times k \times (\Delta P - \Delta \pi)$
Stromstärke	$Q = \frac{\Delta V}{\Delta t} = A \times v = \text{const.}$
Total peripherer Widerstand	$TPR = \frac{\text{Arteriovenöse Druckdifferenz}}{HZV}$
Tubuläre Transportrate	$TTR = FR - AR$
Wellenlänge	$\lambda = \frac{c}{f}$
Wirkungsgrad	$\text{Wirkungsgrad} = \frac{\text{genutzte Energie}}{\text{aufgebrachte Energie}} \times 100 \quad [\%]$

Literaturverzeichnis

- Schmidt – Lang – Thews: Physiologie des Menschen, 29. Auflage, Springer-Verlag
- Klinge – Pape – Kurtz – Silbernagl: Physiologie, 8. Auflage, Thieme-Verlag
- Duale Reihe: Physiologie, 1. Auflage, Thieme-Verlag
- Speckmann – Hescheler – Köhling: Physiologie, 5. Auflage, Springer-Verlag
- Gekle – Wischmeyer: Taschenlehrbuch Physiologie, 1. Auflage, Thieme-Verlag
- Müller-Esterl: Biochemie, 2. Auflage, Spektrum-Verlag
- Löffler – Petrides – Heinrich: Biochemie und Pathobiochemie, 8. Auflage, Springer-Verlag
- Kandel – Schwartz: Principles Of Neural Science, Fifth Edition, Mc Graw Hill-Verlag
- Duale Reihe: Pharmakologie und Toxikologie, 1. Auflage, Springer-Verlag

Danksagung

Und damit endet sie, die Reise durch unseren Körper und die Faszination Physiologie. Auch wenn die Physiologie zeitweise sehr anstrengend sein kann, so hoffen wir, dass ihr trotz allem an unserer Begeisterung für dieses Fach teilhaben konntet und das ein oder andere gelernt habt.

Auch dieses Buch würde ohne manche Menschen nicht existieren. Unser Dank gilt dem Zentrum für Physiologie der Goethe-Universität Frankfurt am Main. Ohne die lehrreichen und interessanten Vorlesungen, Seminare und Praktika wäre unser Faszination für die Physiologie vielleicht nie geweckt worden.

Nicht zu vergessen ist unser Dank an unsere Familien – besonders unsere Eltern –, die viel mit uns aushalten mussten und uns dennoch immer unterstützt haben, unsere Freunde und alle anderen, von denen jeder und jede uns auf die eine oder andere Weise unterstützt hat.

Ganz besonders möchten wir uns außerdem bedanken bei:

Belkys Leisten: Vielen Dank für deine vielen Ratschläge und deine Zeichnungen und Abbildungen, die wir in dieser Auflage nun digitalisiert haben. Ein gutes Lehrbuch lebt von seinen Bildern.

Timothy White: Wir freuen uns, dass du die Zeit für ein klinisches Kapitel gefunden hast. Wozu lernt man denn sonst den ganzen Kram?

Johanna Feucht: Wir lieben dein wundervolles Titelbild. Danke!

Außerdem herzlichen Dank an:

Nick Seluk: Thanks a lot for your wonderful comics! Wer mehr von seinen Comics sehen möchte, sollte hier vorbeischaun: <http://theawkwardyeti.com/>

Enrico Wondra: Vielen Dank für das ursprüngliche Design, auf dem wir aufbauen konnten.

Zu guter Letzt ein herzliches Dankeschön, an die, ohne die dieses Buch nie existieren würde: an euch, liebe Leser. Ihr habt uns das wertvollste geschenkt, das es gibt: eure Zeit. Dafür sind wir euch zutiefst dankbar. Wir hoffen, dass wir eure Zeit nicht vergeudet haben.

Viel Spaß und viel Erfolg in der Physiologie!

Kevin de Silva, Dhurjati Paul & Stephan M.G. Schäfer

Index

Symbole

2,3-Bisphosphoglycerat 219
 11-cis-Retinal 479
 21-Hydroxylase 341
 α_1 -Adrenorezeptor 121
 α_1 -Antitrypsinmangel 207
 α_1 -Globuline 238
 α_2 -Globuline 238
 α -Aktinin 45
 α -Amylase 301
 α -Block 418
 α -Motoneuron 30
 α -Wellen 418
 α - γ -Koaktivierung 389
 β_1 -Adrenorezeptor 25, 71, 76
 β_2 -Adrenorezeptor 122
 β_3 -Adrenorezeptor 367
 β -Globuline 238
 β -hCG 346
 β -Oxidation 353
 β -Wellen 418
 γ -Globuline 238
 γ -Motoneuron 389
 γ -Wellen 418
 δ -Wellen 418
 θ -Wellen 418

A

AB0-System 257
 Aberration 475
 ACE 179
 ACE-Hemmer 180
 Acetazolamid 184
 Acetylsalicylsäure 254
 Acetylcholinesterase 31
 Acetylcholinrezeptor
 Muskarinerges Acetylcholinrezeptor
 M_2 -Rezeptor 72, 77
 M_3 -Rezeptor 206, 277, 283, 285
 Nikotinerges Acetylcholinrezeptor
 25, 36
 Achalasie 294
 Achillessehnenreflex 390
 Achsenparalleler Strahl 473
 ACTH 333
 Adaptation 480
 Adaption 491
 Addison-Krise 337
 Adenohypophyse 313
 Adenosin 427
 Adenylatcyclase 26

ADH 140, 171, 172, 312
 Adipositas 309
 Adrenalin 122, 206
 Adrenogenitales Syndrom 341
 Adrenorezeptor
 α_1 -Adrenorezeptor 121
 β_1 -Adrenorezeptor 25, 71, 76
 β_2 -Adrenorezeptor 122, 206
 β_3 -Adrenorezeptor 367
 Advanced glycation end products
 320
 Adventitia 110
 Aerobe Glykolyse 53
 Afferente Ataxie 413
 Afferenzkopie 410
 Akinesie 407
 Akinetopsie 498
 Akkommodation 473
 Akkommodationsbreite 474, 539
 Akromegalie 348
 Aktin 45
 Aktionspotential 21
 Myokardial 63
 Aktive Hyperämie 124
 Aktiver Transport 10
 Primär aktiver Transport 11
 Sekundär aktiver Transport 11
 Tertiär aktiver Transport 11, 303
 Aktive Zone 31
 Akustisch evoziertes Potential 420
 Akutphase-Protein 238
 Albumin 238
 Aldosteron 141, 181
 Aldosteron-Antagonisten 186
 Alkalose 226
 Metabolisch 226
 Respiratorisch 227
 Allergie 206, 270
 Alles-oder-Nichts-Gesetz 23
 Allgemeine Gasgleichung 209
 all-trans-Retinal 479
 Alphablock 418
 Alpha-Wellen 418
 Altersschwerhörigkeit 535
 Altersweitsichtigkeit 475, 477
 Alveolarepithelzelle 191
 Alzheimer 516
 Amakrinzelle 487
 Amblyopie 499
 Amilorid 186
 Ammoniak 226
 Amnesie 513, 516
 AMPA-Rezeptor 377
 Amygdala 514, 518
 Anabolika 341, 363
 Anaerobe Glykolyse 53
 Anaerobe Schwelle 358

Analgesie 438
 Analgetika 440
 Anämie 244
 Aplastische Anämie 245
 Eisenmangelanämie 244
 Hämolytische Anämie 245
 Hyperchrome, makrozytäre Anämie 244
 Hypochrome, mikrozytäre Anämie 244
 Megaloblastäre Anämie 244
 Normochrome, normozytäre Anämie 244
 Perniziöse Anämie 244
 Sichelzellanämie 245
 Thalassämie 245
 Androgene 339
 Androstendion 343
 Angina pectoris 106, 123
 Angiogenese 130
 Angiotensin Converting Enzyme
 179
 Angiotensin I 179
 Angiotensin II 123, 141, 180
 Angiotensinogen 179
 Angsterkrankung 518
 Anionenlücke 2
 Anorexigene 307
 Anosmie 508
 ANP 140, 188
 Ansatzrohr 463
 Anschlagszuckung 51
 Anterograde Amnesie 513, 516
 Antiarrhythmika 66
 Antibaby-Pille 347
 Antidiurese 170, 172
 Antidiuretisches Hormon 140, 171,
 172, 312
 Antikörper 238, 267
 IgA 269
 IgD 269
 IgE 269
 IgG 269
 IgM 269
 Anti-Nogo 398
 Antiphlogistika 440
 Antipporter 9
 Antithrombin 251
 Antitrypsinmangel 207
 Aphasie 463
 Broca-Aphasie 463
 Globale Aphasie 464
 Wernicke-Aphasie 464
 Aplastische Anämie 245
 Apneustische Atmung 235
 Apnoe 197
 Apoplex 382

- aPTT 253
 Aquaporin 9, 170
 Arachidonsäure 334
 ARAS 423, 430, 514
 Arbeit 351
 Dynamische Arbeit 356
 Statische Arbeit 356
 Arbeitsdiagramm 80
 Konstruktion 83
 Arbeitsgedächtnis 512, 525
 Area preectalis 475
 Area tegmentalis 518
 Arrestin 480
 Arteria hepatica 295
 Arterielle Mitteldruck 137
 Arterielle Tonometrie 530
 Arteriolen 147
 Artikulation 463
 ASIC 437
 Asphyxie 197
 Aspirin 254, 440
 Assoziatives Lernen 510
 Asthma bronchiale 206
 Astigmatismus 475, 538
 Astrozyt 377, 421
 Ataxie 413
 Atembremse 234
 Atemgrenzwert 196
 Atemhilfsmuskeln 192
 Atemkurve 232
 Atemminutenvolumen 196
 Atemneurone 231
 Atemreflexe 234
 Atemregulation 231
 Atemreize 232
 Atemwegswiderstand 203
 Atemzugvolumen 194
 Atherosklerose 131
 Atmungskette 353
 ATPasen 10
 ATPS 532
 Atriales natriuretisches Peptid 140, 188
 Atrophie 55
 Audiometrie 457, 534
 Auerbach-Plexus 292
 Auflösung
 Auditorisches System 459
 Visuelles System 477
 Auge 472
 Augenhintergrund 483
 Ausdauerleistungsgrenze 358
 Ausdauertraining 363
 Ausscheidungsrate 530
 Autakoide 127
 Autokrin 312
 Autophosphorylierung 317, 380
 Autoregulation 125
 Autorezeptor 379, 385
 Auxotone Kontraktion 51
 AV-Knoten 75
 Axillartemperatur 367
 Axonreflex 440
 Azidose 226
 Metabolisch 226
 Respiratorisch 227
 Azinus 281
 A β -Faser 430
 A δ -Faser 437, 442
- B**
- Babinski-Reflex 398
 Bahnung 391
 Bande-3-Protein 221, 240
 Bandscheibenvorfall 55
 Barbiturate 384, 385
 Barosensoren 139
 Barosensorenreflex 139
 Basalganglien 405
 Base Excess 226
 Basenüberschuss 226
 Basilarmembran 453
 Basis-Bolus-Therapie 320
 Basistonus 121
 Basophile Granulozyten 242
 Bauchpresse 356
 Bayliss-Effekt 125
 Bedside-Test 260
 Belastbarkeit 352
 Belastung 352
 Belegzelle 276
 Benzatropin 407
 Benzodiazepine 384, 385
 Bereitschaftspotential 402, 421
 Bernoulli-Gesetz 462
 Betablocker 106
 Beta-Wellen 418
 Betz-Riesenzelle 400, 404
 Bicepssehnenreflex 390
 Bikarbonat 2
 Bikarbonatpuffer 225
 Bildweite 473
 Bile Salt Export Pumps 296
 Bilirubin 298
 Biliverdin 298
 Binokuläre Plastizität 499
 Binokuläres Sehen 496
 Biot-Atmung 235
 Biotransformation 295
 Bipolarzelle 483
 Off-Bipolarzelle 484
 On-Bipolarzelle 486
 Bitemporale Hemianopsie 539
 Blastozyste 346
 Blickfeld 539
 Blinder Fleck 483, 539
 Blutarmut 244
 Blutbildung 239
 Blutdruck 121, 137, 362, 528
 Diastolischer Blutdruck 137, 362
 Statischer Blutdruck 142
 Systolischer Blutdruck 137
 Zentraler Venendruck 142
 Blutdruckmessung 138
 Direkte Blutdruckmessung 138
 Indirekte Blutdruckmessung 138
 Blutflussinduzierte Vasodilatation 128
 Blutgerinnung
 Calcium 253
 Endogener Mechanismus 250
 Exogener Mechanismus 248
 Blutgruppen 257
 AB0-System 257
 Rhesus-System 258
 Blut-Hirn-Schranke 407
 Bluthochdruck 141
 Blutplasma 237
 Blutplättchen 242
 Blutserum 237
 Bluttransfusion 259
 Blutungszeit 247
 Blutvolumen 237
 B-Lymphozyten 242, 267
 BMI 310
 BNP 189
 Body-Mass-Index 310
 Bogengang 465
 Signaltransduktion 466
 Bohr-Effekt 219
 BOLD-Effekt 421
 Botulinumtoxin 34
 Boyle-Mariott-Gesetz 198
 Bradykinin 180, 439
 Bradypnoe 197
 Braunes Fettgewebe 367
 Brennpunkt 472
 Brennpunktstrahl 473
 Brennwert 365
 Bridging 254
 Broca-Aphasie 463
 Broca-Areal 463
 Bronchialtonus 206
 Bronchioli respiratorii 191
 Brown'sche Molekularbewegung 3
 Brunner-Drüsen 285
 Bruttoarbeitsumsatz 360
 BTPS 532
 Bulbus olfactorius 504
 Bunsenlöslichkeitskoeffizient 209

C

- Cabrera-Kreis 100
 Caeruloplasmin 238
 Cajal-Zellen 290
 Calbindin 322
 Calcitonin 324
 calcitonin gene-related peptide 440, 442
 Calcitriol 322
 Calcium 2, 322
 Calcium-/Calmodulin-abhängige Kinase 379
 Calcium-induced Calcium release 119
 Calcium-induced Calcium Release 57, 69
 Calciumkanalblocker 66
 Calciumkanäle
 TRPV5 176
 Typ L 43, 57, 63, 69, 74, 119, 290
 Typ N und P/Q 34, 35, 376
 Typ T 63, 74, 290, 423
 Calciumsensitivierung 123
 Calmodulin 59, 119, 128, 379
 cAMP 26
 Cannabinoidrezeptor 515
 Capsaicin 438
 Carboanhydrase 166, 276, 284
 Carboanhydrase-Hemmer 184, 478
 Carrier 9
 Casein 305
 CCKA-Rezeptor 285
 CCKb-Rezeptor 277
 CD-Molekül 265
 Central pattern generator 396
 Cerebropontocerebellum 409
 C-Faser 437, 442
 CFTR 6, 281, 286
 cGMP 128
 CGRP 123, 440, 442
 Chemischer Gradient 2
 Chemische Synapse 30
 Chemische Triebkraft 13
 Chemosensoren 233
 Cheyne-Stokes-Atmung 235
 Chiasma opticum 493
 Chlorid 2
 Chloridkanäle 40
 Chlorid-Shift 221
 Cholecystokinin 285, 298, 299, 316
 Cholera 28
 Chromatische Aberration 475
 Chronaxie 523
 Chronische Schmerzen 442
 Chronisch obstruktive Lungen-
 erkrankung 207
 Chronisch-venöse Insuffizienz 145
 Chronotropie 76
 Chronotyp 428
 Chylomikronen 304
 Citratzyklus 53, 353
 Clearance 157, 530
 Kreatinin 159
 PAH 160
 Clostridium botulinum 34
 Cluster of differentiation 265
 CNG-Kanal 479, 505
 CO₂ 220, 232
 Cochlea 451
 Cocktailparty-Effekt 455
 Colliculi superiores 501
 Colon 291
 Commisura posterior 475
 Complex cell 495
 Compliance
 Kreislauf 135, 142
 Lunge 199
 COPD 207
 Corpus amygdaloideum 514, 518
 Corpus geniculatum laterale 493
 Corpus luteum 345
 Corpus luteum graviditatis 346
 Corpus mammillare 517
 Cortex entorhinalis 513
 Cortex perirhinalis 513
 Corticocorticale Afferenz 416
 Corticospinales System 403
 Corticotropin 333
 Cortikoliberin 333
 Corti-Organ 453
 Cortisol 279, 292
 COX 440
 COX-1 254
 COX-Hemmer 440
 CPR 109
 C-reaktive Protein 238
 CRH 333
 CRH-Test 337
 CRP 238
 CT-Faser 433
 Cubilinrezeptor 304
 Cupula 466
 Curare 37
 current sink 417
 current source 417
 Cushing-Reflex 126
 Cushing-Syndrom 337
 Cyclooxygenase 254, 440
 Cystische Fibrose 6, 286
 Cytosolische Guanylatzyklase 128
 Dalton-Gesetz 210
 Dauerleistungsgrenze 356
 Deep brain stimulation 408
 Defibrillation 78
 Deiters-Zelle 455
 Deklaratives Gedächtnis 513, 525
 Delta-Wellen 418
 Demenz 516
 Dendrit 372
 Dendritic spines 382
 Dendritische Zellen 263
 dense bodies 119
 Depolarisation 21, 63
 Depolarisierende Muskelrelexantien 37
 Depression 518
 Deprivation 499
 Desensitisierung 25, 376
 Dexamethason 337
 Diabetes insipidus 178
 Diabetes mellitus 168, 319
 Diacylglycerin 27
 Dialyse 162
 Differentialfühler 429
 Diffusion 3
 Vereinfachte Diffusion 9
 Diffusionsgesetz 4
 Diffusionsstörung 214
 Diffusionswege 149
 Digestive Phase 277
 Digitalis 12
 Dihydropyridin-Rezeptor 43, 57, 69, 119
 Dikrote Welle 134
 Dipol 92
 Direkte Blutdruckmessung 138
 Direkte Lichtreaktion 475
 Dissoziative Empfindungsstörung 435
 Distaler Tubulus 176
 Disynaptischer Reflex 392
 Diurese 170
 Druckdiurese 183
 Osmotische Diurese 183
 Wasserdiurese 183
 Diuretika 183
 Aldosteron-Antagonisten 186
 Carboanhydrase-Hemmer 184
 Kaliumsparende Diuretika 186
 Osmotische Diuretika 187
 Schleifendiuretika 185
 Thiaziddiuretika 185
 Divergenzbewegung 501
 Dopamin 348, 406
 Doping 363
 Doppler-Sonographie 529
 Dornfortsätze 382

D

Dromotropie 77
 Druckdiurese 183
 Druck-Fluss-Kurve 205
 Druckpuls 134
 Druckschwelle 433
 Druck-Volumen-Kurve 193
 Drüse 281
 D-Serin 378
 Dunkeladaptation 480
 Dunkeladaption 491
 Dunkelstrom 479
 Dünndarm 291
 Durchblutung
 Herz 105
 Niere 154
 Durchblutungsreserve 121
 Durchblutungssteigerung 120
 Dynamische Arbeit 356
 Dysdiadochokinese 413
 Dyspnoe 197

E

ECG 420
 Echinozyt 173, 241
 EDHF 130
 EEG 416
 Wellen 418
 Effektiver Filtrationsdruck
 Kreislauf 150
 Niere 157
 Efferenzkopie 409
 Eidetisches Gedächtnis 512
 Eigenreflex 390, 391
 Einsekundenkapazität 198
 Einsichtiges Lernen 511
 Einthoven-Ableitungen 98
 Einwärts gleichrichtende Kaliumkanäle 39
 Einzelzuckung 52
 Eisenmangelanämie 244
 Eisenresorption 305
 Eisprung 344
 Eiweißmangelödem 152
 Eizelle 344
 Ejektionsfraktion 81
 EKG 92, 525
 EKG-Checkliste 103
 Elastische Widerstände 199
 Elastizitätskoeffizient 135
 Elastizitätsmodul 135
 Elektrischer Vektor 91
 Elektrisches Feld 92
 Elektrische Synapse 30
 Elektrische Triebkraft 13
 Elektrochemischer Gradient 14
 Elektrocorticogramm 420

Elektroencephalogramm 416
 Wellen 418
 Elektrokardiogramm 525
 Elektromechanische Kopplung 42
 Herzmuskulatur 69
 Elektromyogramm 521
 Elektroneutralität 2
 Elektrophorese 237
 Elektrotone Erregungsfortleitung
 370, 372
 Embryoblasten 346
 EMG 521
 Emmetropie 475
 Emotionen 517
 eNaC 171, 181, 300
 Endocochleäre Emissionen 455
 Endocochleäres Potential 452
 Endokrin 312
 Endokriner Pankreas 315
 Endolymph 452, 465
 Endometrium 346
 Endothel 127
 Endotheliale Dysfunktion 131
 Endotheliale NO-Synthase 127
 Endothelial Na⁺ channel 171, 181
 Endothelin 130
 Endothelium-derived hyperpolarizing factor 130
 Endothelium-derived relaxing factor 129
 Energetisches Äquivalent 365
 Energiegewinnung 353
 Energiehaushalt 307
 Energiespeicher 353
 Energieumsatz 365
 eNOS 127
 Enterisches Nervensystem 292
 Enterohepatischer Kreislauf 295
 Entgiftung 295
 Entzündungsmediator 439
 Entzündungsmediatoren 439
 Eosinophile Granulozyten 242
 Epiglottis 288
 Epikritik 435
 Epilepsie 385, 419
 Epiphyse 426
 EPSP 36
 Ereigniskorreliertes Potential 421
 Ergometrie 360
 Erholungspulssumme 357
 Erkennungsschwelle 505, 507
 Ermüdung 352, 363, 521
 Erregungsfortleitung 370
 Elektrotone Erregungsfortleitung
 372
 Kontinuierliche Erregungsfortleitung 372

Saltatorische Erregungsfortleitung 373
 Erregungsfortleitungsgeschwindigkeit 372
 Myelinisiert 374
 Nicht-myelinisiert 373
 Erschöpfung 352, 357
 Erythropoese 239, 340
 Erythropoetin 240, 363
 Erythrozyten 239
 Erythrozytenkonzentrat 259
 Euler-Liljestrand-Mechanismus 149
 Euler-Liljestrand-Reflex 214
 Eupnoe 197
 Evozierte Potentiale 420
 Evoziertes Potential 524
 Exkretion 530
 Exokriner Pankreas 284
 Explizites Gedächtnis 513, 525
 Expiration 193
 Expirationskapazität 195
 Expiratorisches Reservevolumen 195
 Extrasystole 526
 Exzitatorisches postsynaptisches Potential 36
 Exzitotoxizität 377, 382

F

Fahraeus-Lindqvist-Effekt 116
 Fallneigung 468
 Farbsehen 489
 Farbtheorie nach Young 489
 Fassthorax 207
 Feedback inhibition 393
 Feedforward inhibition 390
 Feinmotorik 400, 403, 409
 Feldlinien 92
 Fernakkommodation 473
 Fernpunkt 474
 Ferritin 305
 Ferroportin 305
 Fettsucht 309
 FEV₁ 198
 FGF23 326
 Fibrin 249
 Fibrinogen 247, 249
 Fibrinolyse 250
 Fick 4
 Fick'sches Diffusionsgesetz 4
 Fila olfactoria 504
 Filtrationsbilanz 150
 Filtrationsdruck
 Kreislauf 150
 Niere 157
 Filtrationsfraktion 161

Filtrationsrate 530
 First pass effect 334
 Flimmern 78
 fMRT 421
 Follikel-stimulierendes Hormon 339, 343
 Folsäureresorption 305
 Forcierte Expiration 198
 Forcierte Vitalkapazität 532
 Formanten 463
 Fotografisches Gedächtnis 512
 Fovea centralis 475, 480, 483
 Fraktionelle Ausscheidung 530
 Frank-Starling-Mechanismus 83
 Fremdre reflex 391
 Frequenz 446
 Frequenzdispersion 454
 Frequenztonotopie 453
 Frontaler Assoziationscortex 402
 Frontales Augenfeld 501
 FSH 339, 343
 Funktionelle Magnetresonanztomographie 421
 Funktionelle Residualkapazität 196
 Funktionelles Synzytium 64
 Furosemid 185

G

GABA 384
 GABAA-Rezeptor 384
 GABAB-Rezeptoren 385
 Galle 296
 Blasengalle 298
 Lebergalle 297
 Primärgalle 296
 Gallenkanälchen 295
 Gallensalz 295
 Gallensäure 295
 Gallensteine 298
 Gamma-Wellen 418
 Gangataxie 413
 Ganglienzelle 483
 Ganzkörperplethysmograph 197
 Gasaustausch 210
 Gastrin 277, 299
 Gating-Phänomen 393
 Gedächtnis 512
 Arbeitsgedächtnis 512
 Deklaratives Gedächtnis 513
 Gedächtnislokalisation 513
 Kurzzeitgedächtnis 512
 Prozedurales Gedächtnis 513
 Sensorisches Gedächtnis 512
 Gedächtniszellen 267
 Gegenfarbentheorie nach Hering 489

Gegenstandsweite 473
 Gegenstromprinzip 174
 Gelbkörper 345, 346
 Gelbsucht 299
 Geräusch 447
 Gerinnungsfaktoren 248
 Geruchsdiskriminierung 505
 Geruchssinn 504
 Gesamtquerschnitt 111
 Geschlechtsreifeung 340
 Geschmacksknospe 506
 Geschmacksprofil 506
 Geschmacksqualitäten 506
 Geschmackssinn 506
 Gesichtsfeld 539
 Gesichtsfelduntersuchung 538
 Gestagen 347
 Gewebshormone 127
 Gewebspfasminogenaktivator 250
 Gewebsthromboplastin 248
 GFR 158
 GH 348
 Ghrelin 308, 427
 Giftung 295
 G_i-Protein 26
 Glatte Muskulatur 58, 119
 Glaukom 478
 Gleichgewichtsassozierte Reflexe 469
 Gleichgewichtsorgan 465
 Gleitfilamentmechanismus 46
 Gliazelle 377
 Globale Aphasie 464
 Glockenspirometer 194
 Glomeruläre Filtrationsrate 158
 Glomerulum 155
 Glomusorgan 233
 Glottis 462
 GLP-1 316
 Glucagon 318
 Glucagon-like peptide 1 316
 Glucocorticoide 333
 Glucocorticoidrezeptor 334
 Glucuronsäure 295
 Glukagon 318
 GLUT 9, 302
 GLUT1 302
 GLUT2 165, 301, 315
 GLUT3 302
 GLUT4 302, 317, 329
 GLUT5 301
 GLUT1 240
 Glutamat 376
 Glutamatrezeptor 377
 AMPA 377
 Ionotrop 377
 Metabotrop 379

NMDA-Rezeptor 378
 Glutathion 240
 Glycin 378, 384
 Glykolyse 53, 353
 Glykoprotein 247
 GnRH 339, 343
 Goldberger-Ableitungen 99
 Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung 16
 G_{olf}-Protein 505
 Golgi-Sehnenorgan 391
 Gonadotropine 339
 G-Protein
 G_i 26
 G_{olf} 505
 G_q 27
 G_s 26
 Transducin 479
 G-Protein gekoppelter Rezeptor 25
 G_q-Protein 27
 Graaf-Follikel 344
 Gradienten 2
 Granulozyten
 Basophile Granulozyten 242
 Eosinophile Granulozyten 242
 Neutrophile Granulozyten 242, 263
 Grauer Star 478
 Gravitation 465
 Growth hormone 308
 GRP 277
 Grundumsatz 366
 Grüner Star 478
 G_s-Protein 26
 Guanylatzyklase
 Cytosolische Guanylatzyklase 128
 Membranständige Guanylatzyklase 188
 Gyrus cinguli 517
 Gyrus parahippocampalis 513, 517
 Gyrus praecentralis 400

H

Haarfollikel-Rezeptor 432
 Haarsinneszelle
 Äußere Haarsinneszelle 453, 455
 Innere Haarsinneszelle 453
 Signaltransduktion 454
 Habituation 510
 Hagen-Poiseuille-Gesetz 113
 Halbseitenlähmung 435
 Halbzentrenmodell 396
 Hämatokrit 237, 362
 Hämatopoese 239
 Hamburger-Shift 221

- Hämodiafiltration 162
 Hämodialyse 162
 Hämofiltration 162
 Hämoglobin 216
 Fetal 220
 Hämolyse 241
 Hämolytische Anämie 245
 Hämophilie 256
 Hämostase
 Primäre Hämostase 246
 Sekundäre Hämostase 248
 Haptocorrin 304
 Haptoglobin 238
 Hauptzelle 176, 276
 HbA1c 320
 HCl 276
 HCN-Kanal 74, 76, 423
 Head-Zone 443
 Hebb'sche Synapse 515
 Helicobacter pylori 279
 Heliumeinwaschmethode 198
 Helladaptation 480
 Helladaption 491
 Henderson-Hasselbalch-Gleichung 224
 Henle-Schleife 173
 Henneman'sches Prinzip 53
 Henry-Gesetz 209
 Henry-Grauer-Reflex 140
 Heparin 248, 251, 254
 Hering 489
 Hering-Breuer-Reflex 234
 Hermann-Gitter 490
 Herzdruckmassage 109
 Herzfrequenz 77, 361
 Herzgeräusche 89
 Herzinfarkt 101
 Herzinsuffizienz 88, 182
 Herzminutenvolumen 86, 120, 362
 Herzmuskulatur 57, 69
 Herzstillstand 142
 Herztöne 88
 Herzzeitvolumen 86, 120, 362
 HIF-2 240
 Hinterstrangbahn 435
 Hippokampus 513, 517
 Hirninfarkt 382
 Hirnschrittmacher 408
 Hirudin 251
 His-Bündel 76
 Histamin 206, 270, 277, 299
 H-Kininogen 250
 HLA 262
 Hochdrucksystem 110
 Hoffmann-Reflex 522
 Höherentraining 363
 Homonyme Hemianopsie 539
 Homunculus
 Motorischer Homunculus 401
 Sensorischer Homunculus 435
 Hörbereich 448
 Hörfläche 448
 Horizontales Richtungshören 460
 Horizontalzelle 486
 Hormone 312
 Hormonüberschuss 313
 Hornhautverkrümmung 475
 Horopterkreis 496
 Hörrinde 459
 Hörschwelle 535
 Hufner-Zahl 216
 Human leukocyte antigen 262
 Hungerzentrum 307
 Hydrathülle 4, 8
 Hydrochlorothiazid 185
 Hydrostatische Indifferenzebene 143
 Hydrostatischer Druck 143
 Hygienetheorie 270
 Hyperakusis 451
 Hyperalgesie 438
 Hyperämie
 Aktive Hyperämie 124
 Reaktive Hyperämie 124
 hyperchrom 240
 Hyperchrome, makrozytäre Anämie 244
 Hypercomplex cell 495
 Hypercortisolismus 337
 Hyperglykämie 319
 Hyperkaliämie 67, 316
 Hyperopie 476
 Hyperparathyreoidismus 325
 Hyperplasie 55
 Hyperpnoe 197, 362
 Hyperpolarisation 22
 Hypertyreose 330
 Hypertone Lösung 173, 237, 241
 Hypertonie 141
 Hypertrophie 55
 Hyperventilation 197
 Hypervolämie 237
 hypochrom 240
 Hypochrome, mikrozytäre Anämie 244
 Hypocortisolismus 336
 Hypokaliämie 67, 316
 Hypokapnische Atembremse 234
 Hypokinesie 407
 Hypoparathyreoidismus 325
 Hypophyse 312
 Hypophysenhinterlappen 172
 Hyposmie 508
 Hypothalamisch-Hypophysäre Achse 312
 Hypothalamus 307, 312
 Hypothyreose 331
 Hypotone Lösung 173, 237, 241
 Hypoventilation 197
 Hypovolämie 237
 Hypoxie 125
 Hypoxie-induzierbarer Faktor 240
- I**
 Ia-Faser 388
 Ia-Interneuron 395
 Ib-Faser 391
 Ibuprofen 440
 Ideale Gasgleichung 531
 I_{funny} 74
 IGF 348
 II-Fasern 388
 Ikterus 299
 Immunglobulin 238
 Immunisierung 267, 272
 Immunsuppression 273, 334
 Immunsystem 263
 Angeborenes Immunsystem 263
 Erworbenes Immunsystem 265
 Impedanz 450
 Impedanzanpassung 450
 Impedanzkardiographie 525
 Impfung 272
 Implizites Gedächtnis 513, 525
 Inaktivierung 19
 Incus 450
 Indifferenzebene 143
 Indifferenztemperatur 434
 Indirekte Blutdruckmessung 138
 Indirekte Kalorimetrie 360
 Indirekte Lichtreaktion 475
 Innerer Längswiderstand 370
 Innere Uhr 426
 Inositoltriphosphat 27
 Inotropie 69
 INR 253
 Insomnie 425
 Inspiration 192
 Inspirationskapazität 195
 Inspiratorisches Reservevolumen 195
 Insulin 308, 315
 Insuline-like growth factor 348
 Insulinresistenz 319
 Insulinrezeptor 317
 Intensitätsschwelle 433
 Intentionstremor 413
 Interdigestive Phase 277, 291
 Interferon 263
 Interleukin 263

Internodium 373
 Interponierte Extrasystole 526
 Intima 110
 intrinsic factor 304
 Iodmangel 331
 Ionenkanäle 8
 Ionenkonzentrationen 2
 Ionotroper Glutamatrezeptor 377
 Ionotroper Rezeptor 25
 Irregulärer Astigmatismus 538
 Ischämie 126
 Isometrische Kontraktion 51
 Isophon-Kurve 447
 Isopotentiallinien 92
 Isotone Kontraktion 51
 Isotone Lösung 237

J

Jendrassik-Handgriff 391, 522
 Juxtaglomerulärer Apparat 179

K

K₂P-Kanäle 39
 Kalium 2
 Kaliumkanalblocker 66
 Kaliumkanäle
 ATP-sensitive Kanäle 315
 Einwärts gleichrichtende Kaliumkanäle 39
 Kv4-Kanäle 63
 Spannungsgesteuerte Kaliumkanäle 18, 22, 64
 Tandemporen-Kanäle 39
 Kaliumsparende Diuretika 186
 Kalorimetrie 360
 Kalorischer Nystagmus 469
 Kalorisches Äquivalent 360, 365
 Kältebedingte Vasodilatation 367
 Kältezittern 367
 Kaltrezeptor 433
 Kammerflimmern 78
 Kammerwasser 472
 Kapillaren 148
 Kardioversion 78
 Katarakt 320, 478
 Kehlkopf 462
 Kerkring-Falten 300
 Kernkettenfaser 388
 Kernsackfaser 388
 Ketonkörper 319
 K-Ganglienzelle 488
 Kinetose 470
 Kinozilium 466
 Kir-Kanäle 39
 K-Komplex 424

Klang 447
 Klärrate 157, 530
 Kreatinin 159
 PAH 160
 Klassische Konditionierung 510
 Kleinhirnkern 410
 Kleinwuchs 348
 Kletterfaser 410
 Klothe 326
 Knalltrauma 456, 535
 Knochenleitung 457, 535
 Koaktivierung 389
 Kohlendioxid 220, 232
 Kohlenhydratresorption 301
 Kohlenmonoxid 222
 Kohlrausch-Knick 491
 Kolloidosmotischer Druck 150, 237
 Kompensatorische Pause 526
 Komplementsystem 263
 Kondensator 13, 370
 Konditionierter Stimulus 510
 Konditionierung 510
 Konsensuelle Lichtreaktion 475
 Konsolidierung 513
 Konsonanten 463
 Kontinuierliche Erregungsfortleitung 372
 Kontinuitätsbedingung 111
 Konvergenzreaktion 475
 Konzentrationsgradient 2
 Kooperatives Verhalten 218
 Kornea 472
 Koronarfluss 105
 Koronarreserve 105
 Korotkow-Geräusche 138
 Körperkern 366
 Körperschale 366
 Körpertemperatur 366
 Korrespondierende Netzhautabschnitte 483, 497
 Krafttraining 363
 Kreatinin 159
 Kreatinphosphat 53, 353
 Kreisende Erregungen 65
 Kreislaufwiderstand 137
 Kreuzadaptation 505
 Kurzsichtigkeit 476
 Kurzzeitgedächtnis 512, 525
 Kußmaul-Atmung 235

L

Labyrinth 465
 Labyrinthausfall 469
 Lactoseunverträglichkeit 305
 Lagetypbestimmung 101
 Laktat 353, 357, 358, 363, 521

Laktose 301
 Lambert-Eaton-Myasthenische-Syndrom 35
 Laminarer Strömung 117
 Landolt-Ringe 477
 Langerhans-Insel 315
 Längswiderstand 370
 Langzeitdepression 410, 515
 Langzeitgedächtnis 512, 525
 Langzeitpotenzierung 379, 442, 514
 Laplace-Gesetz 86
 Larynx 462
 Laterale Hemmung 486, 504
 Lautstärkepegel 447
 L-DOPA 407
 Leistung 351, 360
 Leistungsdauer 356
 Leistungsfähigkeit 352
 Leistungsintensität 356
 Leptin 308, 340, 428
 Lernen 510
 Assoziatives Lernen 510
 Einsichtiges Lernen 511
 Habituation 510
 Klassische Konditionierung 510
 Nicht-assoziatives Lernen 510
 Operante Konditionierung 510
 Leukotrien 206
 Leukozyten 241
 Leydig-Zelle 339
 LH 339, 343
 Liberine 313
 Limbisches System 517
 Linse 472, 474
 Lipidresorption 304
 Lipocortin 334
 Lipoproteine 304
 Lippenbremse 207
 Locus caeruleus 426, 442
 Long-QT-Syndrom 66
 Low-Dose-Dexamethason-Hemmtest 337
 L-Tubulus 42
 Luftembolie 222
 Luftleitung 457, 535
 Lungenemphysem 207
 Lungenkapazität 196
 Lungenödem 234
 Lungenperfusion 212
 Lungenventilation 212
 Lusitropie 70
 Lymphe 151
 Lymphgefäße 151
 Lymphozyten 242
 B-Lymphozyten 242, 267
 T-Lymphozyten 242, 265

M

- Macula densa 179
 Maculaorgan 465
 Maculaorgane
 Signaltransduktion 466
 Magen 276, 289
 Magenentleerung 279, 290
 Magengeschwür 279
 Magensaft 276
 Magnozelluläre Ganglienzelle 488
 Major histocompatibility complex 262
 Makrophagen 242, 263
 Makrozyt 240
 Maligne Hyperthermie 44
 Malleus 450
 Mannitol 187
 Marcumar 254
 Markhaltige Nervenfasern 373
 Marklose Nervenfasern 372
 Markscheide 373
 Massengriff 404
 Master clock 426
 Mastzelle 270, 440
 Mastzellen 206
 Maximaler expiratorischer Fluss 204
 Maximal expiratorischer Fluss 533
 Maximalkraft 356
 Maximalkrafttest 361
 Maximaltest 360
 MCH 240
 MCHC 240
 MCV 240
 mean corpuscular hemoglobin concentration 240
 mean corpuscular hemoglobin 240
 mean corpuscular volume 240
 Mechanorezeptor 430
 Haarfollikel-Rezeptor 432
 Meißner-Körperchen 431
 Merkel-Endigungen 430
 Ruffini-Körperchen 431
 Vater-Pacini-Körperchen 432
 Media 110
 MEF 204
 MEG 422
 Megakaryozyten 242
 Megaloblastäre Anämie 244
 Mehrventilation 197, 362
 Meißner-Körperchen 431
 Meissner-Plexus 292
 Melanopsin-positive Ganglienzelle 426
 Melanopsin-positive-Ganglienzellen 481
 Melanozyten stimulierendes Hormon 336
 Melanozyten-stimulierendes Hormon 334
 Melatonin 426, 481
 Membrankapazität 370, 524
 Membranlängskonstante 371
 Membranpotential 16
 Membranproteine 8
 Membranwiderstand 370, 524
 Membranzeitkonstante 371, 523
 Menstruation 346
 Menstruationszyklus 344
 Merkel-Endigung 430
 Mesangiumzellen 156
 Mesopontine Kerne 426
 Metabolische Alkalose 226
 Metabolische Azidose 226
 Metabolitinduzierte Vasodilatation 128
 Metabotroper Glutamatrezeptor 379
 Metabotroper Rezeptor 25
 Metarhodopsin 479
 Metformin 320
 Methämoglobin 217, 240
 M-Gradient 273
 MHC 262
 MHC-I 262
 MHC-II 262, 263
 Mikroangiopathie 320
 Mikrophonpotential 456
 Mikrozirkulation 147
 Mikrozyt 240
 Milcheiweißunverträglichkeit 305
 Milchsäure 353, 357, 358, 363, 521
 Milchzuckerunverträglichkeit 305
 Milz 240, 245
 Mineralcorticoidrezeptor 334
 Mitralzelle 504
 Mittlerer arterieller Blutdruck 137
 MLCK 119
 MLCP 119
 Mobilferritin 305
 Monokuläres Sehen 496
 Monosynaptischer Reflex 390
 Monozyten 242
 Moosfaser 410
 Morbus Addison 336
 Morbus Alzheimer 516
 Morbus Basedow 330
 Morbus Cushing 337
 Morbus Duchenne 49
 Morbus Ménière 470
 Morbus Parkinson 407
 Motilin 291, 299
 Motoneuron
 α -Motoneuron 30
 γ -Motoneuron 389
 Motorcortex 400
 Primär motorischer Cortex 400
 Sekundär motorischer Cortex 402
 Motorische Aphasie 463
 Motorische Einheit 52
 Motorischer Homunculus 401
 Mukoviszidose 6, 286
 Multidrug-Resistance-associated Pump 298
 Multiple Sklerose 374
 Multiples Myelom 273
 Musculus stapedius 451
 Musculus tensor tympani 451
 Muskarinrezeptorantagonist 407
 Muskeldehnungsreflex 390
 Muskeldystrophie Duchenne 49
 Muskelenergetik 53
 Muskelermüdung 363
 Muskelfasertypen 54
 Muskelkater 364
 Muskelpumpe 145
 Muskelrelaxantien 37
 Muskelspindel 388
 Muskelzittern 367
 Myasthenia gravis 36
 Myelinisierte Nervenfasern 373
 Myoelektrischer Motorkomplex 291
 Myoglobin 220
 Myopie 476
 Myosin 45
 Myosin-leichte-Ketten-Kinase 59
 Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase 59
 Myotonia congenita 40
 Myotonie 40
- N**
 Nachtsehen 481
 Nahakkommodation 473
 Nahpunkt 474
 Nährstoffbrennwert 365
 Na⁺/K⁺/2Cl⁻-Kotransporter 185, 452
 Typ 2 173
 Na⁺/K⁺-ATPase 10
 Na⁺/K⁺-Pumpe 10
 NANC-Neurone 289
 Narkolepsie 425
 Natrium 2
 Natriumkanäle
 Spannungsabhängige Natrium-

kanäle 63
 Spannungsgesteuerte Natriumkanäle 18, 21, 438
 Natürliche Killerzellen 263
 Ncl. caudatus 405
 Nebenniereninsuffizienz 336
 Nebenschilddrüse 323
 Nebenzelle 276
 Negative Rückkopplung 313
 Nernst'sche Gleichung 15
 Nervenfasern
 Myelinisiert 373
 Nicht-myelinisiert 372
 Nervus olfactorius 504
 Nervus opticus 493
 Nettoarbeitsumsatz 360
 Neurogliavaskuläre Kopplung 421
 Neurohypophyse 172, 312
 Neuromuskuläre Endplatte 30
 Neuropathischer Schmerz 437
 Neuropeptid 440
 Neutrophile Granulozyten 242, 263
 Newton'sche Flüssigkeiten 116
 Nicht-assoziatives Lernen 510
 Nicht-deklaratives Gedächtnis 513
 Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien 37
 Nicht-myelinisierte Nervenfasern 372
 Nichtsteroidale Antirheumatika 440
 Nichtsteroidalen Antirheumatika 279
 Niederdrucksystem 110, 142
 Nierenersatzverfahren 162
 Niereninsuffizienz 161, 177
 Nierenschwelle 168
 Nierenversagen 161, 177
 Nikotinerger Acetylcholinrezeptor 25, 36
 NMDA-Rezeptor 378, 515
 NO 127
 Nogo-Protein 398
 Non-REM-Schlaf 424
 Noradrenalin 71, 121
 normochrom 240
 Normochrome, normozytäre Anämie 244
 Normoventilation 197
 Normovolämie 237
 Normozyt 240
 NO-Synthase 127
 Nozizeption 437
 Nozizeptiver Schmerz 437
 Nozizeptoren 437
 NPY/AgRP 307
 NSAR 440

NT-proBNP 189
 Nucleus arcuatus 307
 Nucleus lentiformis 405
 Nucleus ruber 409
 Nucleus subthalamicus 405
 Nucleus suprachiasmaticus 426, 481
 Nucleus tractus solitarii 283, 307
 Nucleus tuberomammillaris 426
 Nystagmus 468
 Kalorischer Nystagmus 469
 Optokinetischer Nystagmus 468
 Pathologischer Nystagmus 468
 Physiologischer Nystagmus 468

O

O₂-Defizit 356
 O₂-Schuld 357
 Oberer Olivenkomplex 460
 Objekterkennung 497
 Obstruktive Ventilationsstörung 206, 532
 Ödeme 151
 Off-Bipolarzelle 484
 Off-Ganglienzelle 484
 Off-Peripherie 486
 Off-Zentrum 486
 Ohm'sches Gesetz 113
 Okklusionstherapie 499
 Okuläre Dominanz 499
 Okulomotorik 501
 Oligodendrozyte 373
 Oligosaccharidase 301
 Olivenkomplex 409
 On-Bipolarzelle 486
 On-Ganglienzelle 484
 On-Peripherie 486
 On-Zentrum 486
 Operante Konditionierung 510
 Opioide 442
 Opsin 479
 Opsonierung 263, 269
 Optische Achse 472
 Optischer Apparat 472
 Optische Täuschungen 489
 Optokinetischer Nystagmus 468
 Optometer 539
 Orexigene 307
 Orexin 309, 427
 Orientierungssäulen 495
 Orientierungsspezifität 494
 Orthopnoe 197
 Ortskenntnis 497
 Osmolalität 6
 Osmolarität 6
 Osmose 5

Osmotische Diurese 183
 Osmotische Diuretika 187
 Osmotischer Druck 5
 Ösophagus 288
 Osteoblast 323
 Osteoklast 323
 Osteomalazie 326
 Osteoporose 326, 337, 347
 Östradiol 343
 Östrogen 343
 Östron 343
 Otholiten 466
 Otoakustische Emissionen 455
 Ovale Fenster 450
 Ovulation 344
 Oxytocin 312, 348

P

PAH 160
 Pallidum 405
 Pankreas
 Endokriner Pankreas 315
 Exokriner Pankreas 284
 Panzytopenie 245
 Papez-Neuronenkreis 517
 Papilla nervi optici 483
 para-Aminohippursäure 160
 Paracetamol 440
 Paradoxe Schlaf 424
 Paradoxe Temperaturempfindung 434
 Parakrin 312
 Parallelfaser 410
 Parasomnie 425
 Parathormon 323
 Parkinson-Demenz 407
 Partialdruck 209, 531
 Partielle Thromboplastinzeit 253
 Parvozelluläre Ganglienzelle 488
 Passiver Transport 8
 Patellarsehnenreflex 390
 Pathologischer Nystagmus 468
 Peak expiratory flow 204, 533
 Pendelbewegungen 288
 Pendrin 327
 Pepsin(ogen) 276
 Perfusionsstörung 213, 214
 Periaquäduktale Grau 442
 Periglomeruläre Zellen 504
 Perilymphe 452, 465
 Perimetrie 538
 Periodenblutung 346
 Periodendauer 446
 Periodische Paralyse 40
 Periphere Sensibilisierung 439
 Peristaltik 288

- Propulsive Massenbewegung 292
 Propulsive Peristaltik 289, 292
 Sekundäre Peristaltik 289
 Peritonealdialyse 162
 Permanent threshold shift 456
 Perniziöse Anämie 244
 Peropsin 480
 PET 421
 Petechien 242, 256
 Pfortader 295
 Phagozytose 263
 Phantomschmerz 443
 Phonation 462
 Phonem 463
 Phosphat 322
 Phosphatpuffer 224
 Phosphodiesterase 479
 Phospholamban 58, 70
 Phospholipase A2 334
 Phospholipase C 27
 Photopisches Sehen 480
 Photorezeptor 479
 Phototransduktion 479
 pH-Wert 224
 Physiologischer Astigmatismus 538
 Physiologischer Nystagmus 468
 Pigmentepithelschicht 491
 Placebo-Effekt 443
 Placenta 346
 Plasma 237
 Plasmaelektrophorese 237
 Plasmaosmolarität 173
 Plasmaproteinelektrophorese 237
 Plasmathrombinzeit 253
 Plasmatische Hämostase 248
 Plasmazellen 267
 Plasmin 250
 Plasmozytom 273
 Plateauphase 63
 Pleurahöhle 192
 Pleuraspalt 192
 Plexus myentericus 289, 292
 Plexus submucosus 292
 Pneumotachograph 195, 532
 Pneumothorax 201
 Pneumozyt 191
 Podozyten 155
 Polkissen 179
 POMC/Cart 307
 Pontocerebellum 409
 Populationsvektor 403
 Positronenemissionstomografie 421
 Posterior-parietaler Cortex 402, 501
 Postkapilläre Venolen 148
 Potentialdifferenz 13
 Präproinsulin 315
 Präsynaptische Hemmung 394
 Präsynaptischer Autorezeptor 379, 385
 Präzisionsgriff 404
 Pregnenolons 341
 Presbyakusis 447, 456, 535
 Presbyopie 475, 477
 Pressorezeptoren 139
 Prestin 455
 Primär afferente Depolarisation 394
 Primär aktiver Transport 11
 Primäre Hämostase 246
 Primäre Hörrinde 459
 Primäre Sinneszelle 429, 504
 Primärharn 158, 164
 Primär motorischer Cortex 400
 Primär somatosensorischer Cortex 402
 Primär visueller Kortex 493, 494
 Progesteron 343, 345, 346
 Proinsulin 315
 Projizierter Schmerz 443
 Prokallikrein 250
 Prolaktin 348
 Prolaktins 346
 Proopiomelanocortin 334
 Proportional-Differentialfühler 429
 Proportionalfühler 429
 Propriozeption 433
 Propulsive Peristaltik 289, 292
 Prosodie 463
 Prosopagnosie 498
 Prostacyclin 248
 Prostaglandine 335
 Prostaglandin E2 277, 440
 Prostaglandin I2 248
 Prostazyklin 130
 Protamin 251
 Protein 226
 Protein C 251, 254
 Proteinkinase A 26
 Proteinkinase C 27
 Proteinkinase G 128
 Proteinresorption 303
 Protein S 251, 254
 Prothopatik 435
 Prothrombinasekomplex 249
 Protonen-Peptide-Symporter 303
 Protonenpumpenhemmer 279
 Prourokinase 251
 Proximaler Tubulus 164
 Prozedurales Gedächtnis 513, 525
 Pseudopubertas praecox 341
 Psychosomatischer Schmerz 437
 PTT 253
 Pubertät 340
 Puffer 224
 Pulswelle 133, 529
 Pulswellengeschwindigkeit 135, 529
 Pumpen 10
 Pupillenreflex 475
 Purkinje-Fasern 76
 Purkinje-Zelle 410
 Putamen 405
 PWC170 361
 P-Welle 94
 Pylorus 290
 Pyramidenbahn 400, 403
- ## Q
- QRS-Komplex 95
 Querbrückenzyklus 47
 Querdisparation 496
 Querschnittsläsion 397
 Quick-Wert 253
 Q-Zacke 95
- ## R
- RAAS 179
 Racemase 378
 Rachitis 326
 Radiatio optica 493
 random walk 3
 Ranvier-Schnürringe 373
 Raphe-Kerne 426, 442
 Räumliches Sehen 496
 Räumliche Summation 381
 Raumschwelle 433
 Reaktive Hyperämie 124
 Reflex 390, 521
 Disynaptischer Reflex 392
 Monosynaptischer Reflex 390
 Reflexbahnung 391
 Reflexe 388
 Reflexion 134
 Reflexzentrum 388
 Refraktärzeit 23, 524
 Herz 65
 Refraktionsanomalie 475
 Regulärer Astigmatismus 538
 Reiseübelkeit 470
 Rektaltemperatur 367
 Relative Einsekundenkapazität 198
 Relay-Neurone 419, 423
 Release Ready Pool 31
 REM-Schlaf 424
 Renaler Plasmafluss 159

- Renin 141, 179
 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 141, 179
 Renshaw-Hemmung 393
 Repolarisation 22, 64
 Reservoirgefäß 133
 Residualvolumen 196
 Respiratorische Alkalose 227
 Respiratorische Azidose 227
 Respiratorischer Quotient 354, 360, 365
 Respiratorisches System 191
 Respiratory burst 263
 Restriktive Ventilationsstörung 201, 532
 Retikulospinales System 403
 Retikulozyten 240
 Retina 473, 483
 Retinal 479
 Retinitis pigmentosa 491
 Retinotopie 493
 Retrograde Amnesie 516
 Reynolds-Zahl 118
 Rezeptives Feld 429
 Auge 484, 494
 Rezeptorpotential 429
 Rheobase 523
 Rhesusfaktor 258
 Rhesus-System 258
 Rho 59, 124
 Rhodopsin 479
 Rhodopsinkinase 480
 Ribbon-Synapse 454, 479
 Richtungshören 460
 Richtungsspezifität 494, 495
 Riechepithel 504
 Riesenwuchs 348
 Rigor 407
 Rinne-Test 537
 Riva-Rocci 138
 Romberg-Stehversuch 469
 Rotation 465
 Rote Blutkörperchen 239
 Roter Thrombus 248
 Rouleaux-Formation 117
 RPF 159
 Rubrospinales System 403
 Ruffini-Körperchen 431
 Ruhedehnungskurve
 Herzmuskel 80
 Skelettmuskel 47
 Ruhedurchblutung 120
 Ruhepotential 16, 17
 Ruhetonus 121
 Ruheumsatz 360
 Ryanodin-Rezeptor 43, 57, 69, 119
 R-Zacke 95
- S**
 Sakkade 468, 501
 Saltatorische Erregungsfortleitung 373
 Salzsäure 276
 Sammelrohr 170
 Sarkomer 45
 Sarkoplasmatisches Reticulum 42
 Satttheit 308
 Sattheitszentrum 307
 Sauerstoffbindungskurve
 Hämoglobin 218
 Myoglobin 220
 Sauerstoffdefizit 356
 Sauerstoffkapazität 354
 Sauerstoffschuld 357
 Scala media 451
 Scala tympani 451
 Scala vestibuli 451
 Schall 446
 Schalldruck 446
 Schalldruckpegel 446, 534
 Schallempfindungsstörung 535
 Schalleitungsstörung 535
 Schallwelle 446
 Schaltzelle 176
 Schaumzellen 131
 Scheinbare Viskosität 116
 Scheiner'sche Schiene 539
 Scherrate 115, 117
 Schichtenmodell 116
 Schielen 499
 Schilddrüsenhormone 327
 Schilddrüsenüberfunktion 330
 Schilddrüsenunterfunktion 331
 Schlaf
 Neurotransmitter 427
 Schlafstadien 423
 Schlafapnoe 235
 Schlafspindel 425
 Schlafwandeln 425
 Schlafzentrum 427
 Schlaganfall 382
 Schlagvolumen 81
 Schleifendiuretika 185
 Schluckakt 288
 Schluckapnoe 288
 Schmerz
 Axonreflex 440
 Periphere Sensibilisierung 439
 Phantomschmerz 443
 Projizierter Schmerz 443
 Signaltransduktion 437
 Übertragener Schmerz 443
 Viszeraler Schmerz 443
 Schmerzbahn 442
 Schmerzdefinition 437
 Schmerzgedächtnis 442
 Schnappatmung 235
 Schock 529
 Schubspannung 115, 127
 Schwangerschaft 346
 Schwangerschaftstest 347
 Schwann-Zelle 373
 Schwarz-Barrter-Syndrom 178
 Schwellenpotential 19
 Schwitzen 362
 Segmentationen 288
 Sehbahn 493
 Seitenstrangbahn 435
 Sekretin 279, 285, 290, 298, 299
 Sekundär aktiver Transport 11
 Sekundäre Hämostase 248
 Sekundäre Sinneszelle 429
 Sekundär motorischer Cortex 402
 Selektivfilter 8
 Sensorische Aphasie 464
 Sensorisches Gedächtnis 512, 525
 SERCA 42, 69, 120
 Sertoli-Zelle 339
 Serum 237
 Severe Combined Immunodeficiency 272
 Sexualhormone
 Androgene 339
 Östrogen 343
 Testosteron 339
 SGLT 165, 300, 301
 SIADH 178
 Sichelzellanämie 245
 Simple cell 495
 Simultankontrast 490
 Sinneszelle 429
 Sinusknoten 74
 Sinusoide 295
 Skotom 539
 Skotopisches Sehen 481
 slow waves 290
 slow-wave-sleep 424
 SNAP-25 32, 376
 SNARE-Komplex 32, 376
 solvent drag 168
 Somatische Hypermutation 267
 Somatische Rekombination 268
 Somatischer Schmerz 437
 Somatoliberein 348
 Somatosensorischer Cortex 402
 Somatostatin 277, 348
 Somatotropin 348
 Spannungsgesteuerte Ionenkanäle 18
 Spannungsgesteuerte Kaliumkanäle 18

- Spannungsgesteuerte Natriumkanäle 18
- Spannungspneumothorax 201
- Speicheldrüsen 281
- Spektrin 240
- Sphärische Aberration 475
- Sphärozyt 173, 241
- Spiegelneuron 402
- Spike-and-Wave 419
- Spike-Timing Dependent Plasticity 380
- Spinaler Schock 397
- Spindelpause 389
- Spinocerebellum 409
- Spirometer 194
- Spironolacton 186
- Sprachmelodie 463
- Sprachmotorik 463
- Sprachstörung 463
- Sprachverständnis 463
- Sprechstörung 463
- Stäbchen 479, 480
- Stammfettsucht 337
- Standataxie 413
- Stapes 450
- Starling-Gleichung 150
- Statine 313
- Statische Arbeit 356
- Statischer Blutdruck 142
- Statischer Reflex 469
- Statokinetischer Reflex 469
- Status epilepticus 385
- Stechapfelform 173, 241
- Stereovilli 453, 465
- Stereozilium 453, 465
- Sterkobilin 299
- Steroidale Antirheumatika 440
- Steroidhormon
- Aldosteron 181
 - Calcitriol 322
 - Glucocorticoide 333
 - Östrogen 343
 - Progesteron 343
 - Testosteron 339
- ST-Hebung 101
- Stickstoffmonoxid 127
- Stiernacken 337
- Stimmbänder 462
- Stimmritze 462
- STPD 532
- Strabismus 499
- Stress 442
- Stresshormon 334
- Striatum 405
- Stria vascularis 452, 455
- Strompuls 135
- Stromstärke 111
- Strömungsgeschwindigkeit 136
- Strömungswiderstand 137
- Stromwelle 133
- Struma 330
- Sublingualtemperatur 367
- Submaximaltest 360
- Substantia nigra 405
- Substanz P 206, 440, 442
- Succinylcholin 37
- Sukzessivkontrast 489
- Sulfonylharnstoff 320
- Supraventrikuläre Extrasystole 527
- Surfactant 191
- Symporter 9
- Synapse 30, 376
- Chemische Synapse 30
 - Elektrische Synapse 30
- Synaptische Plastizität 514
- Synaptische Potenzierung 442
- Synaptische Trias 376, 421
- Synaptobrevin 32, 376
- Synaptotagmin 32, 376
- Syntaxin 32, 376
- S-Zacke 96
- ## T
- Tachypnoe 197
- Tagessehen 480
- Tandemporen-Kanäle 39
- Tawara-Schenkel 76
- TBP 327
- Tektorialmembran 453
- Temperaturfühler 367
- Temperaturmessung 367
- Temporary threshold shift 456
- Tenasekomplex 248
- Terminale Strombahn 147
- Terminale Zisternen 42
- Tertiär aktiver Transport 11, 303
- Testosteron 339
- Tetanus 52, 524
- Thalamocorticale Afferenz 416
- Thalassämie 245
- Thekazelle 339
- Thermogenese 329
- Thermogenin 329, 367
- Thermoregulation 363
- Thermorezeptoren 433
- Theta-Wellen 418
- Thiaziddiuretika 185
- Thiazolidindion 320
- Threshold shift 456
- Thrombin 248, 249
- Thrombinzeit 253
- Thrombomodulin 251
- Thromboplastinzeit 253
- Thrombopoetin 242
- Thrombose 145
- Thrombospondin 247
- Thromboxan A2 124, 247, 254
- Thrombozyten 242
- Thrombozytenaktivierung 247
- Thrombozytopenie 242, 256
- Thrombus
- Roter Thrombus 248
 - Weißer Thrombus 247
- Thymus 265
- Thyreoglobulin 327
- Thyreoliberin 328
- Thyreotropin 328
- Thyroxin 327
- Thyroxin-bindendes Protein 327
- Tiefe Hirnstimulation 408
- Tiefenwahrnehmung 496
- Tiefschlaf 424
- Tiffeneau-Test 198
- Tip links 453, 465
- Tissue factor 248
- Tissue factor pathway inhibitor 251
- Tissue plasminogen activator 250
- Titin 45
- T-Lymphozyten 242, 265
- T-Helferzellen 266
 - T-Killerzellen 266
- TMS 422
- Toll-like-Rezeptor 263
- Ton 447
- Tonaudiogramm 457, 534
- Tonometrie 530
- Tonotopie 460
- Torsionsbewegung 501
- Totalkapazität 196, 532
- Total peripherer Widerstand 137, 362, 528
- Totenstarre 47
- Totraumvolumen 195
- tPA 250
- Tractus corticonuclearis 400
- Tractus corticospinalis 400, 403
- Tractus olfactorius 504
- Tractus opticus 493
- Training 363
- Ausdauertraining 363
 - Höhentraining 363
 - Krafttraining 363
- Transcobalamin 238
- Transcortin 334
- Transducin 479
- Transduktion 429
- Transferrin 238, 305
- Transformation 429
- Transkortin 238

Transkranielle Magnetstimulation 422
 Translation 465
 Transporter 8
 Transportproteine 8
 Tremor 407
 TRH 328
 Tricepssehnenreflex 390
 Triebkraft 2, 13, 16
 Chemische Triebkraft 13
 Elektrische Triebkraft 13
 Trommelfell 450
 Trophoblasten 346
 Tropomyosin 47
 Troponin 47
 TRPM5-Kanal 507
 TRPM8-Kanal 437
 TRPV-Kanal 437
 Trypsin(ogen) 284
 TSH 328
 T-Tubulus 42
 Tubuläre Transportrate 530
 Tunica adventitia 110
 Tunica intima 110
 Tunica media 110
 Tuning-Kurve
 Haarsinneszelle 459
 Thermozeption 434
 Vater-Pacini-Körperchen 432
 Turbulente Strömung 117
 T-Welle 97
 Tyrosinkinase-assoziiertes Rezeptor 309, 317

U

Übertragener Schmerz 443
 Ulcus ventriculi 279
 Umami 507
 Umblickfeld 539
 Uncoupling protein 329
 Uncoupling Protein 367
 Uniporter 9
 Unkonditionierter Stimulus 510
 Unterer Olivenkomplex 409
 Unterschiedsschwelle 433
 Unterstützungszuckung 52
 uPA 251
 Urease 279
 Urobilin 299
 Urotensin 130

V

V1-Vorläuferzellen 396
 Valsalva-Manöver 528

Vasa recta 154, 174
 Vasodilatation 120
 Blutflussinduzierte Vasodilatation 128
 Kältebedingte Vasodilatation 367
 Metabolitinduzierte Vasodilatation 128
 Vasokonstriktion 120
 Vasopressin 171, 172, 312
 Vater-Pacini-Körperchen 432
 Vektor-EKG 101
 Vena portae 295
 Venendruck 142
 Venenpuls 143
 Venenthrombose 145
 Venolen 148
 Ventilation 212
 Ventilations-Perfusions-Quotient 213
 Ventilationsstörung 214
 Ventrikuläre Extrasystole 526
 Ventrolaterales präoptisches Areal 427, 428
 Vergenzbewegung 501
 Vergessen 515
 Verhütung 347
 Vertikales Richtungshören 460
 Vestibularapparat 465
 Vestibulocerebellum 409
 Vestibulookulärer Reflex 469
 VEGF 130
 Vibrationswahrnehmung 432
 VIP 289, 293, 299
 Virchow-Trias 145
 Visköse Widerstände 203
 Viskosität 115
 Scheinbare Viskosität 116
 Schichtenmodell 115
 Visueller Cortex 493, 499
 Visuell evoziertes Potential 420
 Visus 477
 Viszeraler Schmerz 437, 443
 Vitalkapazität 196, 532
 Vitamin B12 304
 Vitamin B12-Mangel 244
 Vitamin D 322
 Vitamin-D-Mangel 325
 Vitamin-D-Überschuss 326
 Vitamin K 251
 Vitamin-K-Antagonisten 254
 Vitaminresorption 304
 Vitiligo 273
 VLPO 427
 Vollmondgesicht 337
 Volumentransmission 407
 Von-Willebrand-Faktor 247
 von-Willebrand-Syndrom 256

Vordehnung 47
 Herz 82
 Vorderstrangbahn 435
 Vorhofflimmern 78
 Vorwärtshemmung 390
 vWF 247
 vWF-Syndrom 256

W

Wachstumshormon 308, 348
 Wachzentrum 426
 Wahrnehmungsschwelle 505, 507
 Wanderwelle 453
 Wandschubspannung 116
 Wandspannung 87
 Warmrezeptor 433
 Wasserdampfdruck 531
 Wasserdiurese 183
 Weber-Test 535
 Weiße Blutkörperchen 241
 Weißer Thrombus 247
 Weitsichtigkeit 476
 Wellenlänge 446
 Wellenwiderstand 134
 Wernicke-Aphasie 464
 Wernicke-Areal 463
 Wernicke-Gang 404
 Widerstandsgefäße 120
 Windkessel-effekt 133
 Wirkungsgrad 54, 351, 360
 Wundernetz 155, 313

X

Xenobiotikametabolismus 295

Y

Young 489

Z

Zapfen 479, 480
 Farbsehen 489
 Zeigeataxie 413
 Zeitliche Summation 381
 Zelluläre Hämostase 246
 Zentraler Venendruck 142
 Zentralskotom 539
 Zerstreuungslinse 476
 Zirkadianer Rhythmus 481
 Zonulafaser 474
 Zwei-Schalen-Versuch 434
 Zystische Fibrose 6, 286
 Zytosolische Guanylatzyklase 128

